

UNDÉCIMA EDICIÓN

ADAMS Y VICTOR

# Principios de Neurología



ALLAN H. ROPPER • MARTIN A. SAMUELS  
JOSHUA P. KLEIN • SASHANK PRASAD

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 1: Estudio del paciente con enfermedad neurológica

### INTRODUCCIÓN

La neurología es la práctica y estudio de enfermedades del sistema nervioso. Se encuentra entre las especialidades médicas más complejas y exigentes, y es quizá la más gratificante; abarca todos los aspectos de la conducta de los seres humanos, cognición, memoria, movimiento, dolor, experiencia sensitiva y las funciones homeostáticas del cuerpo que están bajo el control nervioso. Entre los aspectos estimulantes de la neurología están la manera en que las enfermedades alteran las funciones de la mente, pero el campo también incluye las enfermedades de los nervios, músculos, médula espinal y hemisferios cerebrales.

El neurólogo tiene una función especial, ya que aplica grandes habilidades sintéticas y analíticas para explicar los síntomas y hallazgos neurológicos. La neurología es característica porque permite un tipo de interpretación detallada de los signos y síntomas que, como resultado de la estructura fija del sistema nervioso, proporciona una certeza en el diagnóstico que no es posible en otros campos. Este es el método de *localización* que es casi exclusivo de la neurología.

Parte del entusiasmo de la neurología moderna deriva de la incorporación de los avances en las imágenes y en las neurociencias, incluidas la neurogenética, neuroquímica, neuroepidemiología y neuropatología, que ahora ofrecen información amplia sobre la naturaleza fundamental de la enfermedad. Las estrechas conexiones entre la neurología y los campos de la medicina interna, la psiquiatría, neuropatología, medicina del desarrollo y pediatría, cuidados intensivos, rehabilitación neurológica y neurocirugía amplían el alcance de la neurología clínica. Como ha ocurrido en otras ramas de la medicina, la mejor comprensión de la enfermedad y las opciones terapéuticas ha conducido al surgimiento de muchas subespecialidades de la neurología ([cuadro 1-1](#)).



Cuadro 1-1

**SUBESPECIALIDADES NEUROLÓGICAS**

SUBESPECIALIDAD	CAPÍTULO
Accidente cerebrovascular	33
Cuidados intensivos neurológicos	29, 33, 34
Neurología cognitiva conductual y neuropsiquiatría	19, 20, 21 y 22
Epilepsia	15
Neurología oncológica	30
Neurooftalmología	12, 13
Neuromuscular	43, 44, 45 y 46
Trastornos del movimiento	4, 6, 38
Cefalea	9
Esclerosis múltiple y neuroinmunología	35
Neurología autonómica	25
Neuroimágenes	2
Neurología intrahospitalaria	15, 19, 20, 30, 31, 32, 33, 34 y 35
Neurología intervencionista	33
Otoneurología y neurología vestibular	14
Neurología pediátrica y del desarrollo	36, 37
Infecciones neurológicas	31, 32
Sueño	18
Dolor	7, 8, 9 y 10
Neuroendocrinología	26

Por supuesto que los síntomas neurológicos no se presentan de inmediato como referibles a una parte del sistema nervioso, por lo que el neurólogo debe tener conocimiento sobre todos los aspectos de la función y enfermedad de dicho sistema. Los autores creen que se logra una aplicación exitosa del conocimiento médico con la observancia de los principios del método clínico, que se ha conservado más en la neurología que en otros campos de la medicina. Aun el neurólogo experto que afronta un problema clínico complejo depende de este enfoque básico.

## EL MÉTODO CLÍNICO

En la mayor parte de los casos, consiste en una serie de pasos ordenados:

1. Los síntomas y los signos pueden ser definidos con mayor confiabilidad gracias a la anamnesis y la exploración física.
2. Los síntomas y signos físicos considerados relevantes para el problema se interpretan en términos de fisiología y anatomía, es decir, se identifican las alteraciones de la función y las estructuras anatómicas afectadas.
3. Tales análisis permiten al médico localizar el cuadro patológico, es decir, nombrar la parte o partes del sistema nerviosos afectadas, lo que establece el diagnóstico *anatómico o topográfico* que permite a menudo la identificación del conjunto característico de síntomas y signos que constituyen un síndrome.
4. A partir del diagnóstico anatómico y otros datos médicos específicos, en particular la forma de inicio y la evolución de la enfermedad, el compromiso de aparatos y sistemas no neurológicos, los antecedentes médicos personales y familiares relevantes, y los hallazgos en imágenes y pruebas de laboratorio, se deduce el *diagnóstico etiológico* y su *patogenia*.
5. Por último, el médico debe valorar el grado de discapacidad y decidir si es temporal o permanente (*diagnóstico funcional*), lo que es importante para el tratamiento de la enfermedad y juzgar la posibilidad de recuperar la función (pronóstico).

Las probables causas de una enfermedad neurológica se juzgan en el contexto de las características personales y demográficas de un paciente, incluidos su edad, sexo, raza, grupo étnico y circunstancias geográficas. El conocimiento de la incidencia y prevalencia de la incidencia y prevalencia de enfermedades entre las poblaciones definidas por estos factores (tasas basales) es un componente valioso del proceso diagnóstico. Éstos cambian con el tiempo; por ejemplo, durante las epidemias, y pueden diferir incluso en vecindarios o regiones de un mismo país.

En décadas recientes, algunos de estos pasos se han eclipsado por métodos imagenológicos que precisan la localización de una lesión y que permiten a menudo deducir la causa de la enfermedad. Ya no se necesitan en el trabajo clínico diario muchos de los segmentos complejos de la exploración que tenían como finalidad la localización de las lesiones. A pesar de esto, la apreciación insuficiente de los datos de la anamnesis y los datos de la exploración y la dependencia excesiva en técnicas imagenológicas resultante culmina en errores diagnósticos y otras consecuencias nocivas. Por lo común, la estrategia clínica es más eficiente y económica, que los rastreos imagenológicos. Las imágenes en que abundan hallazgos espurios o inconexos pueden obligar a que se practiquen más estudios innecesarios y se despierte preocupación inútil en el paciente.

Todos los pasos anteriores se emprenden para lograr un tratamiento eficaz, lo cual cada vez resulta más posible en neurología. Como se destaca repetidamente en los siguientes capítulos, siempre existe una recompensa en el proceso diagnóstico al identificar enfermedades tratables. Incluso si no se cuenta con un tratamiento específico, el diagnóstico exacto por sí mismo puede actuar como un elemento terapéutico, porque la incertidumbre de la causa de la enfermedad del sistema nervioso puede resultarle al paciente más perjudicial que la propia enfermedad.

Desde luego, la solución a un problema clínico no siempre necesita plantearse de esta manera. El método clínico ofrece muchas más posibilidades en cuanto al orden y la manera en la que se reúne e interpreta la información. De hecho, en algunos casos no es necesario en lo absoluto sujetarse a una sucesión formal de etapas. Por ejemplo, en relación al diagnóstico sindrómico, el cuadro clínico de la enfermedad de Parkinson suele ser tan característico que es posible captar la naturaleza misma de la enfermedad. En otros casos no es necesario llevar el análisis clínico más allá de la fase del diagnóstico anatómico, el cual por sí mismo puede denotar prácticamente la causa del padecimiento. Por ejemplo, al surgir en forma aguda un cuadro que incluye vértigo, ataxia cerebelosa, síndrome de Horner unitaleral, parálisis de una cuerda vocal y analgesia de la cara, cabe plantear como causa la oclusión de la arteria vertebral, porque las estructuras afectadas están en la porción lateral del bulbo, dentro del territorio de dicha arteria.

Por lo tanto, el diagnóstico anatómico identifica y limita las posibilidades etiológicas de la enfermedad. Algunos signos son casi específicos por sí mismos. A pesar de lo señalado, el clínico debe tener cautela para calificar de patognomónico a un solo signo, ya que en esta situación siempre hay excepciones.

Para confirmar la causa del síndrome clínico (diagnóstico etiológico) se necesitan conocimientos de un orden totalmente diferente. En este punto el médico debe conocer a fondo los detalles clínicos que incluyan la rapidez de inicio, la evolución, características de los datos de laboratorio y de técnicas de imágenes y la evolución natural de muy diversas enfermedades. Ante una constelación de manifestaciones clínicas que no son susceptibles por sí mismas de un análisis sencillo seriado, el médico recurre a la división clásica general de las enfermedades en cada una de las ramas

de la medicina, como se resume en el [cuadro 1-2](#).

Cuadro 1-2

**CATEGORÍAS PRINCIPALES DE LA ENFERMEDAD NEUROLÓGICA**

Genética-congénita  
Traumática  
Degenerativa  
Vascular  
Tóxica  
Metabólica  
Hereditaria  
Adquirida  
Neoplásica  
Inflamatoria: inmunitaria  
Psicógena  
Yatrógena

Sin considerar el proceso intelectual utilizado para resolver un problema clínico en particular, las etapas básicas del diagnóstico siempre comprenden desentrañar de manera precisa los síntomas y signos, y su interpretación correcta en relación a los trastornos de la función del sistema nervioso. Cuando hay incertidumbre o desacuerdo respecto al diagnóstico, muy a menudo se encontrará más tarde que los síntomas del trastorno funcional se interpretaron de manera incorrecta en la primera ocasión. Quizá se requieran exploraciones repetidas para identificar los datos clínicos fundamentales más allá de toda duda. De aquí el aforismo de que la segunda exploración es la prueba diagnóstica de mayor utilidad ante un caso neurológico difícil.

Resulta ventajoso enfocar el análisis clínico en los síntomas y signos principales, y evitar la distracción por signos menores y datos clínicos inciertos. Por supuesto, como se mencionó, si el signo principal se malinterpretó, si un temblor se consideró como ataxia o fatiga por debilidad, el método clínico se desvía desde el principio.

Los médicos expertos en diagnóstico hacen estimaciones cada vez más exactas sobre el diagnóstico probable, utilizan piezas de los antecedentes y los hallazgos de la exploración para afirmar o descartar enfermedades específicas. Quizá no sea sorprendente que el método de estimaciones sucesivas funcione bien; la evidencia de la neurociencia revela que éste es el mecanismo que el sistema nervioso emplea para procesar información. Conforme las lecciones de psicología cognitiva se han aplicado al diagnóstico médico, se han identificado varios “atajos” cognitivos (heurística) como necesarios para el proceso diagnóstico y como limitaciones para el médico incauto (véase [Tversky y Kahneman](#)). La consciencia de esta heurística ofrece la oportunidad de incorporar estrategias correctivas.

Se revisa esta heurística y sus limitaciones en forma abierta con los colegas y médicos residentes para hacerlos parte del razonamiento clínico. Los investigadores como [Redelmeier](#) identificaron las siguientes categorías de errores cognitivos que son frecuentes para llegar a un diagnóstico:

1. El efecto de enmarcado refleja el peso excesivo que se otorga a los datos iniciales específicos en la presentación del problema.
2. Heurística de anclaje, en la que una impresión inicial no puede ajustarse más tarde para incorporar nuevos datos.
3. Heurística de disponibilidad, en la que la experiencia con casos recientes tiene un efecto excesivo en el diagnóstico del caso en cuestión.
4. La heurística representativa se refiere a la falta de apreciación de la frecuencia de la enfermedad en la población relevante, una nueva declaración del teorema de Bates.
5. Obediencia ciega, en la que se da una deferencia excesiva a la autoridad o los resultados de una prueba de laboratorio.

Los autores, junto con su colega [Vickery](#), revisaron los efectos de estas heurísticas en el diagnóstico neurológico. Cualquiera de estos atajos genera

una tendencia a llegar a un cierre temprano en el diagnóstico. Esto es resultado a menudo de una fijación prematura en algún elemento de la anamnesis o la exploración, lo que cierra la mente a las consideraciones diagnósticas alternativas. La primera formulación diagnóstica debe considerarse sólo como una hipótesis que debe probarse, sujeta a modificación cuando se confirman nuevos elementos de información.

Cuando faltan varias de las características principales de una enfermedad en su forma típica, siempre debe tenerse en cuenta un diagnóstico alternativo. Sin embargo, en general es más probable encontrar manifestaciones raras de enfermedades frecuentes que manifestaciones típicas de enfermedades raras (otra paráfrasis del teorema de Bayes). Cuando la enfermedad se encuentre en una etapa de transición, el tiempo permitirá que surja el cuadro completo y el diagnóstico se aclare.

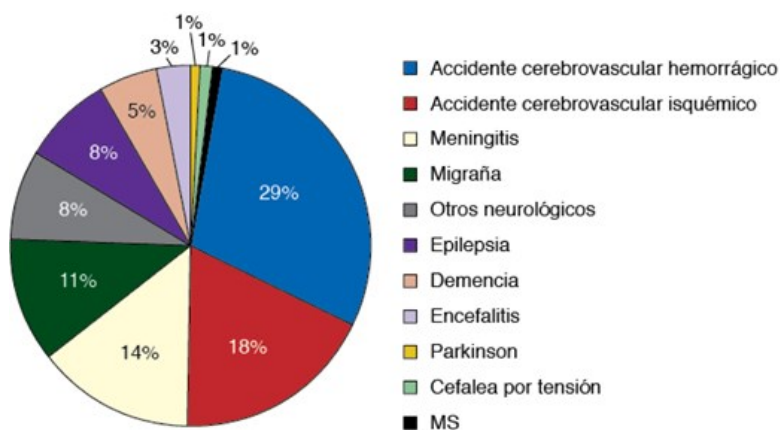
Como señaló Chimowitz, los estudiantes tienden a errar al no reconocer una enfermedad que no han visto y los médicos experimentados pueden fallar al no considerar una variante rara de una enfermedad frecuente. No hay duda de que algunos médicos son más adeptos que otros a resolver problemas clínicos difíciles. Su talento no es intuitivo, como a veces se supone, sino atribuible a la atención estrecha que se puso en los detalles en su experiencia con muchas enfermedades y en haberlas catalogado para referencia futura. El caso inusual se registra en la memoria y puede recordarse cuando se encuentra otro semejante. Para alcanzar un desempeño experto en todas las áreas, cognitiva, musical y atlética, se requiere un periodo prolongado de atención enfocada en el tema y experiencia personal.

## PREVALENCIA E INCIDENCIA DE ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Para ofrecer al médico la perspectiva más amplia sobre la frecuencia relativa de las enfermedades neurológicas, en la [figura 1-1](#) se presenta un resumen de las estimaciones de su efecto relativo en el mundo, obtenidas del [Global Burden of Disease Study](#), comisionado por la Organización Mundial de la Salud y el Banco Mundial, y publicadas en Lancet y actualizadas en 2010. El análisis principal fue de los años de vida ajustados para la discapacidad (DALY, *disability-adjusted life years*), que representan los años de vida perdidos por la muerte prematura sumados a los años de vividos con discapacidad. La enfermedad neurológica representa el 8.6% de los DALY mundiales totales (incluidas infecciones como meningitis y encefalitis, y enfermedades no transmisibles como accidente cerebrovascular, epilepsia, demencia y cefalea, pero sin considerar la lesión cerebral traumática). En resumen, el accidente cerebrovascular hemorrágico e isquémico, junto con la meningitis, representan casi dos tercios de la carga mundial total que representan los trastornos neurológicos. En términos relativos, los trastornos como la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple fueron contribuyentes menores a la carga global total de enfermedad. Por supuesto, estas estadísticas difieren mucho entre las regiones del mundo en vías de desarrollo y las desarrolladas. Además, muchos trastornos neurológicos encontrados en la práctica diaria no se consideran en estas encuestas; tales frecuencias de enfermedad en todo el mundo se confirmaron por varios métodos y deben considerarse como aproximaciones.

Figura 1-1.

Contribución de los trastornos neurológicos a la carga mundial de enfermedad neurológica. El análisis es de la Organización Mundial de la Salud (OMS) e incluye enfermedades transmisibles y no transmisibles, pero no incluye lesión cerebral traumática ni enfermedad espinal. (Modificada a partir de [Chin y Vora](#).)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

[Donaghy et al.](#) proporcionaron una lista más detallada, aunque más amplia, de la incidencia de dicho tipo de enfermedades que probablemente deba

consultar el médico general en el Reino Unido (Gran Bretaña). Destacan como el cuadro más frecuente en ese país el accidente cerebrovascular. Estudios mejor orientados, como el de [Hirtz et al.](#), han generado tasas similares de prevalencia, y las tres enfermedades neurológicas más comunes en la población general han sido migraña (jaqueca), epilepsia y esclerosis múltiple (121, 7.1 y 0.9 por 1 000 personas al año, respectivamente); la frecuencia de accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico y lesión espinal es de 183, 101 y 4.5 casos por 100 000 sujetos al año, y las cifras de enfermedades de Alzheimer y Parkinson y de esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*) entre ancianos son de 67, 9.5 y 1.6 por 100 000 personas al año, respectivamente. Los datos que se mencionan resultan útiles para orientar los recursos de la sociedad y para auxiliar al médico a realizar el diagnóstico preciso, ya que cuando las circunstancias hagan invocar el trillado dicho “los cuadros comunes aparecen comúnmente” habrá que considerarlos *a priori* como los diagnósticos más probables ([cuadro 1–3](#)).

Cuadro 1–3

**PREVALENCIA RELATIVA DE LOS TRASTORNOS NEUROLÓGICOS PRINCIPALES EN ESTADOS UNIDOS**

	INDIVIDUOS AFECTADOS
<b><i>Enfermedades degenerativas</i></b>	
Esclerosis lateral amiotrófica	5 × 10 <sup>4</sup>
Enfermedad de Huntington	5 × 10 <sup>4</sup>
Enfermedad de Parkinson	5 × 10 <sup>6</sup>
Enfermedad de Alzheimer	5 × 10 <sup>6</sup>
Degeneración macular	5 × 10 <sup>7</sup>
<b><i>Enfermedades neurológicas autoinmunitarias</i></b>	
Esclerosis múltiple	4 × 10 <sup>5</sup>
<b><i>Accidente cerebrovascular, cualquier tipo</i></b>	5 × 10 <sup>6</sup>
<b><i>Traumatismo del sistema nervioso central</i></b>	
Cefálico	2 × 10 <sup>6</sup>
Medular	2.5 × 10 <sup>5</sup>
<b><i>Metabólicos</i></b>	
Retinopatía diabética	2 × 10 <sup>6</sup>
<b><i>Cefalea</i></b>	3 × 10 <sup>7</sup>
<b><i>Epilepsia</i></b>	3 × 10 <sup>6</sup>
<b><i>Dolor de espalda baja</i></b>	5 × 10 <sup>7</sup>
<b><i>Neuropatía periférica</i></b>	

Total	2.5 × 10 <sup>7</sup>
Hereditaria	1 × 10 <sup>4</sup>
Neuropatía diabética	2 × 10 <sup>6</sup>
<b>Retraso mental</b>	
Grave	1 × 10 <sup>6</sup>
Moderado	1 × 10 <sup>7</sup>
<b>Esquizofrenia</b>	3 × 10 <sup>6</sup>
<b>Enfermedad maniaco-depresiva</b>	3 × 10 <sup>6</sup>

## ANAMNESIS

Más que en cualquier otra especialidad, en neurología el médico depende de la colaboración del paciente para efectuar una historia clínica digna de confianza, sobre todo en lo que se refiere a la descripción de los síntomas que no se acompañan de datos observables de la enfermedad. Y si los síntomas se encuentran en la esfera sensitiva, sólo el paciente es capaz de señalar lo que ve, oye o siente. La primera etapa del encuentro clínico consiste en obtener la confianza y colaboración del paciente y en lograr que se percate de la importancia de la anamnesis y de la exploración clínica del procedimiento de exploración. Desde luego, no importa lo digna de confianza que parezca la historia; siempre es conveniente verificar lo que el paciente relata con un informante confiable y objetivo. Cuando no es posible tener la cooperación del paciente, por ejemplo, en una persona en estado de coma o confundida, o un niño pequeño, debe intentarse adquirir la información necesaria de otras fuentes.

Los siguientes puntos de la recopilación de la historia neurológica merecen mayor comentario:

1. El médico, por ningún concepto, debe sugerir al paciente los síntomas que busca. El paciente debe ser desalentado a construir sus síntomas en términos de un diagnóstico del que tal vez haya escuchado hablar; hay que motivarlo a realizar una descripción del síntoma, por ejemplo, que seleccione un solo término que describa en la mejor forma su molestia, si es dolor, y describa con exactitud lo que para él significa un término, como sería mareo, desequilibrio o vértigo. De lo contrario, hay una predisposición por parte del paciente a subrayar los aspectos de los antecedentes que respaldan un diagnóstico apenas factible. Este problema se amplifica ahora por la gran cantidad de información médica accesible para los pacientes en diversas fuentes, como Internet. El paciente que recibe señalamientos muy oportunos y notorios puede mantenerse dentro de los límites del tema de su enfermedad por medio de preguntas muy específicas y elementales que arrojen información sobre puntos esenciales. Debe evitarse sugerir términos al paciente, sobre todo los que confirman de manera prematura los diagnósticos preconcebidos por el médico ("predisponer al testigo").
2. Establecer la forma en que ocurrió la enfermedad, sus modos de inicio y evolución, y su curso tienen gran relevancia. Debe intentarse establecer con precisión cómo inició y progresó cada síntoma. Con base en los datos solos, a menudo se conoce la naturaleza del cuadro patológico como en el caso del accidente cerebrovascular. Si tales datos no son aportados por el paciente y sus parientes, es necesario valorar la evolución de la enfermedad, basada en lo que el paciente pudo realizar en momentos diferentes (p. ej., la distancia que pudo caminar; en qué momento ya no pudo subir escaleras o desempeñar sus labores usuales) o por cambios en los hallazgos clínicos entre una exploración y la siguiente.
3. En términos generales, muchos médicos no conceden mucho valor a estimar la capacidad psíquica de los pacientes. Pueden hacerse intentos para obtener datos de la anamnesis de personas que tienen deficiencias cognitivas o están tan confusas que no tienen idea alguna de por qué están en el consultorio de un médico o en un hospital. Los médicos jóvenes y los estudiantes también tienen una tendencia natural a colocar dentro del rango de "normalidad" los datos del paciente, y suelen colaborar con la familia esperanzada en la percepción equivocada de que no existe un

problema real; este intento de empatía no redundará en provecho para el paciente y tal vez retrase el diagnóstico de alguna enfermedad que puede ser tratable. Un error común es dejar pasar las inconsistencias en los antecedentes y las inexactitudes en las fechas y los síntomas, sólo para descubrir más tarde que estos defectos en la memoria eran las manifestaciones esenciales de la enfermedad.

4. Pedir al paciente su propia interpretación del posible significado de los síntomas puede exponer a preocupación, depresión, ansiedad, suspicacia o incluso pensamiento delirante. Esto también puede permitir al paciente articular temores sobre ciertas enfermedades como tumores cerebrales, demencia, enfermedad de neurona motora o esclerosis múltiple. La exposición de estos temores permite al médico aliviar estas preocupaciones de manera explícita.

## EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

El examen neurológico comienza con la observación en la sala de espera y continúa cuando el paciente se dirige a la sala de exploración y mientras se realiza la anamnesis. La manera en que el paciente cuenta su enfermedad puede manifestar confusión o incoherencia del pensamiento, trastornos de la memoria o del juicio, o dificultades para comprender o expresar las ideas. Se realiza un examen más detallado de la atención, memoria, habilidad cognitiva y lenguaje si la anamnesis o la forma en que se responde indican que el problema radica en esas esferas. Por lo demás, métodos adecuados de cribado son preguntar la fecha y el sitio en que está el enfermo, hacer que repita palabras y solicitar que se hagan operaciones aritméticas sencillas. Después se continúa con la exploración de los pares craneales para valorar las funciones motoras, reflejas y sensitivas de las extremidades escapulares y pélvicas; hecho lo anterior se inicia la valoración de la marcha y la posición de pie (bipedación) antes o después del resto de la exploración.

La minuciosidad y atención en el examen neurológico deben ajustarse al tipo de problema clínico que presenta el paciente. Dedicar media hora o más en la valoración cerebral, cerebelar, de pares craneales y de la función sensitivomotora en un paciente que busca tratamiento para una simple parálisis del nervio cubital por compresión es inútil y poco económica. En cambio, si el problema principal se relaciona con la función de la mano, se realiza un examen detallado de las funciones motora, sensitiva y superiores de la mano. El examen también debe modificarse con base en la condición del paciente.

Es obvio que muchas partes de la exploración no pueden realizarse en un paciente en estado de coma; asimismo, los lactantes y niños pequeños y los pacientes con enfermedad psiquiátrica deben examinarse de formas especiales. De igual manera, el examen en situaciones agudas que requieren una resolución urgente debe comprimirse para incluir lo mínimo esencial que permita dar los primeros pasos inteligentes.

Cuando se detecta algún hallazgo anormal, sea de la esfera cognitiva, motora o sensitiva, se necesitará analizar el problema de manera más minuciosa. Los detalles de estas exploraciones se describen en los capítulos apropiados y en forma general en párrafos siguientes.

La exploración neurológica se realiza en forma óptima y se registra de una manera relativamente uniforme para evitar omisiones y facilitar el análisis ulterior de los registros. Es comprensible alguna variación mínima en el orden de la exploración, de un médico a otro, pero el explorador debe establecer un perfil congruente y constante. Si ciertas partes no se realizan de manera intencional, estas omisiones deben señalarse para que quienes lean la descripción más tarde no se pregunten si una anomalía específica no se detectó antes.

Deben incluirse algunos segmentos de la exploración física general que pudieran aportar información particular sobre el paciente de alguna enfermedad neurológica. Por ejemplo, en el individuo con un accidente cerebrovascular es esencial valorar el pulso y la presión arterial y practicar una auscultación de carótidas y corazón; de forma semejante, en la piel se manifiestan cuadros que obedecen a causas congénitas, metabólicas e infecciosas de enfermedades del sistema nervioso. Los aspectos de la apariencia general, como la obesidad o la caquexia, pueden ofrecer una guía sobre la probabilidad de ciertas enfermedades sistémicas.

### Exploración detallada de pacientes con síntomas neurológicos

Se ha creado un número muy grande de pruebas de la función neurológica y no es propósito de los autores revisarlas todas aquí. Muchas pruebas tienen valor dudoso o son repeticiones de otras más sencillas, y realizarlas todas en un paciente sería improductivo. El peligro con todos los métodos clínicos es considerarlos como indicadores de una enfermedad particular y no como una forma de detectar desórdenes funcionales del sistema nervioso. Las estrategias siguientes son relativamente sencillas y con ellas se obtiene la información más útil.

Se cuenta con numerosas guías para la exploración del sistema nervioso (véase bibliografía al final del capítulo). Al lector que desea contar con una



revisión de todos los métodos se le sugiere consultar las monografías de [Billet et al. \(DeMyer's\)](#), [Spillane \(Bickerstaff's\)](#) y [Campbell \(DeJong's neurological examination\)](#) y de los miembros del cuerpo médico de la Clínica Mayo, cada una de las cuales plantea el tema desde puntos de vista un tanto diferentes.

## Pruebas de funciones corticales superiores

En términos generales, la exploración del estado psíquico posee dos componentes principales, aunque su separación es un poco artificial: los aspectos psiquiátricos que incorporan la afectividad, el ánimo y la normalidad de procesos ideatorios y su contenido, y los aspectos cognitivos que incluyen el nivel de conciencia, percepción (atención), lenguaje, memoria, capacidad visuoespacial y otras capacidades directivas. Tales funciones se estudian en detalle si la anamnesis o la conducta del paciente han aportado alguna pista para sospechar un defecto.

Se plantean preguntas cuya finalidad es identificar la orientación del paciente en tiempo y lugar, y lograr la introspección en su problema médico actual. Se prestan por sí mismas a la observación directa de la atención, la rapidez de respuesta, la capacidad para ofrecer respuestas importantes a preguntas simples y para mantener el esfuerzo mental. El relato del paciente sobre su enfermedad reciente, fechas de hospitalización y recuerdos día a día de incidentes son pruebas excelentes de memoria; la narración de la enfermedad y las palabras (vocabulario) y sintaxis que elige usar el paciente aportan información sobre la habilidad del lenguaje y la coherencia del pensamiento. Las pruebas de atención, concentración, memoria y claridad del pensamiento más útiles a la cabecera del paciente incluyen la repetición de una serie de números en orden progresivo y en sentido inverso, el conteo regresivo a partir de 100 por medio de la sustracción sucesiva de tres en tres o de siete en siete y el recuerdo de tres conceptos o de un suceso breve después de un intervalo de 3 min. En los [capítulos 19, 20 y 21](#) se incluyen procedimientos más detallados de las pruebas.

Si surge algún dato que sugiera trastornos de lenguaje o del habla, debe notarse la naturaleza del habla espontánea. Además, es necesario valorar la exactitud de la lectura, la escritura y la ortografía, la realización de órdenes habladas, repetir palabras y frases dichas por el explorador, dar nombre a objetos y partes de ellos y resolver problemas lógicos simples.

La capacidad de realizar tareas ordenadas (praxis) encierra enorme importancia en la valoración de algunos aspectos de la función cortical. Por ejemplo, las pruebas de uso frecuente son órdenes e imitación de gestos, como golpear un clavo con un martillo, soplar a una vela, lanzar unos dados y copiar una secuencia de posiciones manuales. Cortar una línea en dos, dibujar un reloj o un plano de los pisos del hogar o un mapa del país al que pertenece y copiar figuras son pruebas útiles de la percepción visual y espacial. El reconocimiento (gnosis) se valora al nombrar objetos o imágenes y describir su uso.

## Pruebas de los pares craneales

La función de los pares craneales se valora como un componente de la mayoría de las exploraciones, en parte porque los defectos en su función son tan fáciles de reconocer y porque ciertas anormalidades permiten la localización precisa de una lesión. Si el médico sospecha la existencia de una lesión en la fosa craneal anterior tendrá que valorar en cada orificio nasal el sentido del olfato y, como paso siguiente, saber si el paciente discrimina olores. Los campos visuales pueden delinearse si se pide al paciente que indique cuando percibe que el dedo del médico se mueve o que cuente dedos en la periferia de su visión (prueba por confrontación); lo ideal es valorar cada ojo por separado. Si se sospecha alguna anormalidad, la perimetría es un método más sensible para confirmar y mapear el defecto. Enseguida se observa el tamaño de la pupila y la reactividad a la luz directa y consensual y la acomodación (durante la convergencia), la posición de los párpados, la amplitud y la frecuencia de los movimientos oculares. En los [capítulos 11, 12 y 13](#) se ofrecen detalles e interpretación de estos procedimientos de prueba.

La sensibilidad en la cara se somete a prueba con un alfiler y un mechoncito de algodón. Además, puede confirmarse la presencia o ausencia de reflejos corneales, directos y consensuales. Debe tenerse cuidado de no inducir el parpadeo con un estímulo visual.

Se observan los movimientos de la cara cuando el paciente habla y sonríe, porque la debilidad ligera puede ser más evidente en estas circunstancias que tras la ejecución de las órdenes para efectuar determinados movimientos. La prueba directa de la fuerza facial puede hacerse al pedir al paciente que cierre con fuerza los ojos, frunza los labios y eleve las cejas.

Si existen problemas de audición, se inspeccionan con un otoscopio los meatos auditivos y las membranas timpánicas. Un diapason de alta frecuencia (512 Hz) sostenido cerca del oído y sobre la apófisis mastoides permite identificar las pérdidas de la audición y distinguir entre hipoacusia del oído medio (conductiva) y la de tipo nervioso. Una prueba adicional de la conducción ósea o aérea se realiza colocando un diapason de alta frecuencia en el centro de la frente, luego se pide al paciente que informe cualquier asimetría en el sonido. Se necesitan audiogramas y otros métodos especiales de

estudio de la función auditiva y vestibular si hay sospecha alguna de enfermedades del nervio vestibulococlear o del laberinto y órganos terminales laberínticos ([cap. 14](#)).

El médico debe revisar las cuerdas vocales con instrumentos especiales en caso de sospecha y afectación del bulbo o del neumogástrico, en particular si hay ronquera. La elevación voluntaria de la faringe y los reflejos provocados asumen importancia si existe una respuesta asimétrica; rara vez es importante la ausencia bilateral del reflejo nauseoso. Es útil inspeccionar la lengua cuando el paciente la saca y en reposo; quizá se note atrofia y fasciculaciones, y se identifique debilidad de este órgano. Suele restarse importancia como hallazgo solitario a la desviación ligera de la lengua cuando el paciente la saca, pero una desviación mayor es reflejo de baja actividad del nervio hipogloso y el músculo ipsolateral. Es necesario observar la pronunciación. Se investiga el reflejo de sacudida del maxilar inferior si hay dudas acerca de disfagia, disartria o disfonía. En los adultos, las reacciones anormales al contacto (reflejos) de la boca y labios (como succión, reflejo de hociqueo o búsqueda) reflejan el resurgimiento de reflejos del desarrollo y casi siempre indican enfermedad de los lóbulos frontales. La falta de inhibición del parpadeo como respuesta al golpeteo repetido en la glabella puede indicar trastornos extrapiramidales o frontales.

La calidad anormal del habla y la articulación, la disartria, puede ser indicación de debilidad u otros trastornos de los labios, lengua, laringe y faringe. Ciertos patrones también se adaptan a trastornos del cerebelo y partes del tronco del encéfalo y del cerebro. Los patrones anormales del habla de los trastornos espásticos, atáxicos, extrapiramidales y neuromusculares se describen sobre todo en el [cap. 22](#).

## Pruebas de la función motora

En la valoración de la función motora, los aspectos que proveen más información son las observaciones de la rapidez y potencia de movimientos, así como del volumen, tono y coordinación de músculos. Un método útil es conservar los brazos en supinación contra la fuerza de gravedad; el brazo débil y que se cansa en primer lugar pronto comienza a descender o flexionarse o, en el caso de la lesión corticoespinal, reanuda una postura de pronación más natural (*arrastre del pronador*). Un signo adicional de debilidad sutil de un lado es la “órbita” asimétrica de un brazo alrededor del otro cuando se pide al paciente que rote los puños o los dedos índices uno alrededor del otro. Se puede probar la potencia de las extremidades inferiores con el individuo en decúbito y con las rodillas flexionadas y al observar el arrastre descendente de la extremidad débil. En decúbito dorsal y con el sujeto en reposo, la debilidad por lesión de la neurona motora superior causa rotación externa de la cadera. Para valorar la fuerza de las piernas, debe tenerse presente que los flexores de la cadera y los cuádriceps de la mayoría de los adultos son más fuertes que el brazo del examinador.

Es importante que el paciente extienda por completo las extremidades y el médico las revise en busca de atrofas y fasciculaciones. Las anomalías del movimiento y la postura, así como los temblores, se pueden identificar al observar las extremidades en reposo y en movimiento ([caps. 4 y 5](#)); lo anterior se realiza al explorar a la persona con sus brazos en extensión completa en decúbito ventral y dorsal; al pedirle que haga tareas sencillas como tocarse en forma alterna la punta de la nariz y el dedo del explorador; que ejecute movimientos de alternancia rápida que exigen aceleración y desaceleración repentinas y cambios de dirección como percutir con una mano la otra en tanto alternan pronación y supinación del antebrazo; tocar rápidamente con el pulgar la yema de los demás dedos y realizar tareas sencillas como abotonarse la ropa, abrir un broche de seguridad o manipular herramientas corrientes. Los datos de la potencia muscular de la extremidad inferior con la persona acostada, por lo común son poco fiables; puede haber escasa o nula debilidad a pesar de no poderla levantar sin auxilio desde una silla o desde la posición de genuflexión. Recorrer con el talón el borde de la tibia en la pierna (espinilla), tocar en forma alterna el dedo del explorador con un dedo del pie y la rodilla contraria con el talón y sólo percutir en forma rítmica el talón sobre la espinilla tibial son las únicas pruebas de coordinación necesarias con la persona acostada.

Se observan las extremidades para establecer si durante las actividades naturales hay un exceso o deficiencia en la cantidad, velocidad o excursión del movimiento, temblor y si se producen los ajustes posturales normales. La resistencia muscular durante el movimiento pasivo realizado por el examinador (tono) aporta información sobre espasticidad y rigidez extrapiramidal.

## Pruebas de la función refleja

Las pruebas de los reflejos bicipital, tricipital, supinador (radial perióístico), rotuliano y de tendón de Aquiles permiten obtener una idea de lo adecuada que es la actividad refleja de la médula espinal. Los reflejos hipoactivos o apenas inducibles pueden facilitarse con la contracción voluntaria de otros músculos, como el tirar de las manos enganchadas entre sí (maniobra de Jendrassik).

Los reflejos plantares, sobre todo la inducción del signo de Babinski al frotar la parte lateral de la planta desde el talón a los dedos del pie, son una parte esencial de la mayoría de las exploraciones. El signo es un marcador confiable de daño en el sistema corticoespinal, como se describe en el

**capítulo 3.** Las características principales del signo de Babinski son dorsiflexión del primer dedo y abertura en abanico de los demás dedos. La respuesta plantar genera algunas dificultades porque es posible desencadenar reacciones diferentes, además de la respuesta de Babinski. Éstas incluyen una respuesta de retiro rápido del pie y la pierna que no indica enfermedad, y un reflejo flexor espinal más lento patológico (flexión de la rodilla y la cadera con dorsiflexión de los dedos y el pie, “triple flexión”), que tiene un significado similar al signo de Babinski. Las reacciones de evitación y retirada interfieren con la interpretación del signo de Babinski y en ocasiones pueden superarse mediante diversos estímulos alternativos que se sabe desencadenan esta reacción (p. ej. compresión de la pantorrilla o del tendón de Aquiles, golpeteo rápido sobre el cuarto dedo del pie, presión y deslizamiento sobre la espinilla hacia abajo, levantamiento de la pierna estirada, etc.), o al pedir a la persona que se rasque la planta de su pie.

La ausencia de reflejos cutáneos superficiales de los músculos abdominales, cremasterianos y de otros tipos suele constituir una prueba básica de gran utilidad para identificar lesiones corticoespinales, en particular cuando son unilaterales.

## Pruebas de la función sensitiva

Como esta parte de la exploración se puede realizar sólo a base de las respuestas subjetivas del paciente, es necesario obtener su máxima colaboración. Por tal razón, puede ser objeto de interpretaciones excesivas y sugestibilidad. Por lo general las pruebas de la sensibilidad se reservan para el final de la exploración y no deben prolongarse más de unos cuantos minutos si se requiere que los datos sean dignos de confianza. Se explica al paciente en pocas palabras cada prueba; revelar demasiados detalles sobre las mismas, ante un paciente introspectivo y meticulado, puede animarlo para que notifique variaciones menores e inútiles de la intensidad del estímulo.

No es necesario explorar todas las regiones superficiales de la piel. La exploración rápida de cara, cuello, manos, tronco y pies con un alfiler requiere sólo unos cuantos segundos. Por lo general se buscan diferencias entre ambos lados del cuerpo (es preferible preguntar si se sienten iguales los estímulos sobre los lados opuestos del cuerpo, en vez de preguntar si se sienten diferentes), el nivel por debajo del cual se pierde la sensación o la existencia de una zona de analgesia relativa o absoluta (pérdida de la sensibilidad al dolor) o anestesia (pérdida de la sensibilidad al tacto). Las regiones de déficit sensitivo pueden someterse luego a prueba con más cuidado y delinarse. Hacer que pase el estímulo de un área de sensibilidad disminuida a una de sensibilidad normal fomenta la percepción de las diferencias. Detectar una zona de mayor sensación (“hiperestesia”) orienta la atención a la presencia de alguna perturbación de la sensación superficial.

El sentido de la vibración se puede evaluar al comparar los umbrales en los cuales el paciente y el explorador dejan de percibir estímulos en apófisis óseas similares. Por lo común, los autores registran el número de segundos durante el cual el explorador identifica la vibración en el maléolo o un dedo del pie o de la mano después que el paciente indica que el diapasón ha dejado de vibrar. La posición articular y la percepción de movimiento de un dedo puede valorarse al sujetar la parte del cuerpo a los lados y hacer una pequeña excursión de la articulación adyacente.

Las variaciones en los signos sensitivos de una exploración a otra reflejan diferencias en la técnica de examen y también incongruencias en las respuestas del paciente. En los [capítulos 7 y 8](#) se exponen en mayor detalle los componentes de la valoración sensitiva.

## Valoración de la marcha y la bipedestación

La exploración se completa al pedirle al paciente levantarse de la silla, ponerse de pie y caminar para observarlo. La anormalidad de la bipedación o de la marcha puede ser el signo más notable o la única anormalidad neurológica, como ocurre en algunos casos de trastornos cerebelosos o del lóbulo frontal; adicionalmente una discapacidad de la postura y de los movimientos de adaptación muy automatizados en la marcha pueden aportar las pistas diagnósticas más definidas en las etapas incipientes de enfermedades, como la de Parkinson. Pedir a la persona que camine en tándem (en línea recta y que con el dedo grueso del pie de atrás toque el talón del pie de adelante) o los lados de las plantas puede desencadenar un desequilibrio o posturas distónicas en las manos y el tronco. Saltar o apoyarse en un solo pie también puede hacer ocurran el desequilibrio o la debilidad. Estar de pie con los pies juntos y los ojos cerrados inducirá desequilibrio por la pérdida sensitiva (prueba de Romberg) atribuible a un trastorno de las fibras gruesas sensitivas de los nervios y las columnas posteriores de la médula espinal. Los trastornos de la marcha se exponen en el [capítulo 6](#).

## Exploración sistemática o de detección neurológica

En caso de un paciente sin síntomas neurológicos, es deseable la brevedad, pero cualquier prueba que se realice debe hacerse con cuidado y debe registrarse. El registro preciso de datos negativos puede ser útil en relación con algunas enfermedades futuras que obliguen a exploración. Como se señala en el [cuadro 1-4](#), el explorador valora fácilmente en el transcurso de la anamnesis la orientación, la introspección, el juicio moral y la integridad

de la función de lenguaje. En lo que respecta a los pares craneales, se debe valorar el diámetro pupilar y su reacción a la luz, movimientos oculares, agudeza visual y auditiva y los movimientos de la cara, el paladar y la lengua. Hay que observar los brazos sin ropa y extendidos en busca de atrofia, debilidad (“arrastre de pronadores”), temblores o movimientos anormales; se corrobora la potencia de la presión manual y la dorsiflexión de la muñeca; se interroga en busca de perturbaciones sensitivas y se inducen los reflejos del bíceps, el supinador largo y el tríceps como elementos suficientes de exploración de las extremidades superiores. Se exploran las piernas conforme se flexionan y extienden de manera activa los pies, los dedos y las rodillas; el desencadenamiento de los reflejos rotuliano, aquileo y plantar; las pruebas de vibración y sentido de posición en los dedos de las manos y de los pies, y la valoración de la coordinación haciendo que el paciente toque en forma alterna su nariz y un dedo del examinador, así como que deslice el talón hacia arriba y hacia abajo por la espinilla de la pierna opuesta, y la observación de la marcha, completan las partes esenciales de la exploración neurológica.

Cuadro 1–4

#### EXAMEN NEUROLÓGICO BREVE EN EL PACIENTE MÉDICO O QUIRÚRGICO

1. Orientación, conocimiento de la enfermedad y valoración del lenguaje durante la elaboración de la historia
2. Tamaño de las pupilas, respuesta a la luz, agudeza visual y auditiva
3. Movimientos de ojos, cara y lengua
4. Examen de las manos extendidas en busca de atrofia, pronación o tendencia a impeler hacia abajo, temblor, fuerza de prensión y dorsiflexión de la muñeca
5. Reflejos tendinosos bicipital, supinador y tricipital
6. Inspección de las piernas durante la flexión activa y extensión de las caderas, rodillas y pies
7. Reflejos rotuliano, aquileo y plantar
8. Sensibilidad a la vibración en dedos de manos y pies
9. Prueba de coordinación de tocarse la nariz con los dedos y el talón con la espinilla
10. Marcha

Este procedimiento global toma sólo unos cuantos minutos en la exploración física, pero la ejecución sistemática de estas pocas pruebas sencillas puede brindar indicios respecto a la presencia de una enfermedad de la que el paciente no se ha percatado. Por ejemplo, detectar ausencia de reflejos de Aquiles y disminución de la sensibilidad vibratoria de los pies y las piernas constituyen pistas que alertarán al médico respecto a la posibilidad de neuropatía diabética o de origen nutricional, incluso si el paciente no señala espontáneamente tales manifestaciones.

## PACIENTE COMATOSO

Aunque sujeta a limitaciones obvias, la exploración cuidadosa del paciente en estupor o comatoso ofrece información considerable de la función del sistema nervioso. Es importante destacar que, con excepción de la función cognitiva, en el paciente comatoso es posible valorar prácticamente todas las partes de su sistema nervioso, incluidos los pares craneales. La demostración de signos de enfermedad cerebral focal o del tronco encefálico o de irritación meníngea, es útil en particular en el diagnóstico diferencial de las enfermedades que producen estupor y coma. La adaptación de la exploración neurológica al paciente en coma se describe en el [capítulo 16](#).

## PACIENTE ANSIOSO, DEPRESIVO, PSICÓTICO O HISTÉRICO

El médico se ve forzado a adoptar una actitud crítica inusual ante los señalamientos y opiniones de los pacientes psiquiátricos. Muchas personas, incluso aquellas sin trastornos psiquiátricos, son muy sugestionables y pueden mostrar cambios en la función sensitiva y motora. El paciente deprimido, por ejemplo, puede aseverar que tiene trastornos de la memoria o debilidad cuando en realidad no hay ni amnesia ni disminución de la fuerza muscular, y en otros casos el paciente sociópata o histérico puede simular parálisis. En ocasiones sucede lo contrario: un paciente psicótico puede efectuar observaciones precisas de sus propios síntomas, a los que se ignora a causa de su estado mental. No hay que olvidar que los pacientes, incluso con las enfermedades psiquiátricas más extremas, pueden tener todos los cuadros neurológicos típicos de su edad.

Por la forma en que la persona expresa sus ideas y contesta y reacciona a peticiones escritas o habladas, es posible averiguar si muestra alucinaciones

o delirios organizados, deficiencias de la memoria u otros síntomas identificables de enfermedad del cerebro, con sólo observarlo y escucharlo. A veces los pacientes mudos y resistentes a quienes se considera como esquizofrénicos presentan alguna enfermedad cerebral extensa.

## LACTANTES Y NIÑOS PEQUEÑOS

Se refiere al lector a revisar los métodos de exploración descritos por [Volpe](#) y miembros de su equipo de la Clínica Mayo, incluidos en la bibliografía y descritos en el [capítulo 27](#). Muchos de estos métodos se ocupan del desarrollo del sistema nervioso de los menores, y pese a que es difícil obtener o identificar por provocación algunos signos por la edad del paciente, constituyen los mejores recursos indagatorios sobre su exploración neurológica.

## EXPLORACIÓN MEDICA GENERAL

La exploración médica general a menudo revela indicios de una enfermedad general subyacente que afecta de manera secundaria al sistema nervioso. De hecho, varios de los problemas neurológicos de mayor gravedad son de este tipo. Basta con dos ejemplos frecuentes: el hallazgo de adenopatía o de un infiltrado pulmonar implica neoplasia o sarcoidosis como causa de la parálisis de múltiples pares craneales, y la presencia de fiebre de grado bajo, anemia, soplo cardíaco y esplenomegalia en caso de una enfermedad vascular que no puede explicarse de otra manera señala el diagnóstico de endocarditis bacteriana con oclusión embólica de las arterias cerebrales. La exploración del paciente con enfermedad cerebrovascular no está completa si no se investigan signos como hipertensión, soplos de carótida, y ruidos y arritmias cardíacos.

## IMPORTANCIA DE TRABAJAR CON INFORMACIÓN ACTUALIZADA DE NEUROANATOMÍA, NEUROFISIOLOGÍA, GENÉTICA MOLECULAR, NEUROIMAGENOLOGÍA Y NEUROPATOLOGÍA

Una vez que se adquiere la técnica para obtener datos clínicos confiables, es necesario el conocimiento de las ciencias básicas de la neurología para identificar la causa de la enfermedad y establecer su tratamiento. Por esta razón, cada uno de los capítulos siguientes que tratan del sistema motor, sensibilidad, sentidos especiales, conciencia, memoria, lenguaje, y otros temas, cuenta con una introducción en la que se revisan los hechos anatómicos y fisiológicos necesarios para la comprensión de sus trastornos clínicos.

Los médicos deben conocer la anatomía del fascículo corticoespinal; de la unidad motora (célula del asta anterior, nervio y músculo); las conexiones de núcleos basales y motoras cerebelosas; las vías sensitivas; los pares craneales; el hipotálamo y la hipófisis; la formación reticular del tallo cerebral y el tálamo; el sistema límbico; las áreas funcionales de la corteza cerebral y sus conexiones principales; los sistemas visual, auditivo y autónomo o vegetativo, y las vías circulatorias del líquido cefalorraquídeo. El conocimiento indispensable en el campo de la neurofisiología debe incluir comprensión de la excitabilidad nerviosa y propagación de impulsos nerviosos, transmisión neuromuscular y proceso contráctil de músculos; actividad refleja medular; neurotransmisión central; procesos de excitación neuronal, inhibición y liberación, así como la activación cortical y la aparición de convulsiones. La genética y la biología molecular de enfermedades neurológicas han adquirido importancia cada vez mayor en las últimas décadas. El operador debe conocer con detalle la terminología de la genética mendeliana y la mitocondrial, así como las principales aberraciones del código genético que causan enfermedades del sistema nervioso.

El médico debe estar familiarizado con las características imagenológicas de muchas enfermedades clínicas encontradas en la práctica, también con los riesgos y limitaciones de cada técnica, incluidas la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*), imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), radiografías, incluidas las que utilizan medios de contraste y la ecografía, como se describe en el [capítulo 2](#).

El neurólogo recibe ayuda sobre todo de sus conocimientos de los cambios neuropatológicos que se deben a procesos como infarto, hemorragia, desmielinización, traumatismo físico, compresión, inflamación, neoplasias e infecciones, por mencionar los más frecuentes. La experiencia con los aspectos macroscópicos y microscópicos de estos procesos patológicos fortalece en gran medida la capacidad del médico para explicar sus efectos clínicos. La habilidad para percibir los efectos de la enfermedad sobre nervios y músculos, encéfalo y médula espinal, meninges y vasos sanguíneos proporciona un gran sentido de las características clínicas que pueden esperarse de una enfermedad particular, y qué datos son indefinidos o incongruentes con un diagnóstico particular. Una ventaja más de estar al día en la neuropatología es que el clínico adquiere la capacidad para valorar con inteligencia los cambios patológicos e informes del material obtenido para biopsia. En muchas afecciones se cuenta con una representación paralela de la neuropatología gracias a diversas técnicas imagenológicas y con ello el médico podrá deducir las alteraciones existentes a partir de las imágenes generadas.

Con base en la descripción anterior del método clínico se advierte que el uso de los procedimientos auxiliares de laboratorio que incluyen las técnicas imagenológicas en el diagnóstico de las enfermedades del sistema nervioso debe hacerse, de modo ideal después de la exploración clínica rigurosa. Como ocurre en todos los aspectos de la medicina, es necesario planificar con inteligencia los estudios de laboratorio solamente con base en la información clínica obtenida. Invertir el proceso es un derroche de recursos médicos, propende a obtener información irrelevante y, en algunos casos, se expone al paciente a riesgos innecesarios.

Sin embargo, el método clínico es por sí mismo inadecuado para la prevención de las enfermedades neurológicas; de esta forma, es necesario que el especialista recurra a otros dos enfoques; a saber: el uso de la información genética y las pruebas diagnósticas de laboratorio. Las pruebas de investigación bioquímica general son aplicables a toda una población y permiten identificar enfermedades neurológicas en individuos, principalmente en lactantes y niños, que aún no manifiestan su primer síntoma; en algunas de estas enfermedades puede instituirse el tratamiento antes que el sistema nervioso sufra lesión. En adultos, en forma similar, los métodos de detección en busca de aterosclerosis y sus causas metabólicas son provechosos en algunas poblaciones de enfermos como un mecanismo para evitar la apoplejía. La información genética permite al neurólogo confirmar el diagnóstico de algunas enfermedades e identificar a los pacientes y sus familiares en riesgo de sufrir otras.

Los métodos de laboratorio disponibles para el diagnóstico neurológico se revisan en el [capítulo 2](#), que trata sobre la electrofisiología clínica. Los principios relevantes de los métodos de investigación genética y de laboratorio disponibles hoy para predecir las enfermedades se muestran en la descripción de las enfermedades a las que son aplicables.

## TRATAMIENTO EN NEUROLOGÍA

En la actualidad se cuenta con tratamiento específico de un número cada vez mayor de enfermedades neurológicas; gracias a los progresos en la neurociencia su número aumenta cada día. Entre los cambios más espectaculares, ahora que muchas enfermedades infecciosas del sistema nervioso se corrigen, han sido los fármacos novedosos para el accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, migraña, neuropatía, tumor cerebral y epilepsia, como se resume en una revisión que realizó [Ropper](#) de 200 años de neurología. Estos tratamientos, las dosis, horarios y formas de administración de fármacos particulares se revisan en capítulos ulteriores relacionados con la descripción de enfermedades individuales, y se detallan en [Samuels' Manual of Neurologic Therapeutics](#), citado en las referencias. El neurólogo debe conocer con detalle también la aplicación apropiada del tratamiento quirúrgico cuando se le considera parte integral del alivio o cura de las enfermedades, como ocurre en el caso de tumores cerebrales, cuadros degenerativos o neoplásicos de la columna, aneurisma cerebral, estenosis de arterias extracraneales y algunas enfermedades congénitas del encéfalo y la médula espinal. Además, existen muchas enfermedades en que las funciones neurológicas pueden restablecerse en grado variable con las medidas apropiadas de rehabilitación o el uso razonable de productos terapéuticos.

Los estudios con grupo testigo y asignación al azar tienen una participación cada vez mayor en las decisiones terapéuticas. Los informes de efectividad de un tratamiento particular, con base en el análisis estadístico de estudios clínicos a gran escala, deben considerarse con prudencia. ¿El estudio estuvo bien planteado, como se refleja en una hipótesis clara y criterios de resultados? ¿Se han cumplido los planes de asignación al azar e incorporación de pacientes a la investigación? ¿Los modelos estadísticos son apropiados y los testigos fueron realmente comparables? Se ha tenido la experiencia de que hay que aceptar con cautela los planteamientos originales y que es prudente esperar los resultados de nuevos estudios que confirmen los beneficios aseverados.

Existen, por supuesto, innumerables casos en que no se dispone de pruebas o que no son aplicables en decisiones terapéuticas difíciles, de tipo individual; esto es verdadero en parte incluso al saber que pequeños efectos, aunque estadísticamente significativos pudieran tener escasas consecuencias cuando se aplican a un paciente individual. Sobra decir que los datos obtenidos en investigaciones deben utilizarse en el marco del cuadro físico y psíquico global y la edad del enfermo. Aún más, en el caso de muchos trastornos neurológicos, por el momento no hay datos adecuados para fundamentar el tratamiento. En este caso, el paciente necesita de un médico experto para hacer juicios con base en datos parciales o insuficientes. Aun si se emprende la espera activa y a la expectativa antes de realizar una intervención, se necesita buen juicio.

Incluso ante la imposibilidad de disponer de un tratamiento efectivo, el diagnóstico neurológico es más que un pasatiempo intelectual. El primer paso en el estudio científico de un proceso de enfermedad es su identificación en un paciente vivo.

Para cerrar este capítulo introductorio, es apropiado un comentario sobre la extraordinaria carga de enfermedades del sistema nervioso. No son sólo los cuadros como el traumatismo craneoencefálico y la médula espinal, el accidente cerebrovascular, la epilepsia, el retraso o las enfermedades mentales y la demencia senil son muy frecuentes y comprenden la mayor parte de tales enfermedades, sino que también su naturaleza es muy



discapacitante y a menudo crónica, además de que altera de manera fundamental la vida de la persona afectada. Además, en mayor grado que en otros campos, suscita enorme interés la posibilidad de cura o mejoría por el uso de nuevas técnicas como la biología molecular y la genoterapia, e interfaces computarizadas cerebrales y por ello en secciones apropiadas se incluyen aspectos de los conocimientos científicos actuales en dichos campos.

## REFERENCIAS

- Billir J, Greuner G, Brazis P: *DeMyer's: Technique of the Neurologic Examination: A Programmed Text*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2011.
- Campbell WW: *DeJong's The Neurological Examination*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- Chimowitz MI, Logigian EL, Caplan LP: The accuracy of bedside neurological diagnoses. *Ann Neurol* 28:78, 1990. [[PubMed: 2375637](#)]
- Chin JH, Vora N: The global burden of neurologic diseases. *Neurology* 83:349, 2014. [[PubMed: 25049303](#)]
- Donaghy M, Compston A, Rossor M, Warlow C: Clinical diagnosis. In: *Brain's Diseases of the Nervous System*, 11th ed. Oxford, Oxford University Press, 2001, pp 11-60.
- Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380:2053, 2012. [[PubMed: 23245595](#)]
- Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K et al.: How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology* 68:326, 2007. [[PubMed: 17261678](#)]
- Holmes G: *Introduction to Clinical Neurology*, 3rd ed. Revised by Bryan Matthews. Baltimore, Williams & Wilkins, 1968.
- Mayo Clinic Examinations in Neurology*, 7th ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1998.
- Redelmeier DA: Improving patient care. The cognitive psychology of missed diagnoses. *Ann Intern Med* 142:115, 2005. [[PubMed: 15657159](#)]
- Ropper AH: Two centuries of neurology and psychiatry in the Journal. *New Engl J Med* 367:58, 2012. [[PubMed: 22762319](#)]
- Samuels MA, Ropper AH: *Samuels's Manual of Neurologic Therapeutics*, 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- Spillane JA: *Bickerstaff's Neurological Examination in Clinical Practice*, 6th ed. Oxford, Blackwell Scientific, 1996.
- Tversky A, Kahneman D: Judgment under uncertainty; heuristics and biases. *Science* 185:1124, 1974. [[PubMed: 17835457](#)]
- Vickery B, Samuels MA, Ropper AH: How neurologists think: A cognitive psychology perspective on missed diagnoses. *Ann Neurol* 67:425, 2010. [[PubMed: 20437577](#)]
- Volpe JJ: *Neurology of the Newborn*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2008.



Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 2: Diagnóstico de enfermedades del sistema nervioso

### INTRODUCCIÓN

El diagnóstico neurológico suele basarse en la anamnesis y la exploración física cuidadosas. En su caso no son necesarios métodos auxiliares o con ellos simplemente se corrobora la impresión clínica. También es posible disminuir el número de diagnósticos a unas cuantas posibilidades, pero se necesitan estudios para elegir la solución correcta. El neurólogo tiene la tarea de plantear un diagnóstico por medio de la integración hábil de los datos clínicos con métodos de laboratorio. Por lo regular el clínico cuenta con alguna información de laboratorio cuando acude el paciente a consulta y ello puede orientar o desviar el cauce correcto de acción.

Hace pocos decenios, los únicos métodos de laboratorio con que contaba el neurólogo eran el estudio de una muestra de líquido cefalorraquídeo, las radiografías del cráneo y la columna vertebral, la mielografía con medio de contraste, la neumocencefalografía y la electroencefalografía. El arsenal del médico aumentó al incluir muchas modalidades de métodos de neuroimagen, bioquímicos y genéticos. Algunos de estos nuevos procedimientos son tan impresionantes que llegan a plantear la tentación de sustituir con ellos la anamnesis y la exploración física detallados y cuidadosos. Además, en la práctica actual es muy frecuente recurrir a estudios complementarios para detectar anomalías que no poseen importancia para el problema presente. En consecuencia, el médico debe valorar siempre la importancia y significación de los datos de estudio de laboratorio sólo dentro del contexto de los hallazgos clínicos. De aquí que el neurólogo deba familiarizarse con todos los procedimientos de laboratorio importantes para una enfermedad neurológica, su confiabilidad y los peligros que entrañan.

A continuación, se incluye una descripción de métodos de laboratorio que pueden aplicarse a diversas enfermedades del sistema nervioso. En los capítulos que corresponden a las enfermedades en cuestión se señalan métodos cuya aplicación es pertinente para identificar un complejo sintomático o una categoría particular de enfermedad; por ejemplo, la audiografía para valorar la sordera; la electronistagmografía (ENG) en casos de vértigo; la electromiografía (EMG) y los estudios de conducción nerviosa y también la obtención de fragmentos de nervio y de músculo para biopsia en caso de enfermedad neuromuscular.

### ESTUDIO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Los datos obtenidos en el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) son fundamentales para el diagnóstico de algunas enfermedades del sistema nervioso, en particular cuadros infecciosos e inflamatorios, hemorragia subaracnoidea y trastornos que alteran la presión intracraneal. Las combinaciones de hallazgos o fórmulas, en dicho líquido por lo común denotan clases particulares de enfermedades, que se resumen en el [cuadro 2-1](#). El líquido suele obtenerse por punción lumbar y más adelante describiremos su técnica e indicaciones.

Cuadro 2-1

**CARACTERÍSTICAS DE LAS FÓRMULAS DE LÍQUIDO CEFALORRAQUIDEO (LCR)**

TRASTORNO	CÉLULAS	PROTEÍNA	GLUCOSA	OTROS SIGNOS
Infección bacteriana	>50 leucocitos/mm <sup>3</sup> , a menudo con incrementos mayores	100–250 mg%	20 a 50 mg%; por lo regular la cifra es menor de la mitad de la cifra de glucemia	Por medio de la tinción de Gram se detectan los microorganismos; hay mayor presión del líquido
Infección por virus, hongos o espiroquetas	10 a 100 leucocitos/mm <sup>3</sup>	50–200 mg%	Cifra normal o un poco menor	Se necesitan técnicas especiales de cultivo; la presión es normal o un poco mayor
Infección tuberculosa	Más de 25 leucocitos/mm <sup>3</sup>	100–1 000 mg%	<50 y a menudo disminución extraordinaria	Se necesitan técnicas especiales de cultivo y a veces de la PCR para detectar los microorganismos
Hemorragia subaracnoidea	Más de 500 eritrocitos/mm <sup>3</sup> ; leve incremento del número de leucocitos	60–150 mg%	Normal; reducción ligera ulterior	Es importante diferenciar tal cuadro de la punción lumbar traumática por la presencia de xantocromía en la muestra centrifugada; incremento extraordinario de la presión
Hemorragia cerebral, traumatismo	50 a 200 eritrocitos/mm <sup>3</sup> ; cifra mayor si la sangre ha pasado al ventrículo	50–150 mg%	Normal	Puede haber incremento de la presión
Accidente cerebrovascular isquémico	Cifra normal o escasos leucocitos	Normal	Normal	Presión normal, salvo que haya edema encefálico
Esclerosis múltiple	Cifra normal o escasos leucocitos	Normal o incremento leve	Normal	Mayor fracción de IgG y bandas oligoclonales
Cáncer meníngeo	10 a 100 leucocitos/mm <sup>3</sup>	Por lo común Elevada	Normal o menor	Células neoplásicas en LCR; aumento de algunos marcadores proteínicos (como microglobulina $\beta_2$ )

IgG, Inmunoglobulina G; LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

## Punción lumbar

La punción lumbar (LP) se realiza para medir la presión del líquido y obtener una muestra de él para estudios celulares, citológicos, bioquímicos, bacteriológicos y de otro tipo. Se utiliza también en circunstancias especiales para complementar el tratamiento por la instilación de anestésicos, antibióticos, antitumorales o para drenaje que permita disminuir la presión del mismo. Otro uso diagnóstico es la inyección de medios radiopacos como en la mielografía o agentes radioactivos como en la cisternografía con radionúclidos.

Es recomendable tener la seguridad de que la coagulación del paciente es adecuada para realizar con seguridad la punción lumbar. En términos

generales, su realización es adecuada en pacientes sin el antecedente de coagulopatías ni signos manifiestos de ellas y en quienes no reciben anticoagulantes. Suele ser aceptable una razón internacional normalizada (INR) de 1.4 o menos y un recuento plaquetario superior a 50 000 células/mm<sup>3</sup>, como ocurre con el uso de las dosis corrientes de ácido acetilsalicílico. Las personas con disfunciones plaquetarias por enfermedades como el alcoholismo o la uremia pueden presentar complicaciones hemorrágicas. En el caso de enfermos que reciben **heparina** por goteo endovenoso continuo se realiza mejor la punción lumbar después de interrumpir durante un lapso el anticoagulante y de ser posible saber si el tiempo de tromboplastina parcial está dentro de límites seguros. Sin embargo, existen circunstancias en que tales precauciones no son prácticas.

La punción lumbar (*lumbar puncture*, LP) conlleva cierto riesgo si la presión del LCR es muy elevada (a juzgar por la cefalalgia y el papiledema), puesto que aumenta la posibilidad de hernia cerebelosa o transtentorial letales. Surge un riesgo considerable cuando existe una masa intracraneal que deforma y desplaza el tejido encefálico, en particular las de tipo asimétrico cerca de la tienda del cerebelo o el agujero occipital. Dicho riesgo es mucho menor en pacientes con hemorragia subaracnoidea, en la hidrocefalia comunicante de todos los ventrículos y en la hipertensión intracraneal. Son situaciones en que cabe recurrir a punción lumbar repetida como medida terapéutica. En sujetos con meningitis purulenta existe un riesgo pequeño de hernia cerebral, pero pierde importancia ante la necesidad de un diagnóstico definitivo y el inicio de un tratamiento adecuado oportuno y temprano. Con esta última excepción, por lo común la punción lumbar debe ser antecedida de la tomografía computadorizada (CT, *computed tomography*) o de resonancia magnética, siempre que se sospeche incremento de la presión intracraneal.

Si por medio de métodos de imagen se identifica una masa patológica que conlleva el riesgo de hernia y aún se considera esencial contar con la información que aporta el estudio del LCR, se puede realizar la LP con algunas precauciones. Si se advierte que la presión del líquido es muy grande, se obtiene una muestra necesaria del mismo y, de acuerdo con el trastorno sospechado o el estado del enfermo, se administrará **manitol** u otro agente hiperosmolar y en el manómetro se observa si disminuye la presión. A continuación, se administra **dexametasona** o un corticoesteroide en una dosis intravenosa inicial de 10 mg, seguidos de 4 a 6 mg cada 6 h con el objeto de producir una reducción sostenida de la presión intracraneal. Los corticoesteroides son particularmente útiles en situaciones en que la hipertensión intracraneal es causada por edema cerebral vasógeno (como el que surge en caso de un tumor). Pocas veces se realiza la punción cisternal (agujero occipital) y la subaracnoidea cervical lateral, pero son seguras en manos de un experto. Se prefiere la punción lumbar, salvo en casos francos de bloqueo espinal que requieren una muestra de líquido de la cisterna o mielografía por arriba de la lesión. En la atención intensiva, a menudo se obtiene LCR a través del ventrículo externo y se tiene cuidado de que exista un sistema de drenaje cerrado y se siga una técnica antiséptica.

## Técnica y complicaciones de la punción lumbar

La experiencia enseña la importancia de una técnica meticulosa y la posición correcta del paciente. Debe efectuarse siempre la punción lumbar bajo condiciones estériles. Se coloca a la persona sobre su costado, de preferencia en decúbito lateral izquierdo (en el caso de médicos con predominio de su mano derecha), con las caderas y las rodillas en flexión y la cabeza muy cercana a las rodillas tanto como lo permita la comodidad. Las caderas deben estar verticales y la espalda en alineación cerca del borde de la cama. La punción se realiza con mayor facilidad en el espacio intervertebral L3-L4, correspondiente al plano axial de las crestas iliacas o en el espacio que está por arriba o debajo de él. En lactantes y niños de corta edad en quienes la médula espinal puede llegar al nivel del espacio L3-L4, habrá que usar espacios más inferiores.

Se inyecta anestésico local en la piel y por debajo de ella, lo que debe tornar indoloro el procedimiento. El calentamiento del analgésico girando el frasco ampola entre las palmas de las manos parece disminuir la sensación urente que acompaña a la infiltración cutánea. El operador debe orientar el bisel de la aguja para LP en el plano longitudinal de las fibras de la duramadre (consúltese la técnica con agujas atraumáticas).

Por lo común se puede palpar y advertir un momento en que las estructuras “ceden” al penetrar la aguja a la duramadre, seguida de un chasquido sutil cuando se perfora la aracnoides. En ese punto debe extraerse lentamente el trocar del interior de la aguja para que no ejerza presión negativa y se aspire alguna raicilla nerviosa hacia su interior y cause dolor radicular. El dolor ciático durante la introducción de la aguja señala que se le introduce muy hacia afuera. Si se lentifica la salida de líquido, habrá que elevar lentamente la cabeza de la persona. En ocasiones se recurre a la aspiración suave con una jeringa de calibre pequeño para superar la resistencia del LCR protéico y viscoso. La incapacidad para entrar en el espacio subaracnoideo lumbar después de dos a tres pruebas por lo general se supera si la punción se efectúa con el paciente sentado y a continuación se le ayuda a recostarse sobre un lado para las mediciones de la presión y para la extracción del líquido. Más a menudo una “punción fallida” se debe a la colocación inapropiada de la aguja y a obliteración del espacio subaracnoideo por una lesión compresiva de la cola de caballo o por aracnoiditis adherente. En un paciente obeso en el que no son palpables las referencias anatómicas de la columna vertebral o después de varios intentos fallidos en cualquier paciente, puede usarse la fluoroscopia para situar la aguja.

La punción lumbar tiene pocas complicaciones graves. La más frecuente es la cefalea que, según cálculos, aparece en 33% de los pacientes, pero en una cifra mucho menor en su forma intensa. Por lo general, la cefalea prolongada o intensa posterior a la punción lumbar se desarrolla en pacientes con antecedente de migraña. Tal vez el dolor obedezca a la disminución de la presión del LCR y la compresión sobre los vasos cerebrales y dures cuando la persona asume la posición erecta. La cefalea no se evita con el decúbito dorsal, ni con la ingestión de líquidos después de la punción lumbar, pero a menudo se inician estas medidas terapéuticas. [Strupp et al.](#), observaron que con el uso de una aguja atraumática disminuyó casi a la mitad la incidencia de tal molestia. Como dato curioso, el dolor de cabeza tiene una frecuencia del doble después de la punción con fin diagnóstico, que después de la raquianestesia. La cefalea intensa puede acompañarse de vómito y rigidez leve del cuello. En contadas ocasiones después de la punción lumbar surge parálisis unilateral o bilateral del sexto par, incluso a veces sin cefalea y se han señalado casos raros de hipoacusia e insensibilidad o parálisis faciales. En el [capítulo 29](#) se analiza con mayor detalle el síndrome de hipotensión del líquido cefalorraquídeo, su tratamiento con el “parche hemático” y otras complicaciones de la punción lumbar.

Como ya se expuso, en pacientes con anormalidades de la coagulación a veces surge hemorragia a los espacios meníngeos o epidural raquídeos después de LP.

El tratamiento incluye la corrección de la coagulopatía y, en algunos casos, la evacuación quirúrgica del coágulo. Solamente en contadas ocasiones la meningitis purulenta e infección en el disco intervertebral complican la punción lumbar.

## Métodos de exploración del líquido cefalorraquídeo

Una vez que se ingresa al espacio subaracnoideo, se valoran la presión y la fluctuación del LCR con las respiraciones y se obtienen muestras de líquido. El operador identifica el aspecto macroscópico del líquido y después lo estudia en tubos separados para detectar diversos signos. Las mediciones corrientes incluyen el número y el tipo de células, el contenido de proteína y de glucosa, el estudio microscópico y el cultivo en busca de bacterias. Además se estudian los elementos siguientes: 1) presencia de células tumorales (citología y citometría de flujo); 2) presencia de bandas oligoclonales o contenido de gammaglobulina; 3) estudios serológicos (inmunológicos); 4) sustancias elaboradas por algunos tumores (como la  $\beta_2$  microglobulina) y 5) marcadores de algunas infecciones como hongos, criptococos y otros antígenos y preparaciones con tinta china, micobacterias, DNA de virus herpéticos; citomegalovirus y otros microorganismos (por la reacción en cadena de polimerasa), marcadores de algunas infecciones (como las proteínas 14-3-3) y aislamiento de virus.

### Presión

Con el paciente en decúbito lateral se mide la presión del LCR con un manómetro conectado a la aguja en el espacio subaracnoideo. En el adulto normal la presión de abertura varía entre 100 y 180 mmH<sub>2</sub>O, u 8 a 14 mmHg. En niños la presión se encuentra en los límites de 30 a 60 mmH<sub>2</sub>O. La presión que excede 200 mmH<sub>2</sub>O en el paciente relajado y con las piernas estiradas refleja incremento de la presión intracraneal. Las presiones de 50 mmH<sub>2</sub>O o menores en un adulto indican hipotensión intracraneal, que por lo general se debe a fuga de LCR o deshidratación sistémica (véase la referencia [Avery et al.](#)). Cuando la presión se mide con la aguja en el saco lumbar y el paciente en posición sedente, el líquido del manómetro sube al nivel de la cisterna magna (la presión se aproxima al doble de la que corresponde a la posición de decúbito). No alcanza el nivel de los ventrículos porque estos últimos se encuentran en un sistema cerrado bajo presión ligeramente negativa, en tanto que el líquido en el manómetro recibe la influencia de la presión atmosférica. En condiciones normales, con la aguja colocada de manera adecuada en el espacio subaracnoideo, el líquido del manómetro oscila unos cuantos milímetros en respuesta al pulso y la respiración y la altura de la columna se incrementa con prontitud si el paciente tose, hace esfuerzos o ejerce presión abdominal. La menor tensión aparente también puede ser consecuencia de que la abertura de la aguja no esté dentro del espacio subaracnoideo totalmente; ello se manifiesta por la ausencia de las fluctuaciones de la presión previstas con tales maniobras.

En el pasado la presencia del bloqueo subaracnoideo espinal era confirmada por compresión de la vena yugular (maniobra de Queckenstedt, que detecta el incremento rápido de la presión del LCR en cuestión de segundos después de aplicar presión sobre la vena). Dicha maniobra tiene como complicación el empeoramiento del bloqueo espinal o incremento de la presión intracraneal y sólo posee interés histórico.

### Aspecto a simple vista y pigmentos

En condiciones normales, el LCR es incoloro. Los grados menores de cambio de color se identifican mejor mediante comparación de tubos que contienen LCR y agua contra un fondo blanco (bajo iluminación de luz del día mejor que bajo iluminación fluorescente) o por observación del

contenido de los tubos desde arriba. La presencia de eritrocitos confiere al líquido un aspecto nebuloso o de vidrio despolido; debe haber por lo menos 200 eritrocitos/mm<sup>3</sup> para que este cambio se identifique. La presencia de 1 000 a 6 000 eritrocitos/mm<sup>3</sup> imparte un color rosado nebuloso a rojizo, que depende de la cantidad de sangre; la centrifugación o el reposo del líquido contenido en el tubo de ensayo produce sedimentación de los eritrocitos. Varios cientos o más de leucocitos en el líquido (pleocitosis) pueden causar una ligera turbidez.

Una punción traumática en que la sangre del plexo venoso epidural se introduce en el LCR, ocasiona una seria confusión en el diagnóstico si se interpreta de manera incorrecta como indicativa de una hemorragia subaracnoidea preexistente. Para distinguir entre estos dos tipos de “punción hemorrágica” deben tomarse dos o tres muestras de líquido seriadas durante la punción lumbar. En caso de punción traumática suele observarse un número decreciente de eritrocitos en el segundo y el tercer tubos. Además, con la punción traumática la presión del LCR casi siempre es normal y si una gran cantidad de sangre se mezcla con el líquido, se coagulará o formará membranas fibrinosas. Éstas no se observan en caso de una hemorragia preexistente porque la sangre se habrá diluido mucho con el LCR y habrá perdido la fibrina por las enzimas del LCR. En una hemorragia subaracnoidea, los eritrocitos empiezan a romperse en unas cuantas horas, lo que da una coloración roja rosada (eritrocromía) al líquido sobrenadante; si se obtiene la muestra de líquido más de un día después de la hemorragia, el líquido tendrá un color amarillo pardo (xantocromía). La centrifugación inmediata del líquido sanguinolento extraído por punción traumática da por resultado un líquido sobrenadante incoloro; sólo cuando hay grandes cantidades de eritrocitos (más de 100 000/mm<sup>3</sup>), el líquido sobrenadante se torna débilmente xantocrómico a causa de contaminación por bilirrubina sérica y lipocromos.

El líquido de una punción traumática debe contener uno o dos leucocitos por 1 000 eritrocitos si se asume que el hematócrito es normal, pero en realidad su proporción varía en forma amplia. En caso de hemorragia subaracnoidea, la proporción de leucocitos aumenta conforme los eritrocitos se lisan y a veces alcanza un valor de varios cientos por milímetro cúbico; pero las variedades de esta reacción determinan que tampoco pueda confiarse en ella para distinguir entre hemorragias traumática y preexistente. Lo mismo puede decirse de la adquisición de borde festoneado por los eritrocitos que se observa en ambos tipos de hemorragia. No está clara la razón por la que los eritrocitos experimentan lisis rápida en el LCR. Con seguridad no se debe a diferencias osmóticas porque las osmolaridades del plasma y del LCR son en esencia las mismas. [Fishman](#) sugiere que el contenido proteínico bajo del LCR desequilibra la membrana del eritrocito de alguna manera.

Los pigmentos que alteran el color del LCR después de hemorragia subaracnoidea son oxihemoglobina, bilirrubina y metahemoglobina; en su forma pura estos pigmentos son de color rojo (anaranjado a amarillento anaranjado con la dilución), amarillo canario y pardo, respectivamente. La oxihemoglobina aparece primero varias horas después de la hemorragia, su concentración se vuelve máxima cerca de 36 h después y disminuye durante un periodo de siete a nueve días si no hay hemorragia ulterior. La bilirrubina empieza a aparecer dos a tres días después y su cantidad se incrementa conforme la oxihemoglobina disminuye. La metahemoglobina aparece cuando la sangre está locuada o enquistada y aislada del flujo del LCR. Pueden usarse técnicas espectrofotométricas para distinguir los diferentes productos de degradación de la hemoglobina y así determinar el tiempo aproximado de hemorragia.

No toda la xantocromía del LCR se debe a hemólisis de los eritrocitos. En caso de ictericia intensa, las bilirrubinas tanto directa como indirecta se difunden hacia el LCR. La cantidad de bilirrubina en el líquido cefalorraquídeo varía de la décima a la centésima parte de la presente en el suero. La elevación de las proteínas del LCR por cualquier causa resulta en opacidad vaga y xantocromía. La coloración causada por las proteínas se hace notable a simple vista sólo a concentraciones que excedan 150 mg/100 ml. La hipercarotenemia y la hemoglobinemia (a través de los productos de la degradación de la hemoglobina, en particular la oxihemoglobina), así como la sangre se coagula en el espacio subdural o epidural del cráneo o la columna vertebral, también confieren un tinte amarillento al LCR. La mioglobina no penetra al LCR quizá porque el bajo umbral renal a este pigmento permite depurarlo con rapidez de la sangre.

## Celularidad

Durante el primer mes de vida el LCR puede contener un número mayor de células mononucleares. Después de este lapso, el líquido cefalorraquídeo es casi acelular (es decir, tiene menos de cinco linfocitos u otros mononucleares, por milímetro cúbico). La elevación de la cuenta de leucocitos en el LCR significa siempre un proceso reactivo a bacterias u otros agentes infecciosos, sangre, sustancias químicas o una neoplasia o vasculitis. Los leucocitos pueden contarse en una cámara de recuento ordinaria, pero su identificación requiere centrifugación del líquido, de preferencia con tinción de Wright del sedimento. La identificación de células cancerosas por el laboratorio de citología suele realizarse por citocentrifugación u otros métodos semiautomatizados basados en líquido y a ello sigue la fijación y la tinción celulares ([Bigner](#) y [Den Hartog-Jage](#)). De este modo es posible reconocer y realizar el recuento diferencial de leucocitos neutrófilos y eosinófilos (los últimos son notorios en infecciones parasitarias, neurosífilis y émbolos de colesterol), linfocitos, células plasmáticas, células mononucleares, macrófagos y células tumorales (véase la referencia [Bigner](#) y [Den](#)

Hartog-Jage). Pueden verse también bacterias y hongos en las preparaciones con células teñidas. La preparación de tinta china es útil para distinguir entre linfocitos y criptococos. En muestras con tinción apropiada se identifican bacilos acidorresistentes. La monografía de [Ali y Cibas](#) es una referencia excelente sobre la citología del LCR. La citometría de flujo permite diferenciar entre proliferaciones policlonales y monoclonales y facilitar la detección de la leucemia y el linfoma y las técnicas de inmunotinción permiten identificar metástasis de tumores sólidos. En los capítulos respectivos se describen éstos y otros métodos especiales para examinar las células del líquido cefalorraquídeo.

## Proteínas

A diferencia del contenido elevado de proteínas en la sangre (5 500 a 8 000 mg/100 ml), el del líquido cefalorraquídeo lumbar es de 45 a 50 mg/100 ml o menos en el adulto. El contenido de proteínas del LCR de las cisternas basales es de 10 a 25 mg/100 ml y el de los ventrículos, de 5 a 15 mg/100 ml. Con base en los estudios de [Fishman et al.](#), dicho gradiente puede reflejar el hecho de que las proteínas del LCR se fugan en mayor grado por las raíces lumbares que en niveles más altos del neuroeje. Otra explicación proviene de que el líquido raquídeo es un ultrafiltrado de la sangre elaborado por el plexo coroides en los ventrículos laterales y el cuarto, en forma análoga a la formación de orina por el glomérulo. La cantidad de proteínas en el LCR sería proporcional al tiempo transcurrido en que esté en contacto con la barrera de sangre y LCR. Por ello, poco después de que es formado en los ventrículos, su nivel proteínico es pequeño. En un sentido más caudal en las cisternas basales, el nivel proteínico es mayor y en el espacio subaracnoideo lumbar alcanza su máximo. En los niños, la concentración proteínica resulta un poco menor en cada nivel (<20 mg/100 ml en el espacio subaracnoideo lumbar). Las concentraciones mayores de lo normal señalan la presencia de un proceso patológico en el epéndimo o las meninges o cerca de ambos (en encéfalo, médula espinal o raíces nerviosas), aunque no siempre se identifican las causas de pequeñas elevaciones en el nivel de proteínas del LCR en límites de 75 mg/100 ml.

Como cabría esperar, la hemorragia hacia los ventrículos o el espacio subaracnoideo resulta en fuga no sólo de eritrocitos, sino también de proteínas séricas. Si las concentraciones séricas de proteínas son normales, las proteínas del LCR deben incrementarse en cerca de 1 mg por cada 1 000 eritrocitos. La misma premisa es válida en el caso de una punción traumática que permite el paso de sangre venosa al líquido cefalorraquídeo en el sitio de punción. Sin embargo, en el caso de hemorragia subaracnoidea, dado el efecto irritante de los eritrocitos rotos (hemólisis) en el espacio subaracnoideo, puede aumentar la concentración de proteínas del LCR muchas veces tal proporción.

El contenido proteínico del LCR en las meningitis bacterianas a menudo alcanza 500 mg/100 ml o más. Las infecciones por virus inducen una reacción menos intensa, con predominio de los linfocitos y menor incremento de la concentración de proteínas, por lo común 50 a 100 mg/100 ml, pero a veces llega a 200 mg/100 ml; en algunas situaciones de meningitis por virus y encefalitis el contenido de proteínas es normal. Los tumores paraventriculares, al afectar la barrera hematoencefálica, suelen incrementar la cantidad de proteínas totales. En casos excepcionales del síndrome de Guillain-Barré y en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, las concentraciones de proteína llegan a 500 mg/100 ml. Las cifras de 1 000 mg/100 ml o más por lo común indican la existencia de un bloqueo al flujo de líquido, más a menudo al nivel del conducto medular; su color es muy amarillo y coagula con facilidad por la presencia de fibrinógeno, combinación llamada síndrome de Froin. Los bloqueos parciales de líquido por hernia discal o tumor pueden hacer que aumente la concentración de proteínas a 100 a 200 mg/100 ml. A veces se observan cifras bajas de proteínas en el meningismo (cuadro febril con signos de irritación meníngea, pero líquido cefalorraquídeo normal), en el hipertiroidismo o en situaciones en que disminuye la presión del LCR (después de una punción lumbar reciente, como se señala en el [cap. 29](#)).

La distribución cuantitativa de las proteínas del LCR mediante métodos electroforéticos e inmunoquímicos demuestra la presencia de la mayor parte de las proteínas séricas con peso molecular menor de 150 a 200 kDa. Las fracciones proteínicas que se identifican por electroforesis son prealbúmina y albúmina, así como globulinas alfa<sub>1</sub>, alfa<sub>2</sub>, beta<sub>1</sub>, beta<sub>2</sub> y la fracción de gammaglobulinas, las cuales están representadas en su mayor parte por las inmunoglobulinas (la principal inmunoglobulina en el LCR normal es la IgG). La fracción de gammaglobulina del LCR es cercana al 70% de la sérica. En el [cuadro 2-2](#) se presentan los valores cuantitativos de las diferentes fracciones. Por métodos inmunolectroforéticos se ha demostrado la presencia de glucoproteínas, ceruloplasmina, hemopexina, amiloide beta (β) y proteínas tau (τ). Más bien quedan excluidas del líquido mencionado las grandes moléculas como fibrinógeno, IgM y lipoproteínas, salvo que sean generadas en ese punto.

Cuadro 2-2

### VALORES PROMEDIO DE LOS CONSTITUYENTES DEL LCR Y EL SUERO NORMALES

	LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO	SUERO

Osmolaridad	295 mOsm/L	295 mOsm/L
Sodio	138.0 mEq/L	138.0 mEq/L
Potasio	2.8 mEq/L	4.1 mEq/L
Calcio	2.1 mEq/L	4.8 mEq/L
Magnesio	2.3 mEq/L	1.9 mEq/L
Cloruro	119 mEq/L	101.0 mEq/L
Bicarbonato	23.0 mEq/L	23.0 mEq/L
Tensión de dióxido de carbono	48 mmHg	38 mm Hg (arterial)
pH	7.31–7.33	7.41 (arterial)
Nitrógeno no proteínico	19.0 mg/100 ml	27.0 mg/100 ml
Amoniaco	30.0 g/100 ml	70.0 g/100 ml
Ácido úrico	0.24 mg/100 ml	5.5 mg/100 ml
Urea	4.7 mmol/L	5.4 mmol/L
Creatinina	1.1 mg/100 ml	1.8 mg/100 ml
Fósforo	1.6 mg/100 ml	4.0 mg/100 ml
Lípidos totales	1.5 mg/100 ml	750.0 mg/100 ml
Colesterol total	0.4 mg/100 ml	180.0 mg/100 ml
Ésteres de colesterol	0.3 mg/100 ml	126.0 mg/100 ml
Glucosa	60 mg/100 ml	90.0 mg/100 ml
Lactato	1.6 mEq/L	1.0 mEq/L
Proteínas totales	15–50 mg/100 ml	6.5–8.4 g/100 ml
Prealbúmina	1–7%	Trazas
Albúmina	49–73%	56%
Globulina alfa <sub>1</sub>	3–7%	4%
Globulina alfa <sub>2</sub>	6–13%	10%
Globulina beta (beta <sub>1</sub> + tau)	9–19%	12%



Globulina gamma

3–12%

14%

Fuente: Reimpreso con autorización de [Fishman](#).

Se observan otras diferencias notables entre las fracciones proteínicas del LCR y el plasma. El LCR contiene siempre una fracción de prealbúmina y el plasma no. Aunque derivada del plasma, esta fracción, por una razón que se desconoce, se concentra en el LCR y su valor es más elevado en el ámbito ventricular que en el lumbar, tal vez por su concentración mediante las células coroideas. La fracción de proteína tau en LCR (identificada también como transferrina beta<sub>2</sub>) se detecta sólo en el líquido en cuestión y no en otros; su concentración es mayor en el líquido ventricular que en el raquídeo.

La concentración de la proteína tau y en particular el cociente tau:amiloide β se ha utilizado en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, como se comenta en el [capítulo 38](#). En la actualidad se sabe que sólo unas cuantas de estas proteínas se vinculan con enfermedades específicas del sistema nervioso. La más importante es la IgG, que debe exceder 12% del contenido proteínico total del LCR en enfermedades como esclerosis múltiple, neurosífilis, panencefalitis esclerosante subaguda y otras meningoencefalitis virales crónicas. La IgG sérica no se incrementa de la manera correspondiente, lo que significa que se origina en el sistema nervioso (o tal vez sea transportada preferentemente a él). No obstante, la elevación de la gammaglobulina sérica (como ocurre en la cirrosis, la sarcoidosis, el mixedema y el mieloma múltiple) se acompaña de incremento de la globulina de LCR. Por tanto, en los pacientes que presentan la gammaglobulina del LCR elevada también es necesario determinar los tipos electroforéticos de las proteínas séricas. Algunos cambios cualitativos del perfil de inmunoglobulinas del LCR, particularmente la demostración de algunas “bandas” electroforéticas definidas (oligoclonales), en que cada una representa una inmunoglobulina específica y la proporción entre IgG y proteínas totales, asumen importancia diagnóstica especial en la esclerosis múltiple, como se señala en el [capítulo 36](#).

La fracción de [albúmina](#) del LCR se incrementa en gran variedad de enfermedades del sistema nervioso central (SNC) y de las raíces nerviosas cefalorraquídeas que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, pero no pueden obtenerse correlaciones clínicas específicas. Determinadas enzimas que se originan en el parénquima cerebral, en especial la fracción derivada del encéfalo de la creatinincinasa (*creatine kinase*, CK-BB), pero también la enolasa y la neopterina, se encuentran en el LCR después de una enfermedad cerebrovascular, hipoxia isquémica global o traumatismo y en trabajos experimentales se utilizan como marcadores de la lesión. Otros marcadores especiales, como el aumento de las proteínas 14-3-3, que tiene cierta relevancia diagnóstica en la enfermedad por priones, la microglobulina beta<sub>2</sub> en la linfomatosis meníngea, la enolasa neuronal específica en los traumatismos y otras lesiones cerebrales graves y la fetoproteína alfa en los tumores embrionarios del cerebro, tienen utilidad en circunstancias específicas.

## Glucosa

En condiciones normales, la concentración de glucosa del LCR está en los límites de 45 a 80 mg/100 ml, es decir, cerca de dos terceras partes de la sangre (0.6 a 0.7 de las concentraciones séricas). Las concentraciones mayores muestran correspondencia con la de glucosa plasmática en dicha proporción; sin embargo, en caso de hiperglucemia intensa, disminuye la proporción entre LCR y glucosa plasmática (0.5 a 0.6). Con glucosa sérica extremadamente baja, la tasa se eleva aún más, a cerca de 0.85. En general, los valores de LCR menores de 35 mg/100 ml son anormales. Después de la inyección intravenosa de glucosa se requieren 2 a 4 h para alcanzar el equilibrio con el LCR; después de disminuir la glucemia hay un retraso semejante. Por las razones anteriores, en circunstancias ideales, habría que extraer de manera simultánea muestras de LCR y de sangre para medir la glucosa, con la persona en ayunas, u obtener el suero unas pocas horas antes de la punción (suele ser un método poco práctico). Los valores bajos de glucosa en LCR (hipoglucorraquia) en presencia de pleocitosis suelen indicar meningitis piógena, tuberculosa o micótica, aunque se observan valores bajos en algunos pacientes con infiltración neoplásica diseminada de las meninges y a veces en caso de sarcoidosis y hemorragia subaracnoidea (casi siempre durante la primera semana) y en inflamación química inducida.

Durante mucho tiempo se asumió que en la meningitis las bacterias disminuían la concentración de glucosa del LCR mediante su metabolismo activo, pero el hecho de que la glucosa se conserva en cifras subnormales durante una a dos semanas después del tratamiento de la infección sugiere que tal vez opere otro mecanismo. Por lo menos en teoría, el problema podría atribuirse a inhibición de la entrada de glucosa en el LCR a causa de alteración del sistema de transferencia de membrana. Como regla, las infecciones virales de las meninges y el encéfalo no disminuyen la glucosa del LCR, aunque se informan concentraciones bajas de glucosa en un número pequeño de pacientes con meningoencefalitis por el virus de la parotiditis y rara vez con infecciones por virus de herpes simple y zóster. El incremento casi invariable del lactato del LCR en la meningitis purulenta significa tal vez que los leucocitos polimorfonucleares y las células de las meninges y del tejido encefálico adyacente someten parte de la glucosa a glucólisis anaerobia.

## Pruebas serológicas y virológicas

Downloaded 2020-10-12 1:59 P Your IP is 190.106.205.238

La prueba del LCR en busca del antígeno criptocócico de superficie se ha erigido como un método rápido ante sospecha de tal infección. En ocasiones se obtiene una reacción falsa positiva en presencia de cifras elevadas del factor reumatoide o anticuerpos antitreponémicos, pero de otra manera la prueba es más confiable que la preparación convencional de tinta china. En el LCR también pueden efectuarse pruebas de anticuerpo no treponémico de la sangre como VDRL (*Venereal Disease Research Laboratories*), prueba de floculación en laminilla y prueba de aglutinación rápida de la reagin plasmática (*rapid plasma reagin*, RPR). Cuando resultan positivas, estas pruebas son diagnósticas de neurosífilis, pero pueden ocurrir reacciones positivas falsas con enfermedades de la colágena, paludismo y pian o frambesia o al contaminarse el LCR con sangre seropositiva. Las pruebas que dependen del uso de antígenos treponémicos, entre ellas la de inmovilización de *Treponema pallidum* y la de anticuerpo treponémico fluorescente, son más específicas y ayudan a interpretar las reacciones falsas positivas de RPR y VDRL. En el [capítulo 31](#) se estudia el valor de los exámenes del LCR para el diagnóstico y el tratamiento de la neurosífilis, pero las pruebas de anticuerpos treponémicos del LCR ya no se practican de manera rutinaria. Los estudios serológicos para identificar la espiroqueta de la enfermedad de Lyme son útiles en circunstancias en que se sospecha que el sistema nervioso central está infectado por tal microorganismo.

La utilidad de las pruebas serológicas para identificar virus está limitada por el tiempo que se requiere para obtener los resultados, pero son útiles para conocer en forma retrospectiva el origen de la meningitis y la encefalitis. Ahora se dispone de pruebas diagnósticas más rápidas que usan la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) en el LCR, que amplifica los fragmentos de DNA viral, en particular para los virus del herpes, del citomegalovirus y JC. Estas pruebas son más útiles en la primera semana de la infección, cuando el virus está en reproducción y su material genómico es más notable; posteriormente tienen mayor sensibilidad las técnicas serológicas para la infección viral. La amplificación del DNA mediante PCR tiene especial utilidad en la detección más rápida de bacilos tuberculosos en el LCR, cuyo cultivo convencional toma varias semanas en el mejor de los casos. Existen pruebas para la detección de la proteína 14-3-3, que refleja la presencia de priones en el LCR y pueden ayudar a diagnosticar encefalopatías espongiiformes, aunque los resultados han sido erráticos ([cap. 32](#)). Los métodos para detectar anticuerpos anti-Hu y anti-NMDA y otros más se han vuelto prácticos en el caso de algunas encefalitis paraneoplásicas y otras sin ese carácter ([cap. 30](#)).

### Cambios en los solutos y otros componentes

La osmolalidad promedio del LCR (295 mosmol/L) es idéntica a la del plasma. Conforme esta última se incrementa luego de la inyección de soluciones hipertónicas por vía intravenosa, como [manitol](#) o urea, ocurre un retraso de varias horas en el incremento de la osmolalidad del LCR. Es durante este periodo cuando la hiperosmolalidad de la sangre deshidrata el encéfalo y disminuye el volumen del líquido cefalorraquídeo. Las concentraciones del LCR y séricas de sodio, potasio, calcio y [magnesio](#) se enumeran en el [cuadro 2-2](#). Las enfermedades neurológicas no alteran las concentraciones de estos constituyentes del LCR de alguna manera característica. La concentración baja de cloruro en el LCR que se presenta durante la meningitis bacteriana es inespecífica, pero refleja hipocloremia y, en menor grado, elevación importante de las proteínas del líquido cefalorraquídeo. El equilibrio acidobásico en el LCR tiene interés en relación con la acidosis y la alcalosis metabólica, pero no se mide sistemáticamente el pH. En condiciones normales el pH del LCR se aproxima a 7.33, es decir, es un poco más bajo que el de la sangre arterial, de 7.41. La PCO<sub>2</sub> del LCR se encuentra en los límites de 45 a 49 mmHg, esto es, más alta que en la sangre arterial (cerca de 40 mmHg). Las concentraciones de bicarbonato de ambos líquidos son casi las mismas: 23 meq/L. El pH del LCR está regulado de manera precisa y tiende a conservarse hasta cierto punto sin cambios, incluso ante acidosis y alcalosis generales graves. Los cambios acidobásicos del LCR lumbar no siempre reflejan la presencia de cambios similares en el cerebro, ni los datos del LCR son tan precisos como índice de los cambios generales en comparación con las mediciones directas de los gases sanguíneos arteriales.

El contenido de [amoniaco](#) del LCR es de una tercera parte a la mitad del observado en la sangre arterial; se incrementa en la encefalopatía hepática, las hiperamonemias y en el síndrome de Reye; la concentración corresponde en forma aproximada con la gravedad de la encefalopatía. El contenido de ácido úrico del LCR se aproxima a 5% del que se observa en el suero y varía con los cambios en la concentración sérica (alto en la gota, la uremia y la meningitis y bajo en la enfermedad de Wilson). La concentración de urea en el LCR es un poco menor que en el suero y en caso de uremia se incrementa en paralelo con la de la sangre. La inyección intravenosa de urea aumenta la concentración sanguínea de inmediato y la del LCR con mayor lentitud, ejerciendo un efecto osmótico deshidratante sobre los tejidos nerviosos centrales y el LCR. Se han aislado los 24 aminoácidos del LCR. La concentración del total de aminoácidos es de alrededor de un tercio de la del plasma. En todas las encefalopatías portosistémicas se eleva la glutamina, incluso en el coma hepático y el síndrome de Reye. Concentraciones de fenilalanina, histidina, valina, leucina, isoleucina, tirosina y homocistina se incrementan en las aminoacidurias correspondientes.

Se sabe que muchas de las *enzimas* que se encuentran en el suero se incrementan en el LCR bajo condiciones patológicas, por lo general en relación

con un aumento de las proteínas de este líquido. Aún no se demuestra que alguno de los cambios enzimáticos sea un indicador específico de enfermedad neurológica, con la posible excepción de la deshidrogenasa láctica, en especial sus isoenzimas 4 y 5, que se derivan de los granulocitos y se elevan en la meningitis bacteriana, pero no en la meningitis aséptica o viral. La deshidrogenasa láctica también se eleva en casos de infiltración tumoral meníngea, sobre todo por linfoma, al igual que el antígeno carcinoembrionario. Sin embargo, este último no se incrementa en la meningitis bacteriana, viral o micótica. En cuanto a los lípidos, las cantidades en el LCR son pequeñas y su medición es complicada.

En la actualidad pueden medirse en el LCR los catabolitos de las catecolaminas. En condiciones normales el ácido homovanílico (HVA, *homovanillic acid*), catabolito principal de la **dopamina** y el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), catabolito principal de la serotonina, están presentes en el LCR; ambos están cinco a seis veces más elevados en el LCR ventricular que en el lumbar. Los valores de ambos catabolitos se reducen en los pacientes con parkinsonismo idiopático e inducido por fármacos.

## TÉCNICAS DE IMAGEN

Hace un siglo, Harvey Cushing introdujo el uso de radiografías simples del cráneo como parte del estudio del paciente neurológico. Las radiografías simples de cráneo detectan fracturas, cambios del perímetro cefálico, erosiones óseas e hiperostosis, infección en senos paranasales y mastoides, así como cambios en los agujeros basales. Las estructuras calcificadas como la glándula pineal fueron signos reconocidos de órganos de la línea media y permitían medir el desplazamiento del contenido intracraneal. Las radiografías simples de la columna vertebral pueden demostrar lesiones destructivas que resultan de procesos degenerativos, así como de enfermedades neoplásicas, displásicas e infecciosas. También detecta luxaciones con fractura, espondilolistesis e inestabilidad espinal con imágenes obtenidas durante maniobras de flexión y extensión. Los refinamientos de las técnicas incrementaron mucho la información valiosa en casos especiales, pero sin duda los progresos recientes de mayor importancia en neurorradiología se derivan del desarrollo de la CT y de las imágenes de resonancia magnética (MRI).

### Tomografía computarizada

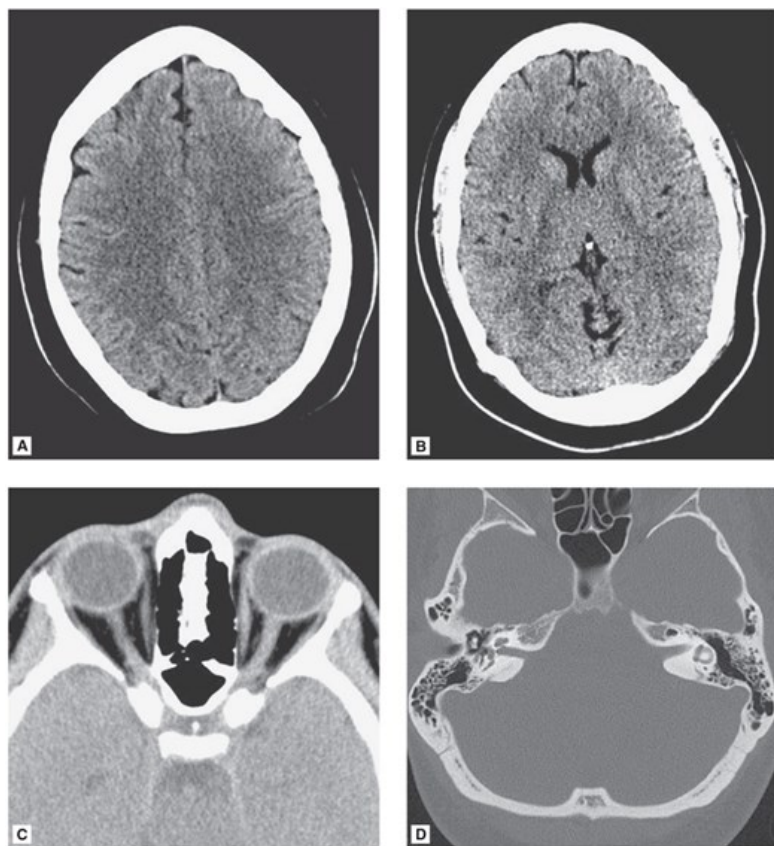
En este procedimiento los rayos X convencionales se atenúan conforme pasan en forma sucesiva a través del cráneo, el LCR, las sustancias gris y blanca cerebrales, así como los vasos sanguíneos. Se mide la intensidad de la radiación emitida en relación con la radiación incidente, se integran los datos y las imágenes se reconstruyen por medio de una computadora. Este gran progreso, atribuido a Hounsfield y otros, permitió el avance tecnológico asombroso desde las radiografías simples de cráneo hasta las imágenes reconstruidas de éste y de su contenido en cualquier plano. En la imagen resultante pueden distinguirse con gran claridad las diferentes densidades de hueso, LCR, sangre y sustancias gris y blanca. Es posible percatarse de la presencia y extensión de hemorragias, infartos, contusiones, edema cerebral, abscesos y tejidos tumorales, así como del tamaño y la posición precisos de los ventrículos y los elementos anatómicos de la línea media. La exposición a radiación no es mucho mayor que la derivada de radiografías simples del cráneo. Es posible manipular los aparatos para disminuir la exposición a la radiación en casos en que tal limitación sea conveniente, como en niños.

Como se ilustra en la **fig. 2-1** en el corte transversal (axil) del cerebro se identifica la corteza y la sustancia blanca subcortical, los núcleos caudado y lenticular, las capsulas internas y los tálamos. Puede medirse la posición y la anchura de todos los surcos principales y el nervio óptico y los músculos rectos medial y lateral se manifiestan con gran claridad en las partes posteriores de la órbita. El tallo cerebral, el cerebelo y la médula espinal se ven con facilidad con el rastreo a niveles apropiados. Esta técnica también es útil para obtener imágenes de las partes del cuerpo que rodean nervios y plexos periféricos y, por tanto, permiten identificar tumores, lesiones inflamatorias y hematomas que afectan estos nervios. En la CT puede recurrirse a la administración intravenosa de un medio de contraste radiopaco para visualizar regiones en las que se interrumpió la barrera hematoencefálica por tumores, desmielinización e infección.

**Figura 2-1.**

Imágenes por CT axial normales del cerebro, órbitas y base del cráneo de un varón joven sano. A, Imagen a través de los hemisferios cerebrales al nivel de la corona radiada. El hueso denso de la calvaria es blanco y el tejido subcutáneo que contiene grasa es oscuro. La sustancia gris se ve más densa que la blanca por su menor contenido de lípido. B, Imagen al nivel de los núcleos lenticulares. Los núcleos caudado y lenticular son más densos que la cápsula interna adyacente. El LCR dentro de las astas frontales de los ventrículos laterales y el cuerpo pineal con ligera calcificación se ven oscuros. C, Imagen a través de la parte media de las órbitas. La esclerótica se ve como una banda densa que rodea el globo. Los nervios ópticos brillantes están rodeados por grasa orbitaria oscura. Los músculos rectos medial y lateral se encuentran a lo largo de las paredes orbitarias y son fusiformes. El aire dentro de la rinofaringe y los senos paranasales se ve oscuro. D, Imagen de la base del cráneo que muestra con claridad las celdas aéreas mastoideas

bien aireadas, además de los conductos auditivos internos y las estructuras del oído interno.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En las imágenes de la cabeza, la CT exhibe diversas ventajas sobre la MRI; las más importantes son la seguridad cuando se encuentra metal en el cuerpo y la claridad de las imágenes de la sangre desde el momento en que se derrama. Otras ventajas son su bajo costo, amplia disponibilidad, mayor abertura de la máquina, lo cual reduce la claustrofobia del paciente, menor tiempo de exploración y visualización equivalente o superior de calcio, grasa y hueso, sobre todo en la base del cráneo y las vértebras (fig. 2-1D). Si se requiere vigilancia constante y uso de equipo para apoyo vital durante la obtención de las imágenes, esto es más fácil de hacer con la CT que con la MRI. Los avances recientes en la tecnología de CT incrementaron en forma considerable la velocidad del proceso de inspección y también posibilitaron visualizar más claramente la vasculatura cerebral (angiografía por CT; véase más adelante).

La CT también muestra las estructuras óseas de la columna vertebral en detalle mayor que el obtenido con las radiografías corrientes. Con ella se visualizan claramente hernias de discos lumbares y cervicales, barras espondilóticas cervicales y osteofitos que comprimen cordones o raíces raquídeas, así como tumores medulares. Por medio de MRI se obtiene una visualización más nítida del conducto intrarraquídeo y su contenido y las vértebras y discos intervertebrales, como se expone adelante.

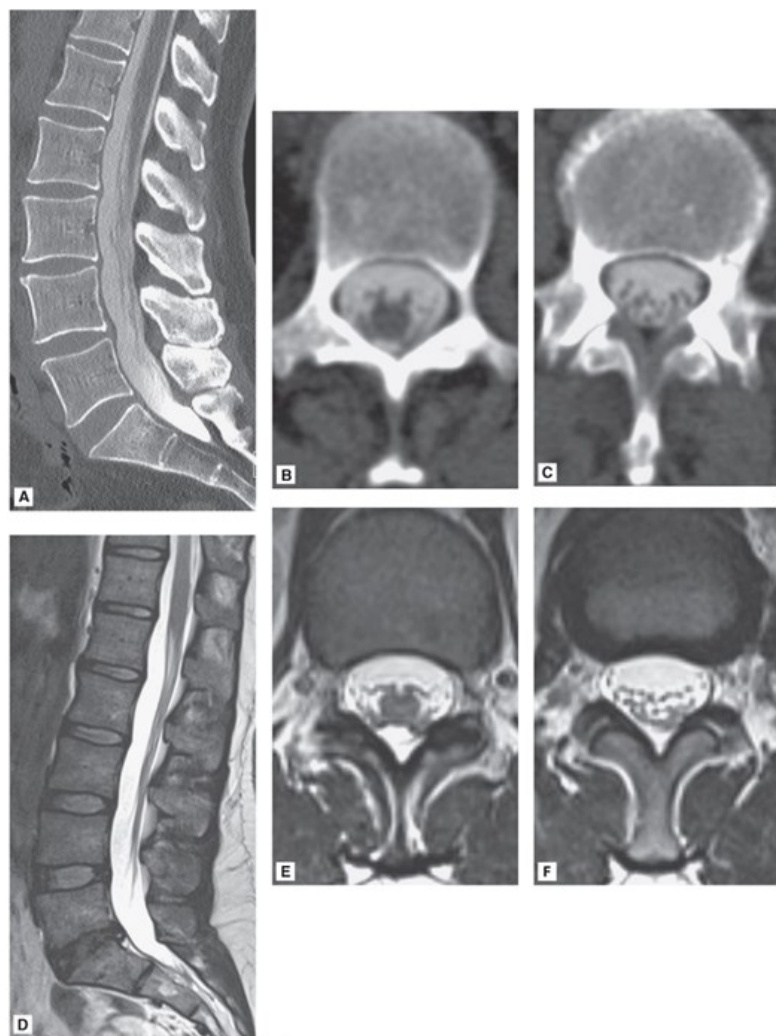
### Mielografía por CT con medio de contraste

En la mielografía se utiliza medio de contraste intratecal para definir los contornos de la médula y las raíces espinales. Se puede realizar con fluoroscopia corriente o con CT. Mediante inyección de medio de contraste radiopaco hidrosoluble con una aguja para LP y colocación del paciente en posición de Trendelenburg, puede visualizarse todo el espacio subaracnoideo espinal (Fig. 2-2A-C). El procedimiento es casi tan inocuo como la punción lumbar, salvo en los casos de bloqueo espinal completo en los que las concentraciones elevadas del material de contraste cerca del bloqueo pueden producir dolor y mioclonía regional. En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) aún aprueba el uso de yofendilato, sustancia liposoluble utilizada desde hace tiempo, pero en la actualidad se usa sólo en situaciones especiales (como sería visualizar el nivel superior en una lesión del conducto raquídeo que obstruye totalmente el flujo del medio de contraste hidrosoluble). Si el yofendilato se deja en el espacio subaracnoideo, particularmente en presencia de sangre o exudado inflamatorio, puede desencadenar aracnoiditis de la médula y del cerebro. La MRI, por su capacidad de mostrar nítidamente estructuras intratecales, ha sustituido en gran medida a la mielografía con medio de contraste, como se

expone en una sección ulterior.

**Figura 2-2.**

Mielograma por CT y MRI de la porción lumbosacra de la columna. Imágenes CT sagital (A) y axial (B-C) de la porción lumbosacra después de administración intratecal de medio de contraste radiopaco. Los cuerpos vertebrales están separados por los discos intervertebrales y las apófisis espinosas se ven en la parte posterior. El contraste contenido en el saco tecal se ve blanco. El cono medular termina al nivel de la vértebra L2 (A-B) y las raíces nerviosas de la cauda equina se ven con claridad dentro del saco tecal posterior (A-C). MRI ponderada en T2 sagital (D) y axial (E-F) de la porción columnar lumbosacra que muestra el LCR hiperintenso alrededor del cono medular, que termina al nivel de la vértebra L1 (A-B). Las raíces nerviosas de la cauda equina se ven dentro del saco tecal posterior (A-C). En C y F se observan las raíces nerviosas transversales dentro del receso lateral del conducto espinal.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor: Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Riesgos de la CT

El principal riesgo de la CT es la exposición a la radiación y la sobreexposición puede tener consecuencias clínicas que van desde la alopecia relativamente benigna hasta la leucomalacia y neoplasia. El lector interesado debe conocer los lineamientos de la FDA (<http://www.fda.gov/Radiation-emittingProducts/RadiationEmittingProductsandProcedures/MedicalImaging/MedicalX-Rays/ucm115317.htm>). Ante la necesidad de repetir la CT en algunos pacientes, es conveniente vigilar la exposición total a la radiación y en lo futuro posiblemente tenga mayor empleo. La CT no debe realizarse durante el embarazo, a menos que la salud de la madre corra un peligro inminente (p. ej., después de un traumatismo). El daño potencial al feto por la



radiación depende de la edad gestacional y de la dosis total absorbida. Hay que señalar que la dosis de radiación fetal por una CT craneal materna es menor que la de una CT pélvica.

Los riesgos de la infusión del medio de contraste incluyen reacciones alérgicas y nefropatía, por lo general transitoria y reversible, aunque puede ser más grave en pacientes con disfunción renal subyacente. Por lo general, el medio de contraste intravenoso se omite si la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) es menor de 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; si es de 30–60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, antes de la administración del medio de contraste se hidrata al paciente y se suspenden los fármacos con potencial nefrotóxico, en particular antiinflamatorios no esteroideos, quimioterapia con **cisplatino** y aminoglucósidos. Es necesario realizar con gran cautela la venoclisis repetida con medio de contraste.

## Imagen por resonancia magnética

Innumerables ingenieros, matemáticos y físicos han contribuido a la tecnología de MRI nuclear y se concedió el premio Nobel a Lauterbur y Mansfield por su creación y perfeccionamiento.

La MRI proporciona imágenes en cualquier plano, pero tiene la gran ventaja sobre la CT que utiliza energía no ionizante y se obtienen vistas con mayor resolución y mejor contraste entre las distintas estructuras del sistema nervioso. La MRI es el procedimiento preferido para visualizar la mayor parte de las lesiones neurológicas.

La resonancia magnética nuclear puede realizarse con varios isótopos, pero la tecnología actual usa señales derivadas de los átomos de hidrógeno por ser el isótopo más abundante y produce la señal magnética más potente, como señala **Horowitz**. La imagen es esencialmente un mapa del contenido de hidrógeno en el tejido y por ello refleja en gran medida su concentración de agua, pero recibe la influencia del entorno físico y químico de los átomos de hidrógeno. La MRI se efectúa mediante la colocación del paciente dentro de un poderoso campo magnético, que hace que ciertos isótopos endógenos (átomos) de los tejidos y del LCR se alineen con la orientación longitudinal del campo magnético. La aplicación de un pulso de radiofrecuencia (RF) breve (de escasos milisegundos) en el campo cambia el eje de alineación de los átomos. Cuando cesa el pulso de RF, los átomos regresan a su alineación original y los isótopos emiten de nuevo la energía de RF que absorbieron, lo que produce una señal magnética que detectan las espirales receptoras. Para crear las imágenes contrastantes de los tejidos a partir de estas señales, el pulso de RF debe repetirse muchas veces (una secuencia de pulsos) y las señales se miden después de la aplicación de cada pulso. El escáner almacena las señales como una matriz de datos que se somete a un análisis computadorizado y a partir del cual se reconstruyen imágenes bidimensionales.

Los términos ponderada en T1 y T2 se refieren a las constantes de tiempo para la relajación de los protones; éstas pueden alterarse para resaltar ciertas características de las estructuras hísticas. En las imágenes ponderadas en T1, el LCR se ve oscuro y la sustancia gris es hipointensa respecto a la sustancia blanca. En las imágenes ponderadas en T2, el LCR se ve brillante y la sustancia gris es hiperintensa respecto a la blanca. Las lesiones en la sustancia blanca, como la desmielinización de la esclerosis múltiple, son más fáciles de ver en las imágenes ponderadas en T2, tienen apariencia hiperintensa contra la sustancia blanca normal (**cuadro 2–3**).

Cuadro 2-3

CARACTERÍSTICAS DE LAS IMÁGENES DE CT Y MRI EN DIVERSOS TEJIDOS

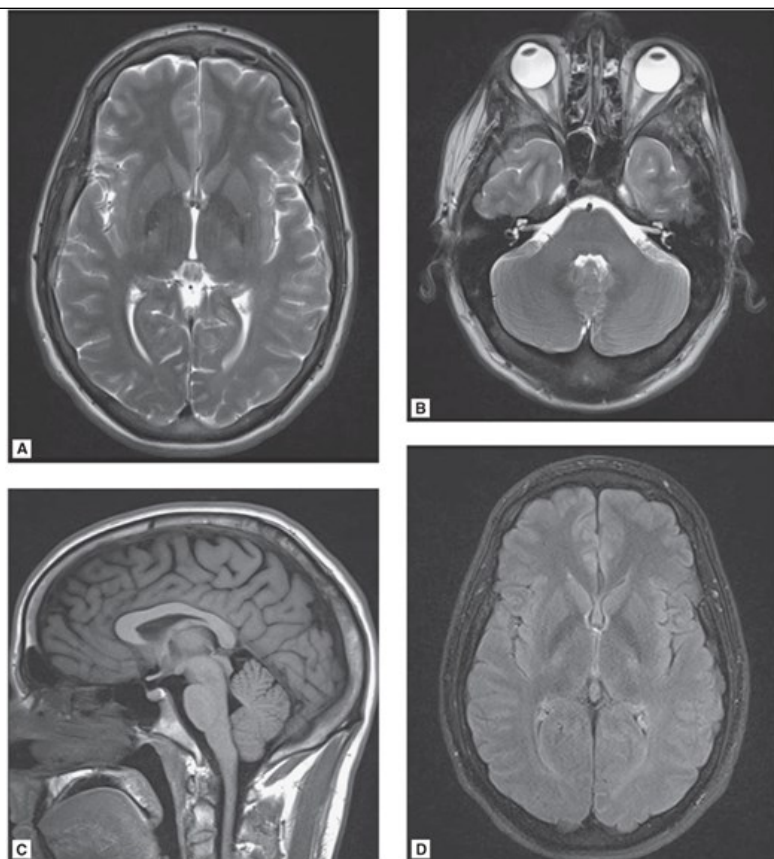
TEJIDO	ESCALA DE GRISES DE CT	SEÑAL T1 DE MRI	SEÑAL T2 DE MRI
Encéfalo	Gris	Gris	Gris
Aire	Negro	Negro	Negro
LCR	Negro	Negro	Blanco
Grasa	Negro	Blanco	Menos blanco
Calcio	Blanco	Negro	Negro
Hueso	Muy blanco	Negro	Negro
Sangre extravasada	Blanco	Blanco	Negro
Inflamación	Mejorada por medio de contraste	Gris con mejoría por gadolinio	Blanco
Edema	Gris oscuro	Gris	Blanco
Tumor	Gris o blanco y mejorada con medio de contraste	Gris o blanco mejorada con gadolinio	Blanco

Debido al alto grado de contraste entre la sustancia blanca y la gris, en las imágenes ponderadas en T1 y T2 pueden identificarse todas las estructuras nucleares separadas (fig. 2-3). En particular, las lesiones cercanas a la base del cráneo y en la fosa posterior se ven con mayor claridad en la MRI que en la CT, sin alteración por las señales de las estructuras esqueléticas adyacentes. Es posible reconocer cada uno de los productos de los eritrocitos desintegrados (oxihemoglobina, desoxihemoglobina, metahemoglobina y hemosiderina), lo que permite hacer una estimación aproximada de la antigüedad de las hemorragias y seguir su resolución, como se explica en los capítulos 33 y 34. El eco en gradiente (GRE, *gradient-echo*) o imagen ponderada por susceptibilidad (SWI, *susceptibility weighted imaging*) es muy sensible a la sangre y sus productos de degradación, que tienen apariencia hipointensa.

Figura 2-3.

MRI del cerebro normal. A, MRI ponderada en T2 axial al nivel de los núcleos lenticulares. La sustancia gris se ve más brillante que la blanca. El LCR dentro de los ventrículos y los surcos corticales es muy brillante. Los núcleos caudados, putamen y tálamo se ven más brillantes que la cápsula interna. B, MRI ponderada en T2 axial al nivel de la protuberancia anular. La grasa subcutánea y la médula de la calvaria se ven brillantes. El LCR en el 4° ventrículo y la cisterna prepontina; la endolinfa dentro de la cóclea y los conductos semicirculares, y el humor vítreo del ojo se ven muy brillantes. La señal está ausente (o sea, “vacía de flujo”) dentro de la arteria basilar. C, MRI ponderada en T1 sagital medial del cerebro. Nótese que la sustancia blanca se ve más brillante que la gris y el cuerpo calloso está bien definido. La protuberancia anular, el bulbo raquídeo y la unión cervicobulbar están bien delineadas, y la hipófisis se observa como una mancha brillante normal de la hipófisis posterior. El acueducto cerebral se observa entre el mesencéfalo ventral y el techo del cerebelo. También se notan el clivus y las vértebras cervicales superiores. D, MRI ponderada en T2 axial con recuperación de inversión atenuada por líquido (*fluid attenuated inversión recovery*, FLAIR) del cerebro al mismo nivel que A. Nótese que ahora está suprimida la señal hiperintensa del LCR y se acentúa la diferenciación entre la sustancia gris más brillante y la sustancia blanca más oscura.





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La MRI de la columna vertebral proporciona imágenes claras de los cuerpos vertebrales, discos intervertebrales, médula espinal y cauda equina (fig. 2-2D-F). Las alteraciones como lairingomielia, discos herniados, tumores, hemorragias epidural o subdural, áreas de desmielinización y abscesos se observan bien delineados (véase la referencia [Modic](#)).

Pueden aplicarse pulsos de radiofrecuencia adicionales a las imágenes ponderadas en T1 y T2 para suprimir de manera selectiva la señal del líquido o la grasa. La secuencia FLAIR (recuperación de inversión atenuada por líquidos) es ponderada en T2, en la cual se suprime la señal brillante del líquido que no está contenido en los tejidos. Esta secuencia resulta útil en particular para visualizar las lesiones cerca de compartimientos de LCR. La supresión de grasa, que puede aplicarse a las secuencias T1 o T2, puede usarse para demostrar inflamación del nervio óptico, visualizar inflamación patológica dentro de los cuerpos vertebrales y mostrar un trombo dentro de la luz falsa de una disección cervical.

La imagen ponderada por difusión (DWI, *diffusion-weighted image*) es una técnica que mide la difusión libre de moléculas de agua en el tejido. El movimiento preferencial de las moléculas de agua en una dirección particular, por ejemplo, paralela a los haces de sustancia blanca, se refiere como anisotropía (o sea, movimiento no isotrópico). Muchos procesos anormales también pueden producir anisotropía. En la enfermedad cerebrovascular isquémica aguda, la falla en la bomba de sodio-potasio ATP-asa causa edema celular y reduce el espacio intercelular, lo que limita el movimiento libre de agua y genera hiperintensidad en la DWI. Esta técnica de imagen revela las anomalías de una enfermedad cerebrovascular isquémica antes que la MRI ponderada en T1 o T2 estándar o la CT. Los abscesos llenos de pus y los tumores hipercelulares también generan hiperintensidad en la DWI, reflejo de la limitación de la difusión libre de agua en estas lesiones.

La difusión restringida verdadera se ve como una zona hiperintensa en la secuencia DWI en el infarto agudo e *hipointensa* en una secuencia relacionada denominada coeficiente de difusión aparente o ADC (*apparent diffusion coefficient*). Si la señal DWI hiperintensa también es *hiperintensa* en la ADC, se indica que la difusión es facilitada, en lugar de restringida. Este fenómeno se observa cuando el movimiento libre de agua en un tejido se vuelve más isotrópico, como en el edema vasógeno. Por lo tanto, la interpretación de la hiperintensidad de la señal en DWI debe considerarse en el contexto de la señal ADC de la misma región.

La administración de gadolinio, un agente paramagnético que mejora el proceso de relajación de protones durante la secuencia T1 de la MRI, permite

una definición aún más nítida y resalta las regiones que rodean a muchos tipos de lesiones donde la barrera hematoencefálica se interrumpe en el cerebro, médula espinal o raíces nerviosas.

## Limitaciones y seguridad de MRI

La colaboración necesaria para realizar la resonancia magnética limita su uso en niños de corta edad y en personas con deficiencia cognitiva. En ambos pacientes se necesita alguna forma de sedación y en muchos hospitales existen servicios para realizar la sedación con la persona consciente para tal finalidad. Estudiar a un paciente que requiere un ventilador es difícil, pero puede lograrse mediante el uso de ventilación de mano o ventiladores no ferromagnéticos.

Los riesgos principales del empleo de la MRI son torsión o desalojamiento o calentamiento de los clips metálicos sobre los vasos sanguíneos, de los dispositivos dentales y otros objetos ferromagnéticos y de los pequeños fragmentos metálicos en la órbita, que a menudo se adquieren sin que los operadores de los aparatos se percaten. Por este motivo, en los pacientes apropiados, resulta conveniente obtener radiografías simples del cráneo para identificar la presencia de metales en estas regiones. Si se considera necesaria la práctica de MRI, un cirujano oftalmólogo puede extraer cualquier fragmento de metal de la córnea. La presencia de un marcapasos, un desfibrilador en el corazón o un estimulador implantado en el cerebro o la médula espinal constituye contraindicación absoluta para el uso de MRI, porque el campo magnético induce corrientes indeseables en el dispositivo y los cables que de él salen. Sin embargo, se han desarrollado muchos nuevos dispositivos médicos implantables que no distorsionan el campo magnético. La mayor parte de las válvulas cardíacas prostéticas nuevas de carácter ferromagnético débil, prótesis articulares, algunos implantes cocleares, puertos de acceso intravascular, broches para aneurisma y las derivaciones y válvulas ajustables ventriculares no representan un riesgo para las imágenes magnéticas, aunque es probable que sea necesario el reajuste de las válvulas de derivación. Se incluye una extensa lista de dispositivos que son localizados en [www.mrisafety.com](http://www.mrisafety.com) que han sido estudiados en relación con su susceptibilidad ferromagnética y su inocuidad en el aparato de resonancia magnética. La MRI conlleva cierto riesgo en estas situaciones, a menos que se conozca con certeza el material que contiene el dispositivo. Hay que señalar que los dispositivos que se consideran seguros para los escáneres de 1.0 ó 1.5 Tesla pueden no ser compatibles con escáneres con campo magnético más potente.

A causa del desarrollo de cataratas en los fetos de animales expuestos a la MRI, se duda mucho de practicar esta técnica en pacientes embarazadas, en especial durante el primer trimestre. Empero, los datos actuales indican que puede efectuarse en estas pacientes en tanto el estudio tenga indicaciones médicas. En un estudio de 1 000 operadoras de MRI embarazadas que entraron con frecuencia en el campo magnético (el magneto se conserva encendido entre los procedimientos) no se encontraron efectos adversos sobre el feto ([Kanal et al.](#)).

Otro riesgo más de la administración de gadolinio es la fibrosis sistémica nefrótica, que es un trastorno esclerosante grave de la piel. Se observan muchos casos en personas con insuficiencia renal previa y por esa razón se ha vuelto costumbre medir el nitrógeno ureico sanguíneo (BUN, *blood urea nitrogen*) y la creatinina antes de administrar gadolinio. El problema no se había identificado, en parte por su rareza (no se ha definido la frecuencia con que ocurre) y porque los efectos tóxicos en el riñón y la epidermis tardaban días a meses en aparecer.

Se conocen muchos tipos de artefactos en la MRI, la mayor parte tiene que ver con los aspectos técnicos de las características electrónicas del campo magnético o de la mecánica implícita en el procedimiento de obtención de la imagen (para conocer los detalles, véase la referencia [Morelli et al.](#)). Entre los más frecuentes e importantes se hallan los artefactos del flujo del LCR en la médula espinal torácica, que dan la impresión de tumor intradural, deformaciones del aspecto de las estructuras de la base del cráneo por dispositivos dentales ferromagnéticos y líneas que cruzan toda la imagen inducidas por el flujo de sangre y los movimientos del paciente.

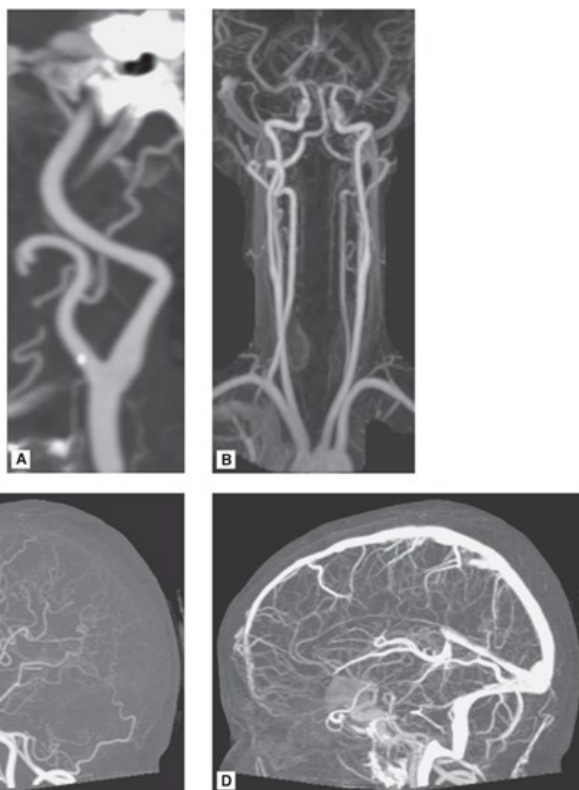
El uso cada vez mayor de la resonancia magnética y la sensibilidad de los aparatos actuales y los algoritmos de computación han tenido la consecuencia no buscada de revelar un gran número de hallazgos no importantes que han creado preocupación innecesaria y que a veces son punto de partida para consultar a un neurólogo. Muchas lesiones podrían no referir un problema clínico identificable. Con el uso indiscriminado de estudios de imagen se ha detectado un número sorprendente de lesiones encefálicas incidentales. Por ejemplo, los datos de una gran encuesta de adultos asintomáticos que fueron vigilados en el “estudio Rotterdam” concuerdan con algunos estudios previos en que se identificaron aneurismas cerebrales en 2% de los enfermos, meningiomas en 1%, en promedio y un número menor pero significativo de schwannomas vestibulares y tumores hipofisarios; los meningiomas (pero no los aneurismas) mostraron un aumento de frecuencia con el envejecimiento. De los enfermos, 1% mostró la malformación tipo I de Chiari y una cifra similar tuvo quistes aracnoideos. Además, 7% de personas mayores de 45 años tuvieron enfermedades cerebrovasculares ocultas más bien de tipo lagunar. El estudio en cuestión se realizó sin la administración de gadolinio y cabría esperar que se pudieron identificar incluso lesiones más pequeñas con el medio de contraste ([Vernooij et al.](#)).

## Angiografía por resonancia magnética y tomografía computadorizada

Se trata de técnicas no invasivas para la visualización de las principales arterias intracraneales y cervicales. Detectan con fidelidad lesiones de vasos intracraneales y estenosis de la porción extracraneal de la arteria carótida y han sustituido a la angiografía corriente. Se aproximan a la resolución radiográfica de la angiografía invasiva, pero no conllevan el riesgo de la cateterización arterial selectiva (fig. 2-4). La visualización de las venas cerebrales también es posible con CT (fig. 2-4D) y MRI.

Figura 2-4.

Angiografía intracraneal y cervical. A, Angiograma CT oblicuo del cuello que muestra la bifurcación carotídea y los segmentos cervicales de las arterias carótidas interna y externa. Nótese el bulbo carotídeo un poco dilatado en el segmento inicial de la arteria carótida interna. Se nota un pequeño foco de aterosclerosis calcificada cerca del origen de la arteria carótida externa. Nótese que la arteria carótida externa tiene múltiples ramas en el cuello. B, Angiograma MR coronal del cuello que muestra el cayado aórtico; los orígenes y trayectos cervicales de las arterias carótida y vertebral, y la unión vertebrobasilar. Los senos sigmoides y las venas yugulares internas son apenas visibles. C-D, Angiografía CT dinámica sagital medial de la cabeza. Se realizó la substracción digital de las estructuras óseas y el tejido blando, así como del parénquima cerebral. La imagen C se adquirió durante la fase arterial; se intensifican las terminaciones de las arterias carótida, basilar y cerebral anterior. La imagen de la fase venosa (D) muestra intensificación de los senos sagitales superior e inferior, la vena de Galeno, venas cerebrales internas, venas basales de Rosenthal y los senos transversal y sigmoides.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La angiografía por CT requiere medio de contraste. En comparación, la angiografía por MR puede realizarse sin medio de contraste, con la técnica de “tiempo de vuelo”. Estos datos pueden reconstruirse en una imagen que refleja la intensificación relacionada con el flujo. La señal obtenida de la MRA con tiempo de vuelo representa el flujo a través de la luz de un vaso, más que la configuración obtenida por opacificación con medio de contraste. El uso de estos y otros métodos para la investigación de trastornos de la arteria carótida se analiza más adelante en el capítulo 35, en la enfermedad cerebrovascular.

## Angiografía

Esta técnica es un método valioso para el diagnóstico y tratamiento de aneurismas, malformaciones vasculares, arterias y venas estrechadas u

ocluidas, disecciones arteriales y vasculitis. En gran medida, las técnicas angiográficas de CT y MRI han sustituido a la angiografía con catéter en el diagnóstico, pero ésta sigue siendo necesaria en diversos trastornos, en particular las malformaciones de vasos finos. Es posible introducir sustancias trombolíticas y dispositivos mecánicos para tratar las enfermedades cerebrovasculares.

Se coloca una aguja en la arteria femoral o humeral; a continuación, se inserta una cánula a través de la aguja y a lo largo de la aorta y las ramas arteriales por visualizar. De esta manera, se inyecta un medio de contraste para visualizar el cayado aórtico, los orígenes de los sistemas carotídeo y vertebral, así como las extensiones de estos sistemas por el cuello, la cavidad craneal y la vasculatura en la médula espinal y alrededor de ésta. Esto permite visualizar las arterias y venas cerebrales y espinales de menos de 1 mm de diámetro luminal. Con los refinamientos actuales de la técnica es posible producir imágenes de las principales arterias cervicales e intracraneales con cantidades relativamente pequeñas de medio de contraste introducidas a través de catéteres más pequeños que los usados antes.

La angiografía no está exenta de riesgos. La mortalidad global del procedimiento se acerca a 2.5%, sobre todo en la forma de empeoramiento de una lesión vascular preexistente o por complicaciones en el sitio de punción arterial. En ocasiones se produce una lesión isquémica cerebral o sistémica, quizá como resultado de partículas del material ateromatoso desprendido con el catéter, por formación de trombos en o cerca de la punta del catéter, de vasoespasmos o, con menor frecuencia, por disección de la arteria con el catéter. La mielopatía cervical es una complicación poco frecuente pero funesta de la inyección del medio de contraste en la arteria vertebral; el problema se anuncia mediante dolor en la parte posterior del cuello, precisamente después de la inyección. En las siguientes horas se presenta una isquemia progresiva de la médula espinal, como consecuencia de una vasculopatía mal definida. Por las razones anteriores no se emprenderá tal método, salvo que se juzgue necesario para tener un diagnóstico claro o antes de operaciones que obliguen a definir el sitio de los vasos.

## Obtención de imágenes por técnicas especiales

### Imágenes por perfusión

Esta modalidad de obtención de imagen es una técnica basada en el contraste que puede realizarse con CT y MRI. Las imágenes se obtienen en serie y con rapidez conforme el medio de contraste se desplaza por la vasculatura y el parénquima. Se produce una curva de tiempo-intensidad a partir de la cual se hacen las mediciones del flujo sanguíneo cerebral, volumen sanguíneo y tiempo de tránsito. Las imágenes de perfusión han proporcionado un medio para detectar regiones con tejido isquémico y para vigilar el volumen sanguíneo elevado en ciertos tumores cerebrales.

### Espectroscopia por resonancia magnética

Las concentraciones hícticas de diversos metabolitos celulares pueden determinarse mediante espectroscopia por resonancia magnética (MRS, *magnetic resonance spectroscopy*). Entre estas sustancias, el *N*-acetilaspártato (NAA) es un marcador de la integridad neuronal, disminuye en caso de lesiones destructivas y en circunstancias en las que hay una reducción en la densidad de las neuronas (p. ej., edema o glioma que aumenta la distancia entre las neuronas). La colina (Cho), un marcador del recambio de membrana, se eleva en algunos tumores de división rápida. Por lo tanto, en comparación con la sustancia blanca normal, el espectrograma típico de un glioma muestra disminución de NAA y aumento de colina. Es posible medir otros metabolitos como el mioinositol, la creatina y el ácido láctico, que ocasionalmente tienen utilidad clínica.

### Tractografía por difusión

Una técnica relacionada con la DWI, llamada imagen con tensores de difusión (DTI, *diffusion tensor imaging*), integra mediciones de anisotropía direccional para reconstruir los haces de fibras en el cerebro (tractografía). Esta modalidad detecta con extraordinario detalle el daño o desplazamiento de los haces de sustancia blanca a causa de traumatismo, lesión vascular o tumores. La tractografía también se usa en ocasiones durante la planeación quirúrgica para localizar haces nerviosos críticos de sustancia blanca y evitar su sección inadvertida durante las operaciones.

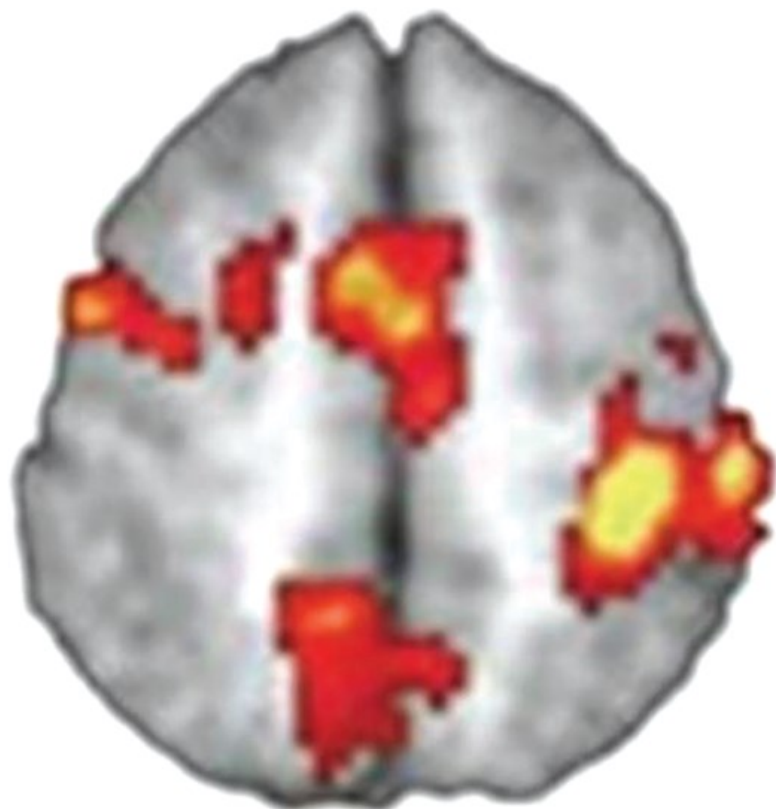
### Imágenes funcionales

En las últimas décadas se han introducido varias técnicas de imágenes funcionales para estudiar la activación de regiones de la corteza cerebral durante las actividades mentales y físicas realizadas por los sujetos de prueba. La técnica funcional basada en MRI (MRI funcional o fMRI) indica los cambios en la oxigenación sanguínea local del cerebro, que constituyen un espejo de la actividad metabólica neuronal local. Los cambios anteriores se cuantifican por medio de la señal de **oxígeno** sanguíneo que depende del nivel (BOLD) y evolucionan entre 10 y 15 seg. después de un cambio en la actividad neuronal (fig. 2-5). Además de su aplicación en la investigación en las neurociencias del conocimiento dicha técnica también posee utilidad

clínica que incluye la planificación prequirúrgica en operaciones de tumores y epilepsia.

Figura 2-5.

MRI funcional que depende del nivel de **oxígeno** sanguíneo (BOLD). La imagen es de un sujeto que realiza funciones motoras repetitivas (con su dedo derecho golpea un botón) se sobreañade la imagen estructural de MRI de escala gris e incluye áreas en que se altera la señal BOLD en color, vinculada con la tarea. La señal más notable (amarilla) corresponde a la corteza lateral izquierda del cerebro y también al área de la mano derecha de las circunvoluciones precentral y postcentral. Otros sitios de menor señal (rojo y naranja) incluyen el área motora complementaria que está cerca de la línea media en sentido anterior. (Imagen reproducida con autorización del Dr. Michael D. Fox. Con autorización de Fox MD, Snyder AZ, Zacks JM, Raichle ME: coherent spontaneous activity accounts for trial-to-trial variability in human evoked brain responses. *Nat Neurosci* 9:23, 2006.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

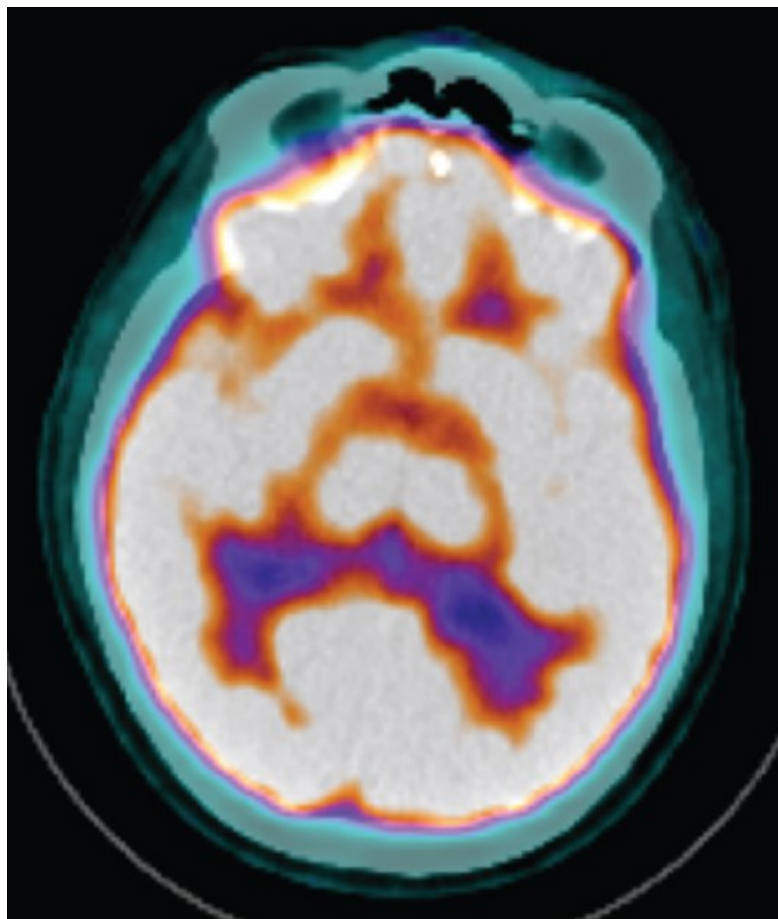
La tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) produce imágenes que reflejan la concentración regional de compuestos radiactivos administrados por vía sistémica. Los isótopos emisores de positrones (sobre todo  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{15}\text{O}$ ) se producen en un ciclotrón o acelerador lineal, se inyectan en el paciente y se incorporan en los compuestos con actividad biológica en el cuerpo. La concentración de estos rastreadores en varias partes del cerebro se determina mediante un conjunto de detectores de radiación y se construyen imágenes tomográficas mediante técnicas similares a las usadas en la CT e imágenes de resonancia magnética.

Las configuraciones locales de flujo sanguíneo cerebral, captación de **oxígeno** y utilización de glucosa, pueden medirse con el estudio PET y el procedimiento demostró su valor en la determinación del grado de los tumores cerebrales primarios, la distinción del tejido tumoral de la necrosis por radiación, la localización de focos epilépticos y la diferenciación de los tipos de enfermedades degenerativas. En fecha reciente se aplicó dicha técnica a ligandos especialmente marcados de amiloide beta y fue posible visualizar sus depósitos en el cerebro de pacientes de enfermedad de Alzheimer. Tal técnica probablemente adquirirá cada vez más importancia en el estudio de enfermedades degenerativas y su reacción al tratamiento. La capacidad de tal procedimiento para cuantificar neurotransmisores y sus receptores posiblemente asuma importancia en el estudio de la enfermedad de Parkinson y otros cuadros degenerativos. Sin embargo, esta tecnología es costosa y no siempre aporta certeza al diagnóstico. En la [fig. 2-6](#) se incluye un PET representativa del cerebro.



Figura 2-6.

$^{18}\text{F}$ FDG-PET axial de un cerebro normal. Los datos de PET están en color y superpuestos a una imagen CT. Las zonas encefálicas con mayor actividad metabólica como la corteza y los núcleos grises profundos tienen aspecto brillante y las que tienen menor actividad como la sustancia blanca, tienen color violeta.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad/  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La tomografía computadorizada por emisión de fotón único (SPECT, *single-photon emission computed tomography*), un procedimiento similar, usa isótopos que no requieren un ciclotrón para su producción. En ésta también se incorporan radioligandos (que suelen contener yodo) en compuestos con actividad biológica que, al decaer, sólo emiten un fotón único. Este procedimiento permite el estudio del flujo sanguíneo regional cerebral en condiciones de isquemia cerebral y enfermedades degenerativas regionales de la corteza o durante el incremento del metabolismo hístico (p. ej., convulsiones y tumores con crecimiento activo). Una vez que se inyecta, el isótopo se localiza con rapidez en el encéfalo, con una absorción regional proporcional al flujo sanguíneo y luego permanece estable por 1 h o más. De esta manera es posible inyectar el isótopo al momento de la presentación de una crisis epiléptica, mientras el paciente es vigilado por medio de video y electroencefalograma y el estudio se realiza más tarde. La resolución anatómica limitada proporcionada por la SPECT ha reducido su utilidad clínica, pero está más difundida que otras técnicas de imágenes funcionales. En fecha reciente se introdujeron técnicas PET y SPECT que usan **dopamina** marcada con  $^{123}\text{I}$  y ofrecen la posibilidad de obtener imágenes de la **dopamina** del cuerpo estriado, lo que ayuda al diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (cap. 38).

## Ecografía

Se puede usar una técnica ecográfica para estudiar la carótida cervical y la arteria vertebral y también las arterias temporales, para identificar enfermedad cerebrovascular. Su principal empleo es en la determinación del grado de estenosis del sitio de origen de la arteria carótida interna. Además de la obtención de una imagen precisa de los vasos, el flujo de eritrocitos produce un cambio en la frecuencia Doppler que genera una expresión visual de velocidades en cada sitio del vaso. La combinación de ambas técnicas recibe el nombre de “ecografía dúplex carotídea” y permite

la localización precisa del sitio de estenosis máxima tal como se refleja por la velocidad máxima de flujo y por la turbulencia. La escala visual para los cambios del Doppler está codificada cromáticamente para la visión e interpretación más fáciles de la imagen y el mapa de flujo.

Esta técnica ecográfica, que usa diferentes frecuencias e intensidades sonoras, ha resultado ser el principal método para el estudio clínico del cerebro del feto y del recién nacido. Los diferentes tejidos tienen una impedancia acústica variable y envían ecos de retorno al transductor, que los proyecta como ondas de altura variable o como puntos luminosos de intensidad variable. De este modo pueden obtenerse imágenes de los plexos coroideos, los ventrículos y las masas nucleares centrales. Se practican algunas proyecciones coronales y parasagitales al colocar el transductor sobre las fontanelas abiertas o el cráneo delgado del lactante. Permite reconocer con mucha facilidad las hemorragias intracerebrales y subdurales, las lesiones que ocupan espacio y los defectos congénitos.

Instrumentos similares se utilizan para estudiar las arterias basales del polígono Willis (“Doppler transcraneal”), la porción cervical de la carótida y las arterias vertebrales y temporales durante el estudio de la enfermedad vascular cerebral. El Doppler transcraneal utiliza una señal pulsada de 2 MHz que penetra en los huesos del cráneo de adultos y recibe una señal con desplazamiento de frecuencia desde la sangre que fluye en el interior de los vasos de la base del cráneo; ello permite la detección de estenosis vasculares y del incremento extraordinario de la velocidad de flujo, que proviene del espasmo de los vasos causado por una hemorragia subaracnoidea.

Esta metodología tiene diversas ventajas, en especial que no es invasiva, es inocua (por tanto, puede aplicarse de manera repetida), cómoda gracias a que el instrumento es portátil y barata. Sus aplicaciones más específicas se discuten en el capítulo que expone los trastornos del desarrollo del sistema nervioso y en el [capítulo 33](#), dedicado a las enfermedades vasculares cerebrales. La técnica afín de ecocardiografía ha tenido enorme importancia en la valoración de la enfermedad cerebrovascular, como se señala en el [capítulo 33](#).

## ELECTROENCEFALOGRAFÍA (EEG)

El examen electroencefalográfico, que por muchos años fue el procedimiento de laboratorio estándar para el estudio de todas las formas de enfermedad cerebral, ha sido sustituido en gran medida por la CT e MRI cuando se intenta localizar lesiones estructurales. Sigue siendo un componente esencial del estudio de sujetos con convulsiones y de otros en quienes se sospechan, así como en casos de muerte encefálica y para el estudio del sueño (polisomnografía), como lo señalan las directrices del [American Electroencephalographic Society](#). También se usa para valorar los efectos cerebrales de muchas enfermedades metabólicas sistémicas y, en el quirófano, para vigilar la actividad cerebral en pacientes anestesiados. En algunas enfermedades como las de Creutzfeldt-Jakob (por priones) constituye un método confirmatorio útil de laboratorio. Se describe aquí con cierto detalle porque no puede asignarse a ningún otro capítulo específico.

El aparato de electroencefalografía registra la actividad eléctrica espontánea que se genera en la corteza cerebral. Esta actividad refleja las corrientes eléctricas que fluyen en los espacios extracelulares del encéfalo y éstas a su vez reflejan los efectos sumados de innumerables potenciales sinápticos excitatorios e inhibitorios sobre las neuronas corticales. Las estructuras subcorticales, en particular el tálamo y la formación reticular de la parte alta del tallo cerebral, influyen en gran medida en esta actividad espontánea de las neuronas corticales. Los impulsos aferentes que provienen de estas estructuras profundas tal vez sean los causantes de la activación de las neuronas corticales para que produzcan configuraciones de ondas encefálicas rítmicas característicos, como el ritmo alfa ( $\alpha$ ) y las espigas del sueño (véase más adelante).

El operador fija los electrodos a la piel cabelluda por medio de una pasta conductora; tienen forma de disco; su diámetro es de 0.5 cm; son de plata o de plata y cloruro de plata. El electroencefalógrafo tiene ocho a 32 unidades de amplificación (o más) para registrar simultáneamente muchas de las zonas de la piel cabelluda. Los ritmos encefálicos amplificados se identifican en la forma de ondas de actividad cerebral en límites de frecuencia de 0.5 a 30 Hz (ciclos por segundo) en un gráfico corriente de 3 cm/s. Antes, las señales amplificadas se registraban con un conjunto de plumillas, pero ahora se presenta un formato digital del ritmo en una pantalla de computadora y se almacena de manera electrónica.

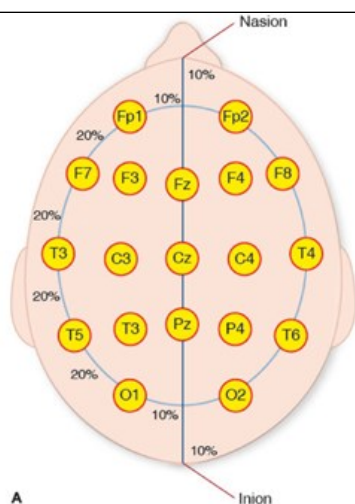
El sistema internacional 10–20 es la configuración más usada de pares de electrodos o montaje y utiliza 10 electrodos en cada lado de la bóveda craneal y se centra en regiones contiguas del cerebro para facilitar la inspección visual del registro gráfico ([Fig 2–7A](#)).

Figura 2–7.

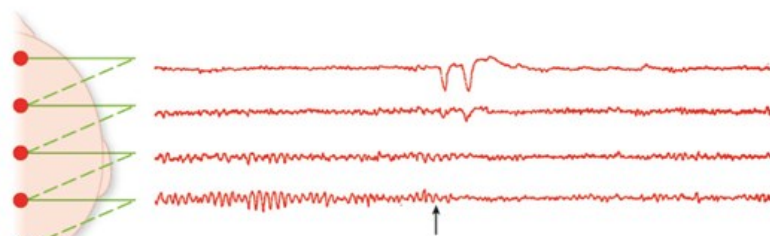
- A. “10–20” es un sistema de cuantificación diseñado para la reproducción fidedigna de posiciones de electrodos en pacientes diferentes sea cual sea el diámetro cefálico. Los electrodos se colocan a intervalos de 10 a 20% de la hemicircunferencia de la cabeza. (Por cortesía del Dr. Jay S. Pathmanathan).
- B. Cada canal representa el registro amplificado de cambios de voltaje en el transcurso del tiempo entre dos electrodos. En la parte posterior se



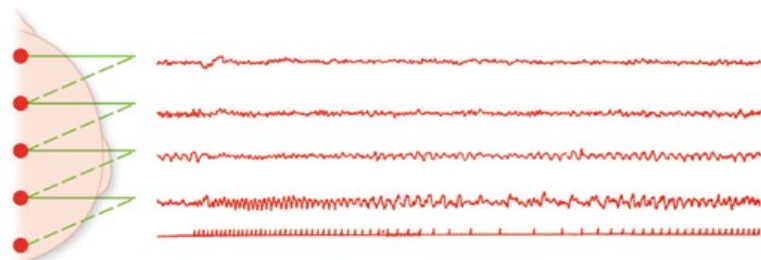
observa actividad alfa normal (8 a 12 por segundo) (derivación inferior). La derivación superior contiene un gran artefacto de parpadeo. Obsérvese la reducción notable del ritmo alfa con los ojos abiertos (flecha). *C.* Impulso fótico. Durante la estimulación estroboscópica de un sujeto normal, en la región posterior se observa una reacción visual provocada después de cada destello de luz (señalado en la derivación inferior). *D.* Estimulación estroboscópica a 14 destellos por segundo (derivación de abajo) que produjo una reacción fotoparoxística en este paciente epiléptico, puesta de manifiesto por la actividad anormal de espigas y ondas lentas hacia el final del periodo de estimulación. *E.* En la región frontal derecha se identifican ondas delta irregulares, lentas y grandes (derivaciones 1 y 2). En este caso se identificó un glioblastoma en el hemisferio cerebral derecho, pero el cuadro electroencefalográfico no difirió básicamente del que se produce en caso de infarto, absceso o contusión. *F.* Electroencefalograma que muestra la descarga de espigas y ondas focalizadas en la región frontal derecha (derivaciones 1 a 3). 66a) En el recuadro se muestra una onda en espiga transitoria. *G.* La inversión de fase aparece entre pares de electrodos como F7-T3 y T3-T5 y ello denota que el sitio en que se generó la espiga está debajo del electrodo T3. (Por cortesía del Dr. Jay S. Pathmanathan). *H.* Localización de una espiga en un montaje que utiliza el oído derecho (A2) como electrodo de referencia. La amplitud del transitorio T3 es mayor que el de otros sitios y ello denota que la espiga provino de un punto más cercano al electrodo T3. (Por cortesía del Dr. Jay S. Pathmanathan). *I.* Epilepsia de tipo pequeño mal (ausencias) que indica descarga generalizada de espigas y ondas a razón de tres por segundo. La actividad anormal cesa de manera repentina y aparece un fondo normal. *J.* Coma profundo después de paro cardíaco; se evidencia el “silencio” electrocerebral. Con amplificación máxima pueden verse los trazos electrocardiográficos de otros artefactos, de manera que el registro no es por completo “plano” o isoelectrico; no obstante, no se identifican ritmos cerebrales. Obsérvese el ECG (derivación 5). *K.* Actividad de fondo intensamente desorganizada, interrumpida por descargas repetidas “seudoperiódicas”, que consisten en grandes ondas acuminadas en todas las derivaciones de alrededor de uno por segundo. El tipo es característico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *L.* Coma avanzado de origen hepático. La actividad normal en todos los electrodos se sustituyó por ondas lentas (cerca de dos por segundo). El registro demuestra las ondas trifásicas que a veces aparecen en este trastorno.



A

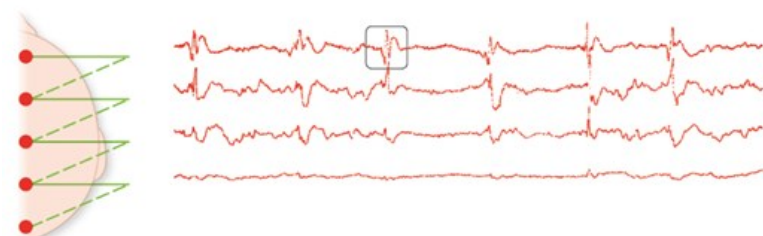
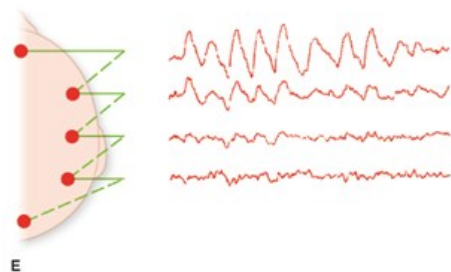
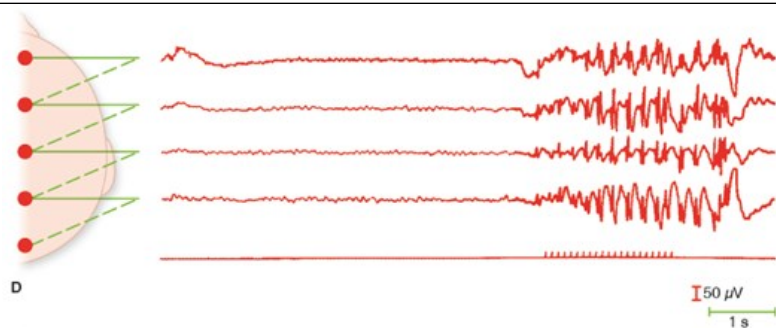


B

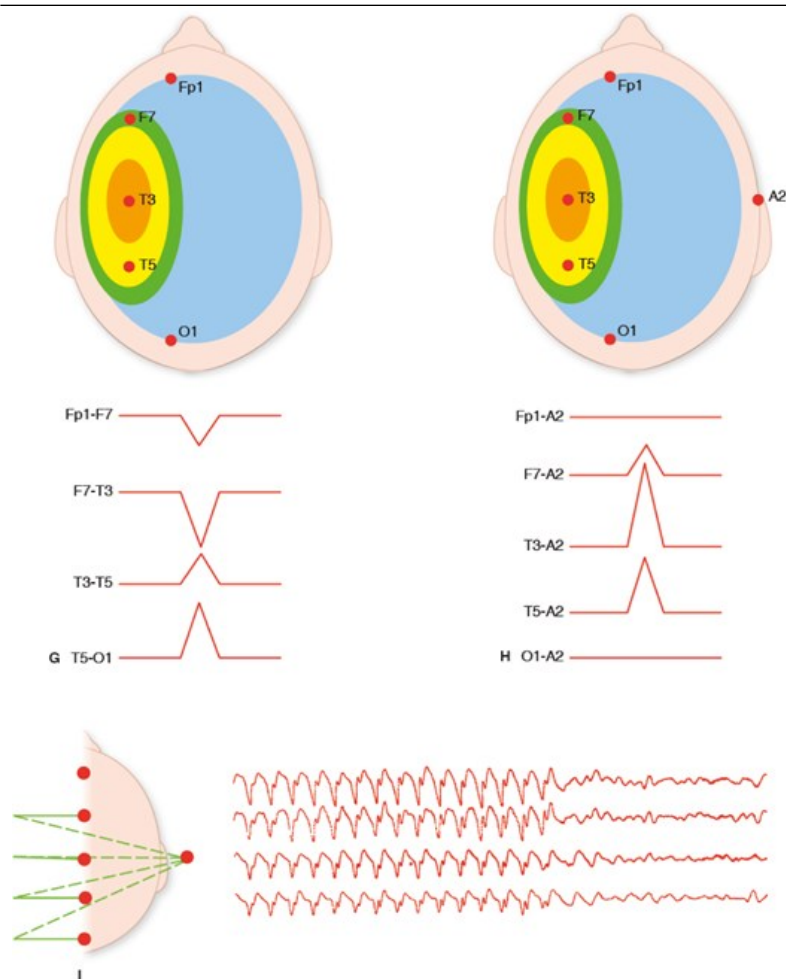


C

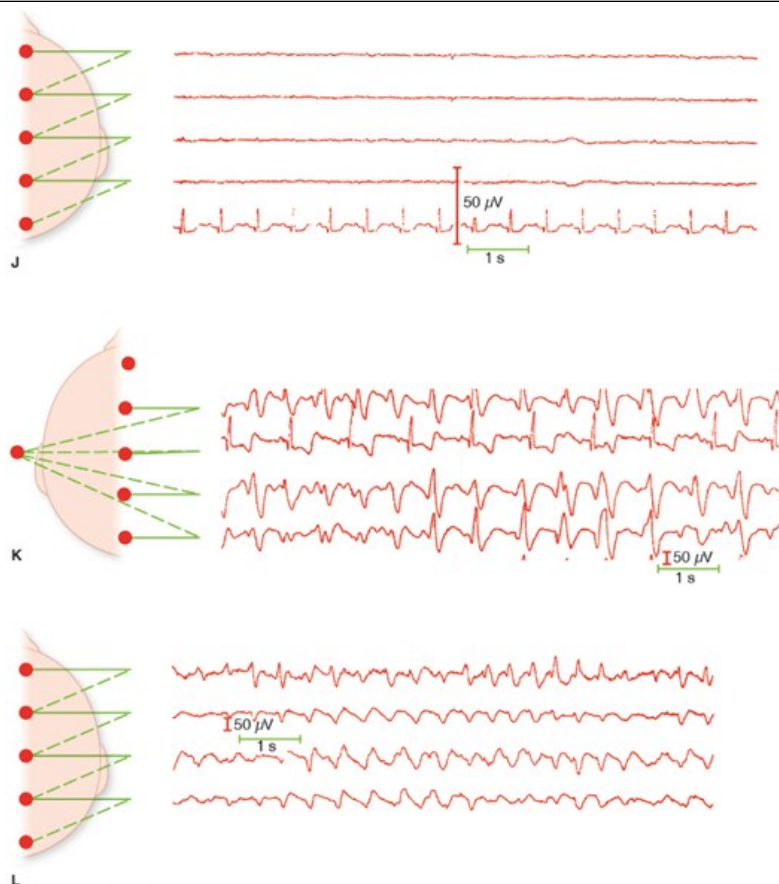
Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor: Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El electroencefalograma (EEG) resultante es esencialmente un gráfico en que se compara el voltaje con el tiempo, e incluye diversas líneas onduladas paralelas y simultáneas llamadas “canales” (fig. 2-7B). Cada derivación representa el potencial eléctrico entre dos electrodos (puede emplearse un electrodo común o de tierra como un sitio de registro, pero la derivación aún representa un registro bipolar). El potencial de voltaje positivo desvía la señal hacia abajo y el negativo hacia arriba, según pautas convencionales. Las derivaciones se distribuyen para visualizarlos en montajes estándar, que por lo general comparan la actividad de una región de la corteza cerebral con la región correspondiente del lado opuesto.

Los pacientes suelen examinarse con los ojos cerrados y mientras se encuentran relajados. Como consecuencia, el EEG ordinario representa la actividad electrocerebral que se registra bajo circunstancias restringidas, casi siempre durante el estado de vigilia, desde diversas partes de las convexidades cerebrales durante un segmento casi infinitesimal de la vida de la persona.

Además del registro en reposo suelen efectuarse diversos de los llamados procedimientos activadores. Primero se pide al paciente que respire profundo 20 veces por minuto durante 3 min. La hiperventilación, por un mecanismo que aún no se identifica, puede activar algunos tipos convulsivos característicos u otras anomalías. Luego se coloca una luz estroboscópica poderosa a unos 40 cm de distancia de los ojos del paciente y se hace destellar a frecuencias de 1 a 20 por segundo con los ojos del paciente abiertos y cerrados. Las derivaciones occipitales del EEG pueden mostrar ondas correspondientes a cada destello de luz (impulso fótico, fig. 2-7C).

El EEG se obtiene después de permitir que el paciente se quede dormido en forma natural u ocasional, después de la administración de un fármaco sedante. El estado de somnolencia y la transición hacia y desde las etapas más profundas del sueño pueden revelar anomalías.

Muchas alteraciones relacionadas con el sueño son más evidentes en la monitorización EEG prolongada (horas o días), como se describe en el capítulo 18. La actividad EEG puede sincronizarse con la actividad convulsiva registrada en video para caracterizar la naturaleza de la convulsión. Los EEG registrados con pequeños dispositivos digitales o por telemetría de los pacientes ambulatorios que se mueven con libertad tienen la misma efectividad en casos sospechosos de trastornos convulsivos. El capítulo 15 describe las técnicas con detalle. El capítulo 18 contiene información sobre el uso del EEG para analizar trastornos del sueño (polisomnografía).

Se requieren ciertos preparativos para que la electroencefalografía sea lo más útil posible. El paciente no debe estar bajo los efectos de sedantes (salvo como se indicó antes) y no debe haber estado en ayuno por mucho tiempo, ya que tanto los sedantes como la hipoglucemia relativa pueden modificar el patrón EEG normal; además debe evitar la **cafeína** si se planea un estudio EEG durante el sueño. Cuando se trata de pacientes con sospecha de epilepsia que reciben tratamiento, la mayoría de los médicos prefiere registrar el EEG mientras el paciente continúa recibiendo el antiepiléptico. Durante la vigilancia intrahospitalaria, estos fármacos a menudo se suspenden por uno o dos días para aumentar la probabilidad de registrar una descarga convulsiva, pero esto requiere vigilancia clínica cuidadosa.

La interpretación apropiada de los EEG comprende reconocer los tipos normales y anormales característicos y los ritmos de fondo (de conformidad con la edad del paciente), identificar las asimetrías y los cambios periódicos en el ritmo y, lo que es más importante, distinguir entre artefactos y anomalías genuinas (véase las referencias [Goldenshohn ES](#) y [Hughes JR](#)).

## Modelos normales de EEG

El registro normal en adultos muestra *ondas alfa* sinusoidales ligeramente asimétricas de 50 mV con frecuencia de 8 a 12 por segundo en las regiones tanto occipital como parietal. Estas ondas aparecen y desaparecen de manera espontánea y se atenúan o suprimen por completo cuando se abren los ojos o hay actividad mental (véase la [fig. 2-7B](#)). En contraste, la frecuencia del ritmo alfa es invariable en el paciente individual, aunque bien puede volverse lenta con incremento de la edad. También se registran ondas más rápidas de 12 Hz y de menor amplitud (10 a 20 mV), llamadas *ondas beta*, de manera simétrica a partir de las regiones frontales. Si se han administrado benzodiazepinas u otros sedantes, es típico observar un incremento de las frecuencias rápidas. Cuando el sujeto normal se duerme, el ritmo alfa desciende simétricamente y aparecen ondas características que consisten en ondas agudas y husos del sueño (véase la [fig. 18-1](#)). En condiciones normales puede haber una pequeña cantidad de actividad theta (4 a 7 Hz) sobre las regiones temporales y en cierto grado mayor en las personas que pasan de 60 años de edad. La actividad delta (1 a 3 Hz) no se presenta en el adulto normal despierto.

La presencia de una respuesta inducida por el estímulo fótico indica que algunas vías visuales están conservadas. La difusión de la respuesta occipital inducida por estimulación fótica con la generación de ondas agudas o paroxísticas anormales representa indicios de excitabilidad cortical anormal ([fig. 2-7D](#)). Este tipo de pruebas EEG pueden desencadenar pautas convulsivas acompañadas de sacudidas mioclónicas gruesas en la cara, cuello y extremidades (respuesta fotomioclónica), debidas a actividad convulsiva electrográfica que dura más que la estimulación fótica (respuesta fotoparoxística) o por una convulsión (respuesta fotoconvulsiva). Estos efectos ocurren con cierta frecuencia durante los periodos de abstinencia de alcohol y de otros fármacos sedantes.

Los niños y los adolescentes son más sensibles que los adultos a todos los procedimientos activadores mencionados (véase la referencia [Blume et al.](#)). Es costumbre que los niños presenten ondas (3 a 4 Hz) en los lapsos medio y ulterior de un periodo de hiperventilación. Esta actividad electroencefalográfica, conocida también como “interrupción” o “tapiado”, desaparece pronto después de parar la hiperventilación. La frecuencia de ritmos dominantes en los lactantes es de 3 Hz normalmente y es muy irregular. Al madurar el encéfalo se advierte un incremento gradual en la frecuencia y regularidad de los ritmos occipitales; a los seis años de vida aparece el ritmo alfa y entre los 10 y los 12 años se alcanza la frecuencia del adulto (consultar el [cap. 27](#) para un comentario más detallado de la maduración del encéfalo, como se describe en el EEG). Interpretar los registros de lactantes y niños exige contar con experiencia considerable ante la enorme variabilidad de las características normales en cada periodo de edad (véase la referencia [Hahn y Tharp](#), [Scher y Painter](#) y [Ebersole et al.](#)). No obstante, los registros asimétricos o aquellos con tipos convulsivos son claramente anormales en los niños de cualquier edad. A partir de los siete meses de gestación, están establecidos los tipos normales en el feto. De acuerdo con lo descrito por [Stockard-Pope et al.](#) y por [deWeerd](#), ciertos cambios de estos modelos son indicadores claros de un trastorno o enfermedad del desarrollo.

## Tipos de registros anormales

Se observan regiones localizadas con disminución marcada o ausencia de ondas cerebrales sobre las áreas de infarto cerebral, necrosis traumática, un tumor o un coágulo grande. Antes, estos hallazgos permitían una localización relativamente precisa de la anormalidad (pero, por supuesto, no se descubría la naturaleza de la lesión). Dos tipos de ondas anormales, mencionadas con anterioridad, son de menor frecuencia y mayor amplitud que las normales. Las ondas con amplitudes menores de 4 Hz y 50 a 350 mV se denominan *ondas delta* ([fig. 2-7E](#)); las que tienen una frecuencia de 4 a 7 Hz se conocen como *ondas theta*. La actividad rápida (beta) tiende a ser prominente a nivel frontal y suele reflejar los efectos de los sedantes o, si es focal, un defecto craneal inmediatamente subyacente llamado “ritmo trasero” (el hueso filtra la actividad rápida abundante normal de la corteza).



Las espigas son ondas de alto voltaje y transitorias, con un pico más alto con las velocidades convencionales y duran 20 a 70 mseg; tienen configuración similar la onda acuminada, transitoria con una duración de 70 a 200 mseg (fig. 2-7F). Las espigas u ondas agudas que ocurren se conocen como descargas epileptiformes. Es posible a veces deducir la localización a partir de la inversión de la polaridad de un trazo transitorio nítido o una espiga en el EEG. Dicha “inversión de fase” entre los dos canales denota que la actividad eléctrica se originó cerca del sitio en que está el electrodo común (fig. 2-7G, H).

Cuando una serie de ondas rápidas y lentas anormales interrumpe una pauta EEG de fondo relativamente normal en forma paroxística, sugiere epilepsia. Cuando tal descarga paroxística está compuesta de espigas y ondas acuminadas denota con mayor certidumbre la aparición de una convulsión. Las descargas eléctricas relacionadas con crisis de ausencia tienen una configuración más estereotípica de tres complejos de espiga y onda por segundo que casi siempre aparecen de manera súbita al mismo tiempo en todas las derivaciones del EEG y desaparecen al final de la convulsión (fig. 2-7I).

La ausencia de actividad EEG o “silencio electrocerebral” es un componente de la muerte encefálica, aunque puede ser remedada por la sedación profunda farmacológica o la hipotermia muy intensa (fig. 2-7J). Conforme las ganancias del amplificador se incrementan deben observarse artefactos de diversos tipos; si esto no ocurre, es posible que las derivaciones no estén conectadas al aparato o por defecto técnico. En ausencia de depresores del sistema nervioso central o de grados extremos de hipotermia, un registro que resulta isoelectrico (menos de 2  $\mu$ V excepto para los artefactos) sobre todas las partes de la cabeza, casi siempre es resultado de hipoxia o isquemia cerebral profunda o de traumatismo craneoencefálico y aumento de la presión intracraneal. Se dice que sufre “muerte cerebral” el paciente de esta clase que carece de actividad electroencefalográfica, reflejos del tallo cerebral y actividad respiratoria muscular como se revisa más a fondo en el capítulo 16.

## Trastornos neurológicos con electroencefalograma anormal

### Epilepsia

Las convulsiones epilépticas (cap. 15) casi por definición se acompañan de alguna anomalía en el EEG, siempre que se registre al momento de la convulsión. Son excepciones raras los estados convulsivos que se originan en focos temporales profundos, mediales o frontales orbitarios, desde los cuales la descarga no logra llegar a la piel cabelluda con la amplitud suficiente para verse contra la actividad normal de fondo del EEG. Lo más frecuente es que un EEG del todo normal durante una convulsión indique una “pseudoconvulsión” (una convulsión no epiléptica psicógena o “evento conductual no epiléptico”).

Algunos de los distintos tipos de configuraciones convulsivas se muestran en la figura 2-7F e I y se relacionan con síndromes clínicos particulares en el capítulo 16. Los patrones de ausencia, mioclónica y de gran mal tienen una relación estrecha con el tipo de convulsión clínica y pueden encontrarse en una forma más ligera en el EEG durante periodos entre las convulsiones clínicas evidentes (en el periodo interictal). Las convulsiones se manifiestan en la forma de descargas generalizadas de todo el encéfalo o localizadas en una región.

Entre las convulsiones, un registro EEG individual mostrará una pauta normal hasta en 30% de los pacientes con crisis de ausencia y en 50% de los que tienen epilepsia tónico-clónica generalizada (gran mal) (este porcentaje es menor con los registros repetidos). El tratamiento antiepiléptico puede encubrir las alteraciones EEG interictales, pero se desconoce en qué grado ocurre esto. Los registros de otro 30 a 40% de los pacientes epilépticos, aunque anormales entre convulsiones, no son específicos; por tanto, el diagnóstico de epilepsia puede establecerse sólo mediante la interpretación correcta de los datos clínicos en relación con la anomalía electroencefalográfica.

### Lesiones encefálicas focales (tumor, absceso, hematoma subdural, enfermedad vascular cerebral y encefalitis)

En una proporción muy grande de enfermos, las masas intracraneales patológicas se acompañan de actividad focal o localizada de ondas lentas (por lo común delta, como se observa en la fig. 2-7E) o en ocasiones, actividad convulsiva. El EEG puede tener valor considerable para diagnosticar la encefalitis por herpes simple, en la que las ondas agudas periódicas de alto voltaje y los complejos de ondas lentas a intervalos de uno a tres por segundo en las regiones temporales son característicos. Las otras encefalitis infecciosas suelen acompañarse de actividad aguda o en espigas, sobre todo si ocurrieron convulsiones. El EEG es particularmente útil en el diagnóstico de la enfermedad por priones, como señalaremos. La figura 2-7K indica los trazos característicos de casi todas las ondas periódicas acuminadas que se observa en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Se usa poco el EEG en el diagnóstico diferencial de enfermedad cerebrovascular, salvo para diferenciar un ataque isquémico transitorio, de una convulsión. En el pasado, un aspecto práctico era su capacidad de diferenciar una lesión isquémica aguda en la distribución de la arteria cerebral



media que produce una zona amplia de lentificación, del infarto lagunar en plano profundo del encéfalo o el tallo encefálico, en el cual el EEG superficial por lo común incluye trazos normales, a pesar de que existen notables anomalías clínicas. Después de tres a seis meses, en aproximadamente 50% de sujetos con infarto en el territorio de la arteria cerebral media, se advierte que los trazos del EEG son normales. Quizá la mitad de estos pacientes tenga EEG normales, incluso durante la primera o segunda semana que sigue a la enfermedad vascular cerebral. Las anomalías persistentes se acompañan de mal pronóstico para la recuperación ulterior. Las grandes lesiones del diencéfalo o el mesencéfalo producen ondas lentas sincrónicas bilaterales, pero las de la protuberancia anular y el bulbo raquídeo (es decir, por debajo del mesencéfalo) suelen acompañarse de una configuración electroencefalográfica normal o casi normal a pesar de los cambios clínicos catastróficos.

Un episodio breve de conmoción cerebral en animales genera un trazo EEG focal, en forma semejante al descrito en el infarto encefálico. En ocasiones se presentan ondas agudas o en espiga conforme la anomalía focal de ondas lentas se resuelve y pueden preceder a la epilepsia postraumática; en este caso los EEG seriados pueden tener importancia en el pronóstico. Durante el síncope, los trazos del EEG se lentifican y disminuyen su amplitud, incluso al grado de tornarse “aplanados”. En la recuperación se han descrito diversos perfiles que se señalan con mayor detalle en el [capítulo 17](#).

### Enfermedades que producen coma y estados de trastorno del conocimiento

El EEG es anormal en casi todos los trastornos en los que el conocimiento se altera. Por ejemplo, existe una correspondencia bastante estrecha entre la gravedad de la lesión anóxica aguda por paro cardíaco y el grado de enlentecimiento del electroencefalograma. Las variantes más leves se relacionan con actividad theta generalizada, las formas intermedias se acompañan de ondas delta diseminadas y pérdida de la actividad normal de fondo y las más graves, de “supresión de descargas”, estado en el que el registro es casi isoelectrico durante varios segundos, seguido por actividad delta aguda e irregular de alto voltaje. El trazo último suele evolucionar hasta la aparición de silencio electrocerebral propio de la muerte cerebral, cuadro que ya se comentó en párrafos anteriores.

El término *coma en alfa* denota un trazo EEG peculiar en que la actividad alfa, se manifiesta en límites de 8 a 12 Hz, se distribuye con amplitud en los hemisferios y no en su sitio normal en sentido posterior. Cuando se analiza con cuidado, esta actividad de fondo tiene frecuencia un poco variable, a diferencia de las ondas alfa monorrítmicas normales. Por lo común, se trata de un trazo de transición después de anoxia global; con menor frecuencia el coma en alfa aparece en grandes lesiones pontinas agudas. En caso de hipotiroidismo grave las ondas encefálicas obtienen configuración normal, aunque su amplitud y frecuencia suele ser menor.

En los estados de alteración de la conciencia, mientras más profunda sea la depresión de la conciencia, en general se presenta mayor anomalía y lentitud en el ritmo del EEG. En los estados de estupor profundo o coma las ondas lentas (delta) son bilaterales y de gran amplitud y tienden a ser más definidas sobre las regiones frontales ([fig. 2-7L](#)). Esto se manifiesta en alteraciones tan distintas como meningitis aguda o encefalitis y trastornos que alteran de manera grave los gases sanguíneos, la glucosa, los electrolitos y el equilibrio de agua, la uremia, el coma diabético y el trastorno del conocimiento que acompaña a las grandes lesiones cerebrales que se describieron antes. En el coma hepático el grado de anomalía del EEG corresponde muy de cerca al grado de confusión, estupor o coma. Una característica del coma de origen hepático son los paroxismos de “ondas trifásicas” agudas, grandes, sincrónicas y bilaterales ([fig. 2-7L](#)), aunque también se las puede identificar con menor regularidad en encefalopatías que provienen de insuficiencia renal o pulmonar y en el caso de hidrocefalia aguda (en este último trastorno es más típica la lentificación frontal bifásica intermitente).

Un EEG también puede ayudar al diagnóstico del coma causado por convulsiones continuas (“estado epiléptico no convulsivo”) o cuando no se cuenta con los antecedentes pertinentes y hubo una convulsión no atestiguada. También se puede señalar a una causa de otra manera inesperada, como encefalopatía hepática, intoxicación por barbitúricos u otros sedantes hipnóticos, los efectos de anoxia-isquemia difusa, catatonia o histeria (en los cuales el EEG es normal).

### Enfermedades degenerativas difusas

La enfermedad de Alzheimer y otras alteraciones degenerativas que causan una grave alteración en la función corticocerebral se acompañan de grados hasta cierto punto ligeros de anomalía difusa de las ondas lentas en los límites theta (4 a 7 Hz); muchos registros son normales en las fases temprana e intermedia del trastorno. Las alteraciones que progresan con más rapidez como la panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE, *subacute sclerosing panencephalitis*), la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, en menor grado, las lipodosis cerebrales, a menudo tienen por añadidura cambios EEG muy característicos y casi patognomónicos consistentes en descargas periódicas de ondas agudas de gran amplitud, por lo general bisincrónicas y simétricas, como ya se mencionó ([fig. 2-7K](#)). En sentido negativo, el EEG normal en un paciente profundamente apático es un punto en favor del

diagnóstico de histeria, catatonia o esquizofrenia.

## Otras enfermedades del cerebro

Muchos trastornos encefálicos producen pocas alteraciones o ninguna en el electroencefalograma. La esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes son ejemplos, aunque hasta 50% de los casos avanzados tiene un registro anormal inespecífico (enlentecimiento focal o difuso). El *delirium tremens* y la enfermedad de Wernicke-Korsakoff, a pesar de la naturaleza impresionante de sus cuadros clínicos, producen pocos cambios en el EEG o ninguno. Tiene interés que la psicosis (como trastornos bipolares o esquizofrenia), la intoxicación con sustancias alucinógenas como dietilamida del ácido lisérgico (LSD, *lysergic acid diethylamide*) y la mayor parte de los casos de retraso mental no se relacionan con modificaciones del registro normal o sólo se vinculan con anomalías inespecíficas menores, a menos que ocurran convulsiones.

## Importancia clínica de las anomalías electroencefalográficas menores

Las anomalías del EEG manifiestas que ya se describieron son por sí mismas anormales y cualquier formulación del estado clínico del paciente debe tratar de explicarlas. Los grados menores de estas anormalidades forman un área de continuidad entre lo que sin lugar a dudas es anormal y lo normal por completo y tienen menos importancia. Trazos como los de espigas positivas de 14 y de 6 por segundo, las ondas agudas pequeñas, el enlentecimiento diseminado de 5 o 6 por segundo, las asimetrías del voltaje y la persistencia de la “desintegración” durante unos cuantos minutos después de la hiperventilación, se interpretan como límites. En tanto que las desviaciones límites en una persona por lo demás normal carecen de importancia clínica, los mismos datos del EEG acompañados de signos clínicos y síntomas particulares adquieren relevancia. Ya se habló de la importancia del EEG normal o “negativo” en ciertos pacientes en los que se sospecha una lesión cerebral.

Como un principio clínico general, los resultados de EEG, a semejanza de los de EMG y el electrocardiograma, tienen sentido solamente en relación con la enfermedad en consideración y el estado clínico del paciente en el momento en que se hicieron los registros.

## POTENCIALES PROVOCADOS (EVOCADOS)

La estimulación de los órganos de los sentidos o de nervios periféricos produce una reacción en las áreas receptoras corticales apropiadas y también en diversas estaciones subcorticales de relevo. Sin embargo, no puede colocarse un electrodo de registro cerca de las estaciones de relevo, ni es posible identificar potenciales minúsculos de sólo unos cuantos microvoltios entre la actividad de fondo de tamaño mucho mayor en el EEG. El empleo de los métodos computarizados promedio, creados por Dawson en 1954, brindan los medios para superar estos problemas. Al principio se puso énfasis en el estudio de las ondas tardías (mayores de 100 ms después del estímulo) porque son de amplitud alta y fáciles de obtener. Sin embargo, se advierte mayor utilidad clínica en registrar las ondas mucho menores llamadas de latencia corta recibidas dentro de cada núcleo de relevo en los principales sistemas sensitivos. Estas ondas se maximizan en la computadora hasta un punto en el que su latencia y su voltaje pueden medirse con facilidad. Una de las propiedades destacables de los potenciales evocados es su resistencia a la anestesia, a los sedantes y situaciones de disminución de la conciencia como la encefalopatía hipóxica-isquémica. Esto permite emplearlos para vigilar la integridad de las vías cerebrales en situaciones en las que el electroencefalograma es inútil.

La interpretación de los potenciales evocados (visuales, auditivos y somatosensitivos) se basa en la prolongación de las latencias de las ondas posteriores al estímulo, las latencias entre ondas y las asimetrías en el tiempo. Se cuenta con normas establecidas, pero aún es aconsejable confirmarlas en cada laboratorio. De manera característica 2.5 a 3 desviaciones estándar por arriba de la latencia media en cualquier medición se consideran como definición de anormalidad (cuadro 2-4). Las amplitudes de las ondas son menos informativas.

Cuadro 2-4

### LATENCIAS DE LOS PRINCIPALES POTENCIALES EVOCADOS SENSITIVOS A PARTIR DEL ESTÍMULO (MILISEGUNDOS)<sup>a</sup>

TIPO DE POTENCIAL EVOCADO	MEDIA	LÍMITE SUPERIOR (MEDIA + 3 SD)
PSVER ( <i>tamaño de verificación de 70 min</i> )		
Latencia absoluta P100	104	118

Diferencia entre ojos	2	8
BAEP (60 dBSL, estímulos monoaurales 10/s)		
Latencia entre ondas		
I-III	2.1	2.6
III-V	1.9	2.4
I-V	4.0	4.7
Diferencia entre lados para la mayor parte de las latencias	0.1	0.4
SSEP-nervio mediano (estimulación de la muñeca)		
Latencia absoluta		
Punto de Erb	9.7	12.0
P/N 13 (cervicomedular)	13.5	16.3
N 19/P 21 (cortical)	19.0	22.1
Latencia entre ondas		
Erb-P/N 13	3.8	5.2
P/N 13-N 19	5.5	6.8
Diferencia entre lados		
P/N 13-N 19	0.3	1.1
SEP: nervio tibial (estimulación del tobillo; registro Fz-Cz; altura de 165 cm; las latencias absolutas son más cortas para la estimulación a nivel de la rodilla)		
Latencia absoluta		
Punto lumbar (cola de caballo)	20	25
N/P 37 (corteza)	36	42.5
Latencia entre ondas		
Lumbar N/P 37	16.4	21.7
Diferencia entre lados		
Lumbar N/P 37	0.7	1.9

BAEP, Potencial evocado auditivo de tallo cerebral; PSVER, potencial evocado visual con cambio de patrón; SSEP, potencial evocado somatosensitivo.

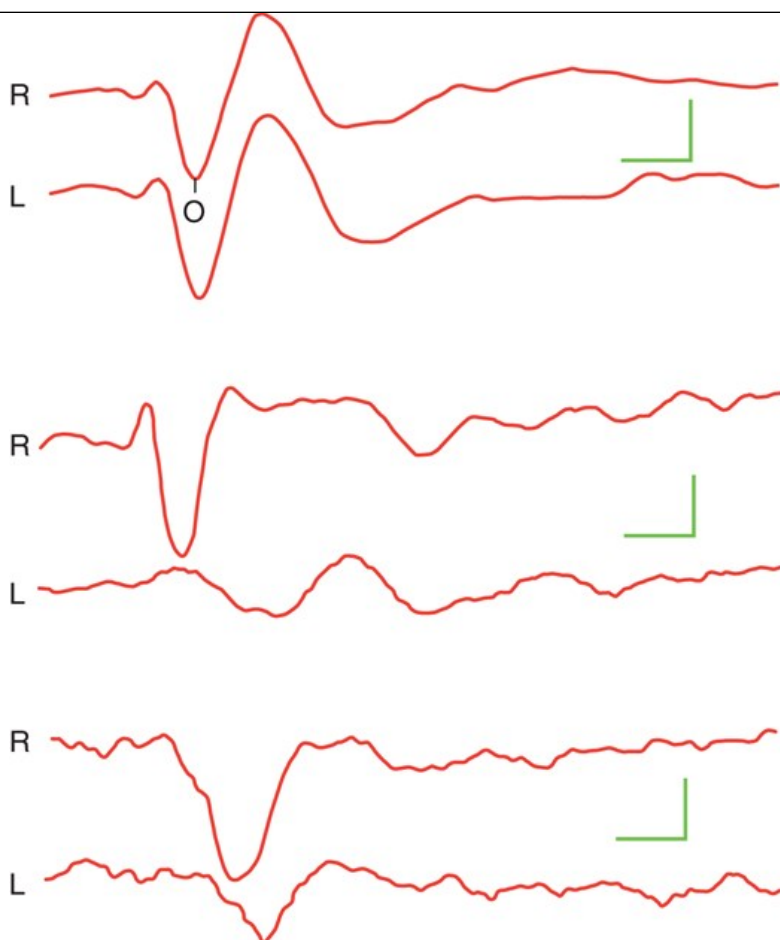
<sup>a</sup>Las normas deben verificarse en cada laboratorio; en la mayor parte de los casos son sensibles a la técnica y al estímulo empleado y a la altura en los casos de estimulación de las extremidades.

## Potenciales provocados (evocados) visuales

Desde hace muchos años se sabe que un estímulo luminoso centelleante sobre la retina a menudo provoca ondas discernibles sobre los lóbulos occipitales. En el EEG estas reacciones a las tasas rápidas de estimulación se conocen como respuesta impulsora occipital (fig. 2-7C). El cambio repentino de un perfil de tablero de ajedrez desencadena un potencial evocado visual. Es más fácil identificar y medir las reacciones producidas así, mediante repetición rápida del modelo invertido, que las reacciones a los destellos y la forma de las ondas de un individuo a otro es más homogénea. El estímulo con cambio de patrón aplicado primero a un ojo y luego al otro permite demostrar retrasos en la conducción de las vías visuales en pacientes con algún trastorno del nervio óptico, incluso cuando no hay signos residuales de disminución de la agudeza visual, alteraciones en el campo visual, anormalidades en la cabeza del nervio óptico o cambios en los reflejos pupilares. Además, la presencia de un potencial evocado visual normal contradice la ceguera por una lesión en las vías visuales anteriores y sus proyecciones a la corteza occipital, como sucede en la ceguera psicógena. La figura 2-8 ilustra el potencial evocado visual con cambio de patrón (PSVER, *pattern shift visual evoked response*) normal y dos tipos de respuestas tardías. Las reducciones en la amplitud y duración del PSVER casi siempre acompañan a las latencias prolongadas, pero son difíciles de cuantificar. Al aplicar un estímulo con desplazamiento de perfiles en un hemisferio es posible aislar una lesión a un fascículo o una radiación óptica o un lóbulo occipital pero con precisión mucho menor que la que logran los métodos monoculares usuales.

Figura 2-8.

Reacciones visuales provocadas de tipo cambiante (PSVER). Latencia medida del primer pico positivo principal (denominado P100 porque su latencia desde el estímulo es de aproximadamente 100 ms) y marcada con “o”. Dos registros superiores: éstos, de los ojos derecho e izquierdo, son normales. Registros medios: la PSVER del ojo derecho es normal pero la latencia del ojo izquierdo es prolongada y su duración está aumentada. Trazos inferiores: PSVER de ambos ojos que muestra latencias con una prolongación anormal, un poco mayor en el izquierdo que en el derecho. Calibración: 50 ms, 2.5 milivoltios. R, Derecho (right); L, Izquierdo (left).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La latencia anticipada de la polaridad positiva (por convención una desviación descendente) es cercana a 100 ms (por lo que también se usa el término P100 para designar esa onda); una latencia absoluta desde el estímulo mayor de 118 ms o una diferencia en las latencias mayor de 9 ms entre los dos ojos indica afectación de un nervio óptico ([cuadro 2-4](#)). La prolongación bilateral de las latencias demostrada por estimulación separada de cada ojo puede provenir de lesiones en los nervios ópticos, el quiasma o de las vías visuales posteriores a este último.

Como se mencionó, los PSVER son esencialmente útiles para corroborar la existencia de enfermedad activa o residual de un nervio óptico. Los sujetos que padecieron neuritis óptica casi siempre mostrarán latencias anormales. Además, se detectan prolongaciones de PSVER semejantes en alrededor de 33% de individuos con esclerosis múltiple sin el antecedente ni manifestaciones clínicas de ataque del nervio óptico. Ello asume importancia dado que la detección de PSVER anormal en un individuo con una lesión clínicamente manifiesta en cualquier zona del SNC puede aceptarse como indicio de esclerosis múltiple, según se analiza en el [capítulo 37](#).

Una lesión compresiva de un nervio óptico tiene el mismo efecto que una desmielinizante. Muchas otras enfermedades de los nervios ópticos (como ambliopías tóxicas y nutricionales, neuropatía óptica isquémica y neuropatía óptica hereditaria de Leber) muestran anomalías de los PSVER. El glaucoma y otras alteraciones que afectan las estructuras anteriores a las células ganglionares de la retina también pueden producir latencias elevadas. El trastorno de la agudeza visual tiene poco efecto sobre la latencia, pero se correlaciona bien con la amplitud de los PSVER (una propiedad que se aprovecha en la prueba computadorizada de la agudeza visual).

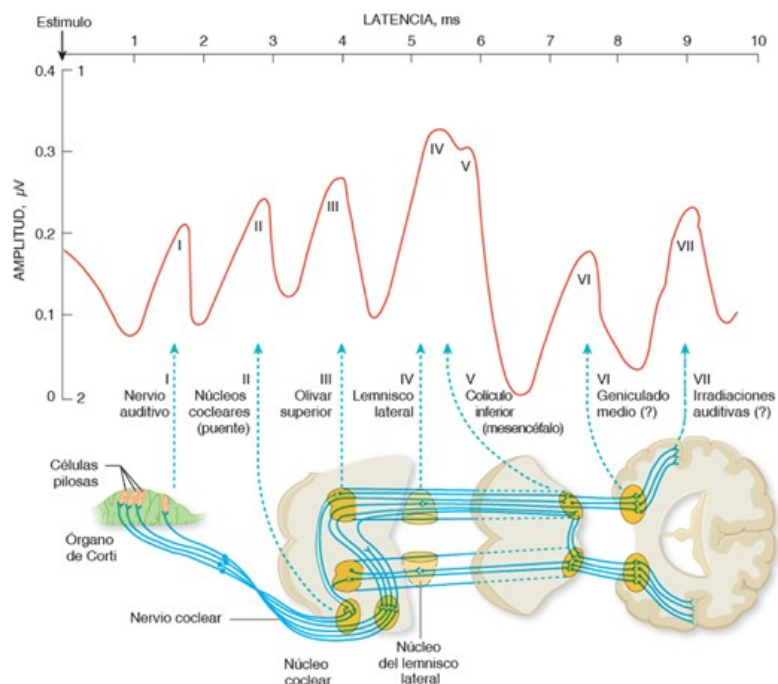
## Potenciales provocados (evocados) auditivos del tallo cerebral

Los efectos de los estímulos auditivos pueden estudiarse de la misma manera que los visuales mediante un procedimiento que se conoce como respuestas o potenciales evocados auditivos del tallo cerebral ([BAER, *brainstem auditory evoked responses*] o [BAEP, *brainstem auditory evoked potentials*]). Se registran entre 1 000 y 2 000 chasquidos, primero en un oído y luego en el otro, mediante electrodos y se superponen uno sobre otro con la ayuda de la computadora, con lo que se maximizan. Una serie de siete ondas aparece a nivel de la piel cabelluda en un plazo de 10 ms después

de cada estímulo. Con base en registros de profundidad y el estudio de lesiones hechas en gatos y estudios patológicos del tallo encefálico, se ha sugerido que cada una de las primeras cinco ondas es generada por una estructura específica de dicho tallo, como se señala en la [figura 2-9](#). Los generadores de las ondas VI y VII son inciertos. La presencia de onda I y su latencia absoluta prueban la integridad del nervio auditivo.

Figura 2-9.

Potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (BAER) de latencia corta. Diagrama de las correlaciones electrofisiológicas-anatómicas propuestas en seres humanos. Las ondas I a V son las únicas que se miden en la práctica clínica.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las interpretaciones clínicas de los BAER se basan sobre todo en las mediciones de la latencia desde el estímulo y las latencias entre ondas. Las más importantes son las latencias entre las ondas I y II y entre III y IV ([cuadro 2-4](#)). Una lesión que afecte una de las estaciones de relevo del núcleo auditivo o sus conexiones inmediatas se manifiesta por un retraso en la aparición o por ausencia de todas las ondas subsiguientes; en otras palabras, los núcleos se comportan como si estuvieran conectados en serie. Dichos efectos son más pronunciados en el lado del oído estimulado que en el contrario, algo difícil de comprender porque la mayor parte de las fibras geniculadas cocleares superiores y olivares laterales del lemnisco medial se entrecruzan hacia el lado opuesto. También resulta sorprendente que una lesión grave de una estación de relevo deje pasar algún impulso, aun de manera retrasada, para continuar su ascenso y ser registrable en la corteza cerebral.

Los BAER son una forma muy sensible de detectar lesiones del octavo par craneal (schwannoma vestibular y otros tumores del ángulo cerebelopontino) y de las vías auditivas del tallo encefálico. Cerca de la mitad de los pacientes con esclerosis múltiple definida y un número menor con el diagnóstico posible o probable de esta enfermedad, muestran algunas anomalías de los BAER (por lo general prolongación de las latencias entre ondas I a III o III a V), incluso en ausencia de síntomas y signos clínicos de enfermedad del tallo cerebral. Los BAER también son útiles para valorar la audición en lactantes expuestos a fármacos ototóxicos, en niños pequeños incapaces de cooperar en la audiometría y en pacientes con histeria que tienen sordera falsa.

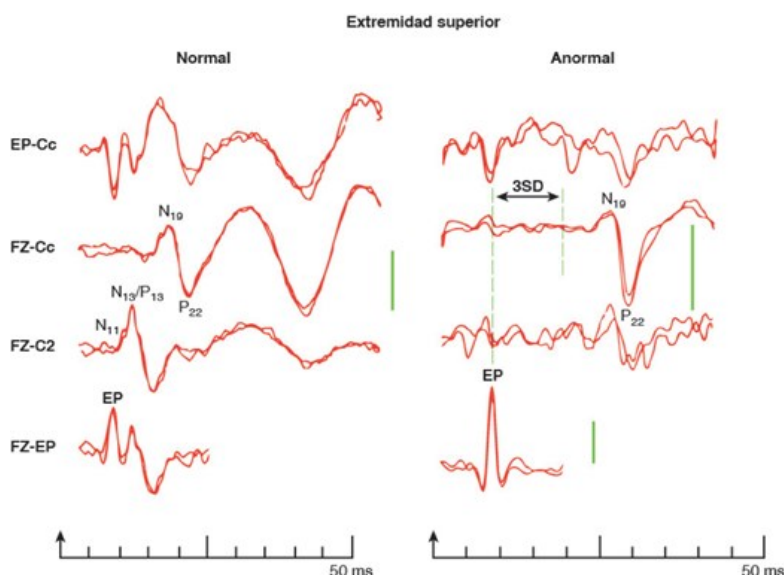
## Potenciales provocados (evocados) somatosensitivos

La técnica para obtener potenciales evocados somatosensitivos consiste en aplicar estímulos transcutáneos eléctricos indoloros con una frecuencia de 5 por segundo a los nervios mediano, peroneo y tibial y en registrar los potenciales evocados (para la extremidad superior) de manera secuencial conforme atraviesan el plexo braquial sobre el punto de Erb por arriba de la clavícula, sobre la vértebra C2 y sobre la corteza parietal opuesta y (para la extremidad inferior) sobre las raíces lumbares de la cola de caballo, los núcleos sobre la columna cervical y la corteza parietal opuesta. Los impulsos

generados en las fibras grandes del tacto por 500 o más estímulos se promedian mediante la computadora y se siguen por los nervios periféricos correspondientes, raíces espinales y columnas posteriores hasta los núcleos cuneiforme y grácil de la parte inferior del bulbo raquídeo, a través del lemnisco medial hacia el tálamo contralateral y de ahí a la corteza sensitiva del lóbulo parietal. El retraso entre el sitio del estímulo y el punto de Erb o la espina lumbar indica enfermedad del nervio periférico; el retraso entre el punto de Erb (o la columna espinal) y C2 implica una anomalía en las raíces nerviosas apropiadas o, más a menudo, en las columnas posteriores; la presencia de lesiones en el lemnisco medial y la vía talamoparietal puede inferirse de los retrasos en las ondas subsiguientes registradas en la corteza parietal (fig. 2-10).

Figura 2-10.

Potenciales evocados somatosensitivos producidos por estimulación del nervio mediano a la altura de la muñeca. El grupo de reacciones que se ilustra a la izquierda es de un sujeto normal; el grupo de la derecha se obtuvo de un paciente con esclerosis múltiple que no tenía síntomas o signos sensitivos. Obsérvese en el paciente la preservación del componente del plexo braquial (EP), la ausencia de componentes medular cervical (N11) y bulbar bajo (N/P13) y la latencia de los componentes talamocorticales (N19 y P22), prolongados de manera notable por arriba de la media normal +3 desviaciones estándar (*standard deviations*, SD) para la separación del plexo braquial. Ocurrió estimulación unilateral a una frecuencia de cinco por segundo. Las localizaciones del registro del electrodo son las siguientes: FZ, frontal medio; EP, punto de Erb (hombro); C2, parte media del cuello sobre la vértebra cervical C2 y Cc, piel cabelluda sobrepuesta a la corteza sensitiva parietal contralateral a la extremidad estimulada. La negatividad relativa en el segundo electrodo produjo una deflexión ascendente del trazo. Las marcas de calibración de la amplitud denotan 2 mV. (Reproducida con autorización de Chiappa y Ropper.)



Las ondas normales se designan con el símbolo P (positivas) o N (negativas), con un número que indica el tiempo en milisegundos transcurrido entre el estímulo y el registro (p. ej., N11, N13, P13, P22, etc.). Como abreviatura de la polaridad y de la latencia aproximada, la onda sumada que se registra a la altura de la unión cervicobulbar se denomina N/P13 y el potencial cortical proveniente de la estimulación del nervio mediano se observa en dos ondas contiguas de polaridad opuesta, que se denominan N19-P22. La onda cortical correspondiente después de la estimulación de los nervios tibial o peroneo se designa N/P37. Cada trazo es la respuesta promediada a 1 024 estímulos; en caso de superposición, representa una repetición para demostrar la constancia de las ondas.

Para fines de interpretación clínica se asume que las ondas SEP están enlazadas en serie, de modo que las prolongaciones de la latencia entre ondas indican un defecto de la conducción entre los generadores de los dos trazos máximos participantes (Chiappa y Ropper). Los valores normales se presentan en el cuadro 2-4. En la monografía de Chiappa se encuentran registros verificados por medios patológicos con lesiones en estos niveles. Esta prueba tiene utilidad máxima para establecer la presencia de lesiones en las raíces espinales, las columnas posteriores y el tallo cerebral en trastornos como rotura de discos lumbares y cervicales, esclerosis múltiple y espondilosis cervical y lumbar, incluso cuando los datos clínicos son inciertos. La contraparte central también es pertinente, es decir, que la obstrucción de las ondas corticales (si se asume que las ondas precedentes no están alteradas) refleja lesión profunda de las vías somatosensitivas en el hemisferio o en la corteza misma. Por ejemplo, la ausencia bilateral de



ondas somatosensitivas corticales después de un paro cardíaco es un fenómeno predictivo poderoso de resultados clínicos deplorables; la ausencia persistente de un potencial cortical después de enfermedad vascular cerebral suele indicar lesión tan profunda que sólo cabrá esperar una recuperación clínica limitada.

Las técnicas de potenciales evocados también se usan en el estudio experimental de la sensibilidad olfatoria y del trigémino ([cap. 11](#)).

## Estimulación magnética del sistema motor

Mediante la estimulación magnética de alta amplitud y un solo pulso es posible activar en forma directa la corteza motora (estimulación magnética transcraneal) y segmentos de la columna cervical, así como detectar retrasos o falta de conducción en vías motoras descendentes. Esta técnica, que [Marsden et al.](#) aplicaron por primera vez, estimula de manera indolora sólo las neuronas motoras más grandes (al parecer las células de Betz) y los axones de conducción más rápida. Se cree que la estimulación de la médula cervical activa las raíces anteriores. La diferencia temporal entre la activación motora cortical y la activación motora cervical de los músculos de la mano o del antebrazo, representan la velocidad de conducción de las neuronas motoras de la corteza y la médula cervical. La técnica se ha utilizado para conocer la organización, función y recuperación de la corteza motora y los aspectos fisiopatológicos de la enfermedad cerebrovascular, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica. Aunque el grado de déficit funcional no se correlaciona con el grado de cambio electrofisiológico, cabe esperar que los refinamientos de esta técnica puedan ser utilizados para valorar el estado del sistema motor corticoespinal, así como otras funciones que la corteza cerebral desarrolla.

También es posible activar las raíces motoras (anteriores) por estimulación magnética y medir el tiempo necesario para que surja una contracción muscular (consultar la revisión de [Cros y Chiappa](#)). Las pruebas de estimulación radicular pueden ser muy incómodas para el paciente, como consecuencia de la contracción de los músculos que rodean el sitio del estímulo. El empleo principal de esa técnica reside en las enfermedades de motoneurona, raíces y plexos.

## Potenciales endógenos evocados relacionados con sucesos

Entre los potenciales eléctricos cerebrales muy tardíos (latencia >100 ms), que pueden extraerse de la actividad de fondo mediante métodos computarizados, se encuentra un grupo de respuestas que no caben en la clasificación de sensitivas ni motoras, pero sí en la de respuestas psicofísicas a los estímulos ambientales. Son de voltaje muy bajo, a menudo efímeras e impredecibles y su origen anatómico se desconoce. Los tipos más estudiados se producen cerca de 300 ms (P300) después que un sujeto atento identifica un estímulo inesperado o nuevo, el cual se insertó en una cadena ordinaria de estímulos. Casi cualquier modalidad puede emplearse y el potencial se produce aun cuando se omite un estímulo de un tipo regular. La amplitud de la relación depende de la dificultad de la tarea y establece una relación inversa con la frecuencia del suceso inesperado o “extraño”; la latencia depende de la dificultad de la tarea y de otros aspectos de la prueba. Por tanto, no hay un solo P300, sino más bien numerosos componentes que dependen del paradigma experimental. Una prolongación de la latencia se encuentra con el envejecimiento y en la demencia, así como en las alteraciones degenerativas como la enfermedad de Parkinson, la parálisis supranuclear progresiva y la corea de Huntington; la amplitud se deprime en caso de esquizofrenia y depresión. Algunos investigadores interpretan el potencial como reflejo de la conducta de orientación o de la atención del sujeto y otros, entre ellos Donchin, quien descubrió el fenómeno, como relacionado con la actualización de la representación cerebral del ambiente. El P300 persiste como curiosidad para el neurólogo clínico, porque sólo se identifican anomalías cuando se comparan grandes grupos con sujetos normales y la técnica aún no se encuentra tan estandarizada como los potenciales evocados convencionales. Puede encontrarse una revisión del tema en las secciones de [Altenmüller y Gerloff](#) y de [Polich](#) en el texto de electroencefalografía de Niedermeyer y Lopes DaSilva.

## ELECTROMIOGRAFÍA Y ESTUDIOS DE LA CONDUCCIÓN NERVIOSA

Hace mucho tiempo se descubrió que el músculo se contrae cuando se aplica un pulso de corriente eléctrica sobre la piel, cerca del sitio de entrada del nervio que se distribuye en él (*el punto motor*). El pulso eléctrico indispensable es breve, de menos de 1 ms y se produce con más eficacia mediante corriente alterna rápida (farádica). Si existe *desnervación muscular* se necesita un pulso eléctrico de varios milisegundos inducido por corriente eléctrica constante (galvánica) para producir la misma respuesta. Durante décadas, fue el método eléctrico estándar para valorar la desnervación muscular. A pesar de que sigue siendo válido, fue sustituido por los estudios de conducción nerviosa y por la exploración con electrodo de aguja. Esta última prueba, que se basa en el concepto sherringtoniano de “unidad motora” que se describe en el [capítulo 3](#), se realiza mediante la inserción de electrodos de aguja en el interior del músculo, para cuantificar la actividad espontánea y provocada de manera voluntaria en la fibra muscular. Los términos *electromiografía* y *electromiograma* se utilizaban en su origen para describir la exploración con electrodos de aguja, pero ahora constituyen la forma breve de designar la valoración electrodiagnóstica completa, que abarca los *estudios de conducción nerviosa* que se describen en seguida.

## Estudios de conducción nerviosa

La técnica de laboratorio principal para el estudio de la función de los nervios periféricos incluye la estimulación transcutánea de los nervios motores o sensitivos, así como el registro de los potenciales de acción desencadenados en el músculo (CMAP) y de los potenciales de acción en los nervios sensitivos (SNAP, *sensory nerve action potential*). Los resultados de estos *estudios de conducción nerviosa motora y sensitiva*, que se expresan como amplitudes, velocidades de conducción y latencias distales, aportan ciertos datos cuantitativos y observaciones cualitativas adicionales respecto de las formas de onda y la dispersión de los impulsos eléctricos nerviosos y musculares.

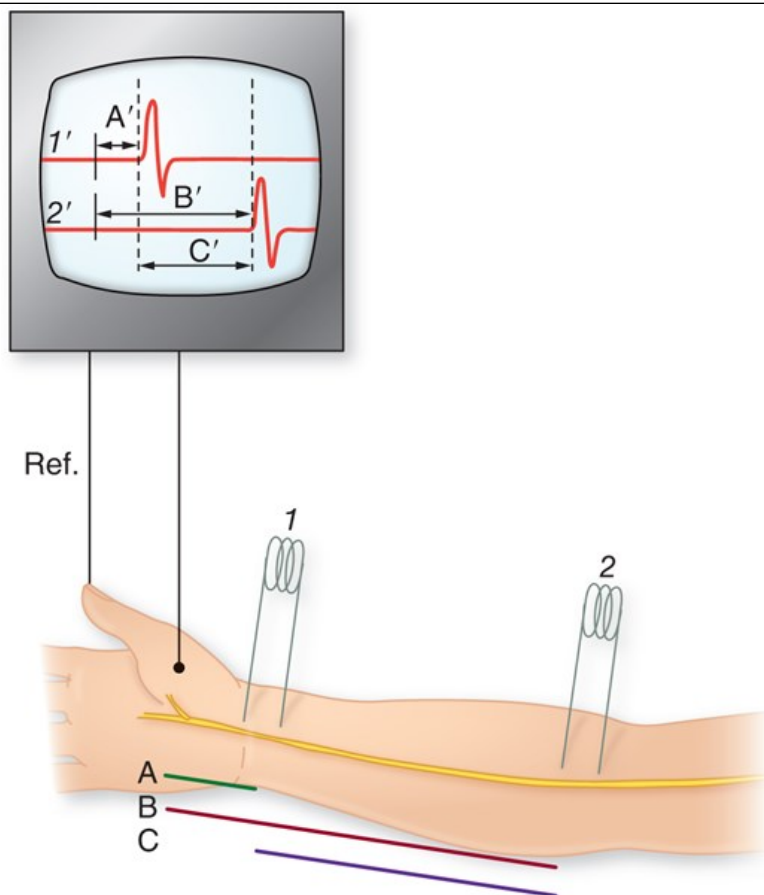
Hodes *et al.*, en 1948, fueron los primeros en describir estudios de conducción nerviosa en pacientes y las técnicas que se utilizan en la actualidad no han cambiado mucho. Se estimula un nervio en situación accesible a través de la piel con electrodos de superficie y con una corriente con intensidad suficiente para reclutar (producir descarga en) todas las fibras nerviosas disponibles. El potencial de acción que resulta se registra por medio de los electrodos en la piel 1) que cubre el músculo, en un sitio distal en el caso de las fibras motoras estimuladas en un nervio mixto o motor (CMAP), 2) sobre el nervio en un sitio más distante, utilizando técnicas antidrómicas para los estudios de conducción en nervios sensitivos (lo que tiene ventaja técnica sobre las técnicas ortodrómicas) y 3) en un punto proximal sobre el nervio cuando se trata de estudios de conducción en nervios mixtos (sensitivos y motores). Estas técnicas son las que se usan con más frecuencia en la clínica. Hay otra técnica, aunque mucho más complicada, que recurre a electrodos de aguja “cerca del nervio”, para registrar los potenciales de acción al tiempo que se propagan por el nervio. A continuación, se describen las características principales de los estudios convencionales de conducción nerviosa.

### Amplitud del potencial de acción muscular compuesto

La amplitud máxima del potencial de acción muscular evocado (CMAP) ofrece información valiosa de la función de los nervios periféricos. La amplitud, por lo común en el orden de milivoltios, refleja la suma del potencial eléctrico generado por la despolarización de un músculo en que se distribuye el nervio motor (*fig. 2-11*). Estas amplitudes son una medida semicuantitativa del número de fibras nerviosas normales y del volumen de músculo inervado. Es posible contar con un estudio fiable de conducción motora en la medida en que estén intactas algunas fibras nerviosas funcionales, aunque puede ser muy bajo el potencial muscular compuesto registrado. La latencia de las ondas CMAP constituye la base para calcular la velocidad de conducción nerviosa motora. La reducción de las amplitudes motoras y sensitivas es un indicador específico y sensible de la pérdida axónica. Las lesiones desmielinizantes de las fibras gruesas de conducción rápida también aminoran la amplitud máxima sumada de CMAP, pero son el resultado de los momentos diferenciales de llegada de los potenciales eléctricos de cada axón en el músculo. Los intervalos de amplitudes normales para los potenciales de acción muscular compuestos (CMAP) que se desencadenan con la estimulación de los nervios motores principales se muestra en el *cuadro 2-5*.

Figura 2-11.

El nervio mediano se estimula por vía percutánea (1) a nivel de la muñeca y (2) en la fosa antecubital (huevo del codo) con el potencial de acción compuesto resultante registrado como diferencia de potencial entre un electrodo de superficie sobre la eminencia tenar (*flecha*) y el electrodo de referencia (*Ref.*) más distal. El barrido 1' en la ilustración expresa el artefacto de estímulo seguido por el potencial de acción muscular compuesto. La latencia distal, A', es el tiempo entre el artefacto del estímulo y la fase de captura del potencial de acción muscular compuesto, y corresponde a la conducción sobre la distancia A. Lo mismo sucede con el barrido 2', en el que la estimulación ocurre en 2 y el tiempo transcurrido entre el artefacto y la respuesta es B'. La velocidad máxima de conducción del motor sobre el segmento C se calcula dividiendo la distancia entre los dos electrodos estimulantes, C, entre el tiempo C'.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad;  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Cuadro 2-5

VALORES NORMALES DE LA CONDUCCIÓN NERVIOSA REPRESENTATIVA DETERMINADOS EN VARIOS SITIOS DE ESTIMULACIÓN (VALORES MEDIOS  $\pm$  2 SD PARA ADULTOS DE 16 A 65 AÑOS DE EDAD)

Estudios de conducción de nervios motores								
NERVIO	SITIO DE ESTIMULACIÓN DISTAL	OTRO SITIOS DE ESTIMULACIÓN	SITIO DE REGISTRO	LATENCIA DE APARICIÓN (ms)	AMP (mv)	VC (M/S)	DISTANCIA (cm)	LATENCIA DE LA ONDA (ms)
Mediano	Muñeca	Codo	APB	< 4.2	> 4.4	> 49	6-8	< 31
Cubital	Muñeca	BG, AG	ADM	< 3.4	> 6.0	> 49	5.5-7.5	< 32
Radial	Antebrazo	Codo, SG	EIP	< 5.2	> 4.0	> 50	10	NA
Peroneo	Tobillo	BFH, AFH	EDB	< 5.8	> 2.0	> 42	6-11	< 58
Peroneo	BFH	AFH	TA	< 3.0	> 5.0	> 42	10	NA
Tibial	Tobillo	PF	AH	< 6.5	> 3.0	> 41	6-8	< 59a

### ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN DE NERVIOS SENSITIVOS<sup>b</sup>

NERVIO	DISTANCIA DE SITIOS DE ESTIMULACIÓN	SITIO DE REGISTRO	LATENCIA DE APARICIÓN (ms)	LATENCIA PICO (ms)	AMP (μv)	VC (M/S)	DISTANCIA (cm)
Mediano	Muñeca	Dig2	< 2.5	< 3.5	> 20	> 52	13
Cubital	Muñeca	Dig5	< 2.1	< 3.0	> 15	> 52	11
Radial	Antebrazo	Muñeca	< 1.9	< 2.8	> 20	> 48	10
Safeno externo	Pantorrilla	Tobillo	< 3.2	< 4.4	> 6	> 42	14

### RESPUESTA TARDÍA (ONDA F)

NERVIO	SITIOS DE ESTIMULACIÓN DISTAL	SITIO DE REGISTRO	LÍMITE SUPERIOR DE LATENCIA (ms)	
Mediano	Muñeca	Abductor corto del pulgar	32	
Cubital	Muñeca	Abductor del 5° dedo	32	
Peroneo	Cabeza del peroné	Extensor corto de los dedos	57	
Tibial	Detrás de la rodilla	Abductor del primer dedo	58	

ADM, aductor del meñique; AFH, arriba de la cabeza peronea (*above fibular head*); AG, arriba del surco cubital (*above ulnar groove*); AH, abductor del dedo grueso (*abductor hallucis*); APB, abductor corto del pulgar (*abductor pollicis brevis*); BFH, bajo la cabeza peronea (*below fibular head*); BG, bajo el surco cubital (*below ulnar groove*); EDB, extensor corto digital; EIP, extensor propio del índice (*extensor indicis proprius*); PF, fosa (huevo) poplítea (*popliteal fossa*); SG, surco espiral (*spiral groove*); TA, tibial anterior; SD, desviación estándar (*standard deviation*).

<sup>a</sup> Reflejo tibial H: latencia < 35 ms; diferencia lado a lado < 1.4 milisegundos.

<sup>b</sup> Los estudios sensoriales se realizan de manera antidrómica; las amplitudes se miden desde la línea basal hasta el pico negativo del potencial nervioso.

### Latencias motoras distales y velocidades de conducción

Los tiempos de conducción utilizados en la práctica clínica son la latencia a partir del artefacto de estímulo hasta el comienzo del potencial compuesto de acción muscular (CMAP), la latencia *distal* (o terminal) y a partir del estímulo hasta el punto máximo de CMAP que es la latencia motora *máxima* (fig. 2-11). Se aplica un estímulo entonces al nervio en el segundo sitio más proximal y se mide el tiempo de conducción en un segmento mayor del tronco nervioso. Cuando la distancia (en milímetros) entre los dos puntos estimulados se divide entre la diferencia de los tiempos de conducción (en milisegundos), se obtiene una *velocidad de conducción* (en metros por segundo). Con este método se precisa el tiempo de conducción a través de un segmento de un nervio periférico al eliminar el tiempo de transmisión por la unión neuromuscular y la duración de la despolarización muscular. La

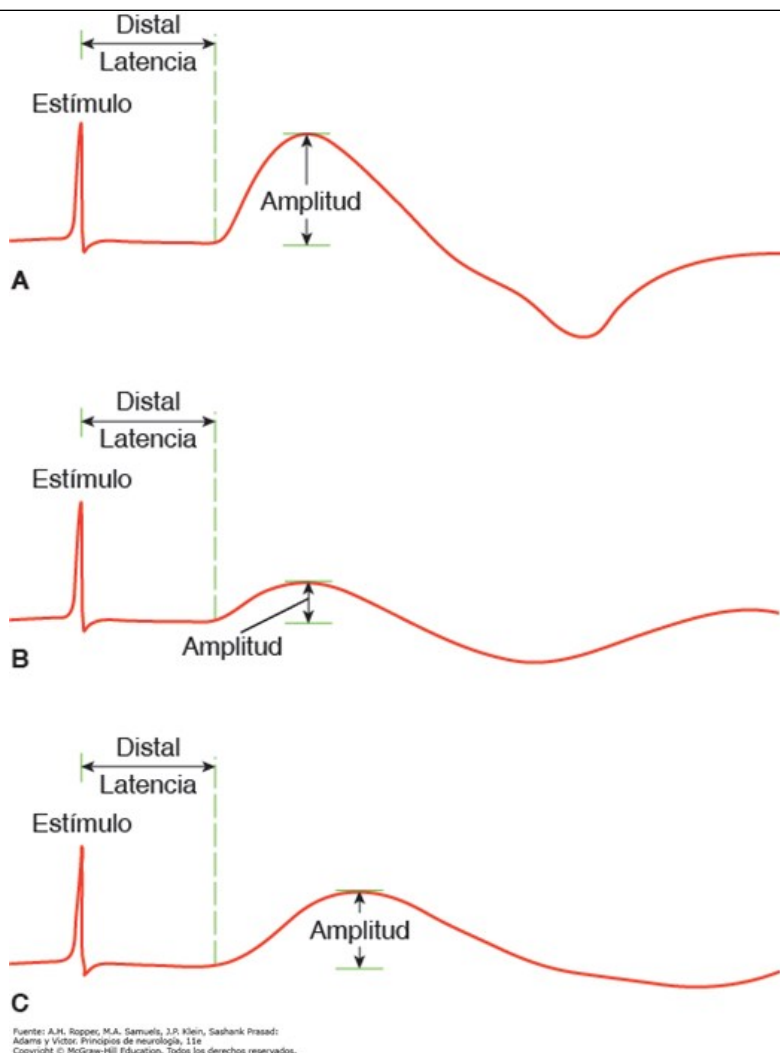
velocidad de conducción de un nervio motor representa la velocidad máxima de propagación de los potenciales de acción en fibras del mayor diámetro y de conducción más rápida. Las velocidades en sujetos normales varían desde un mínimo de 40 o 45 m/s hasta un máximo de 65 a 75 m/s, según el nervio estudiado (p. ej., son más lentas en las piernas que en los brazos; [cuadro 2-5](#)). Los valores son menores en lactantes, alcanzan las cifras propias del adulto hacia la edad de 2 a 4 años y disminuyen de nuevo un poco con la edad. Siempre disminuyen cuando el sujeto se expone al frío, un factor que puede tener importancia si los registros se hacen cuando la piel de la persona está fría; por ello la temperatura cutánea debe medirse antes de realizar las pruebas de conducción.

Se han establecido los valores normales para las latencias distales de varios sitios de estimulación en los diversos nervios mixtos que inervan los músculos apropiados; cuando se estimula el nervio mediano a nivel de la muñeca, por ejemplo (véase electrodo 1 y segmento A, en la [fig. 2-11](#)), la latencia para la conducción motora a través del túnel carpiano hasta los músculos de la eminencia tenar inervados por el nervio mediano es menor de 4.5 ms en adultos sanos. Se elaboraron cuadros similares de valores normales para las velocidades de conducción sensitiva ortodrómicas y antidrómicas y para las latencias distales en todos los nervios periféricos principales ([cuadro 2-5](#)).

El efecto principal de enfermedades que lesionan preferentemente axones, como mencionamos, es la disminución de la amplitud de CMAP ([fig. 2-12B](#)). Sin embargo, algunos trastornos afectan las fibras de conducción más rápida y mayor diámetro y también reducen la velocidad de conducción, porque las fibras más delgadas restantes tienen una conducción más lenta. En la mayor parte de las neuropatías todos los axones se afectan por un fenómeno bastante uniforme de “muerte retrógrada” o por degeneración walleriana, que se describe en el [capítulo 43](#) y por ello las velocidades de conducción nerviosa no se ven tan afectadas. La situación anterior se observa, por ejemplo, en el caso de neuropatías típicas alcohólico-nutricionales, carcinomatosas, urémicas, diabéticas y otras neuropatías metabólicas en las que las velocidades de conducción van de bajas a normales o un poco lentas. Por lo contrario, las neuropatías desmielinizantes (véase el [cap. 46](#)) presentan una disminución extraordinaria de la velocidad de conducción y, en el caso de enfermedades desmielinizantes adquiridas, surge también dispersión motora del potencial de acción y bloqueo de conducción ([Fig. 2-12C](#)).

**Figura 2-12.**

Alteraciones patológicas principales de CMAP. *A.* CMAP normal que representa las descargas sumadas de un grupo de unidades motoras activadas por un estímulo supramáximo medido sobre el músculo. *B.* Al haber pérdida de los axones motores, se activan menos unidades de este tipo y disminuye la amplitud de CMAP. *C.* Con la desmielinización de los axones motores se activa un mismo número de unidades homónimas, pero en un lapso prolongado; por ello disminuye la amplitud de CMAP porque hay dispersión temporal de la onda.

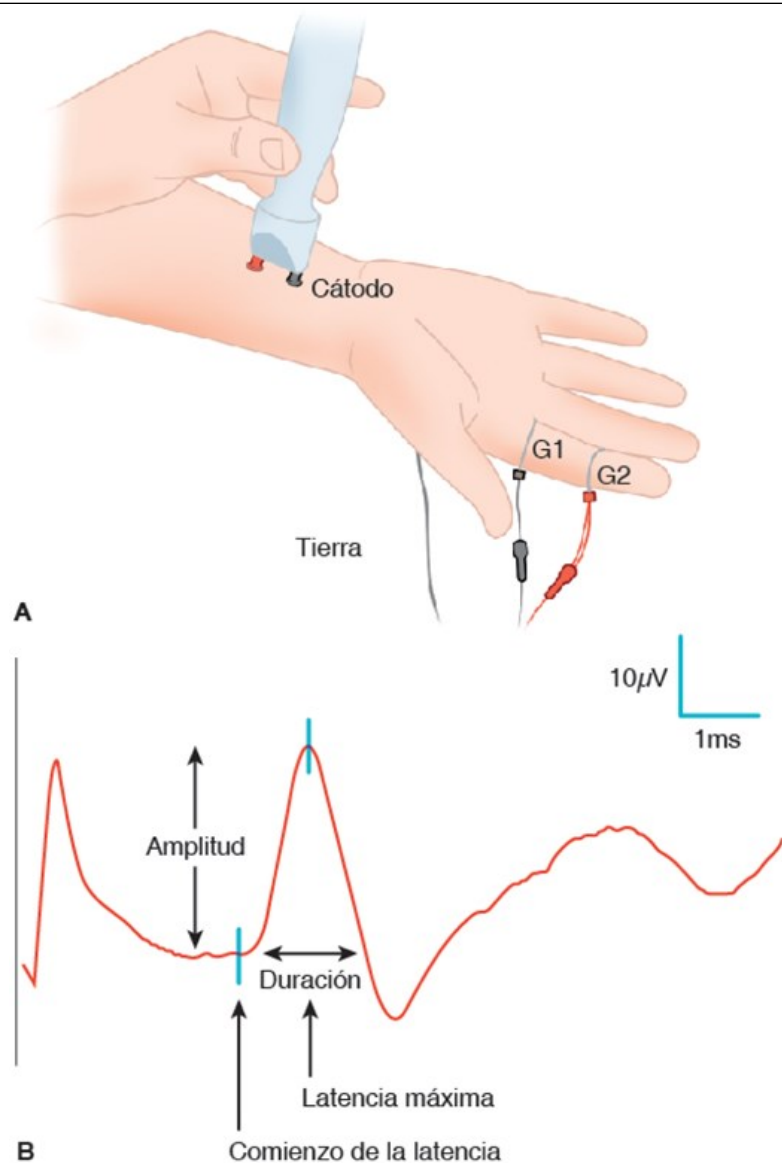


## Potenciales de acción de los nervios sensitivos

El potencial de acción de un nervio sensitivo (SNAP) tiene una amplitud mucho menor que CMAP. Representa directamente los potenciales de acción en un grupo de axones sensitivos. Cuando el operador intenta medir los potenciales de acción de tales nervios, no se dispone de la suma de la actividad eléctrica generada por muchas unidades motoras que descargan en el músculo y se necesita amplificación electrónica. A diferencia de las mediciones de la conducción motora, el nervio es estimulado típicamente en un punto en que se hacen registros en dos sitios distales (en sentido antidrómico a la conducción sensitiva) para conocer la amplitud (en el sitio más proximal) y la velocidad de conducción por el método de sustracción (fig. 2-13). Los potenciales sensitivos que se miden en microvoltios a veces son pequeñísimos o ausentes y en estos casos será difícil conocer las mediciones de conducción sensitiva. La [tabla 2-5](#) señala los límites de los valores normales respecto a amplitudes y velocidades de potenciales de acción de nervios sensitivos.

Figura 2-13.

Registro de SNAP. A. Estimulación eléctrica del nervio mediano en el carpo, con registro de los potenciales de acción sensitivos en dos sitios del segundo dedo. Las respuestas son generadas por la propagación antidrómica de potenciales de acción desde el sitio de estimulación. B. SNAP registrado desde G1. Es posible calcular la velocidad de conducción de un nervio sensitivo al dividir la distancia entre G1 y G2 entre la diferencia de latencias de comienzo provenientes de los dos sitios mencionados.



## Bloqueo de la conducción

La estimulación de un nervio motor en sitios múltiples a lo largo de su trayectoria permite demostrar segmentos en los que la conducción está "bloqueada" de manera parcial o se ha vuelto lenta. Con estos datos se infiere la presencia de lesiones desmielinizantes multifocales en los nervios motores. Lo anterior contrasta con los hallazgos en ciertas neuropatías desmielinizantes hereditarias y metabólicas, en las que todas las regiones de la fibra nerviosa están afectadas más o menos en el mismo grado, es decir, existe disminución de la velocidad y reducción de la amplitud uniformes, sin bloqueo para la conducción.

Como observación técnica, el bloqueo de conducción se demuestra por una reducción de la amplitud del CMAP que se induce a partir de un sitio proximal y a lo largo del nervio motor, en comparación con la estimulación en un punto distal. Por lo general, se considera como bloqueo una reducción de 40% de la amplitud en un segmento corto del nervio o de 50% en uno mayor, excepción posible en el nervio tibial con cierto grado de dispersión fisiológica; así, en condiciones normales es posible esperar cierto grado de disminución de la amplitud a lo largo del nervio. Como se mencionó previamente, es importante asegurarse que cualquier reducción de tal amplitud no sólo se debe a la dispersión de la forma de onda. También puede inferirse que hay un bloqueo de conducción cuando se detecta reclutamiento deficiente de potenciales de acción musculares en ausencia de deservación activa (véase más adelante). El hallazgo de un bloqueo de conducción corresponde a una característica central de distintas



neuropatías desmielinizantes inmunitarias adquiridas, como el síndrome de Guillain-Barré, la neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y el bloqueo multifocal de la conducción vinculado con anticuerpos contra  $G_{M1}$ , que se abordan en el [capítulo 46](#).

Un bloqueo focal de la conducción puede deberse tan solo a compresión nerviosa en algunos sitios comunes (cabeza del peroné, parte posterior del codo, retináculo flexor de la muñeca, etc.), más que a una afectación intrínseca de los nervios periféricos. La *compresión focal de un nervio*, como en los síndromes de atrapamiento, produce disminución de la velocidad o bloqueo localizado de la conducción, tal vez a causa de la desmielinización segmentaria en el sitio en que el nervio se comprime. La demostración de estos cambios localizados de la conducción permite confirmar con facilidad atrapamiento de nervio; por ejemplo, la compresión del nervio mediano en el túnel carpiano es probable si la latencia distal del nervio mediano (véase la [fig. 2-11A](#)) excede 4.5 ms, en tanto el nervio cubital se mantiene normal. Puede registrarse una disminución de la velocidad focal o un bloqueo parcial de la conducción similares en el nervio cubital a nivel del codo y en el nervio peroneo en la cabeza del peroné.

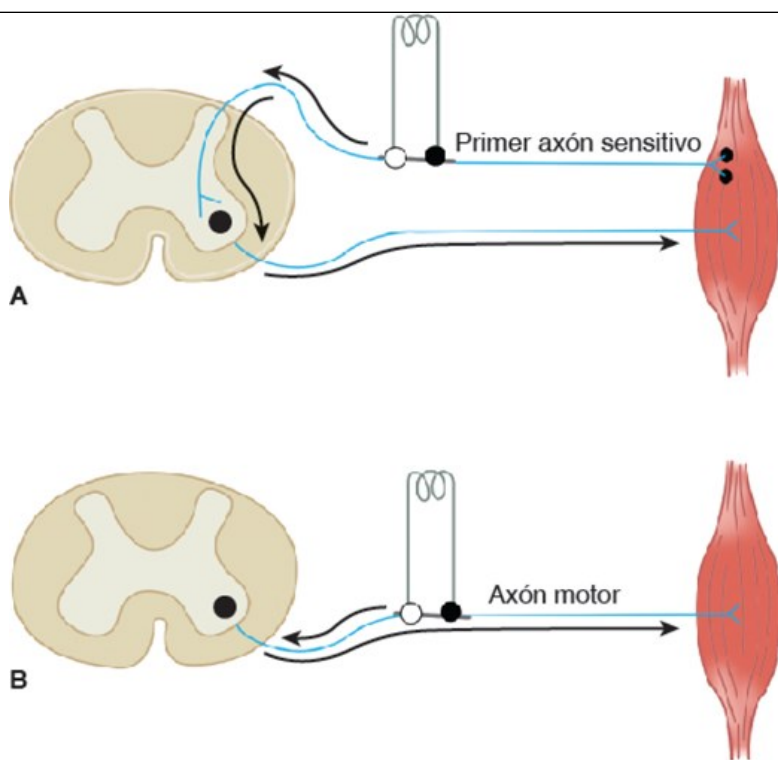
El explorador también debe saber que existe una variante normal que es la anastomosis de Martin-Gruber que aparece en 20%, aproximadamente, de las personas; en dicha configuración, los axones del nervio mediano cruzan al nervio cubital a la zona media del antebrazo para distribuirse normalmente en los músculos cubitales en la mano. La estimulación distal del nervio cubital genera CMAP cubitales de mayor amplitud que la estimulación proximal y remeda un bloqueo de conducción, pero sin debilidad ni atrofia. La anastomosis se demuestra por la obtención de un CMAP normal cuando se estimula la porción proximal del nervio mediano y se registran los músculos inervados por el cubital.

### Respuestas tardías

El estudio del reflejo H y la onda F proporciona información de la conducción de los impulsos a través de los segmentos proximales de un nervio ([Fig. 2-14](#)).

**Figura 2-14.**

Respuestas tardías. A. El reflejo H es desencadenado al estimular un nervio sensitivo. Los potenciales de acción transcurren en forma ortodrómica por la raíz dorsal a la médula espinal, en que están las sinapsis con las neuronas motoras. Los axones motores se distribuyen en un músculo (gemelo) en el cual se registra la respuesta CMAP tardía. B. La respuesta F se obtiene al estimular un nervio motor. Algunos de los potenciales de acción han transcurrido en forma antidrómica, aunque en el asta anterior son devueltos en forma ortodrómica en las mismas neuronas motoras. La respuesta CMAP tardía se registra en el músculo que recibe los axones mencionados.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor: Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Reflejo H

En 1918, Hoffmann, de quien el reflejo H toma el nombre, demostró que la estimulación submáxima de los nervios sensitivomotores mixtos ocasiona una contracción muscular (onda H, [fig. 2-14A](#)) después de una latencia que es mucho más prolongada que la de la respuesta motora directa. El reflejo mencionado, que es la representación eléctrica del reflejo de Aquiles, se basa en la activación de fibras aferentes de haces musculares (los mismos axones que conducen el segmento aferente del reflejo tendinoso). Por consiguiente, el retraso largo de 28 a 35 ms después del estímulo (con ajustes de talla y edad) refleja el lapso acumulativo necesario para que los impulsos lleguen a la médula espinal a través de fibras sensitivas, establezcan sinapsis con neuronas del asta anterior y sean transmitidas a fibras motoras que van al músculo ([fig. 3-1](#)). Por tanto, el reflejo H puede ser útil porque el impulso viaja tanto por las raíces posteriores como por las anteriores. El reflejo H tiene utilidad particular en el diagnóstico de radiculopatía S1 y de otras polirradiculopatías. Es difícil obtener un reflejo H en otros nervios distintos al tibial. Los estímulos de frecuencia creciente e intensidad baja provocan una depresión progresiva de las ondas H y, al final, su anulación. En paralelo con el reflejo del tendón de Aquiles, el reflejo H desaparece de manera transitoria en la sección medular ([cap. 42](#)).

## Resposta F (onda)

La respuesta F, designada así porque se desencadenó por primera vez en los pies (*feet*), fue descrita por Magladery y McDougal en 1950. Es evocado por un estímulo supramáximo de un nervio motor-sensitivo mixto o motor puro ([fig. 2-14B](#)). Tras una latencia más prolongada que la de respuesta motora directa se registra un segundo potencial de acción muscular pequeño con latencias de 28 a 32 ms en los brazos y de 40 a 58 ms en las piernas. Para producir la onda F, se estimulan las fibras motoras que viajan de manera antidrómica hacia las células del asta anterior; un número pequeño de estas células puede activarse y producir una respuesta ortodrómica que se registra en un músculo distal. La respuesta F es una prueba más fiable que la onda H en la conducción proximal del nervio y la raíz en cuanto a que la onda F atraviesa sólo la raíz ventral y puede provocarse en un cierto número de músculos.

En algunas polineuropatías generalizadas y graves se pierden o retrasan ambas respuestas ([cap. 43](#)). La combinación de respuesta F normal y ausencia del reflejo H se identifica en enfermedades de nervios y raíces sensitivas. Tal como ocurre con el reflejo H, puede faltar la onda F en el choque medular o enfermedades destructivas de la médula espinal ([cap. 42](#)). Las dos “respuestas tardías” mencionadas se utilizan sobre todo como pruebas de corroboración que deben interpretarse en el marco de todo el estudio de conducción nerviosa.

## Reflejo de parpadeo

Esta prueba especial de la conducción nerviosa no tiene un uso clínico frecuente, pero es útil en el diagnóstico de ciertos casos de neuropatía desmielinizante y otros procesos regionales que afectan el nervio trigémino o facial. El nervio supraorbitario del paciente (o el infraorbitario) se estimula por vía transcutánea y el cierre reflejo en ambos músculos orbiculares de los ojos se registra con electrodos de superficie. Se observan dos descargas del CMAP: la primera (R1) aparece de forma ipsilateral 10 ms después del estímulo y la segunda (R2) del mismo modo a los 30 ms y a nivel contralateral hasta 5 ms más tarde. Las amplitudes de las respuestas varían mucho y no tienen importancia clínica por sí mismas. La primera respuesta no es visible como una contracción muscular, pero puede tener alguna función preparatoria al acortar el retraso del reflejo de parpadeo. El R1 está mediado por un circuito pontino oligosináptico integrado por entre una y tres neuronas ubicadas en la vecindad del núcleo sensitivo principal; el R2 utiliza una vía refleja más amplia y menos bien definida en el puente.

Las características de las anomalías de las respuestas R1 y R2 son útiles para localizar una lesión en la porción aferente del trigémino, en la eferente del nervio facial y las neuronas internunciales en la protuberancia. En la parálisis de Bell ocurre retraso o ausencia de las respuestas R1 y R2 sólo en el lado afectado. Los grandes neuromas acústicos (schwannomas vestibulares) también interfieren en el segmento eferente de la respuesta. La prueba puede ser útil para identificar a una neuropatía desmielinizante si hay afectación de los músculos faciales y bucofaríngeos. Las enfermedades del tronco del encéfalo producen respuestas inconstantes. Es notable que la prueba sea normal en los pacientes con neuralgia del trigémino.

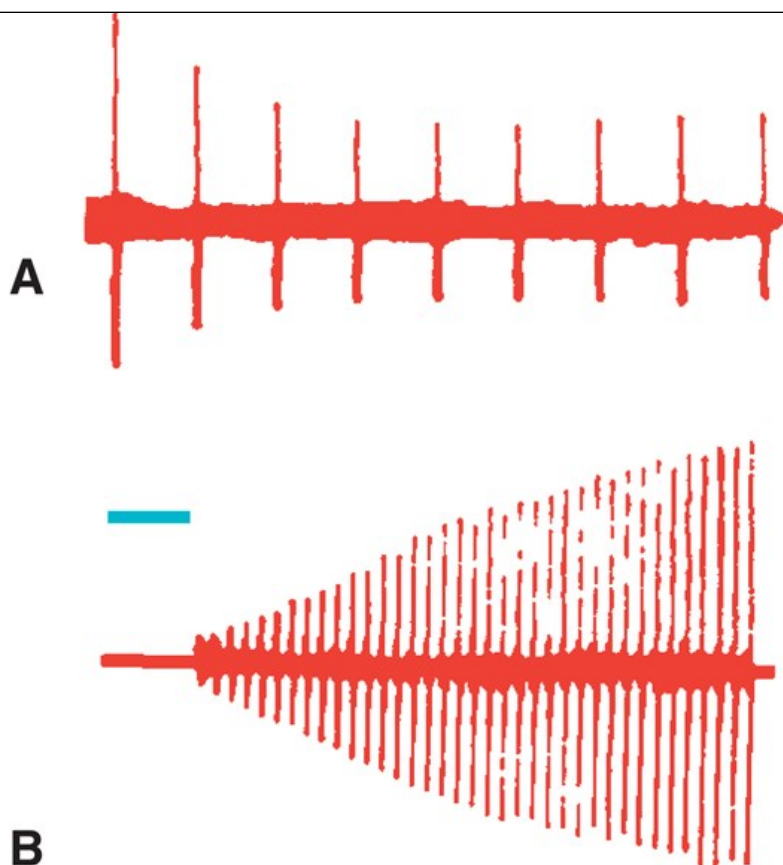
## Estimulación repetida del nervio motor (véase también [cap. 49](#))

Esta prueba de la unión neuromuscular se basa en la observación que hizo Jolly en 1895 de que en la miastenia grave la fuerza de la contracción muscular sufre disminución progresiva en respuesta a una serie de estímulos. Al ajustar la amplitud de un estímulo a lo largo de un nervio hasta el intervalo de sobrestímulo, es posible provocar un CMAP máximo con cada estímulo. Ante la repetición de estímulos, cada respuesta cuenta con las mismas forma y amplitud de onda. En un individuo sano se presenta una respuesta muscular tras cada estímulo con velocidades de estimulación hasta de 25 por segundo durante periodos de 60 s o más, antes de que se observe decremento del CMAP. La disminución de 10% o más señala la desproporción en las uniones neuromusculares.

En algunas enfermedades y en particular la miastenia grave, una sucesión de 4 a 10 estímulos en forma óptima, 2 a 3 por segundo, hace que disminuya la amplitud de los potenciales motores ([fig. 2-15A](#)). Hay mayor posibilidad de observar una reducción progresiva de amplitud en los músculos proximales, pero ellos no son estimulados fácilmente, razón por la cual los sitios más usados para estudios clínicos son el XI par craneal en el triángulo posterior del cuello (trapecio), el nervio cubital (músculo de la eminencia hipotenar), el mediano en el carpo (músculo de la eminencia tenar) y el nervio facial (músculo orbicular de los párpados).

**Figura 2-15.**

Estimulación repetitiva de los músculos hipotenares. A. Paciente con miastenia grave; patrón típico de decremento en las primeras cuatro respuestas, seguido de un ligero incremento. Con esta tasa de estimulación (3 por segundo) el decremento en la respuesta no continuó hasta cero. B. Paciente con síndrome de Lamber-Eaton y carcinoma de células en avena; incremento marcado desde una amplitud baja anormal con estimulación repetitiva rápida (20 por segundo) Calibración horizontal: 250 ms.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La sensibilidad del procedimiento mejora si primero se ejercita el músculo que se explora durante 30 a 60 s; una forma de potenciación postetánica. El procedimiento completo consiste en probar el músculo utilizando una sucesión de estímulos antes y de inmediato después del ejercicio (contracción voluntaria máxima) y a intervalos de 30 s durante varios minutos. La potenciación postetánica compensa en cierto grado el agotamiento de ACh que ocurre con velocidades de estimulación bajas; a esto sigue una reducción de la excitabilidad de la unión neuromuscular durante los 2 a 4 min que siguen al ejercicio. La falla inducida de la transmisión neuromuscular en la miastenia es semejante a la producida por el curare y otros bloqueadores neuromusculares no despolarizantes y en ambos casos puede corregirse de modo parcial con anticolinesterásicos como la **neostigmina** y el edrofonio. Respuestas similares de decremento, aunque menores, pueden ocurrir en la poliomielitis, la esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de unidad motora o un nervio motor, en particular las que permiten la proliferación de ramillas de reinervación.

El síndrome miasténico de Lambert-Eaton, que a menudo se relaciona con carcinoma de células de avena del pulmón, como se comenta en el **capítulo 46**, se caracteriza por bloqueo presináptico de la liberación de **acetilcolina** y produce el defecto opuesto de transmisión neuromuscular al que se registra en la miastenia grave. En vez de ello se observa un incremento en la amplitud de CMAP con la estimulación continua. Si es muy rápida y repetitiva (20 a 50 estímulos por segundo) aumenta el voltaje de los potenciales de acción muscular que con el primer estímulo son pequeños o prácticamente faltan con cada respuesta sucesiva, hasta que se logra una amplitud casi normal (**fig. 2-15B**). La ejercitación del músculo durante 10 s antes de la estimulación produce una facilitación postetánica similar en pacientes con síndrome de Lambert-Eaton (los aumentos de 200 veces no son raros). La estimulación lenta puede producir una respuesta de disminución menos importante, pero es difícil de discernir porque la amplitud de las respuestas iniciales está muy reducida. Los efectos de la toxina botulínica y los antibióticos aminoglucósidos son similares, es decir, ejercen su actividad en la membrana presináptica y producen una respuesta de incremento a velocidades altas de estimulación.

El EMG de una sola fibra, que se describe en una sección posterior, es un método más sensible para identificar la falla de la unión neuromuscular.

## Exploración del músculo con electrodos de aguja (electromiografía)

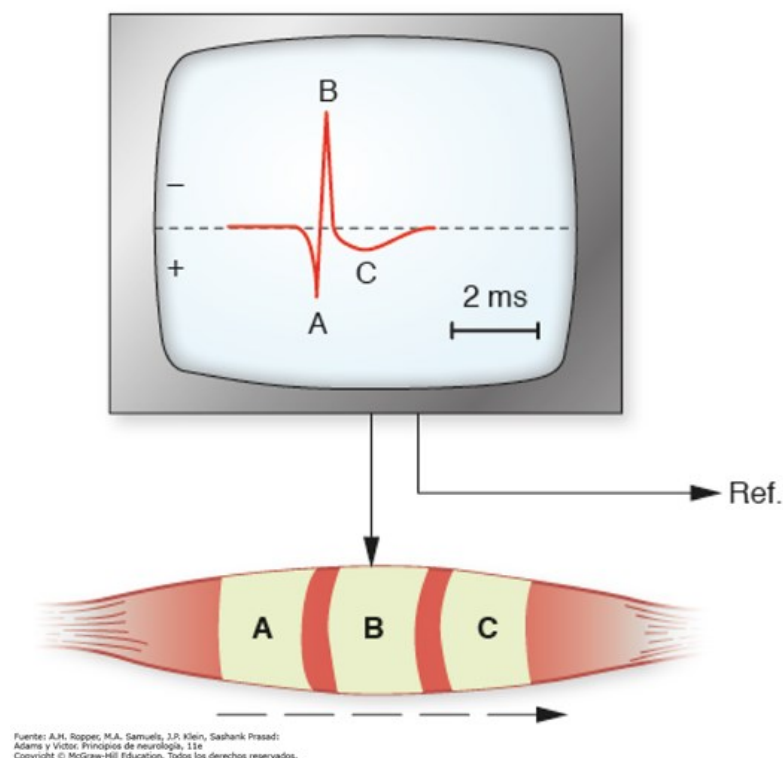
En el examen EMG convencional, el plan para el estudio se prepara con base en los conocimientos detallados de la innervación muscular y se centra en las regiones afectadas por la debilidad. En algunos pacientes, como aquellos con enfermedad de motoneurona o polimiositis, se necesita un muestreo

más amplio de músculos para identificar cambios en las regiones asintomáticas. Esta técnica utiliza electrodos de aguja bipolares concéntricos o monopolares que se introducen en el músculo para registrar la actividad eléctrica generada por su contracción. Con los electrodos de aguja concéntricos la punta del alambre que corre por el hueco de la aguja está muy cerca de muchas fibras musculares que pertenecen a varias unidades motoras; éste es el electrodo de registro activo. El tallo de la aguja, la mayor parte de su longitud en contacto con el líquido intercelular y otras muchas fibras musculares, sirve como electrodo de referencia. Los electrodos monopolares utilizan la punta de la aguja no aislada como el electrodo activo, en tanto que el electrodo de referencia puede ser otro electrodo de aguja monopolar colocado en otro sitio del tejido subcutáneo o un electrodo de superficie sobre la piel del músculo que se somete a prueba. Los pacientes casi siempre encuentran incómoda esta parte de la prueba, por lo que debe preparárseles mediante la previa descripción del procedimiento. La inserción rápida y breve de la aguja por un examinador capacitado hace más tolerable la prueba.

Cuando un impulso eléctrico viaja por la superficie del músculo hacia el electrodo de registro, un potencial positivo se registra en el osciloscopio, es decir, la señal registrada experimenta deflexión hacia abajo (como en A en la fig. 2-16). Cuando la zona despolarizada se mueve bajo el electrodo de registro, se torna hasta cierto punto negativa y el haz experimenta deflexión hacia arriba (en B). En la medida que la zona despolarizada continúa en movimiento a lo largo del sarcolema, apartándose del electrodo de registro, la corriente empieza a fluir hacia el exterior a través de la membrana hacia la región despolarizada distante y el electrodo de registro se vuelve hasta cierto punto positivo una vez más (en C). Luego, se presenta una recuperación hasta la posición isopotencial de reposo. El resultado neto es un potencial de acción trifásico, como muestra la figura 2-16. Esta configuración es típica de la descarga de una sola fibra.

Figura 2-16.

Las zonas sombreadas de músculo (A, B y C) son las propias del potencial de acción en propagación mostrado por la flecha de guiones. En cada punto la porción correspondiente del potencial de acción muscular trifásico marcado con letras y que se proyecta en la pantalla refleja la diferencia de potencial entre los electrodos activo (*flecha vertical*) y de referencia (*Ref.*). La polaridad en ésta y en las figuras subsecuentes es negativa hacia arriba, como se ilustra.



La actividad eléctrica de varios músculos se registra tanto en reposo como durante la contracción activa provocada por el individuo. Las fibras musculares de ordinario no descargan hasta que actúan juntas a manera de actividad de una unidad motora. Esto implica la contracción casi simultánea de todas las fibras musculares inervadas por una sola célula del asta anterior. No obstante que la configuración típica de un potencial de una unidad motora (MUP, *motor unit potential*) es trifásica, hasta 10% de los MUP normales están constituidos por cuatro o más fases (*potenciales*

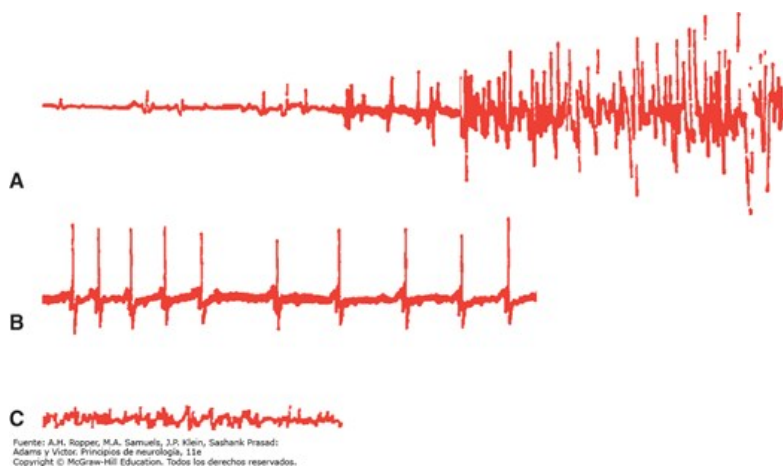
polifásicos); a pesar de esto, se considera patológico un exceso de potenciales polifásicos respecto de este porcentaje.

En condiciones normales el músculo en estado de reposo debe ser silencioso en términos eléctricos; la tensión pequeña, conocida como tono muscular, carece de equivalente electromiográfico. Sin embargo, hay dos tipos de actividad espontánea normal muy relacionados y otro que es inducido por la inserción de la aguja misma. Uno es un potencial monofásico de baja amplitud, 10 a 20  $\mu\text{V}$  (negativo) de muy corta duración (0.5 a 1 ms). Éste representa MEPP (*miniature end plate potentials*) simples o sincronizados que se deben a un número pequeño de cuantos de ACh que se liberaran en todo momento. Por lo general son escasos, pero son más palpables cuando el electrodo de la aguja de registro se coloca cerca de la placa motora terminal (“ruido de la placa terminal”). La colocación fortuita del electrodo de aguja muy cerca de la placa terminal o en contacto con ella origina el segundo tipo de actividad espontánea normal. Ésta se caracteriza por descargas de espigas de alta frecuencia (50 a 100 Hz) bifásicas con una amplitud de 100 a 300  $\mu\text{V}$  (es decir, del tamaño suficiente para producir un potencial de acción muscular aislado). Estos potenciales se denominan *espigas de la placa terminal* y representan descargas de fibras musculares únicas excitadas por la actividad en las terminaciones nerviosas. Estos potenciales deben distinguirse de los potenciales de fibrilación (véase más adelante). Por último, la inserción del electrodo de aguja en el músculo lesiona y estimula en forma mecánica muchas fibras, lo que produce una descarga de potenciales de duración breve (300 ms). Esto se denomina *actividad de inserción normal*, pero su prevalencia aumenta mucho en algunas condiciones patológicas, como se menciona más adelante.

Los potenciales de acción de las unidades motoras empiezan a aparecer cuando el músculo se contrae de manera voluntaria. Para observar cómo se acumula un patrón de fuerza, hay que ver el reclutamiento progresivo de MUP, de los que los iniciales, que representan la actividad de las unidades motoras más pequeñas, se disparan a tasas de 5 a 10 por segundo. Con el incremento de la fuerza de la contracción sobreviene reclutamiento de unidades motoras de mayor tamaño antes inactivas, así como aumento de la tasa de disparo (40 a 50 por segundo; fig. 2-17A). Como ya no pueden distinguirse cada uno de los MUP durante la contracción voluntaria máxima, esta actividad se denomina patrón de interferencia completa (fig. 2-17A, derecha). Esto no sólo se observa como un patrón de señales sumadas, sino también se escucha como un chasquido mixto de alta frecuencia cuando la actividad eléctrica se torna audible. Más y más unidades se desconectan a medida que los músculos se relajan. Si el músculo se debilita por deservación o si la conducción eléctrica se bloquea, es obvio que habrá menos MUP, pero la velocidad de disparo seguirá siendo rápida (*reclutamiento reducido*, véase la fig. 2-17B). Por lo contrario, con poco esfuerzo voluntario y con lesión de la motoneurona superior, los MUP se disparan en números decrecientes, a velocidades más lentas y a menudo con un patrón irregular (lo que se denomina *activación deficiente*).

Figura 2-17.

Tipos de reclutamiento de la unidad motora. A. Normal. Con cada incremento del esfuerzo voluntario más unidades de mayor tamaño entran en acción hasta que, con el esfuerzo total en el extremo derecho, se observa un “tipo de interferencia” completo en el que ya no pueden reconocerse unidades únicas. B. Después de la deservación sólo se registra una unidad motora a pesar del esfuerzo máximo. Nótese que dispara de manera repetitiva. C. Con enfermedades miopáticas un número normal de unidades se recluta tras el esfuerzo mínimo, aunque la amplitud de la configuración se reduce. Calibraciones: 50 ms (horizontal) y 1 mV (vertical).



## Electromiograma anormal

Las desviaciones respecto del EMG normal que tienen importancia clínica son: 1) aumento o disminución de la actividad en la inserción de la aguja, 2)



aparición de actividad “espontánea” anormal durante la relajación (potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas, potenciales de fasciculación, potenciales de calambre, descargas miotónicas, potenciales miocímicos), 3) anomalías de la amplitud, la duración y la forma de cada uno de los MUP, 4) disminución del número de MUP y cambios en su patrón de disparo, 5) variación de la amplitud y el número de fases de los MUP durante la contracción voluntaria del músculo y 6) demostración de fenómenos especiales, como silencio eléctrico durante el acortamiento del músculo (contractura fisiológica y estados de actividad de fibra muscular continua). En el [capítulo 45](#) se expone la fisiología básica de tales cambios en relación con las miopatías.

#### Actividad de inserción

Al momento que se inserta la aguja en el músculo suele haber una descarga breve de potenciales de acción que se interrumpe cuando la aguja se estabiliza, en tanto no se encuentre en una posición que irrite una terminación nerviosa. Sin embargo, la mayor actividad de inserción es un hallazgo anormal que surge en muchos casos de desnervación, en diversas formas de miopatías primarias y en trastornos que predisponen a calambres musculares. En los casos de desnervación o miopatía avanzados, en los que las fibras musculares se sustituyeron en gran medida por tejido conjuntivo y grasa, la actividad de inserción puede disminuir y hay un aumento palpable de la resistencia mecánica a la inserción de la aguja.

#### Actividad anormal espontánea

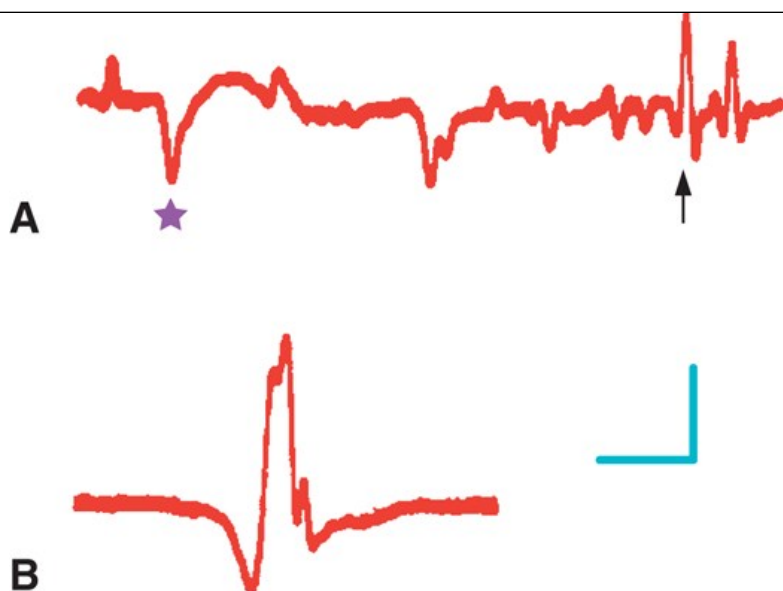
La actividad espontánea de cada fibra muscular y de las unidades motoras, que se conocen como potenciales de *fibrilación* y potenciales de *fasciculación* respectivamente, es anormal con el músculo en reposo. A menudo los dos fenómenos se confunden. La *fibrilación* es la contracción espontánea de *una sola fibra muscular*. Ocurre cuando la fibra muscular perdió su inervación y no suele ser visible a través de la piel (pero suele serlo en la lengua). El término *fasciculación* se aplica al disparo espontáneo de una unidad motora que contrae un grupo de fibras musculares y puede verse a través de la piel. El disparo irregular de cierto número de unidades motoras, que se observa como ondulaciones de la piel, se denomina *miocimia*.

#### Potenciales de fibrilación

Cuando una motoneurona se destruye por enfermedad o su axón se interrumpe, la parte distal de este último se degenera, un proceso que demora varios días o más. Las fibras musculares que las ramas del axón muerto inervaban (es decir, la unidad motora) se desconectan del sistema nervioso. Por mecanismos aún desconocidos, la región quimiosensible del sarcolema en la placa motora terminal se “expande” tras la desnervación, hasta ocupar toda la superficie de la fibra muscular. Luego, 10 a 25 días después de la muerte del axón, las fibras desnervadas desarrollan actividad espontánea; cada fibra se contrae a su propio ritmo y sin relación con la actividad de las fibras vecinas. Esta actividad espontánea se acompaña de aglomeración aleatoria de potenciales de fibrilación difásicos o trifásicos breves ([fig. 2-18A](#)), con una duración de 1 a 5 ms y una amplitud que rara vez excede 300  $\mu$ V. Cabe concluir que las fibras están desnervadas cuando se observan potenciales espontáneos breves de esta clase que se disparan con regularidad a dos a tres localizaciones distintas fuera de la zona de la placa terminal de un músculo en reposo. Además, los potenciales de fibrilación pueden adquirir la forma de *ondas puntiagudas positivas*, es decir, espontáneas, en un inicio potenciales difásicos positivos de duración más prolongada y amplitud un poco mayor que las espigas de los potenciales de fibrilación.

Figura 2-18.

Actividad anormal espontánea. A. Positive sharp waves and fibrillations recorded from a paralyzed, denervated muscle. Una onda aguda positiva típica se ve por arriba de la estrella. Las fibrilaciones (*flecha*) son de 1 o 2 ms de duración, 100 a 300 mV de amplitud y de polaridad muy negativa (*hacia arriba*) tras una deflexión positiva inicial. B. Fasciculación. Este potencial espontáneo de unidad motora se registró en un paciente con esclerosis lateral amiotrófica. Tiene una configuración indentada y descarga una vez cada 1 o 2 s. Calibraciones: 5 ms (*horizontal*) y 200  $\mu$ V en A; 1 mV en B (*vertical*).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Por lo común la descarga de potenciales de fibrilación se hace con un ritmo casi regular, pero después de 6 a 8 semanas se observan potenciales de descarga irregular de fibrilación.

Los potenciales de fibrilación persisten hasta que la fibra muscular se reinerva mediante la regeneración progresiva de la porción proximal hacia la porción distal de la fibra nerviosa interrumpida o por crecimiento de nuevos axones de las fibras nerviosas sanas vecinas (crecimiento colateral) o hasta que las fibras atroficas se degeneran y se sustituyen por tejido conjuntivo, un proceso que puede tomar muchos años. Las enfermedades como la poliomielitis, que daña las motoneuronas espinales o las lesiones de los nervios periféricos o las raíces espinales anteriores producen a menudo sólo desnervación parcial de los músculos afectados. La colocación de un electrodo en tales músculos permite registrar potenciales de fibrilación en reposo de las fibras desnervadas y potenciales normales durante la contracción voluntaria de las fibras sanas vecinas.

Los potenciales de fibrilación, si bien característicos de la desnervación neurógena, no son del todo específicos; por ejemplo, se observan en miopatías como la polimiositis y la miositis con cuerpos de inclusión, que se presume dañan la fibra muscular y producen inestabilidad eléctrica de la membrana.

#### Potenciales de fasciculación

Una fasciculación es la contracción espontánea o involuntaria de una unidad motora o parte de ella. Los potenciales de fasciculación denotan irritabilidad de las fibras motoras y por lo común son marcadores de la desnervación y la reinervación musculares. Estas contracciones pueden producir hoyuelos visibles u ondulaciones debajo de la piel, aunque por lo general son de fuerza insuficiente para mover una articulación. Ocurren con irregularidad y poca frecuencia y tal vez se necesite inspección prolongada para identificarlas. La forma eléctrica acompañante de un potencial individual de fasciculación es más o menos constante. Lo habitual es que un potencial de fasciculación tenga tres a cinco fases (es decir, es “polifásico” como se describe más adelante, a diferencia de la actividad bifásica normal de los músculos), una duración de 5 a 15 ms (más de lo normal, pero un poco menos en los músculos de la cara) y una amplitud de varios milivoltios (fig. 2-18B). Por tanto, la combinación de fibrilaciones y fasciculaciones indica desnervación activa en combinación con la reinervación de músculo, a más largo plazo.

El origen preciso de la fasciculación aún es motivo de controversias. Forster *et al.*, pusieron en duda la creencia original de que la descarga se originaba en las células del asta anterior, cuando demostraron que las fasciculaciones persistían después del bloqueo nervioso. Las observaciones se orientan hacia un sitio axónico distal en que se genera. Al parecer, diversas regiones del axón son capaces de generar impulsos de forma espontánea, lo que depende de la enfermedad subyacente; la mayor parte afecta las células del asta anterior o la raíz motora, pero sitios más distales en el axón motor entran en operación en los casos de compresión de nervio.

Muchas personas normales presentan potenciales de fasciculación ocasionales (en especial en las pantorrillas, las manos y los músculos periorbitales o paranasales). Casi siempre son constantes durante días o semanas o inclusive años en algunos individuos, sin debilidad o agotamiento; por ello no

deben tomarse como evidencia de enfermedad (“fasciculaciones benignas”). Ciertas características cuantitativas de las fasciculaciones, como duración breve y tipo constante de disparo, se inclinan en favor de descargas benignas en vez de patológicas. Los escalofríos inducidos por la temperatura baja y las fasciculaciones que se relacionan con concentraciones séricas bajas de calcio son otras formas de actividad fasciculatoria. En el [cap. 45](#) y secciones afines del texto se exponen las principales enfermedades que causan fasciculaciones.

#### Otros tipos de actividad eléctrica espontánea e inducida

([caps. 48 y 50](#)) Estos fenómenos diversos pueden clasificarse por su fuente generadora. Las fibras musculares mismas dan origen a fibrilaciones, ondas puntiagudas positivas y descargas repetidas complejas (CRD, *complex repetitive discharges*). Los axones motores producen potenciales de fasciculación, descargas miocímicas, síndromes de neuromiotonía y calambres, en tanto el sistema nervioso central es fuente de ensambles complejos de actividad motora continua, como en el caso del síndrome del hombre rígido.

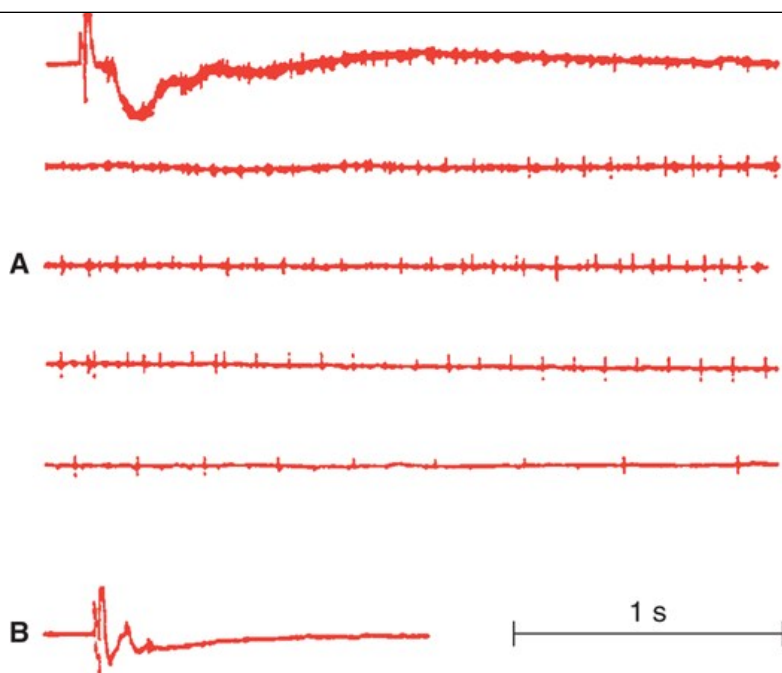
El fenómeno frecuente de descargas repetidas complejas, que se conocía antes como descargas atípicas de frecuencia alta, consiste en la existencia de potenciales espontáneos de repetición producidos por fibras musculares únicas numerosas, que descargan casi en sincronía; muchas veces las descargas determinan una configuración errática, con inicio y terminación abruptos. Se observan en algunas miopatías, en el hipotiroidismo y en ciertos trastornos de deservación y son una marca de cronicidad (lesiones de más de 6 meses). El acoplamiento de alta frecuencia de los potenciales de acción en dobletes, tripletes o múltipletes más grandes de unidades únicas, que indica inestabilidad en la repolarización de la fibra nerviosa a un músculo, ocurre en la tetania y en las primeras etapas de la miocimia.

La *miocimia* es una ondulación persistente de los músculos en reposo. El cuadro EMG es distintivo. Los MUP que se disparan de forma espontánea se denominan *potenciales* o *descargas miocímicas* y consisten en grupos de unidades que descargan de manera repetitiva, cada una a su propia frecuencia, de manera cuasirrítmica, por lo general varias veces por segundo, a lo que sigue un periodo incluso más breve de silencio. Las descargas de la unidad motora pequeña pueden ocurrir aisladas o como dobletes, tripletes o múltipletes.

El fenómeno de *miotonía* generalizada o *neuromiotonía* denota la imposibilidad de lograr la relajación voluntaria del músculo debido a una descarga sostenida de su membrana ([caps. 45 y 46](#)) y se caracteriza por descargas de repetición de frecuencia alta que suelen tener un trazo de onda puntiagudo positivo. Estas descargas miotónicas ganan y pierden amplitud y frecuencia, lo que produce un sonido de “bombardeo en picada” en el monitor de audio. Las descargas pueden ser inducidas por medios mecánicos al percutir el músculo o mover el electrodo de aguja y también se observan tras una contracción voluntaria o la estimulación eléctrica del músculo a través de su nervio motor. Los MUP pueden parecer normales durante una contracción voluntaria, pero no los sigue el silencio que de ordinario ocurre durante la relajación; por el contrario, existe una “posdescarga prolongada” que se caracteriza por trenes prolongados de potenciales similares a los de fibrilación, que pueden perdurar varios minutos antes de ceder ([fig. 2-19A](#)). Estos hallazgos en el EMG pueden observarse en cualquier trastorno miotónico. Si el músculo se activa en forma repetida a intervalos cortos, la descarga tardía se vuelve más y más breve, hasta que finalmente desaparece ([fig. 2-19B](#)), al tiempo que el paciente adquiere capacidad para relajar el músculo ejercitado (efecto de “calentamiento”).

Figura 2-19.

A. Miotonía congénita (enfermedad de Thomsen). Las cinco líneas son un registro continuo de la actividad en el músculo bíceps humeral después de un golpecito (percusión leve) sobre su tendón. La respuesta inicial se encuentra dentro de límites normales, pero va seguida por una descarga prolongada de actividad rápida que cede de manera gradual durante un periodo de muchos segundos o minutos. B. La misma colocación del electrodo que en A. Respuesta al quinto de una serie de golpecitos sobre el tendón. Ocurrió “calentamiento” y la actividad miotónica prolongada característica ya no es palpable. (Véase una descripción de esta enfermedad en el [cap. 48](#).)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En la *miotonía paradójica*, la miotonía empeora después de cada sucesión de contracciones voluntarias. Esto es lo contrario de lo que sucede en la miotonía congénita (enfermedad de Thomsen). Como muestran los estudios EMG de una sola fibra, la miotonía es generada por fibras musculares únicas y el mecanismo de inestabilidad de la membrana, al menos en algunas formas, parece comprender cambios en la conductancia del cloro. Estos trastornos se consideran en capítulos ulteriores.

La *contractura a manera de calambre* de la enfermedad de McArdle y la deficiencia de fosfofructocinasa se relacionan con silencio eléctrico del músculo que se contrae. Esta característica es parte importante de la definición de la contractura fisiológica verdadera de músculos (que se diferencia del acortamiento crónico de un músculo y su tendón que, en términos estrictos, es una pseudocontractura).

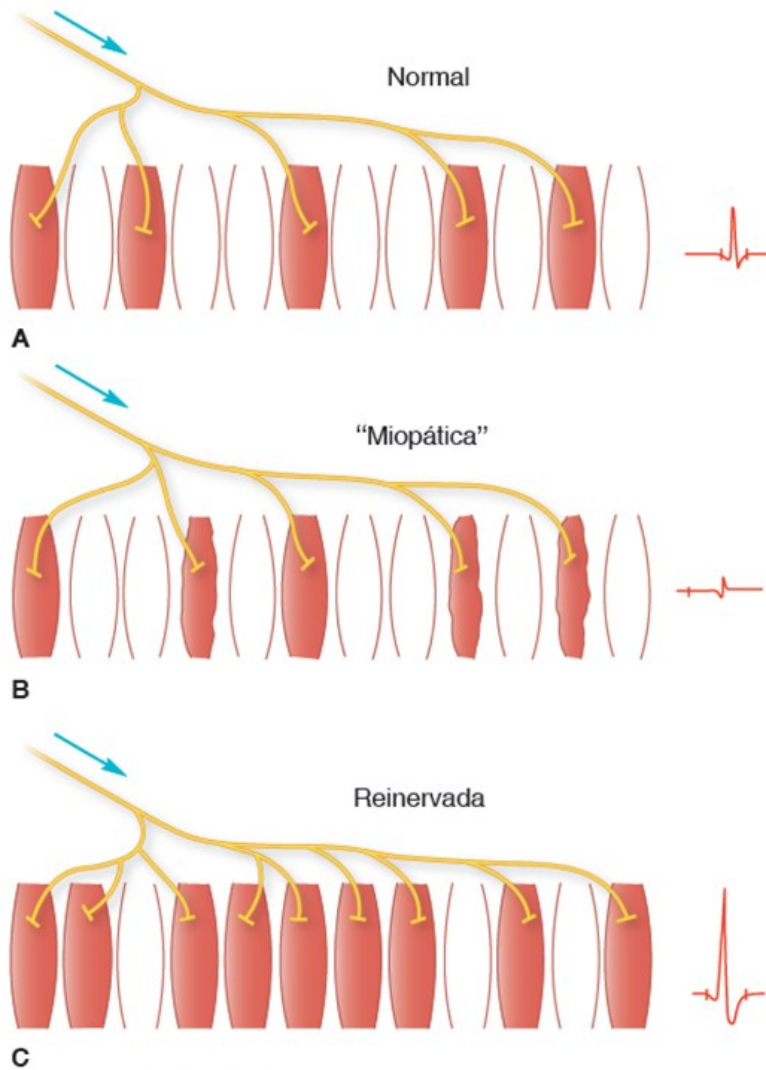
En el síndrome de actividad continua de la fibra muscular o síndrome de Isaacs ([cap. 46](#)), que en realidad es una forma generalizada de miocimia, el EMG muestra descargas repetitivas de alta frecuencia (hasta 300 Hz) de formas de ondas variables. En el síndrome del hombro rígido se generan espasmos y rigidez musculares dolorosos por un mecanismo espinal; los potenciales EMG semejan las unidades motoras normales, pero son anormales en virtud de su disparo continuo en reposo.

### Anomalías de la amplitud, la duración y la forma de los potenciales de la unidad motora

La [figura 2-20](#) ilustra los modos en que los procesos patológicos afectan la unidad motora y la aparición del MUP en el electromiograma.

**Figura 2-20.**

Unidades motoras normales, miopáticas y reinervadas. Las fibras musculares *sombreadas* son integrantes funcionales de una unidad motora, cuyos axones entran desde la parte superior izquierda y se ramifican de manera terminal para inervar las fibras musculares apropiadas. En la parte superior derecha se observa el potencial de acción producido por cada unidad motora: su duración se mide entre las dos líneas verticales. Las fibras de aspecto normal *sin sombrear* pertenecen a otras unidades motoras. *A.* Hay cinco fibras musculares ilustradas en la unidad activa. *B.* En esta unidad miopática sólo permanecen activas dos unidades y las otras tres (encogidas) están afectadas por una de las enfermedades primarias de los músculos. *C.* Cuatro fibras que pertenecían originalmente a otras unidades motoras y que estaban desnervadas, ahora se reinervaron mediante el crecimiento terminal de un axón indemne. En estos momentos tanto la unidad motora como su potencial de acción son más grandes que lo normal. Obsérvese que sólo bajo estas circunstancias anormales las fibras de la misma unidad se encuentran muy cerca entre sí.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

#### Potenciales de la unidad motora en la desnervación

Al principio del curso de la desnervación muchas unidades motoras que tienen conexiones funcionales con la médula espinal no se afectan y aunque el número de MUP que aparecen durante la contracción está reducido, las configuraciones de los restantes son bastante normal. Con el paso del tiempo los MUP restantes se incrementan a menudo en amplitud eléctrica, quizá hasta dos o tres veces lo normal y se vuelven de duración prolongada y en ocasiones *polifásicos* (compuestos por más de cuatro fases).

Estos *potenciales polifásicos* y a veces *gigantes* (fig. 2-20C) se originan en unidades motoras que contienen un número mayor del habitual de fibras musculares que se extienden sobre un territorio muy grande en el interior del músculo. Al parecer, nuevos mechones nerviosos surgen de los puntos nodales y de las terminaciones de los axones no dañados y reinervan fibras musculares desnervadas, por lo que se añaden a sus propias unidades motoras. Poco después de la reinervación, los MUP generados son de amplitud baja, prolongados en extremo y polifásicos, hallazgos que constituyen una configuración transicional de la reinervación incipiente. Estas amplitudes desaparecen a medida que la integridad de la unidad motora se restablece. La amplitud incrementada suele relacionarse con pérdida proximal muy crónica de los axones, por ejemplo, con poliomielitis remota y radiculopatía cervical crónica. Estos MUP deben distinguirse de 1) los potenciales polifásicos de duración normal que, como se dijo, constituyen hasta 10% del número total de MUP en el músculo normal y 2) de los MUP polifásicos de duración breve y baja amplitud que son característicos de la mayor parte de las miopatías y de la miastenia grave y otros trastornos de la transmisión neuromuscular.

#### Potencial de la unidad motora en la miopatía

Como se ilustra en la [figura 2-20B](#), las enfermedades como la polimiositis, las distrofias musculares y otras miopatías que destruyen al azar las fibras musculares o las dejan no funcionales, evidentemente, reducen la población de fibras musculares por unidad motora. Por tanto, cuando una unidad de esta clase se activa, su potencial es de voltaje más bajo y de duración más corta que lo normal y también puede verse polifásica conforme el potencial compuesto de la unidad motora se fragmenta en sus potenciales de cada una de las fibras. La reducción de la velocidad del potencial de acción propagado de las fibras musculares también contribuye a los cambios del MUP “miopático”. Cuando está afectada la mayor parte de las fibras musculares, los MUP son muy pequeños y de duración corta y se reclutan fuera de proporción respecto de la tensión que se genera, lo que se denomina *reclutamiento temprano*. Los dos tipos de alteraciones producen un sonido de golpeteo de tono alto característico en el monitor de audio, que se compara con la lluvia que cae sobre un techo de lámina. Se presentan en todas las variantes de las miopatías crónicas. En ocasiones se observan cambios idénticos de los MUP en otros procesos que inducen desintegración de la unidad motora, como la fase temprana del síndrome de Guillain-Barré (debido al bloqueo de conducción a lo largo de algunas de las fibras nerviosas terminales) y en casos aislados de trastornos de la transmisión neuromuscular (miastenia grave, otros síndromes miasténicos), pero son muy característicos de la miopatía primaria.

#### Anomalías del tipo de interferencia

Las enfermedades que reducen la población de neuronas motoras o axones funcionales en el interior del nervio periférico disminuyen el número de unidades motoras disponibles para el reclutamiento en los músculos afectados. La reducción del número de unidades motoras disponibles para la activación produce un tipo de interferencia de amplitud baja en el que sólo unas cuantas unidades sobrantes disparan a velocidad moderada o rápida. La reducción grave del tipo de interferencia puede resultar en el reclutamiento de una sola unidad ([fig. 2-17B](#)). El daño estructural al nervio, así como el bloqueo desmielinizante, pueden producir este patrón de disminución del reclutamiento; de hecho, una disminución del reclutamiento junto con la ausencia de deservación indica un bloqueo de conducción.

Si la fuerza muscular está disminuida en las enfermedades como la polimiositis o la distrofia muscular, en las que fibras musculares individuales se afectan, puede haber poca reducción o ninguna en el número de unidades motoras disponibles para el reclutamiento, hasta que el proceso está muy avanzado y se perdieron MUP completos por pérdida al azar de todas sus fibras musculares constituyentes. No obstante, cada unidad motora consiste en menos fibras musculares que las normales, de modo que más unidades motoras deben activarse para lograr cierto grado de fuerza. Por tanto, es posible que el esfuerzo modesto produzca un tipo de interferencia total a pesar de la debilidad notable (aumento del reclutamiento). Puesto que menos fibras musculares disparan, la amplitud del tipo se reduce de lo normal. Este tipo de interferencia total altamente compleja de menor amplitud que la ordinaria ante una debilidad impresionante es la marca distintiva de la miopatía ([fig. 2-17C](#)).

#### Electromiografía de fibra única

Se trata de una técnica especial para el registro de potenciales de acción de fibra muscular única que tiene utilidad para cuantificar la densidad de las fibras musculares y detectar la denominada perturbación en los trastornos de la función neuromuscular. La perturbación (*jitter*) es la variabilidad del intervalo entre potenciales de descargas sucesivas de dos fibras musculares únicas que pertenecen a una misma unidad motora. Este fenómeno es, en gran medida, resultado de la variabilidad muy leve de retraso en los sitios de ramificación del axón distal y por un retraso sináptico en la unión neuromuscular, en especial en la miastenia grave, en la que se encuentra su aplicación clínica primordial. No obstante, la densidad de las fibras y la distorsión pueden incrementarse en trastornos neuropáticos que inducen deservación con reinervación. Ambos suelen ser normales o presentar sólo aumento moderado en los trastornos miopáticos.

Para estudiar la *jitter*, se pide al paciente que contraiga un músculo lo menos posible con objeto de activar sólo una unidad motora (lo que exige mucha colaboración del paciente) o se estimula una ramilla nerviosa intramuscular (lo que demanda gran paciencia del examinador). La aguja de EMG se hace avanzar hasta que se registran dos fibras musculares de la misma unidad motora. Si los trazos osciloscópicos son desencadenados por la activación de la primera fibra, la latencia fluctuante del potencial de la segunda puede observarse en la pantalla como un movimiento (*jitter*) del segundo pico, cuya magnitud puede cuantificarse si se mide el intervalo que transcurre entre la activación de las dos fibras musculares (el resultado de longitudes un poco distintas de los axones terminales) a partir del cual se determina la media del intervalo entre picos. Se muestrean alrededor de 20 pares de fibras y se obtiene un promedio de la media de intervalos consecutivos. En un músculo como el extensor común de los dedos, la variación promedio no debe exceder de 34 ms. El promedio aceptable es menor en el caso de grandes músculos proximales. Asimismo, en enfermedades de la unión neuromuscular una fibra muscular en un par quizá no emita impulsos intermitentes como resultado de bloqueo de conducción. [Stålberg y Trontelj](#) comentan con mayor detalle esta técnica y sus aplicaciones clínicas.



## Imágenes de músculo y nervio

Las técnicas de imágenes (CT, MRI y ecografía) permiten medir el volumen muscular y reconocer los cambios cualitativos en la estructura del músculo (consúltese la revisión de [Filler et al.](#)). Tales métodos están encontrando un uso en la clínica y en la investigación para el diagnóstico de trastornos musculares y para valorar los efectos del tratamiento. Las CT del músculo distrófico muestran focos de atenuación disminuida que representan cúmulos de células grasas. Estas acumulaciones grasas se extienden de manera gradual procedentes de focos múltiples y por último sustituyen a las fibras musculares. El músculo mantiene su forma original; de hecho, el músculo aumentado de tamaño y débil que contiene sobre todo grasa, confirma la impresión clínica de pseudohipertrofia. En la atrofia de desnervación los músculos son pequeños y contienen múltiples zonas punteadas de atenuación disminuida, que representan grasa intersticial. Por último, grandes porciones del músculo desnervado de manera crónica pueden sustituirse por grasa. La presencia de sangre, hemoderivados y depósitos de calcio se expresa como aumento de la atenuación en la CT. Esto puede ayudar a establecer el diagnóstico de traumatismo muscular, miositis osificante y polimiositis.

La grasa y la médula ósea tienen una intensidad de señal alta en la MRI, en tanto que la fascia, los ligamentos y el hueso cortical carecen de intensidad de señal. En las imágenes T1, el músculo normal presenta una señal baja y el músculo distrófico una señal un poco incrementada; en imágenes T2, el músculo distrófico tiene una señal un poco aumentada. La MRI, por su sensibilidad a estos cambios distróficos del músculo, es en particular eficaz para determinar la distribución de la afectación de dicha estructura en algunas distrofias (véase [cap. 45](#)). La MRI espectroscópica en miopatías de origen metabólico puede cuantificar constituyentes bioquímicos particulares del músculo, que incluyen pH intracelular y las concentraciones de productos intermediarios metabólicos como la fosfocreatina. Ello es en especial eficaz para demostrar la generación subnormal de acidosis intracelular después de extirpar una extremidad en trastornos de la glucogenólisis y de la glucólisis. Hay personas con enfermedades mitocondriales del músculo que experimentan agotamiento rápido de las reservas de energía y retraso profundo en la recuperación que pueden cuantificarse y utilizarse como criterio para el tratamiento.

También se están desarrollando técnicas nuevas de MRI, que permiten obtener imágenes de los nervios. Esto puede constituir un auxiliar para la valoración de las lesiones traumáticas de los nervios y para detectar neuromas, otros tumores e hipertrofia o atrofia de un tronco nervioso.

## PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS, PERIMETRÍA, AUDIOMETRÍA Y PRUEBAS DE LA FUNCIÓN LABERÍNTICA

Estos métodos se emplean para definir y cuantificar la naturaleza de los déficit psicológicos o sensitivos producidos por enfermedades del sistema nervioso. Se practican más a menudo para confirmar trastornos de la función en zonas particulares del sistema nervioso o para cuantificación en el caso de exploraciones ulteriores de la evolución de alguna enfermedad primaria como la demencia. Los métodos mencionados y su uso en seres humanos se describen en los capítulos que tratan de la función encefálica ([cap. 21](#)), trastornos propios del desarrollo del encéfalo ([cap. 27](#)), demencia ([cap. 20](#)) y alteraciones de la visión ([cap. 12](#)) y de la audición y el equilibrio ([cap. 14](#)).

## ESTUDIOS GENÉTICOS

El clínico cuenta ahora con innumerables marcadores genéticos de enfermedades heredofamiliares y se han hecho grandes adelantos en el diagnóstico y definición de causas patológicas hasta el momento poco precisas. Los ejemplos principales son los análisis de DNA extraídos de células sanguíneas o de otro tipo para identificar mutaciones (como distrofia muscular, atrofas espinocerebelosas y polineuropatías de origen genético, así como la cuantificación de repeticiones anormalmente largas de algunas secuencias de trinucleótidos muy a menudo usadas en el diagnóstico de la corea de Huntington). El uso de estas pruebas se describe en el [capítulo 38](#). La genética de mitocondrias ha permitido detectar todo un grupo de enfermedades que alteran esta estructura subcelular como se comenta en el [capítulo 37](#).

## BIOPSIA DE CEREBRO, MÚSCULO, NERVIOS, Y OTROS TEJIDOS

La aplicación de la microscopia de luz, de fases y electrónica al estudio de estos tejidos, puede proporcionar mucha información. Los hallazgos se revisan en los [capítulos 36](#) (Metabopatías hereditarias del sistema nervioso), [45](#) (Enfermedades musculares) y [46](#) (Trastornos de la unión neuromuscular, miotonías y actividad de fibras musculares persistente). La biopsia de la arteria temporal está indicada cuando se sospecha arteritis de células gigantes ([cap. 33](#)). La biopsia cerebral, además de obtener una muestra de tejido que se sospecha neoplásico, puede ser diagnóstica en los casos de vasculitis granulomatosa, algunas formas de encefalitis y abscesos infecciosos. En la biopsia de paquimeninges o leptomeninges puede

identificarse vasculitis, sarcoidosis, otros infiltrados granulomatosos o una infección poco precisa, pero es pequeña su sensibilidad; por lo común se realiza junto con otra biopsia del encéfalo subyacente. Ahora, la biopsia por lo general se evita en casos con sospecha de enfermedad por priones debido al riesgo de transmitir el agente causal. En el diagnóstico de amiloidosis se hace biopsia del cojincillo graso del abdomen.

El aspecto de importancia principal para decidir la realización de una biopsia en cualesquiera de estas situaciones clínicas es la probabilidad de establecer un diagnóstico definitivo, que permita instituir el tratamiento con buenos resultados o que mejore la terapéutica de la enfermedad.

## REFERENCIAS

Ali SZ, Cibas ES. *Serous Cavity Fluid and Cerebrospinal Fluid Cytopathology*. New York, Springer, 2012.

Altenmüller EO, Münte TF, Gerloff C: Neurocognitive function and the EEG. In: Niedermeyer E, Lopes DaSilva F, eds: *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 661–682.

American Electroencephalographic Society: Guidelines in electroencephalography, evoked potentials, and polysomnography. *J Clin Neurophysiol* 11:1, 1994. [PubMed: 8195412]

Avery RA, Shah SS, Licht DJ et al.: Reference range for cerebrospinal fluid opening pressure in children. *N Engl J Med* 363:891, 2010. [PubMed: 20818852]

Barrows LJ, Hunter FT, Banker BQ: The nature and clinical significance of pigments in the cerebrospinal fluid. *Brain* 78:59, 1955. [PubMed: 14378450]

Bigner SH: Cerebrospinal fluid (CSF) cytology: Current status and diagnostic applications. *J Neuropathol Exp Neurol* 51:235, 1992. [PubMed: 1583530]

Blume WT, Kaibaro, M: *Atlas of Pediatric Electroencephalography*, 2nd ed. New York, Raven Press, 1999.

Cros D, Chiappa KH: Clinical applications of motor evoked potentials. *Adv Neurol* 63:179, 1993. [PubMed: 8279303]

Chiappa KH, Ropper AH: Evoked potentials in clinical medicine. *N Engl J Med* 306:1140, –1205, 1982. [PubMed: 7040957]

Dawson GD: A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 6:65, 1954. [PubMed: 13141922]

Den Hartog-Jager WA: *Color Atlas of CSF Cytopathology*. New York, Elsevier-North Holland, 1980.

DeWeerd AW: *Atlas of EEG in the First Months of Life*. New York, Elsevier, 1995.

Ebersole JA, Husain AM, Nordi DR (eds): *Current Practice of Clinical EEG*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2014.

Filler AG, Kliot M, Howe FA et al.: Application of magnetic resonance in the evaluation of patients with peripheral nerve pathology. *J Neurosurg* 85:299, 1996. [PubMed: 8755760]

Fishman RA: *Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992.

Fishman RA, Ransahoff J, Osserman E: Factors influencing the concentration gradient of protein in cerebrospinal fluid. *J Clin Invest* 37:1419, 1958. [PubMed: 13575543]

Goldensohn ES, Wolf S, Koszer S, Legatt A (eds): *EEG Interpretation*, 2nd ed. New York, Futura, 1999.

Hahn JS, Tharp BR: Neonatal and pediatric electroencephalography. In: Aminoff MJ, ed: *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1999, pp 81–128.

Horowitz AL: *MRI Physics for Radiologists*, 2nd ed. New York, Springer, 1992.

Hughes JR: *EEG in Clinical Practice*, 2nd ed. Woburn, MA, Butterworth, 1994.

Kanal E, Gillen J, Evans JA et al.: Survey of reproductive health among female MR workers. *Radiology* 187:395, 1993. [PubMed: 8475280]

Marsden CD, Merton PA, Morton HB: Direct electrical stimulation of corticospinal pathways through the intact scalp and in human subjects. *Adv Neurol* 39:387, 1983. [PubMed: 6318533]

Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS et al.: *Magnetic Resonance Imaging of the Spine*, 2nd ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1994.

Morelli JN, Runge VM, Ai F et al.: An image-based approach to understanding the physics of MR artifacts. *RadioGraphics* 31:849, 2011. [PubMed: 21571661]

Polich J: P300 in clinical applications. In: Niedermeyer E, Lopes DaSilva F, eds: *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999, pp 1073–1091.

Scher MS, Painter MJ: Electroencephalographic diagnosis of neonatal seizures. In: Wasterlain CG, Vert P: *Neonatal Seizures*. New York, Raven Press, 1990.

Stålberg E, Trontelj JV: The study of normal and abnormal neuromuscular transmission with single fibre electromyography. *J Neurosci Methods* 74:145, 1997. [PubMed: 9219884]

Stockard-Pope JE, Werner SS, Bickford RG: *Atlas of Neonatal Electroencephalography*, 2nd ed. New York, Raven Press, 1992.

Strupp M, Schueler O, Straube A et al.: “Atraumatic” Sprotte needle reduces the incidence of post-lumbar puncture headache. *Neurology* 57:2310, 2001. [PubMed: 11756618]

Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL et al.: Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 357:1821, 2007. [PubMed: 17978290]

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 3: Parálisis y debilidad

# INTRODUCCIÓN

## Definiciones

Parálisis se refiere a la pérdida del movimiento voluntario como resultado de la interrupción de una de las vías motoras en cualquier punto entre el cerebro y la fibra muscular. Se conoce como paresia a la parálisis de menor grado. El término *plejía* proviene de una palabra griega que significa “golpear” y el término *palsy*, con la que en inglés se refiere a parálisis, proviene de una vieja palabra francesa que tiene el mismo significado que parálisis. Por lo general se usa *parálisis* o *plejía* para la pérdida grave o completa de la función motora y *paresia* para la pérdida parcial.

# MOTONEURONA INFERIOR

## Consideraciones anatómicas y fisiológicas

Cada célula nerviosa motora raquídea y craneal, por arborización extensa de la parte terminal de su fibra eferente, entra en contacto con apenas unas cuantas o hasta más de 1 000 fibras musculares; en conjunto, las células nerviosas, sus axones y las fibras musculares constituyen la *unidad motora*. Todas las variaciones de fuerza, límite y tipo de movimientos dependen del número y el tamaño de las unidades motoras que entran en acción, y de la frecuencia y la secuencia del disparo de cada unidad motora. Gran parte de la secuencia y coordinación de la activación es modulada por estructuras corticales de los núcleos basales y el cerebelo. Los movimientos débiles abarcan relativamente pocas unidades motoras pequeñas; los movimientos potentes reclutan muchas más unidades de tamaño creciente.

Las fibras nerviosas motoras se originan de un grupo de células del asta anterior en un segmento de la médula espinal y constituyen la raíz espinal ventral. Las fibras nerviosas motoras de cada raíz ventral se entrelazan con las de las raíces vecinas para formar plexos y luego los nervios periféricos designados. Aunque los músculos están inervados de modo burdo, según el segmento de la médula espinal, cada gran músculo está inervado por dos o más raíces. En cambio, un solo nervio periférico provee, por lo general, la inervación motora completa de un músculo o un grupo de músculos. Por tal razón la parálisis causada por enfermedad de las células del asta anterior o de las raíces anteriores tiene a menudo una configuración topográfica diferente a la de la parálisis que ocurre después de la interrupción de un nervio periférico. Dichas configuraciones siguen la distribución señalada en el [cuadro 43-1](#). Por ejemplo, la sección de la raíz motora L5 causa parálisis de los extensores del pie, con caída y debilidad para la inversión del pie, mientras que una lesión del nervio peroneo también causa caída del pie, pero no afecta los inversores, que también están inervados por L5, pero a través del nervio tibial.

Toda actividad motora, incluso la de tipo reflejo más elemental, requiere la actividad sincrónica de muchos músculos. El análisis de un movimiento hasta cierto punto simple, como empuñar la mano, ofrece cierta idea de la complejidad de la distribución neuromuscular subyacente. En este acto el movimiento primario es una contracción de los músculos flexores de los dedos, los músculos flexores superficial y profundo de los dedos, los músculos flexores largo y corto del pulgar, y el músculo abductor corto del pulgar. En la terminología de Beevor, estos músculos actúan como *agonistas* o motores primarios. Para que la flexión sea suave y fuerte, los músculos extensores (*antagonistas*) deben relajarse al mismo ritmo que los flexores se contraen (*inervación recíproca* o ley de Sherrington). Los músculos que flexionan los dedos también flexionan la muñeca. Si se desea flexionar sólo los dedos, los extensores de la muñeca deben activarse para impedir su flexión; son *sinérgicos*. Durante esta acción de la mano, los músculos flexores y extensores apropiados estabilizan la muñeca, el codo y el hombro; los músculos que se encargan de estas acciones sirven como *fijadores*. La coordinación de agonistas, antagonistas, sinérgicos y fijadores la efectúan sobre todo los reflejos raquídeos segmentarios bajo la orientación de estímulos sensitivos propioceptivos. En general, cuanto más delicado es el movimiento, más precisa debe ser la coordinación entre los músculos agonistas y los antagonistas.

Las actividades motoras incluyen aquellas que alteran la posición de una extremidad o de otras partes del cuerpo (contracción isotónica) pero

también aquellas que estabilizan la postura (contracción isométrica). Los movimientos que se realizan con lentitud se denominan “movimientos suaves”. Los movimientos muy rápidos, que ocurren con demasiada rapidez para el control sensitivo, se conocen como movimientos fásicos.

Todos los movimientos voluntarios hacia un blanco se realizan por la activación de ensambles de neuronas motoras. Las grandes unidades motoras participan de manera primordial en los movimientos fásicos, que se caracterizan por una descarga inicial de actividad en los músculos agonistas, luego por una descarga en los antagonistas y por último por una tercera descarga en los agonistas. La velocidad y la distancia del movimiento dependen de la fuerza de la descarga agonista inicial, pero siempre se observa el mismo esquema trifásico de actividad agonista, antagonista y agonista (Hallett et al.). Las unidades motoras pequeñas se activan de manera más eficiente por las aferentes sensitivas provenientes de los husos musculares, tienen más actividad tónica y se reclutan con mayor facilidad en las actividades reflejas, el mantenimiento de la postura, la marcha y la carrera. Los núcleos basales y el cerebelo establecen el tipo y el tiempo de la acción muscular en cualquier ejecución motora proyectada. En los capítulos 4 y 5 se discuten estos aspectos con mayor profundidad.

A diferencia de los movimientos fásicos, ciertas actividades motoras básicas no se caracterizan por inervación recíproca. Agonistas y antagonistas se contraen de manera simultánea en el apoyo del cuerpo en la postura erguida (bipedestación), en que las piernas deben actuar como pilares rígidos, y en los temblores. La locomoción requiere que el modelo extensor de la bipedestación refleja se inhiba y se sustituya por el modelo coordinado de los movimientos alternados que caracteriza a los pasos; esto último se logra gracias a los reflejos raquídeos y del tronco del encéfalo multisegmentarios, los llamados centros locomotores. El control suprasegmentario de la musculatura axial y proximal de las extremidades (mecanismos posturales contra la gravedad) está mediado sobre todo por los fascículos reticuloespinal y vestibuloespinal. Estos aspectos de la función motora también se desarrollan más adelante.

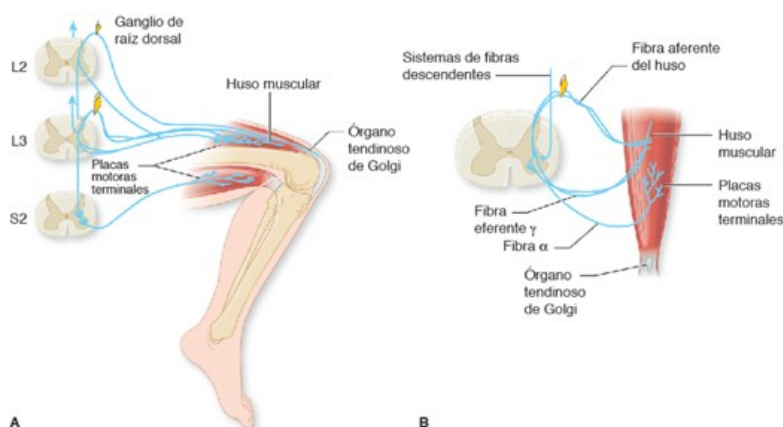
La actividad refleja por estiramiento muscular (tendinosa) y el tono muscular dependen del estado de las motoneuronas grandes del asta anterior (las motoneuronas alfa), los husos musculares y sus fibras aferentes, y las células pequeñas del asta anterior (neuronas gamma), cuyos axones terminan en las pequeñas fibras musculares intrafusales dentro de los husos. Algunas de las neuronas gamma presentan actividad tónica en reposo y conservan las fibras musculares intrafusales (cadena nuclear) tensas y sensibles a los cambios activos y pasivos de la longitud muscular. Cada célula del asta anterior tiene en su membrana superficial cerca de 10 000 terminaciones sinápticas receptoras. Algunas de estas terminaciones son excitadoras, otras inhibitoras; en combinación determinan la actividad de la neurona. Las motoneuronas beta producen la contracción de las fibras del huso y las ajenas al huso, pero aún no se comprende del todo la relevancia fisiológica de esta inervación.

Un golpe sobre un tendón puede estirar o tal vez causar una vibración del huso y activar sus fibras de la bolsa nuclear. Las proyecciones aferentes que provienen de tales fibras establecen sinapsis directamente con las motoneuronas alfa en el mismo segmento medular y en los vecinos; a su vez, dichas neuronas envían impulsos a las fibras de músculo de fibra estriada y el resultado es la conocida contracción muscular monosináptica o reflejo monofásico (miotático), que suele denominarse “reflejo tendinoso” (fig. 3-1), que con mayor precisión podría denominarse reflejo propioceptivo. Todo esto ocurre en un plazo de 25 ms del estiramiento súbito. Las neuronas alfa de los músculos antagonistas se inhiben de manera simultánea, pero por conexiones disinápticas más que monosinápticas. Lo anterior se logra en parte por las neuronas internunciales inhibitoras (*inhibición recíproca*), que también reciben impulsos de entrada, de vías descendentes. Las células de Renshaw participan también al generar retroalimentación negativa por medio de sinapsis inhibitoria de las motoneuronas alfa (*inhibición recurrente*).

Figura 3-1.

A, Reflejo tendinoso rotuliano. Fibras sensitivas del nervio ciático mayor (segmentos raquídeos L2 y L3) median este reflejo miotático. Los receptores principales son los husos musculares, que reaccionan al estiramiento repentino del músculo al golpear el tendón rotuliano. Se muestra que las fibras aferentes provenientes de los husos musculares entran sólo en el segmento raquídeo L3, en tanto que las fibras aferentes del órgano tendinoso de Golgi entran sólo en el segmento raquídeo L2. En este reflejo monosináptico las fibras aferentes que entran en los segmentos espinales L2 y L3, y las fibras eferentes que provienen de las células del asta anterior de estos niveles y los inferiores completan el arco reflejo. Las fibras motoras que dejan el segmento raquídeo S2 y pasan hacia los músculos tensores de la corva demuestran la vía disináptica mediante la cual se ejercen las influencias inhibitoras sobre el grupo muscular antagonista durante el reflejo. B, Se ilustra el asa gamma. Las fibras eferentes gamma ( $\gamma$ ) pasan a las porciones polares del huso muscular. Las contracciones de las fibras intrahusales en las partes polares del huso estiran la región de la bolsa nuclear y, por tanto, producen un impulso aferente que se conduce en sentido central. Las fibras aferentes que provienen del huso establecen sinapsis con muchas motoneuronas alfa. Dado que estas últimas se distribuyen en las fibras musculares extrafusales, la excitación de las motoneuronas mencionadas por estímulos aferentes del huso origina contracción compartida del músculo. De este modo, las fibras gamma y alfa simultáneamente activan la contracción muscular. Las motoneuronas tanto alfa como gamma están influidas por los sistemas de fibras descendentes provenientes de niveles

supraespinales. (Adaptada con autorización de Carpenter MB, Sutin J: Human Neuroanatomy, 8a ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1983.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Por tanto, la distribución de las fibras del huso y el estado de excitabilidad de las neuronas alfa y gamma (influido en gran medida por los sistemas de fibras descendentes) determinan el grado de actividad de los reflejos tendinosos y el tono muscular (la capacidad de respuesta del músculo al estiramiento). Otros mecanismos, de naturaleza inhibitoria, abarcan los órganos tendinosos de Golgi, en los que el estímulo se produce por tensión a causa de la contracción activa del músculo. Estos receptores encapsulados, localizados en las inserciones tendinosas y aponeuróticas del músculo, activan fibras aferentes que terminan en células internunciales, que a su vez se proyectan hacia las motoneuronas alfa y, por tanto, forman un arco reflejo disináptico. Los receptores tendinosos de Golgi se hallan inactivos en el músculo relajado y durante el estiramiento pasivo; sirven, junto con los husos musculares, para vigilar o calibrar la fuerza de la contracción muscular en diferentes situaciones. También desempeñan una función en los movimientos de las extremidades que ocurren de manera natural, en particular en la locomoción.

Las neuronas motoras alfa se ubican en la sustancia gris anterior (asta anterior) de la médula espinal. La porción medial del asta anterior proporciona la inervación a los músculos del tronco o axiales y las neuronas laterales proporcionan inervación a los músculos de las extremidades. Las neuronas de mayor tamaño envían fibras a grandes músculos con unidades motoras grandes. Las neuronas de menor tamaño en el asta anterior inervan músculos de menor volumen y controlan movimientos más delicados, en particular de dedos y mano. Ambos grupos de neuronas alfa reciben proyecciones de neuronas de las neuronas propioespinales en los fascículos propios de los segmentos espinales o raquídeos adyacentes. Todas las influencias facilitadoras e inhibitorias que ejercen las neuronas cutáneas y propioceptivas aferentes y suprasegmentarias descendentes, están coordinadas. Consúltense a [Burke y Lance](#), así como a [Davidoff \(1992\)](#) para encontrar más detalles.

Existe información considerable con respecto a la neuroquímica de las neuronas motoras. Las neuronas grandes del asta anterior de la médula espinal contienen elevadas concentraciones de acetiltransferasa de colina y utilizan a la **acetilcolina** como transmisor en la unión neuromuscular. Hasta donde se sabe, en los seres humanos el aspartato y el glutamato son los principales neurotransmisores de los haces corticoespinales descendentes. La glicina es el neurotransmisor liberado por las células de Renshaw, que se encargan de la inhibición recurrente, y por las interneuronas que median la inhibición recíproca durante la acción refleja. El ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) sirve como neurotransmisor inhibitorio de las interneuronas del asta posterior. También hay axones descendentes colinérgicos, adrenérgicos y dopaminérgicos que participan de manera menos definida en las funciones reflejas.

## Parálisis causada por lesiones de las motoneuronas inferiores

Si todas o casi todas las fibras motoras periféricas que inervan un músculo se interrumpen, todos los movimientos voluntarios, posturales y reflejos de ese músculo desaparecen. El músculo se torna laxo y blando, y no resiste el estiramiento pasivo, un trastorno que se conoce como flacidez. El tono muscular (la resistencia ligera que el músculo relajado normal ofrece al movimiento pasivo) se reduce (hipotonía o atonía). El músculo desnervado experimenta atrofia extrema y reduce hasta 20 a 30% su tamaño original en 3 a 4 meses. La reacción del músculo al estiramiento repentino se pierde, como sucede cuando se golpea su tendón (arreflexia). La afección de sólo una parte de las fibras motoras que inervan el músculo da por resultado parálisis parcial, o paresia, y disminución proporcional de la rapidez de la contracción. En este caso la atrofia es menor y el reflejo tendinoso se reduce, pero no se pierde. El electrodiagnóstico de la desnervación depende del hallazgo de fibrilaciones, fasciculaciones y otras anomalías durante la exploración con electrodos en aguja, como se mencionó en el capítulo anterior. Sin embargo, algunas de las anomalías comentadas aparecen días o una o dos semanas después de la lesión del nervio.



La parálisis de las motoneuronas inferiores (infranuclear) es resultado directo de pérdida del funcionamiento o destrucción de las células del asta anterior, o de sus axones en las raíces y los nervios anteriores. Los signos y síntomas varían con la localización de la lesión. En cualquier situación individual lo más importante desde el punto de vista clínico es saber si estos problemas coexisten con cambios de la sensibilidad. La combinación de parálisis flácida arrefléxica y cambios sensitivos suele indicar afección de nervios motores y sensitivos mixtos de las raíces, tanto anteriores como posteriores. Si los cambios sensitivos están ausentes, la lesión debe situarse en la materia gris anterior de la médula espinal, en las raíces anteriores, en una rama puramente motora de un nervio periférico o sólo en los axones motores (o en el músculo en sí). En ocasiones resulta imposible distinguir entre las lesiones nucleares (espinales) y de la raíz anterior (radiculares).

Los reflejos tendinosos preservados y a menudo más intensos y la espasticidad de los músculos debilitados por las lesiones de los sistemas corticoespinales, atestiguan la integridad de los segmentos espinales o raquídeos por debajo del nivel de la lesión. Sin embargo, las lesiones agudas y profundas de la médula espinal y, en menor grado, las corticoespinales del tronco del encéfalo y del cerebro, eliminan de manera temporal los reflejos miotáticos espinales ("sección medular"; [cap. 42](#)). Esto se debe a interrupción de los impulsos excitatorios [tónicos](#) descendentes, que en condiciones normales conservan un grado suficiente de excitación en las motoneuronas espinales para permitir la activación periférica de los reflejos segmentarios. El aplacamiento del choque espinal por medio de antagonistas de opiáceos, como la [naloxona](#), sugiere que al menos en parte dicho fenómeno es mediado por la liberación de opiáceos endógenos almacenados, desde las terminaciones distales de las neuronas en la materia gris periacueductal. Una vez liberados los opiáceos almacenados, cesa la inhibición presináptica de las motoneuronas y ello anuncia el final del choque espinal y el comienzo del periodo de espasticidad.

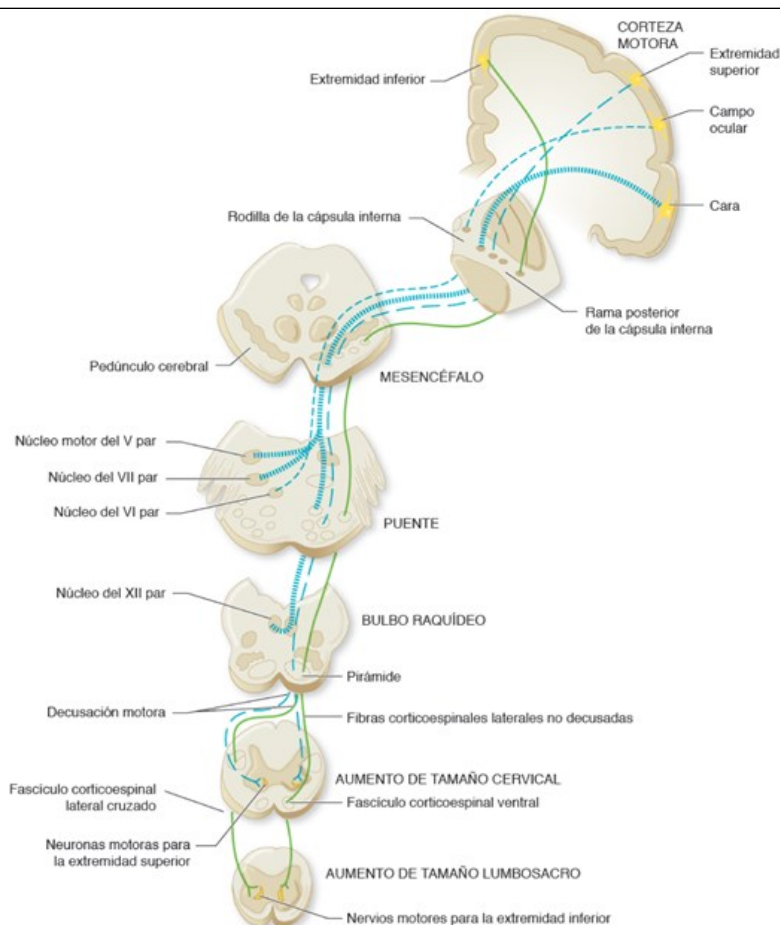
## MOTONEURONAS SUPERIORES

### Consideraciones anatómicas y fisiológicas

Los términos piramidal, corticoespinal y motoneurona superior se emplean a menudo de forma indistinta, aunque no son sinónimos. En el sentido estricto de la palabra, se designa con el término *haz* o *fascículo piramidal* sólo a las fibras que corren en sentido longitudinal por la pirámide del bulbo raquídeo. De todos los fascículos de fibras del encéfalo, el piramidal es el que se conoce desde hace más tiempo, pues su primera descripción la realizó Türck en 1851. Desciende de la corteza cerebral, pasa por la sustancia blanca subcortical (corona radiada), la cápsula interna, el pedúnculo cerebral, la porción ventral de la protuberancia, y la pirámide o cono de la porción superior del bulbo raquídeo; se cruza en la porción inferior del bulbo y continúa su trayecto hacia abajo en la columna lateral de la médula espinal (su otra denominación es *fascículo corticoespinal*) ([fig. 3-2](#)). Ésta es la única conexión de fibras largas *directa* entre la corteza cerebral y la médula espinal. Las vías *indirectas*, mediante las cuales la corteza influye en las motoneuronas espinales son los fascículos rubroespinal, reticuloespinal, vestibuloespinal y tectoespinal; estos fascículos no transcurren por la pirámide. Todas estas vías, directas e indirectas, están incluidas en el término *neurona motora superior* o *supranuclear*, que significa arriba de las células del asta anterior.

Figura 3-2.

Fascículos corticoespinal y corticobulbar. Las líneas interrumpidas indican las trayectorias de estas vías, desde su origen en sitios particulares de la corteza cerebral hasta sus núcleos de terminación.

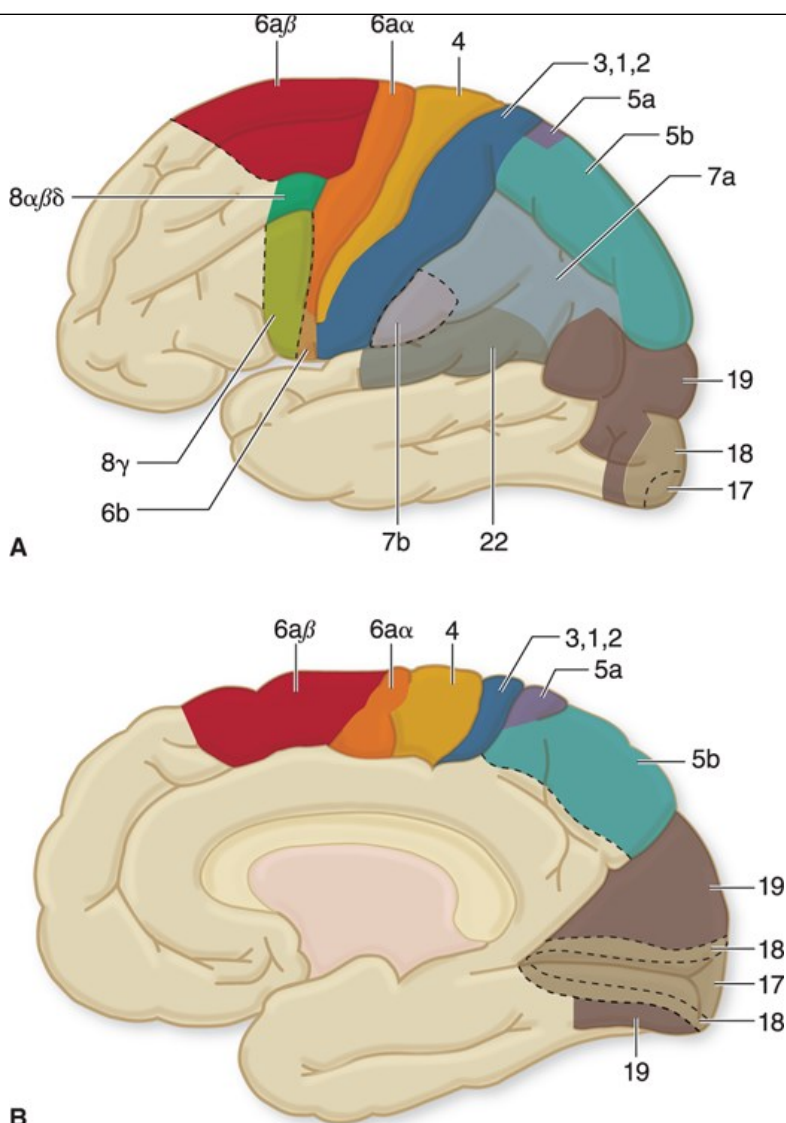


Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor, Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Una fuente principal de confusión en torno al fascículo piramidal es la proveniente de los criterios tradicionales, planteada a comienzos del siglo XX, que la hace nacer totalmente de las grandes motoneuronas de Betz en la quinta capa de la circunvolución precentral (corteza motora primaria o área 4 de Brodmann<sup>1</sup>) (figs. 3-3 y 21-1). Sin embargo, sólo hay 25 000 a 35 000 células de Betz, en tanto que la pirámide bulbar contiene cerca de un millón de axones (Lassek). Por ello, el fascículo piramidal contiene muchas fibras que se originan de otras neuronas corticales, además de las células de Betz, en particular en las áreas 4 y 6 de Brodmann (corteza frontal, precisamente rostral al área 4, incluso la porción posterior de la circunvolución frontal superior, es decir, el área motora complementaria), en la corteza sensitiva somática primaria (áreas de Brodmann 3, 1 y 2) y en la parte superior del lóbulo parietal (áreas 5 y 7). Los datos relacionados con el origen de la vía piramidal en el ser humano son escasos, pero en el mono, mediante recuento de los axones piramidales residuales después de resecciones corticales y periodos prolongados de supervivencia, Russell y DeMyer encontraron que 40% de los axones descendentes se originaba en el lóbulo parietal, 31% en el área 4 y el restante 29% en el área 6.

Figura 3-3.

Superficies lateral (A) y medial (B) de los hemisferios cerebrales del ser humano, en que se identifican las áreas de la corteza excitable, es decir, las que han sido numeradas con base en el esquema de Brodmann. (Reimpresión con autorización de House EL, Pansky B: A Functional Approach to Neuroanatomy, 2a ed. New York, McGraw-Hill, 1967.) Véase también la figura 22-1.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor: Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las fibras provenientes de las cortezas motora y premotora (áreas de Brodmann 4 y 6, fig. 21-2), la corteza motora complementaria y ciertas porciones de la corteza parietal (áreas 1, 3, 5 y 7) convergen en la corona radiada y descienden por la rama posterior de la cápsula interna, la parte basal de los pedúnculos cerebrales, la porción basilar del puente y el bulbo raquídeo. Conforme los fascículos corticoespinales descienden por el cerebro y el tronco del encéfalo, envían colaterales al cuerpo estriado, el tálamo, el núcleo rojo, el cerebelo y la formación reticular. Los fascículos corticobulbares, que se distribuyen en los núcleos motores de los pares craneales, ipsilateral y contralateralmente (fig. 3-2), acompañan a los fascículos corticoespinales en el tronco del encéfalo. Ha sido posible rastrear la proyección directa de los axones de las neuronas corticales hacia los núcleos trigémino, facial, ambiguo e hipogloso (Iwatsubo et al.). No se observaron axones que terminaran de manera directa en los núcleos motor ocular común, patético, motor ocular externo o vago. Puesto que las fibras corticobulbares y corticoespinales tienen un origen semejante y ya que los núcleos motores del tronco del encéfalo son los homólogos de las motoneuronas de la médula espinal, el término *motoneuronas superiores* puede aplicarse con propiedad a ambos sistemas de fibras.

Los fascículos corticoespinales se cruzan en la parte baja del bulbo raquídeo, aunque algunas de sus fibras pueden entrecruzarse por arriba de este nivel. Las fibras destinadas a las neuronas de la extremidad superior se cruzan primero (en una parte más rostral). La proporción de fibras cruzadas y directas varía en cierto grado con la persona (Nyberg). Cerca de 75 a 80% de las fibras se cruzan, y el resto desciende en el mismo lado, principalmente en el fascículo corticoespinal ventral no decusado. En casos excepcionales estos fascículos se entrecruzan por completo; con la misma rareza se conservan sin cruzarse. Estas variaciones tal vez tengan importancia funcional para determinar el grado de déficit neurológico resultante de una

lesión unilateral, como un infarto capsular. Se han identificado pocos casos estudiados minuciosamente, como los descritos por [Terakawa et al.](#), de accidente agudo del hemisferio cerebral, que causan hemiplejía en el mismo lado. Asimismo, Yakovlev identificó tres casos de pirámides en que no había absolutamente cruzamiento, en la necropsia de 130 recién nacidos con retraso mental, pero después de considerar el desarrollo deficiente del encéfalo, es posible que el hallazgo no se pueda generalizar.

El fascículo corticoespinal tiene un origen filogenético relativamente reciente, sólo se encuentra en los mamíferos, lo que quizá explica su variabilidad entre los individuos, en comparación con los sistemas más antiguos vestibuloespinal, rubroespinal y reticuloespinal parapiramidal, que son invariables entre las personas. Las fibras no cruzadas del fascículo corticoespinal explican los movimientos en espejo que se observan durante los esfuerzos por realizar tareas motoras finas, sobre todo en niños, y también en algunos trastornos del sistema nervioso, como el síndrome de Kippel-Feil y el síndrome de Kallman. Para una revisión más completa del cruce de los diversos fascículos del sistema nervioso, se refiere al lector a la revisión de [Vulliemoz et al.](#)

Tras su decusación, las vías corticoespinales descienden como fascículos bien definidos en las columnas anterior y posterolateral de la sustancia blanca (funículos o cordones) de la médula espinal ([fig. 3-2](#)). [Nathan et al.](#) han definido el trayecto de las vías motoras no corticoespinales (vestíbulo espinal, reticuloespinal y propioespinal descendentes). El fascículo vestibuloespinal lateral yace en la periferia de la médula espinal, donde ocupa la porción más anterolateral del cordón anterior. Las fibras vestibuloespinales mediales se mezclan con las del fascículo longitudinal medial. Las fibras reticuloespinales son menos compactas, descienden de forma bilateral y la mayor parte se encuentra precisamente por delante del fascículo corticoespinal lateral. La vía propioespinal descendente consiste en una serie de fibras cortas (de uno o dos segmentos de longitud) localizadas cerca de la sustancia gris.

La *organización somatotópica* del sistema corticoespinal tiene importancia en el trabajo clínico, sobre todo en relación con ciertos síndromes vasculares. Conforme los axones descendentes que permiten los movimientos de la extremidad y la cara emergen de la franja cortical motora, mantienen la especificidad anatómica de la corteza suprayacente; por tanto, una discreta lesión cortical-subcortical causa una debilidad restringida de la mano y del brazo o del pie y la pierna. En sentido más caudal, las fibras motoras descendentes convergen y quedan incluidas en el brazo posterior de la cápsula interna, y por esa razón una lesión pequeña en ese punto puede originar una “hemiplejía motora pura” en que hay afección de la cara, el brazo, la mano, la pierna y el pie, en un grado similar (véase síndromes lagunares en el [cap. 33](#)). Los axones que sirven para el movimiento facial se sitúan en la parte rostral del brazo posterior de la cápsula; los de la mano y el brazo, en la parte central, y aquellos para el pie y pierna, en la región caudal (véase [Brodal](#)).

Esta distribución topográfica se mantiene más o menos igual en el pedúnculo cerebral, donde las fibras corticoespinales ocupan cerca de la mitad de esta estructura; las fibras destinadas a la inervación de los núcleos faciales yacen en la parte más medial. En sentido más caudal (en la porción ventral de la protuberancia) los fascículos motores descendentes se subdividen en haces, en que se intercalan masas de neuronas pontocerebelosas y sus fibras cerebelípetas. En este lugar también se reconoce algún grado de organización somatotópica, ejemplificada por la debilidad selectiva de la cara y la mano con disartria, o de la pierna, que puede ocurrir en los infartos lacunares pontinos. Los estudios anatómicos en primates no humanos indican que la distribución brazo-pierna de las fibras en la región rostral del puente es muy similar a la que se encuentra en la base de los pedúnculos; esta distinción es menos definida en la parte caudal del puente. En los humanos no hay tanta certidumbre respecto a la organización somatotópica de las fibras corticoespinales porque no se han hecho estudios anatómicos sistemáticos. Las lesiones pontinas restringidas pueden causar hemiplejía motora pura indistinguible del síndrome de la cápsula interna. Sin embargo, los datos de una investigación realizada por [Marx et al.](#), en la que utilizaron técnicas complejas de cartografía por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) en sujetos por hemiplejía por lesiones del tronco del encéfalo, sugieren que en la base de la protuberancia se pierde la organización somatotópica usual, y en vez de ella, las fibras que inervan músculos proximales se concentran en un plano más dorsal y las que excitan partes distales de las extremidades, en un plano más ventral.

Otro aspecto de incertidumbre ha sido la existencia y la trayectoria de fibras que descienden por la zona inferior de la protuberancia y la mitad superior del bulbo raquídeo para ascender de nuevo e inervar el núcleo motor del facial en el lado contrario. La conexión mencionada debe existir y así explicar casos ocasionales de parálisis del facial por lesiones de la zona del tronco del encéfalo en sentido caudal al segmento medio de la protuberancia. En el artículo de [Terao et al.](#), el lector puede conocer algunos de los sitios hipotéticos de tal vía que incluye un fascículo recurrente o de Pick. Los autores concluyen, con base en datos de estudios imagenológicos, que las fibras corticobulbares destinadas al núcleo del facial descienden por la porción ventromedial del puente hasta alcanzar el extremo superior del bulbo, punto en que muestran decusación para ascender de nuevo; sin embargo, en dicha configuración se observa enorme variabilidad de una persona a otra.

Los fascículos pontinos descendentes, una vez desprovistos de las fibras corticopontinas, se reúnen para formar la pirámide del bulbo raquídeo. El

modelo braquial-crural puede persistir en las pirámides y de hecho se reconstituye en las columnas laterales de la médula espinal (fig. 7-3), pero debe destacarse que la separación topográfica de las fibras motoras en los segmentos cervical, torácico, lumbar y sacro no es tan marcada como por lo general se muestra en los esquemas de la médula espinal.

Los fascículos corticoespinales y otras motoneuronas superiores terminan sobre todo en relación con las células nerviosas de la zona intermedia de la sustancia gris espinal (neuronas internunciales), desde las cuales se transmiten luego los impulsos nerviosos hacia las células del asta anterior. Sólo 10 a 20% de las fibras corticoespinales (al parecer los axones gruesos y de conducción rápida derivados de las células de Betz) establecen conexiones sinápticas directas con las grandes motoneuronas de las astas anteriores.

<sup>1</sup>Las regiones numeradas en este y capítulos subsecuentes se refieren a las áreas de Brodmann de la corteza cerebral que se describen en el capítulo 23. “Capas” denota los seis estratos de la corteza cerebral, también descritos con detalle en el capítulo 23, en Localización cerebral.

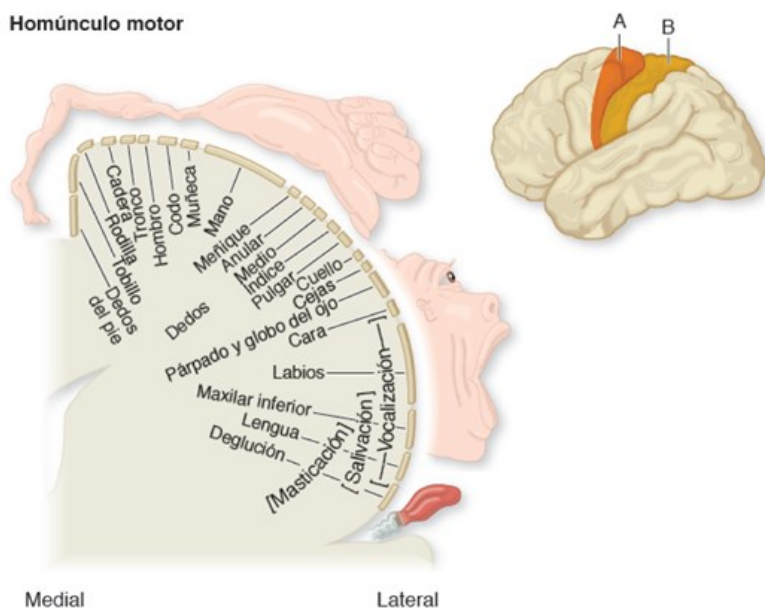
## Cortezas motora, premotora y motora complementaria, y control cerebral de los movimientos

El *área motora de la corteza cerebral* se define fisiológicamente como la región de la corteza eléctricamente excitable, en la cual se pueden desencadenar movimientos aislados, por acción de estímulos de intensidad mínima. Los grupos musculares de la mitad contralateral de la cara, el brazo, el tronco y la pierna están representados en la corteza motora primaria (área 4 en la fig. 3-3), los de la cara se localizan en la porción más inferior de la circunvolución precentral en la superficie externa del hemisferio cerebral, y los de la pierna, en el lóbulo paracentral en la cara interna del hemisferio mencionado. En términos generales, las zonas del cuerpo que se encargan de los movimientos más finos son las que tienen una mayor representación cortical, como se advierte en el homúnculo (“hombrecito,” término sugerido originalmente por Wilder Penfield señalado en la fig. 3-4).

Figura 3-4.

La representación de partes corporales en la corteza motora. El esquema también se llama homúnculo motor. Se advierte que la mayor representación se localiza en una gran zona de la corteza que se encarga del control motor de manos, labios y cara. El esquema de menor tamaño, A, representa la corteza motora; B la corteza sensitiva.

### Homúnculo motor



El área 6α o *premotora* también es excitable eléctricamente, pero requiere de estímulos más intensos que los necesarios en el área 4 para desencadenar movimientos. La estimulación de su porción caudal genera respuestas similares a las producidas al estimular el área 4; ellas probablemente surgen por transmisión de impulsos de toda el área 6α al área 4 (que no se pueden producir después de ablación de esta última área). La estimulación del área premotora rostral genera perfiles de movimientos más generales, de manera predominante en la porción proximal de músculos de extremidades. Los últimos movimientos se efectúan por vías distintas a las que se derivan del área 4 (es decir, son “extrapiramidales”).

Los estímulos muy intensos desencadenan movimientos de una zona muy amplia de las cortezas frontal premotora y parietal, y los mismos movimientos pueden obtenerse de varios puntos muy distantes entre sí. Por lo anterior cabe asumir que la corteza premotora incluye varias subregiones distintas desde el punto de vista anatómico, con diferentes conexiones aferentes y eferentes. En general puede afirmarse que el conjunto de cortezas motora y premotora es capaz de sintetizar acciones agonistas en una variedad infinita de tipos de graduación fina y muy diferenciados. Se encuentran bajo la dirección de la información sensitiva visual (área 7) y táctil (área 5), y reciben el apoyo de mecanismos posturales apropiados.

El *área motora complementaria* se localiza en la zona más anterior del área 6 en la superficie interna del hemisferio cerebral (área 6β en la [fig. 3-3B](#)). Su estimulación puede desencadenar movimientos ipsolaterales o contralaterales relativamente burdos, contracciones tónicas bilaterales de las extremidades, movimientos contrarios de la cabeza y los ojos con contracción tónica del brazo contralateral, y a veces inhibición de la actividad motora voluntaria y paro vocal.

La forma en que la corteza motora controla los movimientos es aún motivo de controversia. La concepción tradicional, basada en las interpretaciones de Hughlings Jackson y de Sherrington y elaborada por [Denny-Brown](#), ha sido que la corteza motora está organizada no en términos de músculos individuales sino de movimientos, es decir, en la contracción coordinada de grupos musculares. Jackson visualizó una representación muy sobrepuesta de grupos musculares en la corteza cerebral, con base en su observación de que un paciente podría recuperar el uso de una extremidad después de la destrucción del área límbica a juzgar por la estimulación cortical. Este criterio recibió apoyo de las observaciones de Sherrington de que la estimulación de la superficie cortical no activaba músculos solitarios sino una combinación de éstos y siempre de manera recíproca; es decir, de un modo que conservaba las relaciones esperadas entre los agonistas y los antagonistas. También observó la inconstancia de los efectos estimulantes; la estimulación de un punto cortical determinado que iniciaba la flexión de una parte en una ocasión podría iniciar la extensión en otra.

Estas interpretaciones deben considerarse con precaución, como todas las observaciones que se basan en la estimulación eléctrica de la superficie de la corteza. Está demostrado que, para estimular las células motoras desde la superficie, la corriente eléctrica tiene que penetrar por la corteza hasta la capa V, donde se localizan estas neuronas, y activar de manera inevitable un gran número de otras neuronas corticales. Los experimentos de gran calidad de [Asanuma](#) y [Evarts](#), quienes estimularon las profundidades de la corteza con microelectrodos, demostraron la existencia de zonas discretas de neuronas eferentes que controlan la contracción de músculos individuales; más aún, la estimulación sostenida de una zona eferente específica facilitó a menudo, en vez de inhibir, la contracción de los antagonistas. Tales investigadores mostraron también que las células de la zona eferente reciben impulsos aferentes desde el músculo particular al que se proyectan las neuronas eferentes. Cuando los efectos de muchas estimulaciones a diversas profundidades se correlacionaron con los sitios precisos de cada penetración, se encontró que las células que se proyectaban hacia un grupo particular de motoneuronas espinales o raquídeas se distribuían en columnas alineadas de manera radial de cerca de 1 mm de diámetro.

La distribución columnar de la corteza sensitivomotora se conoce desde hace muchos años; la riqueza de las interconexiones radiales entre las células de esas columnas condujo a [Lorente de Nó](#) a sugerir que estas “cadenas verticales” de células eran las unidades funcionales elementales de la corteza. Tal noción ha recibido un fuerte apoyo de las observaciones de [Mountcastle](#), de que todas las neuronas en una columna reciben impulsos de la misma modalidad sensitiva, de la misma parte del cuerpo. No se ha dilucidado del todo si las columnas contribuyen a un movimiento, como unidades, o si se activan de manera selectiva neuronas individuales en muchas columnas. [Henneman](#) y [Asanuma](#) han resumido las pruebas de estos criterios antagónicos.

[Evarts et al.](#) esclarecieron la función de las motoneuronas corticocerebrales en los movimientos sensitivos provocados o planeados. Mediante técnicas de registro de una célula demostraron que las células piramidales disparan cerca de 60 ms antes del inicio de un movimiento en una secuencia determinada por el tipo y la fuerza que el movimiento requiere. Pero observaron también otras propiedades más complejas de las células piramidales. Algunas de ellas recibían estimulación somatosensitiva por vía transcortical desde el lóbulo parietal (áreas 3, 1 y 2), que podía activarse y desactivarse o saltarse según el movimiento por controlar, es decir, guiada por el impulso sensitivo. Antes de un movimiento planeado se activaban muchas neuronas de las cortezas complementaria y premotora; de este modo, las motoneuronas piramidales (área 4) estaban preparadas para la activación inminente, por impulsos que provenían de las áreas parietal, prefrontal, premotora, auditiva y visual de la corteza. Esta “señal prefijada” preparatoria podía surgir sin actividad alguna de la médula espinal y los músculos. Se advirtió que el origen de la señal de activación era más bien la corteza motora complementaria, que al parecer está bajo la influencia directa de los “estímulos preparatorios” (potencial de *Bereitschaft*) que ahí llegan desde las áreas prefrontales en el caso de los movimientos planeados y de la corteza parietal posterior (en el caso de actividades motoras iniciadas por percepciones sensitivas). Existen también fibras que llegan al área motora desde el sistema límbico y quizá se relacionan con la motivación y la atención. [Roland](#) ha utilizado mediciones del flujo sanguíneo de la función cerebral para explicar estos fenómenos nerviosos.

Por tanto, las cortezas frontal anterior, motora complementaria, premotora y motora son las que responden a los diversos estímulos aferentes, y



participan en las descargas antes de un movimiento complejo y de manera coordinada con el mismo. Además, como se destaca más adelante, el complejo estriado-pálido y el cerebelo, que se proyectan hacia estas áreas corticales, se activan también antes de la descarga de las neuronas corticoespinales o junto con ésta (véase [Thach y Montgomery](#) para encontrar una revisión crítica de los datos fisiológicos).

## Terminación de los fascículos corticoespinales y otros fascículos motores descendentes

Esto se ha estudiado en el mono mediante interrupción de las vías motoras descendentes en el bulbo raquídeo y las partes más rostrales del tronco del encéfalo, y por rastreo de la distribución de los elementos degenerativos en la sustancia gris espinal. Con base en estos experimentos y otros datos fisiológicos, [Lawrence y Kuypers](#) propusieron que la organización funcional de las vías corticales y subcorticales descendentes depende más de sus tipos de terminación y de las capacidades motoras de las neuronas internunciales sobre las que terminan que de la localización de sus células de origen.

Tres grupos de fibras motoras se distinguieron según su distribución terminal diferencial: 1) los fascículos (haces) corticoespinal y corticobulbar, que se proyectan en todos los niveles de la médula espinal y el tronco del encéfalo, terminan de manera difusa en todo el núcleo propio del asta dorsal y la zona intermedia. Parte de ellos establece conexión directa con las grandes motoneuronas que se distribuyen en los músculos de los dedos de la mano, la cara y la lengua; dicho sistema provee de la capacidad para elaborar movimientos con un grado elevado de especialización, como lo ejemplifican los movimientos digitales independientes. Como se explica en párrafos previos, una gran fracción de las fibras en el haz corticoespinal nace de la corteza sensitiva y al parecer actúa en la modulación del movimiento por parte de neuronas aferentes. 2) *Vía ventromedial*, que nace en el techo (*haz tectoespinal*), núcleos vestibulares (*haz vestibuloespinal*) y las neuronas reticulares de puente y bulbo (*haz reticuloespinal*) y termina en especial en las neuronas internunciales de la porción ventromedial de la materia gris medular. Este sistema se relaciona sobre todo con los movimientos axiales: mantenimiento de la postura (bipedestación), movimientos integrados del cuerpo y las extremidades, y movimientos totales de las extremidades. 3) Una *vía lateral*, que se deriva en especial de la parte magnocelular del núcleo rojo y termina en las partes dorsal y lateral de la zona internuncial. Esta vía añade la capacidad para el empleo independiente de las extremidades, en particular de las manos.

Ya se ha hecho referencia a los sistemas de fibras corticomesencefálicas, corticopontinas y corticobulbares que se proyectan a los núcleos reticuloespinal, vestibuloespinal, rubroespinal y tectoespinal. Éstos se encargan de controlar la estabilidad de la cabeza (vías reflejas laberínticas) y del cuello y el cuerpo con relación a la cabeza (reflejos [tónicos](#) del cuello), así como las posturas del cuerpo con relación a los movimientos de las extremidades. Las lesiones de estos sistemas no están definidas con tanta claridad como las del sistema corticoespinal. No producen parálisis de los músculos, pero ocasionan la liberación de posturas inusuales (p. ej., distonía hemipléjica), reflejos [tónicos](#) del cuello y laberíntico intensificados, y rigidez de descerebración. En sentido estricto, todos estos fascículos son “extrapiramidales”, como se expone con mayor amplitud en los dos capítulos siguientes.

## Parálisis causada por lesiones de las motoneuronas superiores

La vía corticoespinal puede interrumpirse a causa de una lesión en cualquier punto de su trayectoria: en la corteza cerebral, sustancia blanca subcortical, cápsula interna, tronco del encéfalo o médula espinal. La vía corticoespinal directa por lo general está mucho más afectada que la larga cuando la hemiplejía es grave y permanente como consecuencia de alguna enfermedad. Las fibras corticoespinales se entremezclan con fibras corticoestriadas, corticotalámicas, corticorrúbricas, corticopontinas, corticoolivares y corticoreticulares en la sustancia blanca cerebral (corona radiada) y la cápsula interna. Cabe destacar que las fibras talamocorticales, que constituyen un enlace vital en un sistema de fibras ascendentes que provienen de los núcleos basales y el cerebelo, pasan también por la cápsula interna de la sustancia blanca cerebral. Por ello las lesiones en estas regiones afectan al mismo tiempo los sistemas tanto corticoespinal como extrapiramidal. En consecuencia, no es del todo correcto atribuir la hemiplejía capsular a una lesión de la vía corticoespinal o piramidal. Es más adecuado el término *parálisis de la motoneurona superior (supranuclear)*, que reconoce la afección de varios sistemas de fibras descendentes que influyen en la motoneurona inferior y la modifican.

En primates, las lesiones que se limitan al área 4 de Brodmann, la corteza motora, sólo producen hipotonía y debilidad de los músculos distales de las extremidades. Las lesiones de la corteza premotora (área 6) ocasionan debilidad, espasticidad y aumento de los reflejos de estiramiento ([Fulton](#)). Las lesiones de la corteza motora complementaria causan prensión involuntaria. La resección de las áreas corticales 4 y 6 y de la sustancia blanca subcortical produce parálisis completa y permanente, así como espasticidad ([Laplane et al.](#)). Estos efectos clínicos aún no se definen con tanta claridad en el ser humano.

El sitio en que las fibras corticoespinales se aíslan en su totalidad es el fascículo piramidal en el bulbo. Se conocen unos cuantos casos documentados



de lesión más o menos confinada a esta localización en seres humanos. El resultado de tales lesiones fue hemiplejía flácida inicial (que no afectó la cara), cuya recuperación es considerable. De manera similar a lo que ocurre en el mono (como lo demostraron [Tower en 1940](#) y después [Lawrence y Kuypers](#), y [Gilman y Marco](#)) la interrupción de ambos fascículos piramidales da por resultado parálisis hipotónica; por último, estos animales recuperan gran variedad de movimientos, aunque la lentitud de todos ellos y la pérdida de los movimientos individuales de los dedos quedan como déficits permanentes. Asimismo, el pedúnculo cerebral se seccionó en algunos pacientes con la finalidad de abolir los movimientos involuntarios ([Bucy et al.](#)). En algunos de estos individuos se produjo sólo un grado ligero de debilidad o signo de Babinski, pero no se desarrolló espasticidad. Las observaciones anteriores indican que una pura lesión de vías piramidales no ocasiona espasticidad. Los experimentos en animales sugieren que las vías corticoreticuloespinales tienen particular importancia a este respecto, puesto que sus fibras se distribuyen de manera somatotópica y son capaces de influir en los reflejos de estiramiento. Se necesitan estudios adicionales de enfermedades en seres humanos, posiblemente utilizando técnicas de imagen con tensor de difusión, para resolver problemas relacionados con los movimientos voluntarios y la espasticidad.

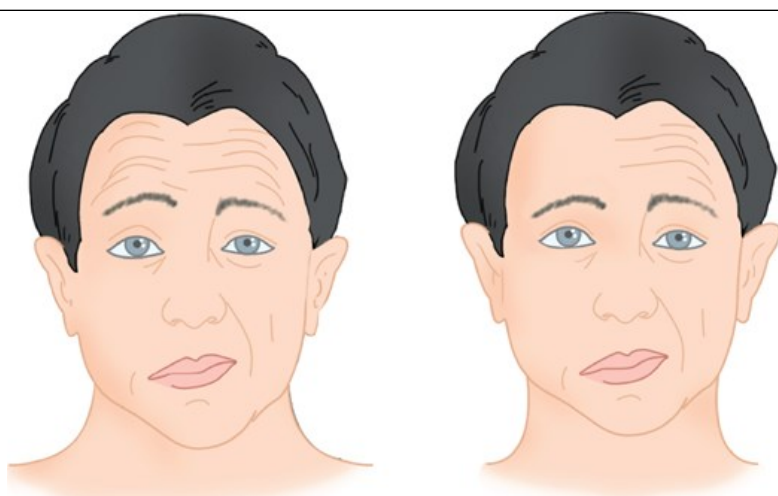
La distribución de las parálisis causadas por lesiones de la motoneurona superior (supranuclear) varía con el sitio de la lesión, pero ciertas características son comunes a todas ellas. Siempre se afecta un grupo de músculos, nunca músculos individuales y, si cualquier movimiento es posible, las relaciones apropiadas entre agonistas, antagonistas, sinergistas y fijadores se preservan. A la inspección cuidadosa, la parálisis nunca abarca todos los músculos de un lado del cuerpo, incluso en las formas más graves de hemiplejía. Los movimientos que son invariablemente bilaterales (como los de ojos, maxilares, faringe, laringe, cuello, tórax, diafragma y abdomen) se afectan poco o permanecen indemnes. Esto tiene importancia porque los músculos que participan en los movimientos de ambos lados están innervados de manera bilateral; es decir, la estimulación de la corteza motora derecha o izquierda resulta en contracción de estos músculos en ambos lados del cuerpo. Rara vez la parálisis de la motoneurona superior es completa durante un periodo prolongado; en esto difiere de la parálisis absoluta causada por destrucción de las células del asta anterior o por interrupción de sus axones.

Las lesiones de la motoneurona superior se caracterizan aún más por ciertas peculiaridades de los movimientos residuales. Hay disminución del estímulo voluntario sobre las neuronas motoras espinales (se reclutan menos unidades motoras y su tasa de activación es más lenta), lo que da origen a lentitud de movimientos. También existe un grado incrementado de contracción de los músculos antagonistas, que se refleja en una tasa disminuida de movimientos alternantes rápidos. Estas anomalías podrían explicar el mayor sentido de esfuerzo y la fatiga que se manifiesta cuando se efectúan movimientos voluntarios de los músculos debilitados. Otro fenómeno es la activación de los músculos paralizados como partes de ciertos automatismos (sincinesia). Por ejemplo, el brazo paralizado puede moverse de forma repetida durante los bostezos y el estiramiento. Los intentos de un paciente por mover las extremidades hemipléjicas pueden producir diversos movimientos acompañantes. De esta manera, la flexión del brazo puede causar pronación y flexión involuntarias de la pierna, dorsiflexión y eversion del pie. Además, los movimientos volitivos de la extremidad parálitica pueden causar acciones de imitación (en espejo) del lado normal o viceversa. Los *movimientos en espejo* también constituyen un signo de la enfermedad de Parkinson y de lesiones en la porción alta de la médula cervical. En algunos pacientes en la fase de recuperación de la hemiplejía, surgen muy diversas anomalías cinéticas como temblor, atetosis y corea en el lado afectado. Éstas son expresiones de lesión de las estructuras nucleares basales y talámicas, y se estudian en el [capítulo 4](#).

Si las motoneuronas superiores se interrumpen por arriba del plano del núcleo facial en el puente, los músculos de la mano y el brazo se afectan de manera más grave y los músculos de la pierna menos; de la musculatura craneal sólo los músculos de la lengua y la parte baja de la cara se afectan en grado importante ([fig. 3-5](#)). Como Broadbent fue el primero en llamar la atención en la distribución de la parálisis, ésta a veces se refiere como “ley de Broadbent”. El curso preciso de las fibras que innervan el núcleo facial todavía no se conoce con certeza. Sin embargo, la mayor parte de los cruces en la parte media de la protuberancia innervan el núcleo del nervio facial contralateral. Algunas fibras pueden descender a la parte superior del bulbo raquídeo y luego ascienden de manera recurrente a la protuberancia anular; el haz de Pick explica la debilidad de la parte media de la cara que ocurre con lesiones en la parte inferior de la protuberancia anular y la superior del bulbo.

Figura 3-5.

A. Parálisis facial supranuclear. Hay debilidad facial inferior contralateral a la lesión, pero la porción superior de la cara no está afectada por su innervación cortical bilateral. B. Parálisis facial nuclear e infranuclear. Las porciones superior e inferior de la cara tienen debilidad.



A  
Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

B

En sitios más caudales, como la médula cervical, las lesiones agudas completas de las motoneuronas superiores no sólo producen parálisis de los movimientos voluntarios, sino también abolición temporal de los reflejos espinales que están a cargo de segmentos inferiores a la lesión. Éste es un trastorno al que ya se hizo referencia como *choque espinal*, un estado de parálisis flácida aguda que luego se sustituye por *espasticidad*. Con lesiones cerebrales agudas puede presentarse un estado de choque comparable, pero se define con menos claridad que el estado espinal. Ante ciertas lesiones cerebrales agudas, la espasticidad y la parálisis se desarrollan juntas; en otras, sobre todo parietales, las extremidades se conservan flácidas pero conservan los reflejos.

### Espasticidad, hiperreflexia y signo de Babinski

Las características distintivas de la parálisis por lesión de una neurona motora superior son la predilección por el involucramiento de ciertos grupos musculares, un patrón específico de respuesta de los músculos al estiramiento pasivo (en la que la resistencia aumenta de manera lineal respecto a la velocidad del estiramiento) y una exageración manifiesta de los reflejos tendinosos. Los músculos que actúan contra la gravedad (los flexores de los brazos y los extensores de las piernas) son los que se afectan de manera predominante. El brazo tiende a adoptar una posición en flexión y pronación, y la pierna una postura extendida y en aducción, lo que indica que ciertas neuronas espinales tienen mayor actividad refleja que otras.

En reposo, con los músculos acortados hasta la posición media, éstos son flácidos a la palpación y silenciosos desde el punto de vista electromiográfico. Si se extiende el brazo o se flexiona la pierna con mucha lentitud, puede haber pocos cambios o ninguno en el tono muscular. En contraste, cuando los músculos se estiran de manera repentina, la extremidad se mueve con libertad por una distancia muy corta (intervalo libre), después de la cual ocurre una detención repentina y luego resistencia muscular cada vez mayor hasta un punto; a continuación, conforme las extensiones pasivas del brazo o de la pierna prosiguen, la resistencia se disipa. Este tono dependiente de la velocidad constituye el fenómeno de espasticidad “en navaja de muelle”. Con la extremidad en la posición extendida o flexionada, un nuevo movimiento pasivo podría no encontrar la misma secuencia. Por tanto, el aspecto esencial de la espasticidad es un aumento que depende de la velocidad en la resistencia de los músculos a un estímulo de estiramiento pasivo. Aunque la relajación en navaja de muelle que sigue a la resistencia máxima es muy característica de la hemiplejía cerebral, de ninguna manera se considera homogénea. En ocasiones se encuentra una forma de hipertonía independiente de la velocidad llamada rigidez, más característica de las lesiones en los ganglios basales, como se explica en el [capítulo 4](#).

Desde hace tiempo, los médicos saben que no hay una relación constante entre la espasticidad y la debilidad. La debilidad grave puede acompañarse sólo de signos muy leves de espasticidad; en contraste, los grados más extremos de espasticidad, observados en ciertos pacientes con enfermedad de la médula espinal cervical, pueden parecer desproporcionados al grado de debilidad, lo que significa que estos dos estados dependen de mecanismos separados. En realidad, el bloqueo selectivo de pequeñas neuronas gamma suprime la espasticidad y los reflejos tendinosos segmentarios hiperactivos, pero no modifica la fuerza.

Los reflejos por estiramiento intensificados (sacudidas tendinosas) del estado espástico pueden ser un fenómeno de “liberación”, resultado de la interrupción de las vías inhibitorias descendentes. Experimentos en animales demostraron que este aspecto del estado espástico también está

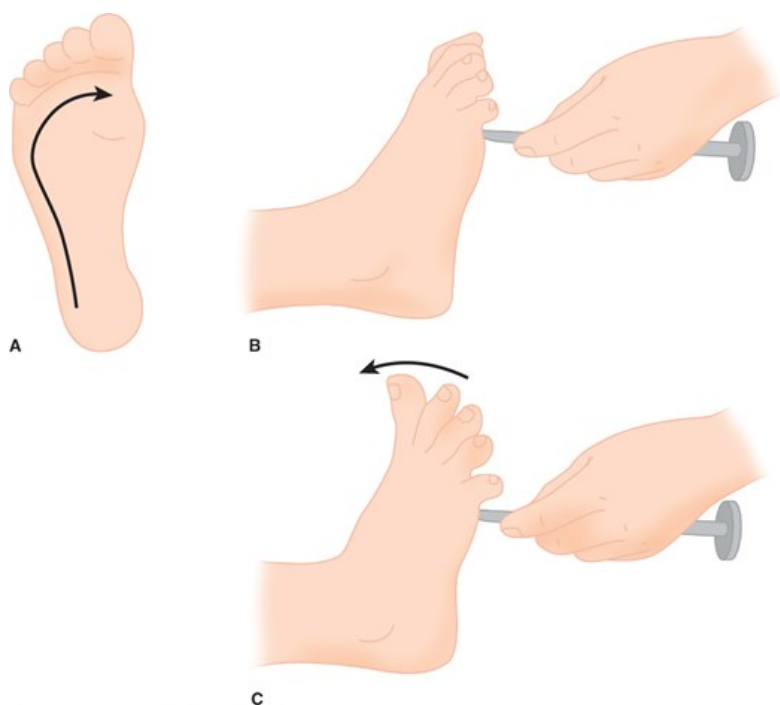
mediado a través de los aferentes de los husos (incremento de la actividad tónica de las motoneuronas gamma) y a nivel central, a través de las vías reticuloespinal y vestibuloespinal, que actúan sobre las motoneuronas alfa. El fenómeno de navaja de muelle parece derivar al menos en parte de una lesión (o quizá de un cambio del control central) de una porción específica del sistema reticuloespinal.

La fisiopatología de la espasticidad depende de dos haces descendentes más refinados: 1) el haz reticuloespinal dorsal, que tiene efectos inhibidores en los reflejos de estiramiento y 2) los haces reticuloespinal medial y vestibuloespinal, que en conjunto facilitan el tono extensor. La inhibición cortical se debilita en las lesiones cerebrales y capsulares, lo que causa hemiplejía espástica. En las lesiones de la médula espinal que incluyen el fascículo corticoespinal por lo general también está afectado el fascículo reticuloespinal dorsal. Si este último fascículo se respeta, sólo ocurre paresia, pérdida de los reflejos de sostén y tal vez la liberación de los reflejos flexores (fenómeno de Babinski). Pantano et al. sugieren que la afección primaria del núcleo lentiforme y el tálamo es la característica que determina la persistencia de flacidez después del accidente cerebrovascular.

Las indicaciones más sensibles de una lesión en la neurona motora superior son los signos descritos por Babinski en 1896 (el signo del dedo gordo) y en 1903 (la abducción de los dedos del pie o signo del abanico) (fig. 3-6). En la manera de hablar actual, los signos del dedo y del abanico se conjuntan en lo que se conoce como signo de Babinski. Se han escrito muchas monografías y artículos sobre el signo; uno muy completo de van Gijn, y uno elegante, pero más arcano de Fulton y Keller. Phillipon y Poirer escribieron una biografía de Babinski que vale la pena leer.

Figura 3-6.

A. Se desencadena la respuesta plantar al estimular del talón al antepié. B. La respuesta plantar normal consiste en la flexión de los dedos del pie. C. La respuesta extensora plantar (signo de Babinski) consiste de la extensión del primer dedo del pie acompañado de separación de los dedos restantes.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En su forma esencial dicho signo consiste en la extensión del primer dedo y extensión y separación de los demás dedos del pie durante la maniobra de frotar o percutir el borde externo de la superficie plantar. El operador aplica el estímulo en el dorso del pie desde la porción lateral del talón y lo dirige en sentido superior, hasta llegar al antepié. El estímulo debe ser firme, pero no doloroso. En el curso de los años se han descrito docenas de respuestas indirectas (con epónimos numerosos) y muchas utilizan otros sitios y otros tipos de estimulación, pero poseen la misma importancia que la clásica respuesta de Babinski.

Como el mismo Babinski indicó, existe un movimiento semejante al signo de Babinski en los lactantes sanos (véase Phillipon y Poirer), pero desaparece y su persistencia o surgimiento en la lactancia avanzada e infancia o la aparición a mayor edad siempre indica una lesión en algún nivel del fascículo corticoespinal. Ha habido una discusión considerable con respecto a la forma y significado del signo en lactantes; algunas encuestas, como

la realizada por [Hogan y Milligan](#) indican que el primer movimiento del primer dedo del pie es flexor, en tanto que otros señalan que del segundo al quinto dedos del pie se separa pero sin extenderse y que el signo difiere del que se observa en los adultos. En cierta medida, la naturaleza del estímulo explica la variación en la respuesta.

Las observaciones clínicas y electrofisiológicas señalan que el movimiento extensor del primer dedo del pie es un componente de un reflejo de mayor magnitud de flexión o acortamiento sinérgico de la pierna (es decir, la extensión del dedo mencionado, analizada desde la perspectiva fisiológica, es una respuesta protectora flexora [nocifensiva o defensiva]). La más característica de estas es la “respuesta de flexión triple”, en la que la cadera, el muslo y el tobillo se flexionan (dorsiflexionan) despacio después de un estímulo adecuado. Estos *reflejos de flexión espinal*, a los que pertenece el signo de Babinski, son acompañantes frecuentes de la espasticidad (pero no componentes esenciales de ella). También están intensificados a causa de desinhibición o descarga en los casos de paraparesia o paraplejía de origen espinal. Características importantes de estas reacciones son su capacidad para inducirse mediante estímulos superficiales débiles (como una serie de pinchazos de alfiler) y su tendencia a persistir después que la estimulación cesa. Con lesiones suprasegmentarias incompletas la reacción puede fraccionarse; por ejemplo, la cadera y la rodilla se flexionan pero tal vez el pie no efectúe dorsiflexión, o viceversa.

El estado hiperrefléxico que caracteriza la espasticidad por lo general toma la forma de *clono*, que consiste en una serie de contracciones musculares involuntarias rítmicas con una frecuencia de 5 a 7 Hz como reacción a los estímulos de estiramiento aplicados de forma repentina y sostenida. A menudo se designan en términos de la parte de la extremidad en la que se aplica el estímulo (p. ej., rótula, tobillo). La frecuencia se mantiene constante dentro de los límites de 1 Hz y no se modifica de manera apreciable al alterar las actividades del sistema nervioso periférico o central. El desencadenamiento del clono depende de un grado apropiado de relajación muscular, de integridad de los mecanismos reflejos espinales del estiramiento, de la hiperexcitabilidad sostenida de las motoneuronas alfa y gamma (efectos suprasegmentarios), y de la sincronización del ciclo de contracción y relajación de los husos musculares.

Los reflejos cutaneomusculares abdominal y cremastérico (“reflejos cutáneos o superficiales”) se inducen con el frotamiento rápido y suave de la piel que cubre estos músculos; por lo general se anulan cuando hay daño de la neurona motora superior. Son difíciles de interpretar porque están ausentes en algunos individuos sanos y puede desaparecer después de lesión aguda de la médula espinal, sólo para reaparecer más tarde.

La *irradiación o diseminación de los reflejos* se relaciona de manera regular con espasticidad, aunque el fenómeno anterior puede observarse en personas normales con reflejos tendinosos vivos. Golpear el periostio radial, por ejemplo, puede desencadenar una contracción refleja no sólo del músculo supinador largo, sino también del bíceps, el tríceps o los flexores de los dedos. Esta propagación de la actividad refleja probablemente no es consecuencia de la radiación de impulsos en la médula espinal, como se pensaba, sino resultado de la propagación de una onda vibratoria de los huesos a los músculos, que estimula los husos musculares excitables en su trayectoria ([Lance](#)). Otras manifestaciones del estado hiperrefléxico, como el signo de Hoffmann y el del reflejo aductor cruzado de los músculos del muslo. Asimismo, los reflejos pueden estar “invertidos”, como en el caso de una lesión de los segmentos cervicales quinto o sexto; por ello los reflejos bicipital y braquiorradial quedan abolidos y sólo el tricipital y el de los flexores digitales, cuyos arcos reflejos están intactos, responden al golpeteo sobre la porción distal del radio.

Con lesiones cerebrales bilaterales pueden desencadenarse reflejos de estiramiento exagerados tanto en los músculos craneales, como en las extremidades y el tronco a causa de la interrupción de las vías corticobulbares. Esto se observa como contracciones del masetero que se desencadenan con facilidad en respuesta al golpe repentino hacia abajo sobre la barbilla (reflejo mandibular) y contracciones vivas del músculo orbicular de los labios como reacción al golpecito sobre el surco nasolabial o los ángulos de la boca. En casos avanzados se agregan debilidad o parálisis de los movimientos voluntarios de la cara, la lengua, la laringe y la faringe (espasticidad bulbar o parálisis “seudobulbar”; consultar el [cap. 24](#)).

[Davidoff](#) revisó las investigaciones sobre cambios bioquímicos que explicarían la espasticidad y los mecanismos de acción de los fármacos contra ella. El ácido glutámico es el neurotransmisor de las vías corticoespinales y por ello cabría esperar que se perdiese su acción en las neuronas internunciales inhibitoras. Como se mencionó en líneas anteriores, el ácido aminobutírico gamma (GABA) y la glicina son los principales transmisores inhibidores en la médula espinal; el GABA funciona como inhibidor presináptico al suprimir las señales sensitivas desde el músculo y los receptores cutáneos. El [baclofeno](#), agente derivado del GABA, parecen reducir la descarga de transmisor excitador desde las terminaciones presinápticas de las terminaciones aferentes primarias. El [diazepam](#) y otras benzodiazepinas tienen un efecto similar, pero poseen un mecanismo diferente de potenciación de los receptores postsináptico de GABA. En realidad ninguno de estos agentes posee eficacia particular para tratar la espasticidad cuando se administra por vía oral; la aplicación intratecal de [baclofeno](#) puede tener un efecto benéfico. La [tizanidina](#) es un fármaco antiespástico que actúa por otro mecanismo, como agonista adrenérgico alfa-2, que incrementa la inhibición presináptica. La glicina es el transmisor que las interneuronas inhibitoras liberan y,

según las mediciones, su cantidad, su captación y su recambio están reducidos en el animal espástico. Existen algunos indicios de que la administración oral de glicina reduce la espasticidad inducida de manera experimental. Sin duda, la interrupción de las fibras noradrenérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas descendentes participa en la causa de la espasticidad, aunque aún falta definir el modo preciso de acción de estos neurotransmisores sobre los diversos componentes de los arcos reflejos espinales.

En el [cuadro 3-1](#) se muestra un resumen de los principales atributos de las lesiones de motoneurona superior y una comparación con las de motoneurona inferior, antes expuestas.

Cuadro 3-1

#### DIFERENCIA ENTRE LAS PARÁLISIS DE LAS MOTONEURONAS SUPERIOR E INFERIOR

PARÁLISIS DE LA MOTONEURONA SUPERIOR O SUPRANUCLEAR	PARÁLISIS DE LA MOTONEURONA INFERIOR O NUCLEAR-INFRANUCLEAR
Afecta músculos por grupos, nunca músculos individuales	Puede afectar músculos individuales
La atrofia es mínima y es consecuencia del desuso	Atrofia intensa, hasta 70% del total
Espasticidad con hiperactividad de los reflejos tendinosos y reflejo plantar extensor (signo de <a href="#">Babinski</a> )	Flacidez e hipotonía de los músculos afectados con pérdida de los reflejos tendinosos.
No se observan fasciculaciones	El reflejo plantar, si lo hay, es del tipo flexor normal
Estudios de la conducción nerviosa normales; no hay potenciales de desnervación en el EMG	Pueden presentarse fasciculaciones Los estudios de la conducción nerviosa son anormales; se observan potenciales de desnervación (fibrilaciones, fasciculaciones, ondas agudas positivas) en el EMG

### Perturbaciones motoras causadas por lesiones del lóbulo parietal

Como ya se indicó en esta sección, una parte importante de los fascículos piramidales se origina en neuronas de la corteza parietal. Además, los lóbulos parietales son fuente importante de la información visual y táctil necesaria para el control de los movimientos. [Pause et al.](#) describieron las perturbaciones motoras causadas por lesiones de la corteza parietal. El paciente es incapaz de conservar posturas estables con la mano estirada cuando cierra los ojos y no puede ejercer una contracción sostenida. Los movimientos de exploración y la manipulación de objetos pequeños están trastornados, y la rapidez del golpeteo ligero disminuye. Las lesiones en la zona parietal posterior (que abarcan las áreas 5 y 7 en la [fig. 3-3](#)) son más dañinas en este sentido que las de la zona anterior (áreas 1, 3 y 5), pero las dos regiones están afectadas en individuos con los déficits más profundos.

### APRAXIA Y OTROS TRASTORNOS NO PARALÍTICOS DE LA FUNCIÓN MOTORA

Todo lo que se ha dicho acerca del control cortical y espinal del sistema motor ofrece sólo una idea limitada de la motilidad del ser humano. Si se observa desde un punto de vista objetivo, el organismo humano consciente y sensitivo está en actividad continua: agitación, ajuste de la postura y la posición, posición sedente, bipedestación, marcha, carrera, habla, manipulación de herramientas o ejecución de secuencias intrincadas de los movimientos necesarios para las habilidades deportivas o musicales. Algunas de estas actividades son hasta cierto punto sencillas, automáticas y estereotípicas. Otras se aprendieron y dominaron mediante un esfuerzo consciente intenso y, gracias a la práctica prolongada, se volvieron habituales, es decir, se redujeron a un nivel automático, proceso que aún no se comprende del todo desde el punto de vista fisiológico. Otras más son complejas y voluntarias, forman parte de un plan formulado con cuidado, y demandan atención y pensamiento sostenidos. El aspecto más notable es que la persona puede realizar de modo simultáneo varias de estas actividades conscientes y habituales, como conducir un vehículo en el tránsito congestionado en tanto marca números de su teléfono celular (algo no autorizado) y también participa en una conversación animada. Más aún, cuando un obstáculo impide una secuencia particular de movimientos para lograr una finalidad, una nueva secuencia para el mismo objetivo puede

activarse de forma automática.

El término *apraxia* se define como un estado en que la persona consciente pierde la capacidad de ejecutar actividades aprendidas, sin que muestre debilidad, ataxia o pérdida sensitiva; o perturbaciones extrapiramidales suficientes para explicar el déficit. Es posible identificar los elementos de la actividad en circunstancias que no sean la respuesta a una orden para ejecutar la actividad o el gesto. Este fue el significado que [Liepmann](#) le dio a la apraxia, quien introdujo el término en 1900 y fue revisado con mayor detalle en 1958 por [Denny-Brown](#).

Cualquier explicación de la apraxia obliga a identificar la interrelación entre las áreas corticales modulares que dan origen a estos comportamientos motores muy complejos. Con base en los estudios de grandes cantidades de pacientes con lesiones en distintas partes del cerebro, parece que el inicio y planeación de actividades complejas y la modificación continua de los componentes de una secuencia motora están dirigidos por los lóbulos frontales. Las lesiones de los lóbulos frontales tienen el efecto de impedir la organización de las secuencias motoras en las extremidades contralaterales, de forma que no se inician actividades complejas o no tienen la duración suficiente para permitir que se completen o bien, pueden realizarse de forma anómala. Sin embargo, los datos de imágenes clínicas y funcionales indican que en condiciones normales, la acción planeada u ordenada primero se *conceptualiza*, no en el lóbulo frontal donde surge el impulso para la acción, sino en el lóbulo parietal del hemisferio dominante de lenguaje, donde se integra la información visual, auditiva y somestésica. La formación ordenada de conjuntos de movimientos finos adquiridos que [Liepmann](#) llamó “plan espaciotemporal”, depende de la integridad del lóbulo parietal dominante; si esta porción del cerebro está dañada, los patrones complejos de movimiento no pueden ser activados del todo o los movimientos son torpes e inapropiados.

La apraxia se ha dividido en tres tipos: ideatoria, ideomotora y cinética. Estos se describen en mayor detalle en el [capítulo 21](#), pero se hará un resumen en este apartado, por la intervención íntima de la actividad motora. [Liepmann](#) llamó *apraxia ideatoria* a la imposibilidad de concebir o formular una acción después de una orden. Participan como un “conjunto concertado” las áreas sensitivas 5 y 7 en el lóbulo parietal dominante, las cortezas complementaria y premotora de ambos hemisferios cerebrales y sus conexiones integrales, para que se generen tales acciones. En la *apraxia ideomotora*, el individuo puede saber y recordar la acción planeada, pero al haber interrupción de dichas áreas o de sus conexiones, no la *ejecuta* con una u otra mano. Se dice que algunas tareas diferencian entre las apraxias ideomotoras y las ideatorias, como se expondrá más adelante, pero la diferenciación puede ser muy sutil. Sin embargo, se ha planteado que la apraxia ideatoria se caracteriza por dificultad en lo que “hay que hacer”, en tanto que la ideomotora es un bloqueo de lo que es la “manera de hacerlo” como consecuencia de incapacidad de transmitir tal intención a los centros motores de ejecución.

Un tercer cuadro, incomprensible para muchos neurólogos, es la *apraxia cinética de miembros* (llamada también *apraxia quirocinética*). Incluye torpeza e inseguridad indefinidas como consecuencia de la imposibilidad de conectar o aislar movimientos individuales de la mano y el brazo, según describió [Kleist](#). En la forma original, una mano muestra torpeza que no guarda proporción con la debilidad ni con la pérdida sensitiva, aunque puede realizar gestos y movimientos complejos, a diferencia de lo que ocurre en la apraxia ideomotora. La alteración de los movimientos finos, fraccionados, son fundamentales para el trastorno, por lo que la naturaleza de la apraxia cinética de las extremidades y su diferenciación de los trastornos corticoespinales leves ha sido lo suficientemente difícil para que muchos neurólogos no la perciban como una apraxia verdadera.

El término apraxia cinética de extremidades también se ha aplicado a los casos de parálisis que oculta la apraxia de un lado, pero causa una degradación de los movimientos finos de los dedos en el lado contrario. Un nombre más apropiado para esto es “*apraxia simpática*”. En particular, en una persona con dominancia derecha, una lesión en el lóbulo frontal izquierdo que afecte el área de Broca, la corteza motora izquierda y la materia blanca subyacente profunda puede causar apraxia de la extremidad izquierda. En la clínica se observa afasia no fluida, hemiparesia derecha y torpeza de la mano izquierda no paralizada.

Estas anomalías profundas de los perfiles de movimientos aprendidos poseen algunas características peculiares. El propio paciente casi no las percibe y por ello no se queja de ellas a pesar de que perturban las actividades de la vida diaria como vestirse o, por otra parte, si la persona las detecta, tiene dificultad para describirlas, excepto en términos muy estrechos de la actividad deficiente, como sería utilizar un teléfono o vestirse. Por este motivo a menudo pasan inadvertidas para el médico examinador. Es obvio que si el individuo se halla confundido o afásico no comprenderá las órdenes habladas o escritas para que efectúe un acto y deben buscarse formas para persuadirlo de que imite los movimientos del examinador. Más aún, el paciente debe ser capaz de reconocer y nombrar los artículos que intenta manipular.

En términos prácticos, la lesión que origina la apraxia ideomotora que afecta ambas extremidades por lo común se localiza en la región parietal izquierda. [Kertesz et al.](#) han aportado pruebas de que las lesiones que originan la afasia y la apraxia son diferentes, aunque los dos trastornos están frecuentemente asociadas porque se originan en el hemisferio izquierdo. Aún es incierta la localización precisa de la lesión parietal, ya sea en la



circunvolución supramarginal o en la parte superior del lóbulo parietal (áreas 5 y 7), y subcortical o cortical.

La mayor parte de las apraxias ideatorias e ideomotoras surgen con lesiones del hemisferio cerebral izquierdo, pero el derecho conserva algunas de tales capacidades. Un corto número de sujetos con apraxia tienen daño del hemisferio derecho y ello también explicaría la conservación de la mayor parte de las capacidades prácticas (praxis) de la mano izquierda después de lesiones del cuerpo calloso. [Geschwind](#) aceptó la propuesta de [Liepmann](#) de que la lesión de un fascículo subcortical (al parecer el fascículo arqueado) desconecta la corteza parietal de la frontal izquierda, lo que explica la apraxia ideomotora de las extremidades derechas. La apraxia de la extremidad izquierda se deba a desconexión callosa entre las cortezas premotoras de asociación izquierda y derecha. Los conceptos anteriores, que quizá son válidos, tienen una importancia más teórica que práctica y dependen en gran medida del modelo de desconexión, se analizan en el [capítulo 21](#). Una noción alternativa es que no hay una desconexión real de los dos lóbulos frontales, sino que hay una falla del izquierdo para activar el lóbulo frontal derecho porque éste no recibe instrucciones del lóbulo parietal izquierdo dañado. Es el lóbulo parietal dominante el que aún posee la facultad de la práctica.

La apraxia oral-vestibular-lingual, que es quizá la más frecuente en la práctica clínica, sería de naturaleza un poco diferente. Puede aparecer con lesiones que socavan la circunvolución supramarginal izquierda o la corteza de asociación motora izquierda y puede acompañarse o no de la apraxia de las extremidades, descrita en párrafos anteriores. Estos pacientes son incapaces de efectuar movimientos faciales cuando se les ordena (chasquear los labios, soplar un [fósforo](#) encendido, etc.), aunque pueden hacerlo mejor cuando se les pide que imiten al examinador o confrontar con un [fósforo](#) encendido. En el caso de lesiones limitadas al área facial de la corteza motora izquierda, la apraxia quedará circunscrita a los músculos de la cara y se acompañará de apraxia verbal o disartria cortical (es decir, afasia de Broca; [cap. 22](#)).

En el [capítulo 6](#) se hace una exposición de la llamada apraxia locomotora o de la marcha, pero en términos estrictos no constituye una apraxia, porque la marcha no es un acto aprendido. Los términos apraxia durante el acto de vestirse y apraxia construccional se han utilizado para describir manifestaciones especiales de afección del lóbulo parietal dominante, a diferencia de las formas de apraxia descritas anteriormente, que son consecuencia de lesiones en el lado dominante. En muchos sentidos la apraxia del acto de vestir se asemeja a la apraxia ideomotora, pero quizá proviene de una forma de extinción sensitiva y pérdida de la apreciación del espacio extrapersonal, temas que se exponen con mayor detalle en el [capítulo 21](#).

Las pruebas para la apraxia se efectúan de diversas maneras. En primer lugar, se observan las acciones del paciente mientras realiza tareas simuladas como vestirse, lavarse, afeitarse y usar utensilios para comer. Segundo, se solicita al individuo que realice actos simbólicos familiares: despedirse, mover el puño como si estuviera enojado, saludar o mandar un beso. Si falla, se le pide que imite los actos del explorador. Por último, se le solicita que indique la forma en que clavaría un clavo con un martillo, se lavaría los dientes con un cepillo, sacaría un peine de su estuche y se peinaría, o que ejecute un acto más complejo como encender y fumar un cigarrillo o abrir un recipiente de una soda, vaciar parte del líquido en un vaso y beberlo. Estas últimas acciones que abarcan sucesiones más complejas, según los expertos, son evaluaciones de la apraxia ideatoria; los actos más sencillos y conocidos han sido considerados elementos que prueban la apraxia ideomotora. Efectuar estas tareas en ausencia de un instrumento o un utensilio es siempre más demandante porque el paciente debe formular en la mente un plan de acción, en lugar de participar en una secuencia motora habitual. El individuo puede fallar para obedecer las órdenes o las sugerencias de efectuar una actividad (p. ej., sacar un bolígrafo de su bolsillo) y algunos minutos más tarde efectuar la misma secuencia motora de manera automática.

Los niños con enfermedades cerebrales que retrasan el desarrollo mental a menudo son incapaces de aprender las secuencias de movimientos necesarios para dar saltitos, brincar un obstáculo, golpear o patear una pelota, o bailar. Sufren *apraxia motora del desarrollo*. Esto da origen a una forma de torpeza física que puede observarse en niños con retraso del desarrollo. Algunas de estas pruebas cuantifican la falla en estas capacidades motoras relacionadas con la edad (véase [cap. 27](#)).

En opinión de los autores del libro, la división tradicional de la apraxia en tipos ideatorio, ideomotor y cinética, no es del todo satisfactoria por la dificultad de diferenciarlas en la práctica. A veces los autores no han podido separar con confianza la apraxia ideomotora de la ideatoria. Casi siempre la persona con una grave apraxia ideomotora tiene dificultades en el nivel ideatorio y, en ambos casos, las lesiones parietales izquierdas, de situación similar, originan los dos tipos en cuestión. Además, dada la complejidad del sistema motor, el clínico a menudo no sabe si la torpeza o ineptitud de una mano para realizar un acto motor aprendido representa una apraxia cinética o una deficiencia más sutil del control de la mano por parte de los sistemas corticoespinal o alguno de otros sistemas motores paralelos.

Un trastorno cinético afín pero poco conocido es la llamada *mano alienígena*. Incluso si la persona no lo desea, la mano y el brazo emprenden movimientos complejos y al parecer con una finalidad como introducirlos en una bolsa o mochila; llevar la mano a la nuca; arrastrar la mano contraria



u otra zona corporal y abotonar de nuevo una blusa o camisa inmediatamente después que la otra mano la desabotonó. Dichas actividades tienen lugar a veces durante el sueño. El sujeto es consciente de los movimientos, pero tiene la sensación de que las acciones están más allá de su control y a menudo existe la impresión de que la mano es extraña, como si la controlara un agente externo (aunque la extremidad se reconoce como propia, no hay anosognosia); por lo general se agrega un reflejo de prensión y la tendencia de ir tentando con la mano. La mayor parte de los casos son resultado de un infarto en el territorio de la arteria cerebral anterior opuesta, incluido el cuerpo calloso; cuando está involucrado éste, según [Feinberg et al.](#) con frecuencia parece haber un conflicto entre las acciones de las manos, la normal a veces contiene a la alienígena. La lesión en el área motora complementaria izquierda, de cualquier origen y también la enfermedad degenerativa llamada degeneración ganglionar corticobasal (síndromes ganglionares corticobasales), guardan relación con un síndrome similar al de la mano alienígena. [Ay et al.](#), también han observado una tercera forma que resulta de un accidente cerebrovascular en el territorio de la arteria cerebral posterior y que se acompaña de pérdida sensitiva.

Por último, la complejidad de la actividad motora sale casi por completo de la imaginación. Ya se hizo referencia a la innervación recíproca que participa en un acto tan simple como empuñar una mano. Se ha estimado que para rascarse un hombro se incorporan unos 75 músculos. Pero, ¿qué es lo que debe participar cuando se toca un concierto de piano? Hace casi un siglo Hughlings Jackson comentó: “Podríamos decir, que hay más de 30 músculos en la mano; éstos se representan en los centros nerviosos en miles de combinaciones diferentes, es decir, existen muchísimos movimientos posibles; esto es igual que muchos acordes, expresiones musicales y tonos que pueden producirse a partir de unas cuantas notas”. La ejecución de estos movimientos complejos, muchos de ellos aprendidos y habituales, son posibles por actividades cooperativas de las cortezas motora y sensitiva con participación integral de los núcleos basales, cerebelo y formación reticular del tronco del encéfalo. Todos estos elementos se integran y controlan de manera continua mediante mecanismos de retroalimentación desde las motoneuronas sensitivas y espinales. Estos puntos, mencionados al principio en este capítulo, se desarrollan en los tres capítulos que siguen.

[Faglioni y Basso](#) ofrecen una perspectiva histórica que destaca la evolución de los conceptos anteriores y [Heilman y Gonzalez-Rothi](#) hacen un repaso autorizado del tema de la apraxia en el capítulo que escribieron para esta obra.

## TIPOS DE LA PARÁLISIS Y SU DIAGNÓSTICO

Las consideraciones diagnósticas en caso de parálisis pueden simplificarse si se utiliza la siguiente subdivisión, que se basa en la localización y la distribución de la debilidad muscular:

1. *Monoplejía* se refiere a debilidad o parálisis de todos los músculos de una pierna o un brazo. Este término no debe aplicarse a la parálisis de músculos o grupos musculares aislados innervados por un solo nervio o una sola raíz motora.
2. *Hemiplejía*, la forma más común de parálisis, incluye el brazo, la pierna y algunas veces la cara de un lado del cuerpo. Con excepciones raras, que se mencionan más adelante, la hemiplejía es atribuible a una lesión del sistema corticoespinal en el lado opuesto a la parálisis.
3. *Paraplejía* indica debilidad o parálisis de ambas piernas. Más a menudo es resultado de enfermedad o lesión traumática de la médula espinal, la cauda equina o los nervios periféricos y, rara vez, de ambas cortezas motoras frontales mediales.
4. *Cuadriplejía* (tetraiplejía) denota debilidad o parálisis de las cuatro extremidades. Puede deberse a enfermedad de nervios periféricos, músculos o uniones neuromusculares, sustancia gris de la médula espinal o motoneuronas superiores en ambos lados de la médula espinal cervical, el tronco del encéfalo o el cerebro. Diplejía se refiere a una forma especial de cuadriplejía en la que las piernas están más afectadas que los brazos. La triplejía ocurre más a menudo como trastorno de transición durante el desarrollo de o la recuperación parcial de la tetraiplejía.
5. Parálisis aislada de uno o más grupos musculares por la enfermedad del músculo, de las células del asta anterior o de las raíces nerviosas.
6. Trastornos no paralíticos del movimiento, como apraxia y ataxia.
7. Parálisis histérica.

### Monoplejía

La exploración de los pacientes que se quejan de debilidad de una extremidad por lo general descubre debilidad asintomática en otra y en realidad el trastorno es una hemiparesia o una paraparesia. En otros casos en vez de la debilidad de todos los músculos de una extremidad sólo se encuentran afectados grupos aislados. La ataxia, los trastornos sensitivos o la resistencia a mover una extremidad a causa de dolor no deben interpretarse como

debilidad. El parkinsonismo puede originar el mismo error, y también la rigidez o la bradicinesia de otro origen, o una limitación mecánica por artritis y bursitis. La presencia o la ausencia de atrofia de los músculos en una extremidad monopléjica tiene utilidad diagnóstica particular, como se indica más adelante.

### Monoplejía sin atrofia muscular.

La causa más frecuente es una lesión de la corteza cerebral o de la médula espinal (la cual causa monoplejía de la pierna). Pocas veces es consecuencia de una lesión subcortical restringida que interrumpe de manera selectiva las vías motoras a una extremidad. La causa más frecuente es una lesión vascular cerebral; es posible que un tumor o un absceso circunscrito produzca el mismo efecto. Las lesiones corticales pequeñas en la tira motora rara vez son selectivas como causa de regiones restringidas de debilidad, por ejemplo, partes de la mano. La esclerosis múltiple y los tumores de la médula espinal pueden producir debilidad de una extremidad, por lo general una pierna, muy al principio de su evolución. La monoplejía ocasionada por una lesión de la motoneurona superior suele acompañarse de espasticidad, aumento de los reflejos y reflejo plantar extensor (signo de Babinski). En las enfermedades agudas de las motoneuronas inferiores los reflejos tendinosos están reducidos o abolidos, pero la atrofia quizá no aparezca durante varias semanas. Por tanto, antes de llegar a un diagnóstico anatómico, debe tomarse en consideración el modo de inicio y la duración de la enfermedad.

### Monoplejía con atrofia muscular

Es más frecuente que la variante sin atrofia muscular. El desuso sostenido prolongado de una extremidad puede producir atrofia, pero por lo general es de menor grado que la causada por enfermedad de la motoneurona inferior (atrofia por deservación). En la atrofia por desuso los reflejos tendinosos se conservan y los estudios de la conducción nerviosa son normales. En casos de deservación de los músculos puede haber fasciculaciones visibles y reflejos tendinosos reducidos o abolidos, además de parálisis. Por lo común, la localización de la lesión (nervios, raíces raquídeas o médula espinal) puede determinarse mediante el tipo de la debilidad, los síntomas y signos neurológicos acompañantes y pruebas especiales: MRI de la columna vertebral, examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) y estudios eléctricos de nervios y músculos. Si se produjo deservación parcial de la extremidad, el electromiograma indica un número menor de potenciales de unidades motoras (a menudo de gran tamaño), fasciculaciones y fibrilaciones.

Una monoplejía braquial atrófica completa es rara; con más frecuencia se afectan sólo partes de una extremidad. Su presencia en un lactante sugiere traumatismo del plexo braquial al nacimiento; en el niño mayor debe considerarse poliomiелitis u otras infecciones virales de la médula espinal, y en el sujeto adulto se piensa en poliomiелitis, siringomiелia, esclerosis lateral amiotrófica o lesión del plexo braquial. La atrofia crural (de la pierna) es más frecuente que la monoplejía braquial y puede ser causada por cualquier lesión de la médula espinal torácica o lumbar. Es posible distinguir estas enfermedades por su modo de inicio y su curso temporal. El prolapso de disco intervertebral y las diversas variedades de mononeuropatía casi nunca paralizan todos o casi todos los músculos de una extremidad.

## Hemiplejía

Es la forma más frecuente de parálisis. Con pocas excepciones, este tipo de parálisis se debe a la afección de las vías corticoespinales. El sitio o el nivel de la lesión (es decir, corteza cerebral, corona radiada, cápsula, tronco del encéfalo o médula espinal) casi siempre puede deducirse mediante los hallazgos neurológicos relacionados. Las enfermedades que se localizan en la corteza cerebral, la sustancia blanca cerebral (corona radiada) y la cápsula interna suelen manifestarse por sí mismas como debilidad o parálisis de pierna, brazo y parte baja de la cara del lado opuesto. La aparición de convulsiones o la presencia de unos trastornos de lenguaje (afasia), la pérdida de la sensibilidad discriminativa (como la astereognosia, la deficiencia de la localización táctil), la anosognosia o un defecto campimétrico homónimo, sugieren que el daño se produjo en un sitio cortical o subcortical contralateral.

La lesión de los fascículos corticoespinales y corticobulbares en la porción superior del tronco del encéfalo también causa parálisis de cara, brazo y pierna del lado opuesto (véase la [fig. 3-2](#)). La lesión del tronco del encéfalo puede localizarse por la presencia de una parálisis del par craneal u otra anomalía segmentaria en el mismo lado de la lesión (opuesto a la hemiplejía). Éstas “parálisis cruzadas” son características de las lesiones del tronco del encéfalo. En lesiones del mesencéfalo hay una parálisis del tercer nervio (síndrome de Weber), en lesiones pontinas bajas, una parálisis ipsilateral del nervio motor ocular externo o del nervio facial se combina con una debilidad o parálisis contralateral del brazo y la pierna (síndrome de Millard-Gubler). Las lesiones del bulbo raquídeo afectan la lengua y a veces la faringe y la laringe en un lado, y el brazo y la pierna en el otro. Incluso a un nivel más bajo en el bulbo raquídeo, el infarto unilateral de la pirámide produce parálisis flácida seguida por espasticidad ligera del brazo y la

pierna contralaterales, con cara y lengua hasta cierto punto indemnes. En los [capítulos 33 y 44](#) se describen con mayor amplitud estas “parálisis cruzadas.”

Rara vez una hemiplejía ipsolateral se debe a una lesión de la columna lateral de la porción cervical de la médula espinal. Sin embargo, en esta localización el proceso patológico induce más a menudo signos bilaterales. La parálisis homolateral que deja indemne la cara indica enfermedad de un lado de la médula espinal (síndrome de Brown-Séquard) si se combina con pérdida de los sentidos vibratorios y de posición en el mismo lado, y pérdida contralateral de los sentidos de dolor y temperatura, como se expone en el [capítulo 42](#).

Como ya se indicó, la atrofia muscular que sobreviene después de lesiones de la motoneurona superior nunca alcanza las proporciones que se observan en las enfermedades de la motoneurona inferior. En los primeros casos la atrofia se debe a desuso.

Tanto el desarrollo normal de los músculos como el del sistema esquelético en las extremidades afectadas se retrasan cuando la corteza motora y las partes adyacentes del lóbulo parietal se lesionan durante la lactancia o infancia. Las extremidades y hasta el tronco son más pequeños en un lado que en el otro. Esto no ocurre si la parálisis se produce después de la pubertad, época en la que la mayor parte del crecimiento del esqueleto ya se logró. En la hemiplejía causada por lesiones de la médula espinal los músculos a nivel de la lesión pueden atrofiarse como resultado de lesión de las células del asta anterior o de las raíces ventrales.

En lo que se refiere a la causa de la hemiplejía, la frecuencia de las enfermedades hemorrágicas y vasculares isquémicas del cerebro y del tronco del encéfalo excede a todas las demás. El segundo lugar lo ocupan los traumatismos (contusión cerebral, hemorragias epidural y subdural). Otras causas importantes de inicio menos agudo son, en orden de frecuencia, tumor cerebral, trastorno desmielinizante, absceso cerebral, y complicaciones vasculares de meningitis y encefalitis. La mayor parte de estas enfermedades pueden reconocerse por su evolución y características en los estudios de imagen, que se presentan en los capítulos sobre enfermedades neurológicas específicas. La hemiparesia transitoria alternante puede deberse a un tipo especial de migraña (jaqueca) (véase la descripción en el [cap. 9](#)). En ocasiones se advierte que la histeria es la causa de una hemiplejía, como se expone más adelante.

## Paraplejía

La parálisis de ambas extremidades inferiores puede ocurrir en las enfermedades de la médula espinal, las raíces nerviosas o, con menos frecuencia, de los nervios periféricos. Si el inicio es agudo, puede ser difícil diferenciar la parálisis espinal, que ocasiona flacidez y arreflexia, del choque medular, que es ocasionado por enfermedad de los nervios periféricos. En trastornos agudos de la médula espinal con ataque de las vías corticoespinales, la parálisis o la debilidad afecta a todos los músculos por debajo de un nivel preciso; por lo común, si hay lesión intensa de la sustancia blanca, se agrega pérdida sensitiva por debajo de un nivel circunferencial en el tronco (pérdida de la sensación del dolor y la temperatura por daño del fascículo espinotalámico y pérdida de la sensación de vibración y posición por ataque de la columna posterior). Además, en la enfermedad bilateral de la médula espinal por lo general se afectan la vejiga y el intestino con sus respectivos esfínteres. Es posible que estas anormalidades se deban a una lesión intrínseca de la médula espinal o a una masa extrínseca que estrecha el conducto vertebral.

En las enfermedades de los nervios periféricos la pérdida motora tiende a afectar los músculos distales de las piernas más que los proximales (ciertas variedades del síndrome de Guillain-Barré y la neuropatía diabética y porfiria son excepciones) y la función de esfínteres suele estar indemne o trastornarse sólo de manera transitoria. La pérdida de la sensibilidad, si se presenta, también es más acentuada en los segmentos distales de las extremidades y el grado de pérdida a menudo es más de una modalidad que de otra.

Para fines clínicos resulta útil separar las paraplejías agudas de las crónicas y clasificar las últimas en dos grupos: las que se inician en la edad adulta y las que ocurren durante la lactancia.

La causa más frecuente de *paraplejía aguda* (o *cuadriplejía*, si la médula cervical está afectada) es el traumatismo de la médula espinal, que por lo general se acompaña de fractura y luxación de la columna vertebral. Algunas causas menos comunes son malformaciones o fístulas vasculares de la médula espinal o de la duramadre que las recubre, lo que causa isquemia por mecanismos complejos e infarto de la médula espinal por oclusión de la arteria espinal anterior o, más a menudo, por oclusión de ramas segmentarias de la aorta como una característica de un aneurisma disecante o ateroma, vasculitis o embolia del núcleo pulposo. La hemorragia epidural o subdural causada por una diátesis hemorrágica o tratamiento con [warfarina](#) causa paraplejía aguda o subaguda: en unos cuantos casos la hemorragia es consecuencia de una punción lumbar.

La paraplejía o cuadriplejía que se desarrolla con más lentitud, de manera subaguda durante un periodo de horas o días se debe a mielitis

posinfecciosa, mielopatía desmielinizante o necrosante, o un absceso o tumor epidural, con compresión de la médula espinal. Es importante diferenciar de las mielopatías agudas y subagudas y de cada entidad mutuamente, la poliomielitis paralítica y el síndrome agudo de Guillain-Barré (la primera es un trastorno motor puro con meningitis leve, en tanto que el segundo es predominantemente motor, pero con perturbaciones sensitivas).

En la vida adulta la esclerosis múltiple y los tumores explican la mayor parte de los casos de *paraplejía espinal subaguda y crónica*, pero una gran variedad de procesos intrínsecos puede producir el mismo efecto: protrusión de un disco cervical y espondilosis cervical (a menudo con estrechamiento congénito del conducto), absceso epidural y otras infecciones (tuberculosa, micótica y otras enfermedades granulomatosas, VIH y HTLV-1), meningiomielitis sifilítica, enfermedad del sistema motor, degeneración combinada subaguda (deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y [cobre](#)), siringomielia, lipomatosis epidural, neuromielitis óptica y enfermedad degenerativa de las columnas laterales y posteriores. (Véase [cap. 42](#) para encontrar una descripción de estas enfermedades de la médula espinal.)

El retraso para empezar a caminar y las dificultades para andar son problemas frecuentes en la *práctica pediátrica*. Las manifestaciones mencionadas pueden denotar la existencia de una enfermedad sistémica (como el raquitismo), el retraso mental o, con mayor frecuencia, algunos cuadros musculares o neurológicos. La enfermedad cerebral congénita por leucomalacia periventricular constituye la mayor parte de los casos de diplejía infantil (debilidad predominante de las piernas con afección mínima de los brazos). Presente al nacer, se manifiesta en los primeros meses de la vida y puede dar la impresión de que progresa, pero en realidad la enfermedad es estacionaria y el progreso sólo es aparente, y se expone conforme el sistema motor se desarrolla; más tarde puede parecer que hay mejoría lenta como resultado del proceso de maduración normal de la infancia. Estos trastornos corresponden al tema de la parálisis cerebral, que se expone en el [capítulo 38](#). Otras posibilidades son la malformación congénita de la médula espinal y la lesión de ésta al nacimiento. La ataxia de Friedreich y la paraplejía familiar, la distrofia muscular, los tumores y las variedades crónicas de polineuropatía tienden a aparecer más tardíamente, durante la infancia y la adolescencia, y son causas de progresión lenta de debilidad de las piernas y trastornos de la marcha. La mielitis transversa (desmielinizante) es causa de paraplejía aguda en niños.

## Cuadriplejía (tetraiplejía)

Todos los datos que se han señalado respecto a las causas espinales de la paraplejía son válidos para la cuadriplejía; la lesión está más bien en el segmento cervical de la médula y no en el torácico o el lumbar. Si la lesión se localiza en los segmentos cervicales inferiores y afecta la mitad anterior de la médula espinal, como es típico en el síndrome resultante de la oclusión de la arteria espinal anterior, el nivel sintomático se localiza en el tronco, debajo del cual se pierde la sensibilidad a un pinchazo y a la temperatura, pero se conserva la sensibilidad a la vibración, la sensibilidad profunda y el sentido de la posición articular (síndrome de la arteria espinal anterior). En todos los cuadros mencionados la parálisis de las extremidades superiores puede ser flácida y arrefléxica, y el de las inferiores, espástica. Si hay dolor, esto es común en el cuello y los hombros e insensibilidad de las manos; la paraparesia se acompaña de elementos de ataxia propios de las lesiones de la columna posterior. La compresión de los segmentos C1 y C2 medulares es causada por luxación de la apófisis odontoides. Entre los cuadros destacables que causan el problema mencionado están la artritis reumatoide y la enfermedad de Morquio; en esta última se advierte engrosamiento extraordinario de la duramadre.

Un síndrome progresivo de monoparesia, biparesia, casi siempre de los brazos, y luego triparesia que afecta la pierna del lado del último brazo afectado (patrón “en sentido de las manecillas del reloj”) se produce por tumores y diversas lesiones compresivas en la región del agujero magno y la porción alta de la médula cervical. Esto pretende explicarse por el patrón de cruce de las fibras corticoespinales en la unión cervicobulbar. El infarto bilateral de las pirámides bulbares por oclusión de las arterias vertebrales o sus ramas espinales anteriores es una causa rara de cuadriplejía. Los accidentes cerebrovasculares repetitivos que afectan los dos hemisferios pueden culminar en hemiplejía bilateral por lo común acompañada de parálisis pseudobulbar (consúltese el [cap. 22](#) sobre disartria espástica y el 24, de risa y llanto pseudobulbares). En lactantes y niños pequeños, además de las anomalías del desarrollo y de la anoxia del nacimiento, ciertas enfermedades cerebrales metabólicas (leucoencefalopatía metacromática y de otras formas, enfermedades del almacenamiento de los lípidos) pueden ser las causas de cuadriparesia o cuadriplejía, pero siempre con afectación psicomotora.

Un patrón poco común que puede considerarse es la cuadriplejía fragmentada que ocurre en casos de infarto de la corteza motora en zonas vasculares limítrofes entre las arterias cerebrales media y anterior. El síndrome consiste en parálisis de la porción proximal de las extremidades superiores y en ocasiones de las extremidades inferiores, que coloquialmente se conoce como “hombre en el barril”.

## Triplejía

La parálisis que se confina a tres extremidades se observa sólo rara vez; más a menudo la cuarta extremidad es débil o hiperrefléxica y en realidad el

síndrome es tetraplejía incompleta. Además, como ya se indicó, este modelo de afección es importante porque puede significar el desarrollo de una lesión cervical superior de la médula espinal o en la unión de la médula espinal cervical con el bulbo raquídeo. Por ejemplo, es posible que un meningioma del agujero magno inicie con debilidad espástica de una extremidad, seguida por afección secuencial de las otras extremidades en una configuración como la de “las manecillas del reloj”. Muy al principio del proceso por lo general hay signos de Babinski bilaterales, pero quizá los datos de la sensibilidad sean escasos. Los autores también han visto este modelo en pacientes con esclerosis múltiple y otras lesiones inflamatorias intrínsecas y neoplásicas. Estas mismas enfermedades pueden producir triplejía (o triparesia) mediante una combinación de paraplejía a causa de la lesión de la médula espinal torácica y una lesión unilateral separada en la columna cervical, o más arriba, que resulta en hemiparesia.

## Parálisis de grupos musculares aislados

Esta pauta por lo general indica la lesión de uno o más nervios periféricos o de varias raíces espinales adyacentes. El diagnóstico de lesión de un nervio periférico individual se establece con base en la debilidad o parálisis de un músculo o un grupo de músculos en particular y de trastorno o pérdida de la sensibilidad en la distribución del nervio. La interrupción completa o extensa de un nervio periférico se sigue de atrofia de los músculos que inerva y pérdida de los reflejos tendinosos de los músculos afectados; si la condición fue crónica pueden presentarse anomalías de las funciones vasomotora y sudomotora, así como cambios tróficos en piel, uñas y tejido subcutáneo.

Se necesitan conocimientos detallados de la inervación motora y sensitiva del nervio periférico en cuestión para que el diagnóstico sea satisfactorio. No es una maniobra práctica memorizar la distribución sensorimotora exacta de cada nervio periférico y será mejor consultar manuales especiales como el intitulado *Medios auxiliares para la exploración del sistema nervioso periférico* (véase también el [cuadro 43-1](#)). La electromiografía y los estudios de conducción nerviosa son muy valiosos para localizar la lesión y determinar si los axones se dañaron o el proceso afecta sobre todo a la mielina.

Si no se observan señales de enfermedad de la motoneurona superior o inferior, pero aun así ciertos movimientos se efectúan de manera imperfecta, debe buscarse un trastorno del sentido de posición o de la coordinación cerebelosa, o bien rigidez con anomalías de la postura y los movimientos a causa de enfermedad de los núcleos basales ([cap. 4](#)). En ausencia de estos trastornos se investiga la posibilidad de un trastorno apráxico mediante los métodos que se señalaron al principio.

## Parálisis psicógena (histérica)

La parálisis psicógena puede afectar un brazo o una pierna, ambas piernas o todo un lado del cuerpo. Los reflejos tendinosos tienen amplitud normal, no hay signo de Babinski y no hay atrofia, características que la diferencian de la enfermedad crónica de neurona motora inferior. Sólo ciertos casos agudos de enfermedad de la motoneurona superior que carecen de los cambios ordinarios en los reflejos y el tono muscular originan dificultades diagnósticas. En ocasiones la sensibilidad de las partes paralizadas está perdida lo mismo que la visión, la audición y el olfato en el lado paralizado (un tipo de cambios sensitivos que nunca se observa en caso de enfermedad orgánica del sistema nervioso). Cuando se pide al paciente histérico que mueva las extremidades afectadas, sus movimientos tienden a ser lentos, vacilantes y a sacudidas, a menudo con contracción de los músculos agonistas y antagonistas de manera simultánea e intermitente (debilidad “por desprendimiento”). Por lo general la ausencia de esfuerzo es evidente a pesar de que las expresiones facial y de otro tipo muestren lo contrario. La fuerza de la contracción se incrementa con los ánimos que se dan al paciente y la debilidad tiende a desaparecer; algunos movimientos se realizan de forma tentativa y momentos más tarde se efectúa de manera natural otro movimiento que incluye a los mismos músculos.

Los signos de Hoover y de Babinski de tronco y muslo son útiles para distinguir entre la hemiplejía histérica y la orgánica. La prueba de Hoover se lleva a cabo por el paciente en decúbito y con la aplicación de presión hacia abajo sobre una pierna que es necesaria para la elevación forzada de la pierna opuesta. Al colocar la mano del explorador por debajo del talón de la pierna no afectada, el signo se desencadena cuando hay ausencia de presión hacia abajo conforme el paciente intenta elevar la pierna debilitada, lo que indica falta de esfuerzo voluntario. Una segunda versión de esta prueba, también atribuida a Hoover, es la detección de presión hacia abajo de una pierna ostensiblemente paralizada, conforme se eleva la pierna sana. En una maniobra similar, el explorador le informa al paciente que explorará la extremidad sana. Se pide al paciente que intente empujar las rodillas de forma simultánea. En la debilidad histérica, la pierna paralizada queda en aducción con la fuerza normal. Puede tomarse ventaja de las acciones motoras en la línea media de las extremidades superiores al pedirle al paciente que empuje sus manos de forma simultánea e informando al paciente que se está valorando el lado sano. En la debilidad histérica, la extremidad que aparenta parálisis se aduce con una fuerza normal. Pueden aprovecharse las acciones motoras mediales de la extremidad superior al pedir al paciente que empuje sus manos entre sí mientras se le indica que la prueba es para el lado normal. En la debilidad histérica se observa movimiento en aducción de la extremidad con parálisis falsa.

Para efectuar la prueba de Babinski de tronco y muslo, el examinador pide al paciente colocado en decúbito dorsal que se siente mientras conserva los brazos cruzados al frente del tórax. En el paciente con hemiplejía orgánica hay una flexión involuntaria de la extremidad inferior parética; en caso de paraplejía, ambas extremidades se flexionan conforme lo hace el tronco; en la hemiplejía histérica sólo puede flexionarse la pierna anormal, y en caso de paraplejía histérica ninguna de las piernas se flexiona. Los individuos con miembros pélvicos al parecer paralíticos pueden impulsar una silla de ruedas apoyándose en el suelo (signo atribuido a Blocq y Okun et al.).

## Parálisis muscular y espasmo no acompañados por cambios visibles en nervios o músculos

Ninguna descripción de la parálisis motora sería completa si no incluye a un grupo de enfermedades en las que la debilidad muscular puede ser profunda, aunque no haya cambios estructurales manifiestos en las células nerviosas o las fibras nerviosas motoras. La combinación mencionada puede originarse por cualquier enfermedad de la unión neuromuscular y muchos trastornos de músculos. Este grupo incluye miastenia grave; miopatías inflamatorias; las distrofias musculares y la miotonía congénita (enfermedad de Thomsen); parálisis periódica familiar; trastornos en el metabolismo del potasio, sodio, calcio y **magnesio**; botulismo; mordedura de araña viuda negra; síndrome de hombre rígido, y algunas miopatías endocrinas, incluida la tiroidea. En estas enfermedades, cada una de las cuales posee un cuadro clínico bastante distintivo, la anomalía es esencialmente bioquímica y su investigación requiere EMG, pruebas bioquímicas e histoquímicas especiales, así como estudio de microscopia electrónica. Estos temas se tratan en las secciones referentes a enfermedades musculares más adelante en este libro.

## REFERENCIAS

*Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System*. London, BallièreTindall/Saunders, 1986.

Asanuma H: Cerebral cortical control of movement. *Physiologist* 16:143, 1973. [PubMed: 4197405]

Asanuma H: The pyramidal tract. In: Brooks VB (ed): *Handbook of Physiology*. Sec 1: The Nervous System. Vol 2: Motor Control, Part 2. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1981, pp 702–733.

Ay H, Buonanno FS, Price BH et al.: Sensory alien hand syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:366, 1998. [PubMed: 9728952]

Babinski J: De l'abduction des orteils (signe l'éventail). *Rev Neurol* 10:782, 1903.

Babinski J: Sur le réflexe cutané plantaire dans certains affections organiques deusysteme nerveux cebtral. *Rev Neurol* 4:415, 1896.

Brodal P: *The Central Nervous System: Structure and Function*, 5th ed. New York, Oxford University Press, 1992.

Bucy PC, Keplinger JE, Siqueira EB: Destruction of the pyramidal tract in man. *J Neurosurg* 21:285, 1964. [PubMed: 14168200]

Burke D, Lance JW: Myotatic unit and its disorders. In: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds): *Diseases of the Nervous System: Clinical Neurobiology*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992, pp 270–284.

Davidoff RA: Antispasticity drugs: Mechanisms of action. *Ann Neurol* 17:107, 1985. [PubMed: 2858176]

Davidoff RA: Skeletal muscle tone and the misunderstood stretch reflex. *Neurology* 42:951, 1992. [PubMed: 1579249]

Denny-Brown D: *The Cerebral Control of Movement*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1966.

Denny-Brown D: The nature of apraxia. *J NervMent Dis* 12:9, 1958.

Evarts EV, Shinoda Y, Wise SP: *Neurophysiological Approaches to Higher Brain Functions*. New York, Wiley, 1984.

Faglioni PR, Basso A: Historical perspectives on neuroanatomical correlates of limb apraxia. In: Roy EA (ed): *Neuropsychological Studies of Apraxia and Related Disorders*. Amsterdam, North Holland, 1985, pp 3–44.

Downloaded 2020-10-12 2:2 P Your IP is 190.106.205.238



- 
- 
- Feinberg TE, Schindler RJ, Flanagan NG, Haber LD: Two alien hand syndromes. *Neurology* 42:19, 1992. [[PubMed: 1734302](#)]
- 
- Fulton JF: *Physiology of the Nervous System*. New York, Oxford University Press, 1938, Chap 20.
- 
- Fulton JF, Keller AD: *The Sign of Babinski. A Study in the Evolution of Cortical Dominance in Primates*. Charles C Thomas, Springfield, 1932.
- 
- Geschwind N: The apraxias: Neural mechanisms of disorders of learned movement. *Am Sci* 63:188, 1975. [[PubMed: 1115438](#)]
- 
- Gilman S, Marco LA: Effects of medullary pyramidotomy in the monkey. *Brain* 94:495, 515, 1971. [[PubMed: 5000052](#)]
- 
- Hallett M, Shahani BT, Young RR: EMG analysis of stereotyped voluntary movements in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38:1154, 1975. [[PubMed: 1219079](#)]
- 
- Heilman KM, Gonzalez-Rothi LJ: Apraxia. In: Heilman KM, Valenstein E (eds): *Clinical Neuropsychology*, 4th ed. New York, Oxford University Press, 2003, pp 215–235.
- 
- Heilman KM, Valenstein E: *Clinical Neuropsychology*, 4th ed. Oxford, Oxford University Press, 2003.
- 
- Henneman E: Organization of the spinal cord and its reflexes. In: Mountcastle VB (ed): *Medical Physiology*, 14th ed. Vol 1. St. Louis, Mosby, 1980, pp 762–786.
- 
- Hogan G, Milligan JE: The plantar reflex of the newborn. *N Engl J Med* 285:502, 1971. [[PubMed: 5558889](#)]
- 
- Iwatsubo T, Kuzuhara S, Kanemitsu A et al.: Corticofugal projections to the motor nuclei of the brain stem and spinal cord in humans. *Neurology* 40:309, 1990. [[PubMed: 2300253](#)]
- 
- Kertesz A, Ferro JM, Shewan CM: Apraxia and aphasia: The functional anatomical basis for their dissociation. *Neurology* 34:40, 1984. [[PubMed: 6537852](#)]
- 
- Kleist K: Leitungsgaphasie (Nachtsprechaphasie). In: Bonhoeffer K (ed): *Handbuch der arztlichen Erfahrungen im Weltkrieg*. 1914/1918. Barth, Leipzig, 1934, pp 725–737.
- 
- Lance JW: The control of muscle tone, reflexes and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 30:1303, 1980. [[PubMed: 7192811](#)]
- 
- Laplane D, Talairach J, Meininger V et al.: Motor consequences of motor area ablations in man. *J Neurol Sci* 31:29, 1977. [[PubMed: 833609](#)]
- 
- Lassek AM: *The Pyramidal Tract*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1954.
- 
- Lawrence DG, Kuypers HGJM: The functional organization of the motor system in the monkey. *Brain* 91:1, –15, 1968. [[PubMed: 4966862](#)]
- 
- Liepmann H: Das Krankheitsbild der Apraxie (motorische Asymbolie auf Grund eines Falles von einseitiger Apraxie). *Monatsschr Psychiatr Neurol* 8:15, –102, 182, 1900.
- 
- Lorente de Nó R: Cerebral cortex: Architecture, intracortical connections, motor projections, in Fulton JF (ed): *Physiology of the Nervous System*, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1949, pp 288–330.
- 
- Marx JJ, Ianetti GD, Thöme F et al.: Somatotopic organization of the corticospinal tract in the human brainstem: A MRI-based mapping analysis. *Ann Neurol* 57:824, 2005. [[PubMed: 15852473](#)]
- 
- Mountcastle VB: Central nervous mechanisms in sensation. In: Mountcastle VB (ed): *Medical Physiology*, 14th ed. Vol 1: Part 5. St. Louis, Mosby, 1980, pp 327–605.
-



---

Nathan PW, Smith M, Deacon P: Vestibulospinal, reticulospinal and descending propriospinal nerve fibers in man. *Brain* 119:1809, 1996. [PubMed: 9009990]

---

Nyberg-Hansen R, Rinvik E: Some comments on the pyramidal tract with special reference to its individual variations in man. *Acta Neurol Scand* 39:1, 1963.

---

Okun MS, Rodriquez RL, Foote KD et al.: The “chair test” to aid in the diagnosis of psychogenic gait disorders. *The Neurologist* 13:87, 2007. [PubMed: 17351529]

---

Pantano P, Formisano R, Ricci M et al.: Prolonged muscular flaccidity after stroke. Morphological and functional brain alterations. *Brain* 118:1329, 1995. [PubMed: 7496790]

---

Pause M, Kunesch F, Binkofski F, Freund H-J: Sensorimotor disturbances in patients with lesions of the parietal cortex. *Brain* 112:1599, 1989. [PubMed: 2598000]

---

Phillipon J, Porier J: *Joseph Babinski: A biography*. New York, Oxford University Press, 2009, p 221.

---

Roland PE: Organization of motor control by the normal human brain. *Hum Neurobiol* 2:205, 1984. [PubMed: 6715206]

---

Russell JR, DeMyer W: The quantitative cortical origin of pyramidal axons of Macaca rhesus, with some remarks on the slow rate of axolysis. *Neurology* 11:96, 1961. [PubMed: 13744848]

---

Terakawa H, Abe K, Nakamura M et al.: Ipsilateral hemiparesis after putaminal hemorrhage due to uncrossed pyramidal tract. *Neurology* 54:1801, 2000. [PubMed: 10802787]

---

Terao S, Miura N, Takeda A et al.: Course and distribution of facial corticobulbar tract fibers in the lower brainstem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:262, 2000. [PubMed: 10896707]

---

Thach WT Jr, Montgomery EB Jr: Motor system. In: Pearlman AL, Collins RC (eds): *Neurobiology of Disease*. New York, Oxford University Press, 1990, pp 168–196.

---

Tower SS: Pyramidal lesion in the monkey. *Brain* 63:36, 1940.

---

Van Gijn J: *The Babinski Sign. A Centenary*. Universitiet Utrecht. Utrecht, 1996.

---

Vulliemoz S, Raineteau O, Jabaudon D: Reaching beyond the midline: Why are human brains cross wired? *Lancet Neurol* 4:87, 2005. [PubMed: 15664541]

---

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 4: Anomalías del movimiento y la postura

### INTRODUCCIÓN

En este capítulo se revisan trastornos del automatismo, estática, postura y otras actividades motoras menos modificables del sistema nervioso. Constituyen la expresión del denominado sistema motor extrapiramidal, que según [S.A.K. Wilson](#), autor del término, comprende estructuras motoras como los núcleos basales y algunos núcleos talámicos y del tronco del encéfalo con funciones similares. Sin embargo, otros como el mioclonos y diversos temblores tienen causas múltiples o de difícil diagnóstico. Se revisan en conjunto porque a menudo se combinan y por su inclusión en la especialidad clínica de trastornos del movimiento.

### NÚCLEOS BASALES (SISTEMA ESTRIATOPALIDONIGRAL)

Las actividades de los núcleos basales y el cerebelo se fusionan con las del sistema corticoespinal y lo modulan. La influencia postural estática del sistema extrapiramidal es indispensable para que se produzcan los movimientos corticoespinales voluntarios; este vínculo cercano de los núcleos basales y los sistemas corticoespinales se manifiesta en la evolución de muchas formas de enfermedad neurológica. En muchos patrones motores anormales, se observan datos no sólo de la actividad de los núcleos basales, sino también de los reflejos laberínticos, tónico del cuello y otros reflejos posturales mediados por sistemas no piramidales, lo que incluye los haces vestibuloespinal, rubroespinal y retículoespinal. Observaciones como éstas han borrado la diferenciación clásica entre los sistemas motores piramidal y extrapiramidal. Sin embargo, la división sigue siendo un concepto útil en el trabajo clínico, porque establece una diferencia entre varios síndromes motores, es decir, los que se caracterizan por pérdida del movimiento voluntario acompañados de espasticidad, como el síndrome corticoespinal; el segundo grupo se caracteriza por bradicinesia, rigidez y temblor sin pérdida de movimientos voluntarios, e incluye el síndrome hipocinético de núcleos basales; el tercer grupo se define por movimientos involuntarios (coreoatetosis y distonía), y como ejemplo está el síndrome hiperkinético de núcleos basales y otro más por incoordinación (ataxia), como el síndrome cerebeloso. El [cuadro 4-1](#) resume las diferencias principales entre los síndromes corticoespinales y extrapiramidales.

Cuadro 4-1

## DIFERENCIAS CLÍNICAS ENTRE LOS SÍNDROMES CORTICOESPINAL Y EXTRAPIRAMIDAL

	CORTICOESPINAL	EXTRAPIRAMIDAL
<i>Carácter de la alteración del tono muscular</i>	Efecto del cierre de navaja (espasticidad)	Plástico, igual a través del movimiento pasivo (rigidez), o intermitente (rigidez en rueda dentada)
<i>Distribución del hipertono</i>	Flexores de los brazos, extensores de las piernas	Generalizada, pero con predominio en los flexores de las extremidades y del tronco
<i>Movimientos involuntarios</i>	Ausentes	Presencia de temblor, corea, atetosis, distonía
<i>Reflejos tendinosos</i>	Incrementados	Normales o un poco incrementados
<i>Signo de Babinski</i>	Presente	Ausente
<i>Parálisis de movimiento voluntario</i>	Presente	Ausente o leve

## Consideraciones anatómicas

Como entidad anatómica, los núcleos basales carecen de una definición precisa. Incluyen principalmente el núcleo caudado y el lenticular (por su forma de lente), con sus dos subdivisiones, el putamen y el globo pálido. Puesto que el núcleo caudado y el putamen son en realidad una estructura continua (sólo separados de manera incompleta por fibras de la cápsula interna) y, en términos citológicos y funcionales, son distintos del globo pálido, tiene mayor significado dividir estas masas nucleares en una parte estriada (o neostriada), que comprende el núcleo caudado y el putamen, y una parte paleostriada o pálido, que contiene un segmento medial (interno) y uno lateral (externo). El putamen y el pálido se sitúan sobre la cara lateral de la cápsula interna, que los separa del núcleo caudado, tálamo, núcleo subtalámico y sustancia negra sobre su lado medial (figs. 4-1 y 4-2). En virtud de sus conexiones cercanas con los núcleos caudado y lenticular, el núcleo subtalámico (núcleo de Luys) y la sustancia negra suelen considerarse como parte de los núcleos basales. En ocasiones se incluye claustró y el complejo nuclear amigdalóide, pese a sus conexiones y funciones muy diferentes, aunque no participan de forma directa en la modulación del movimiento.

Figura 4-1.

Esquema general de los componentes de los núcleos basales, en la proyección coronal. Los principales núcleos se representan en café claro, como se señala a la derecha.

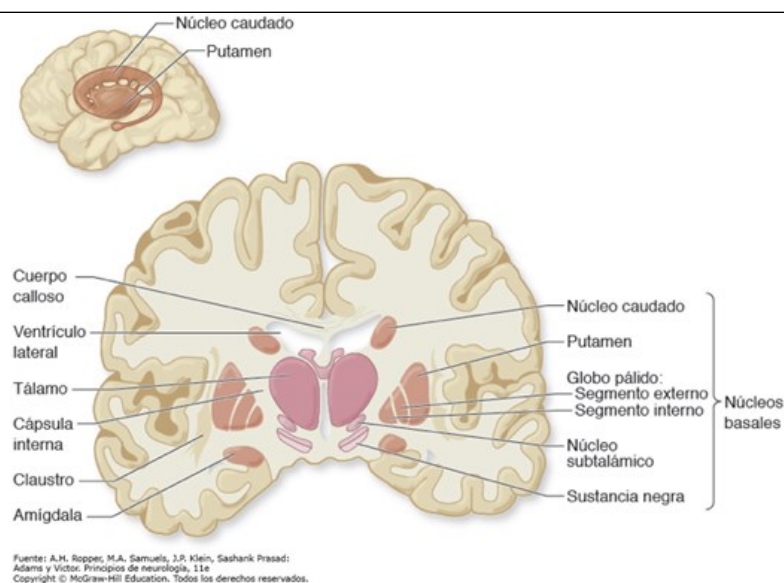
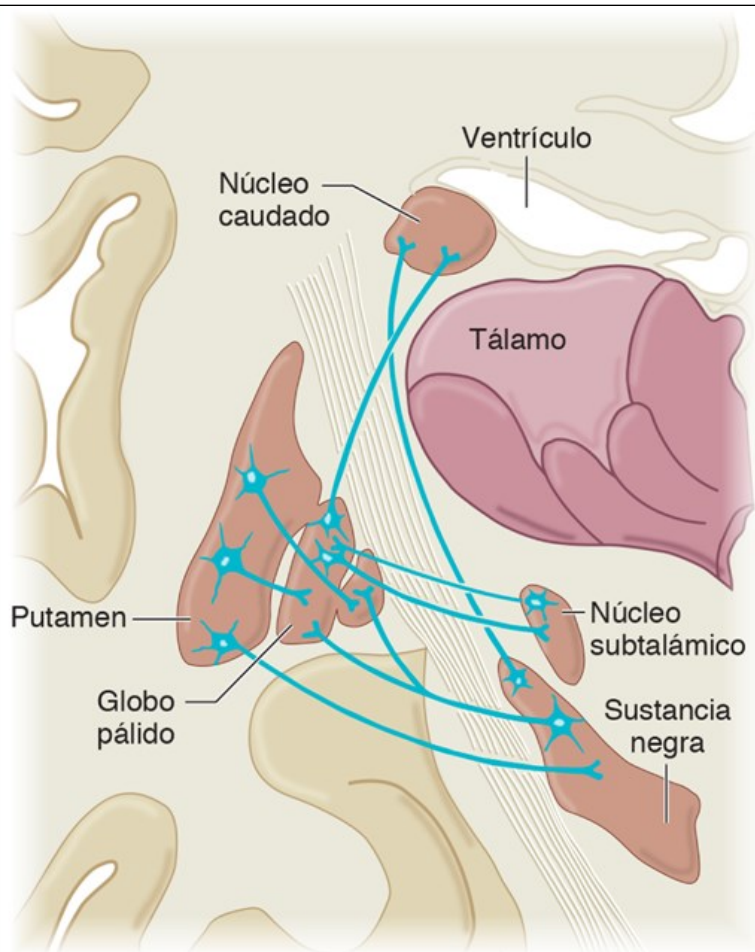


Figura 4-2.

Diagrama de los núcleos basales en el plano coronal que ilustra las principales interconexiones (véanse los detalles en el texto). Las conexiones palidotalámicas se representan en la [fig. 4-3](#).



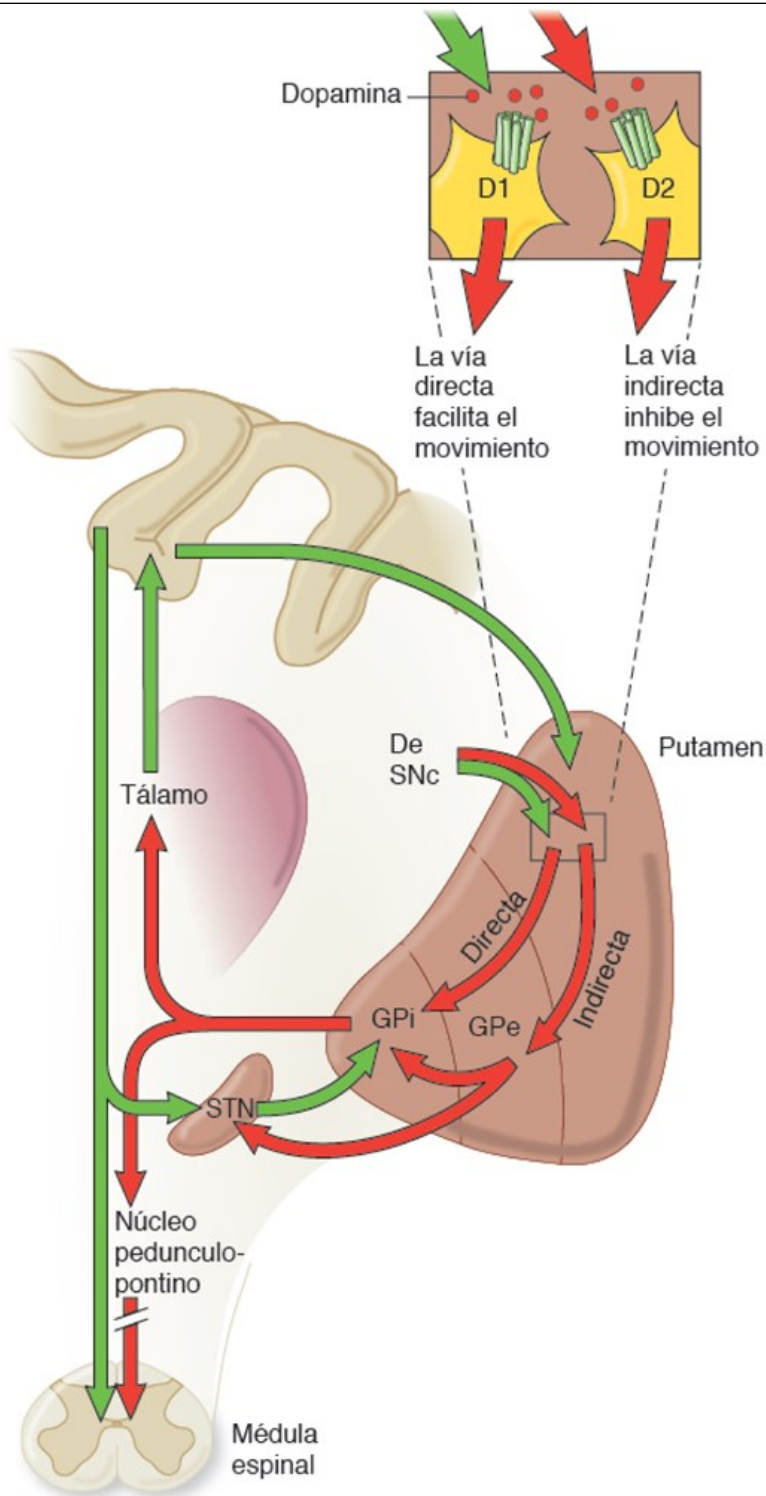
Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor, Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Por razones indicadas más adelante, algunos fisiólogos ampliaron la lista de las estructuras de los ganglios basales para incluir el núcleo rojo, los núcleos talámicos intralaminares y las formaciones reticulares de la parte alta del tronco del encéfalo. Estas estructuras reciben proyecciones corticales directas y producen los fascículos rubroespinal y reticuloespinal que discurren paralelos a los corticoespinales (piramidales); por lo tanto, se los conoce como extrapiramidales. Sin embargo, estos vínculos no piramidales tienen estructuras independientes de los principales circuitos extrapiramidales y lo más conveniente es denominarlos sistemas parapiramidales. Como los vínculos finales de este circuito (las cortezas premotora y la motora complementaria) al final se proyectan a la corteza motora, es más correcto llamarlos prepiramidales (Thach y Montgomery).

Los primeros conceptos de organización de ganglios basales destacaban la conectividad seriada y el encauzamiento de proyecciones eferentes a la zona ventrolateral del tálamo y de ahí a la corteza motora (fig. 4-3). En las figuras 4-1, 4-2 y 4-3 se indican las conexiones y circuitos más importantes de los núcleos basales. El núcleo estriado, sobre todo el putamen, es la parte receptora de los núcleos basales que recibe fibras topográficamente organizadas procedentes de todas las partes de la corteza cerebral y de la *pars compacta* (parte compacta) (neuronas pigmentadas) de la sustancia negra. Los núcleos eferentes de los núcleos basales constan de la porción medial (interna) del globo pálido y la *pars reticulata* (parte reticulada) (parte no pigmentada) de la sustancia negra (fig. 4-3). En la excelente obra de Watts y Koller puede encontrarse una explicación sobre la función de los núcleos basales.

Figura 4-3.

Esquema de las principales conexiones eferentes y aferentes de los núcleos basales. Las líneas verdes señalan a las neuronas con efectos excitadores, en tanto que las líneas rojas denotan las influencias inhibitorias. (Consúltase el texto; véase fig. 4-2) (Con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 5a ed. New York: McGraw-Hill, 2013.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Este concepto se basó sobre todo en los trabajos experimentales de Whittier, Mettler y Carpenter, a fines de la década de 1940. Estos investigadores demostraron, en monos, que un trastorno característico del movimiento, al cual denominaron discinesia coreiforme, puede producirse de manera consistente en las extremidades de un lado del cuerpo a causa de una lesión localizada en el núcleo subtalámico contrario. Demostraron también que se necesitaba que las fibras del globo pálido y las palidofugales vecinas estuvieran indemnes para que tal lesión ocasionara discinesia; es decir, la discinesia quedaba suprimida por una segunda lesión situada en el segmento interno del globo pálido, en el fascículo lenticular o en la porción ventrolateral del tálamo. Dicha hipercinesia experimental también se podía anular con la interrupción del fascículo corticoespinal lateral, pero no por

la de otras vías motoras o sensitivas en la médula espinal. Se interpretó que tales observaciones implicaban que el núcleo subtalámico ejercía una influencia inhibitoria o reguladora sobre el globo pálido y el tálamo ventral. La eliminación de tal influencia por la destrucción selectiva del núcleo subtalámico se expresa fisiológicamente por una actividad irregular que en la actualidad se identifica como corea, que tal vez proviene del globo pálido intacto y que es transmitida a núcleos ventrolaterales del tálamo y de ahí por fibras talamocorticales, a la corteza premotora ipsolateral, y de esa zona, a la corteza motora, todo de manera seriada.

Un principio general que ha soportado el paso del tiempo es la participación decisiva de los núcleos ventrolateral y ventroanterior del tálamo. En conjunto, forman un eslabón vital, no sólo desde los núcleos basales, sino también desde el cerebelo, hacia las cortezas motora y premotora. Por ello, las influencias de núcleos basales y cerebelosas se reúnen, por medio de fibras talamocorticales, sobre el sistema corticoespinal y sobre otras vías descendentes de la corteza. Las vías descendentes directas procedentes de los ganglios basales hacia la médula espinal son relativamente insignificantes.

Con base en estudios fisiológicos, de lesiones y farmacológicos, actualmente se ha propuesto que hay dos proyecciones eferentes principales procedentes del putamen. Existen razones para concebir 1) un sistema eferente *directo* del putamen a la porción interna del globo pálido y luego a la sustancia negra, en particular a las neuronas de la parte reticulada, y 2) un sistema *indirecto*, originado en el putamen que atraviesa la porción externa del globo pálido y continúa hasta el núcleo subtalámico, con el cual establece conexiones recíprocas potentes. A éstos, se les agrega 3) una vía *hiperdirecta* que activa el núcleo subtalámico directamente desde la corteza motora, sin la necesidad de un cuerpo estriado interpuesto.

En la mayoría de los sentidos, el núcleo subtalámico y el globo pálido lateral actúan como una sola unidad funcional (al menos en términos de los efectos de lesiones en aquellos sitios que inducen síntomas parkinsonianos y los neurotransmisores participantes). El pálido medial y la parte reticular de la sustancia negra pueden considerarse de una manera unitaria similar porque comparten los mismos tipos de impulsos aferentes y eferentes. En el interior de la vía indirecta se forma un circuito interno con proyecciones del núcleo subtalámico, hacia el segmento medial del pálido y la parte reticulada. Un segundo ramal recién descubierto de la vía indirecta contiene proyecciones del pálido lateral a los núcleos mediales eferentes palidonigrales. Es imposible hacer un recuento completo de dicha conectividad tan intrincada, pero al parecer los puntos principales descritos son válidos y se encuentra en la revisión realizada por [Obeso et al.](#)

Desde el globo pálido interno, dos haces de fibras alcanzan el tálamo: el asa y el fascículo lenticulares. El asa se extiende alrededor de la cápsula interna; el fascículo atraviesa la cápsula interna y forma algunos pequeños haces y luego continúa en dirección medial y caudal para unirse con el asa en el área prerrúbrica. Estos dos haces de fibras se unen al fascículo talámico, el cual contiene, por tanto, no sólo las proyecciones palidotálámicas, sino también las mesotálámicas, rubrotálámicas y dentatotálámicas. Tales proyecciones se dirigen a sitios distintos del núcleo ventrolateral del tálamo y, en menor extensión, de los núcleos ventral anterior y talámico intralaminar. El núcleo centromediano del grupo intralaminar se proyecta en sentido retrógrado hacia el putamen y, por la vía del núcleo para fascicular, al caudado. Una proyección importante procedente de los núcleos ventrales del tálamo a la corteza premotora ipsolateral completa el gran circuito motor cortical-estriado-pálido-talámico, con conservación de la disposición somatotópica de las fibras motoras, lo cual destaca una vez más los nexos a nivel de los núcleos talámicos.

Observaciones recientes hacen aparente varios circuitos paralelos entre los núcleos basales y la corteza. Esos circuitos siguen un trayecto paralelo a la vía premotora, pero están separados de ella por estructuras anatómicas y por aspectos fisiológicos. Se han descrito al menos cinco de dichos circuitos anatómicos; cada uno establece proyecciones a una zona diferente del lóbulo frontal: 1) el circuito motor prototípico que converge en la corteza premotora; 2) el circuito oculomotor que se proyecta a los campos oculares frontales; dos circuitos prefrontales; 3) uno que termina en la corteza prefrontal dorsolateral y 4) el otro que termina en la corteza orbitofrontal lateral, y 5) un circuito límbico que establece proyecciones con la corteza anterior del cíngulo y la orbitofrontal medial.

Otra característica esencial de la estructura de los núcleos basales es la falta de equivalencia de todas las partes del cuerpo estriado. Al parecer, hay tipos celulares y zonas de células particulares en el interior de esta estructura que median aspectos diferentes del control motor y utilizan neurotransmisores específicos, como se describe más adelante en el apartado de “Consideraciones farmacológicas” (véanse también [Albin et al.](#) y [DeLong](#)). Esta especialización adquiere mayor importancia cuando se observa que un tipo celular u otro son destruidos con cierta preferencia en enfermedades degenerativas como la corea de Huntington.

## Consideraciones fisiológicas

En términos fisiológicos sencillos, [Denny-Brown y Yanagisawa](#), que estudiaron los efectos de la ablación de estructuras extrapiramidales individuales



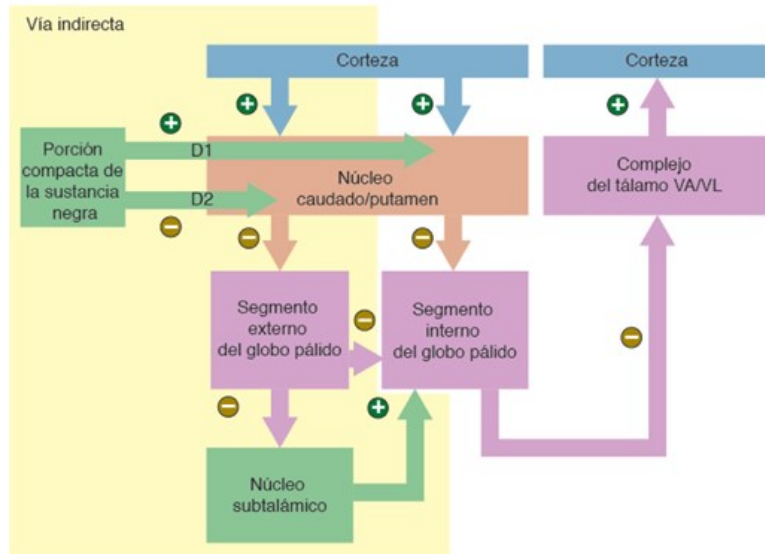
en monos, concluyeron que los núcleos basales actúan como una especie de cámara de compensaciones donde, durante el movimiento intentado o proyectado, un conjunto de actividades se facilita y todas las demás innecesarias se suprimen. Hicieron la analogía de los núcleos basales con un freno o interruptor, cuya acción inhibitoria tónica (“freno”) impide que las estructuras en cuestión generen actividad motora no deseada y la acción de “interruptor” se refiere a la capacidad de los núcleos basales de seleccionar cuál de los múltiples programas motores disponibles se activa en un momento determinado. Otros esquemas teóricos se centran en la función de los núcleos basales en la iniciación, secuenciación y modulación de la actividad motora (“programación motora”). Además, parece que los núcleos basales participan en la preparación constante del sistema motor, lo que permite la ejecución rápida de las acciones motoras sin premeditación (p. ej., golpear una bola de beisbol). De muchas maneras, estas conceptualizaciones repiten las mismas nociones de balance y selectividad que los núcleos basales imparten a todas las acciones motoras.

Hay evidencia fisiológica de que una estructura funcional equilibrada, excitadora e inhibitoria, actúa en el interior de los circuitos individuales. Las proyecciones glutamérgicas de la corteza sensitivomotora y las *dopaminérgicas* nigrales (parte compacta) estriadas activan la vía *directa* estriatomedial-palidonigral. La activación de esta vía directa inhibe al pálido medial que, por su parte, desinhibe a los núcleos ventrolateral y ventroanterior del tálamo. Como consecuencia, el estímulo talamocortical se incrementa y los movimientos iniciados en la corteza se facilitan. El circuito *indirecto* se origina en las neuronas del putamen que contienen ácido aminobutírico γ (GABA, *gamma-aminobutyric acid*) y cantidades más pequeñas de encefalina. Estas proyecciones estriatales tienen un efecto inhibitorio en la porción externa del globo pálido, el cual, a su vez, desinhibe el núcleo subtalámico por medio de la liberación de GABA, aportando un impulso subtalámico a la porción interna de dicho globo y a la parte reticulada de la sustancia negra. El efecto neto es la inhibición talámica, que disminuye la entrada de impulsos talamocorticales a los campos motores precentrales y anula los movimientos voluntarios. Estas relaciones anatómicas y fisiológicas complejas han sido resumidas en esquemas similares a los de la [figura 4-4](#) y los de [Lang y Lozano](#) y de [Standaert y Young](#).

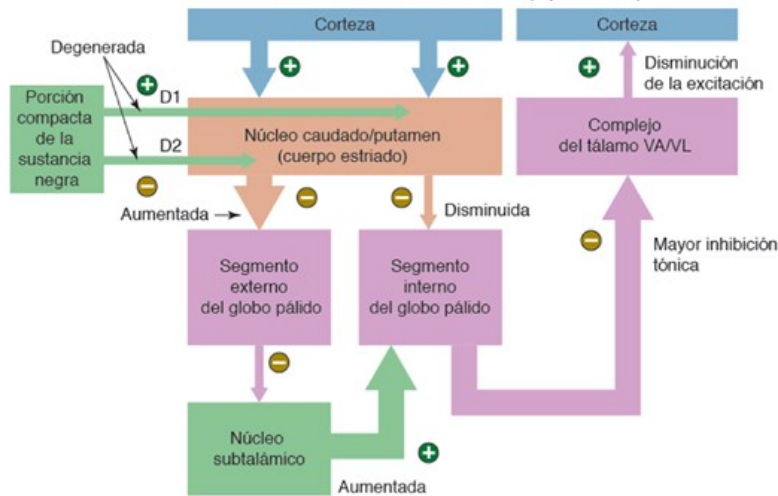
Figura 4-4.

A. Esquema de las principales vías de los neurotransmisores y sus efectos en los circuitos corteza-núcleos basales-tálamo. Las neuronas dopaminérgicas, que provienen de la parte compacta de la sustancia negra, ejercen influencia excitadora en las fibras estriatopálidas directas (a través de receptores D1), y un efecto inhibitorio en las fibras estriatopálidas indirectas (por medio de receptores D2). B. Estado fisiológico correspondiente tal como se concibe en la enfermedad de Parkinson, en la cual la hipocinesia es el signo principal que resulta de la penetración reducida de [dopamina](#) procedente de la sustancia negra y la parte compacta al estriado a través de la vía directa, con lo cual se bloquea la actividad inhibitoria del globo pálido y ello a su vez aumenta el impulso inhibitorio a núcleos talámicos, lo que disminuye los estímulos que llegan al sistema motor de la corteza. C. Esquema del mecanismo teórico de la enfermedad de Huntington, hay degeneración del cuerpo estriado. Para la vía directa, existe una inhibición neta de la región interna del globo pálido (por disminución de la inhibición del cuerpo estriado, incremento de la inhibición de la porción externa del globo pálido y disminución de la excitación a partir del núcleo subtalámico). Para la vía indirecta, hay menor inhibición de la región externa del globo pálido, lo que ocasiona mayor inhibición del núcleo subtalámico, menor excitación de la región interna del globo pálido y, en resumen, existe menor inhibición del tálamo con aumento de la excitación proveniente de la corteza, lo que da origen a movimientos hiperkinéticos.

A. Configuración normal de las conexiones de los núcleos basales

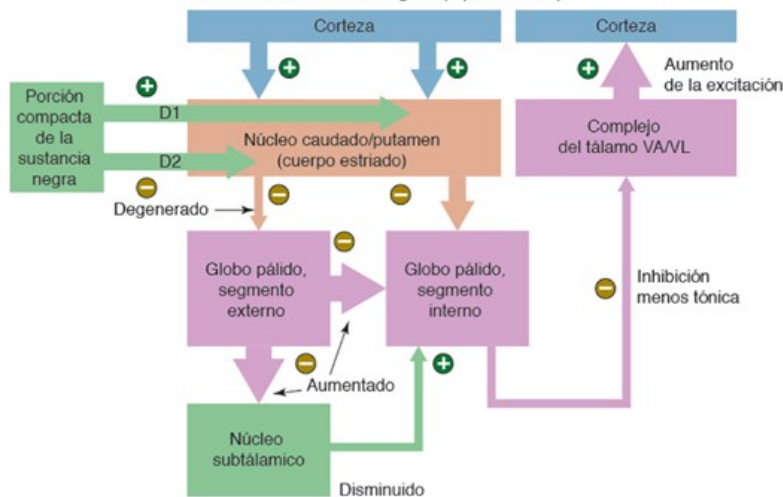


B. Enfermedad de Parkinson (hipocinética)



Fuente: A.H. Rappaport, M.A. Samuel, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª edición. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

C. Enfermedad de Huntington (hipercinética)



Fuente: A.H. Rappaport, M.A. Samuel, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª edición. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Una vez más, la opinión actual es que la mayor conducción por la vía indirecta culmina en hipocinesia al intensificar la inhibición palidotálamica, en

tanto que el incremento de la conducción por la vía directa origina hipercinesia al disminuir la inhibición palidotalámica. [Marsden y Obeso](#) conciben la vía directa como facilitadora de los movimientos iniciados en la corteza y la vía indirecta como supresora de patrones motores potencialmente conflictivos e indeseados. La [dopamina](#) liberada por la porción reticular de la sustancia negra ayuda a mantener el equilibrio normal entre las vías directa e indirecta. Por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson, la anulación de los impulsos dopaminérgicos que llegan de la sustancia negra disminuye la actividad en la vía directa y la aumenta en la indirecta; el efecto neto es intensificar la inhibición de los núcleos talámicos y disminuir la excitación del sistema motor cortical.

Hay nuevos conocimientos de estos sistemas y del mecanismo de la enfermedad de Parkinson gracias al descubrimiento de que el síndrome parkinsoniano se reproduce en seres humanos y en primates por acción de la toxina 1- metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP, *1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6- tetrahydropyridine*). Esta toxina fue identificada de manera accidental en toxicómanos que se autoadministraban un análogo de la meperidina. La toxina muestra gran afinidad por la monoaminoxidasa (MAO), una enzima extraneural que la transforma en piridinio, un metabolito que se liga a la melanina en neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra en cantidades suficientes como para destruirlas, tal vez porque interfiere en la función mitocondrial. En los monos a los que se provoca un cuadro de parkinsonismo con la administración de MPTP, los estudios electrofisiológicos señalan mayor actividad en la porción medial del globo pálido y disminución de ella en la porción lateral de dicha estructura, como se pudo anticipar por los modelos descritos antes. El resultado final es una mayor inhibición de las neuronas talamocorticales.

Sin embargo, las lesiones de una o ambas partes del globo pálido, como infartos, hemorragias y tumores, incluso más allá de su ubicación unilateral, no causan un síndrome de Parkinson pleno. Quizá se debe a que no se reproduce el sutil desequilibrio entre los circuitos interno y externo del globo pálido, que existe en la enfermedad de Parkinson. De forma más específica, el segmento interno es parte de la vía directa e indirecta, una excitadora y otra inhibidora, mientras que el segmento externo sólo recibe influencia de la vía indirecta. De hecho, es paradójico que se hayan logrado mejoras notables en los síntomas parkinsonianos al situar lesiones en la porción interna del globo pálido (palidotomía) como se expone en el [capítulo 38](#).

Es probable que el modelo estático de vías inhibitorias y excitadoras y la diferenciación de una vía directa y otra indirecta, con su utilidad nemotécnica, no expliquen las actividades dinámicas de los núcleos basales. En particular, la actividad eléctrica de las neuronas en tales sistemas oscila e influye en la frecuencia de oscilaciones en otras zonas del sistema, y también hace que las neuronas individuales estén a punto de desencadenar impulsos. Otra deficiencia de los modelos actuales es que no explican el temblor de la enfermedad de Parkinson. Para complicar más la situación, los diversos subtipos de receptores de [dopamina](#) actúan de manera excitadora e inhibidora en circunstancias diferentes, según su sitio, como se expone después.

Más adelante, bajo el título de “Síntomas de la enfermedad de los núcleos basales”, se estudia de qué manera el exceso o la reducción de la actividad de diferentes componentes de los núcleos basales producen trastornos hipocinéticos e hipercinéticos del movimiento.

## Consideraciones farmacológicas

Una serie de observaciones farmacológicas ampliaron considerablemente los conocimientos de la función de los núcleos basales y culminaron en el tratamiento racional de la enfermedad de Parkinson y otros síndromes extrapiramidales. En tanto que los fisiólogos durante años no lograron identificar las funciones de los núcleos basales mediante experimentos burdos de estimulación y ablación, los médicos se percataron de que el empleo de ciertos fármacos como la reserpina y las fenotiazinas induce de manera regular síndromes extrapiramidales (parkinsonismo, coreoatetosis, distonía). Estas observaciones estimularon el estudio general de las sustancias transmisoras en el sistema nervioso central (SNC). La opinión actual es que el control integrado del movimiento por los núcleos basales se puede entender mejor si se consideran, en el contexto de la anatomía descrita con anterioridad, los efectos fisiológicos de los neurotransmisores que transmiten las señales entre corteza, estriado, globo pálido, núcleos subtalámicos, sustancia negra y tálamo.

Los neurotransmisores más importantes en lo que se refiere a la función de los núcleos basales son el ácido glutámico (glutamato), GABA, [dopamina](#), [acetilcolina](#) y serotonina. Es posible contar con una exposición más completa del tema en las revisiones de [Penney y Young](#), de [Alexander y Crutcher](#) y de [Rao](#).

Los siguientes datos representan los conocimientos actuales con un grado aceptable de certeza. El glutamato es el neurotransmisor de las proyecciones excitadoras corticoestriadas y de las neuronas excitadoras del núcleo subtalámico. El GABA es el neurotransmisor inhibitorio de las proyecciones neuronales de los núcleos estriado, pálido y sustancia negra (parte reticulada).

De las catecolaminas, la [dopamina](#) tiene la función más amplia, pero su influencia puede ser excitadora o inhibidora, según el sitio de acción y el subtipo del receptor para [dopamina](#). Las perturbaciones en las señales que envía dicha sustancia son anomalías esenciales de algunos trastornos del

SNC que incluyen enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, trastorno de hiperactividad y déficit de atención y farmacodependencia. En el interior de los núcleos basales, una de las áreas que más **dopamina** exhibe es la sustancia negra, sitio en el cual es sintetizada en el cuerpo de las neuronas de la parte compacta y en la terminación de dichas fibras en el estriado. En los modelos más simplificados, la estimulación de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra induce una respuesta específica en el núcleo estriado, a saber, un efecto inhibitorio sobre la ya baja frecuencia de emisión de las neuronas neoestriales.

Sin embargo, los efectos de la **dopamina** han mostrado ser más difíciles de resolver, en gran parte debido a que existen ahora cinco tipos de receptores postsinápticos conocidos (D1 a D5), cada uno con su distribución anatómica y acción farmacológica particulares. Esta heterogeneidad se ejemplifica en el efecto excitador de la **dopamina** en las pequeñas neuronas espinosas del putamen y un efecto inhibitorio en otras. Percibido desde la perspectiva de vías directa e indirecta, la **dopamina** incrementa la actividad de la primera e inhibe la última, dando origen a una supresión neta de la inhibición al nivel del núcleo subtalámico con liberación de la función motora cortical.

Los cinco tipos de receptores de **dopamina** se identifican en cantidad diversa en zonas diferentes del encéfalo, y cada uno con afinidades particulares por la propia **dopamina**, por fármacos y drogas, así como por otros agentes (**cuadro 4-2**; véase también **Jenner**). Los receptores D1 y D2 están muy concentrados en el estriado y son los que están implicados más a menudo en enfermedades de los núcleos basales; D3 en el núcleo accumbens; D4 en la corteza frontal y ciertas estructuras límbicas, y D5 en el hipocampo y el sistema límbico. En el cuerpo estriado, la **dopamina** produce un efecto del tipo de los receptores de clase “D1” (subtipos D1 y D5) y “similares a D2” (subtipos D2, D3 y D4). La activación de la clase D1 estimula a la adenilciclase, en tanto que la unión al receptor D2 la inhibe. La función de la **dopamina** como neurotransmisor excitador o inhibitorio en una sinapsis particular depende del receptor local. Como se mencionó, los receptores excitadores D1 predominan en las pequeñas neuronas del putamen, que son el punto de origen de la vía de salida estriatopálida directa, en tanto que los receptores D2 median la influencia inhibitoria de la **dopamina** en los estímulos de salida estriatopálidos indirectos, como se indica en la **fig. 4-4**.

Cuadro 4-2

#### PROPIEDADES Y SITIO EN QUE SE LOCALIZAN LOS RECEPTORES DE DOPAMINA

CLASE DE RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS					
	D1	D2	D3	D4	D5
<b>En el interior de los núcleos basales</b>					
Estriado	<sup>a</sup>	<sup>b</sup>	+	+	+
GP lateral		+		+	
Núcleo subtalámico	+	+	+		
GP/SN medial-parte reticulada	+				
SN-parte compacta	+	+	+		
<b>Fuera de los núcleos basales</b>					
Núcleo accumbens	+		+		
Corteza frontal	+			+	
Estructuras límbicas				+	
Hipocampo				+	
Hipotálamo			+		+
Tubérculo olfatorio			+		
Hipófisis	+				
Tronco del encéfalo				+	
<b>Afinidades por fármacos</b>					
Dopamina	++	+++	++++	N/A	N/a
Bromocriptina	-	++	++	N/A	N/A
Pergólido	+	++++	+++	N/A	N/A
Ropinirol	0	+++	++++	N/A	N/A
Pramipexol	0	+++	++++	N/A	N/A

<sup>a</sup>Actúa a través de neuronas de proyección estriatal directa.

<sup>b</sup>Actúa por neuronas de proyección estriatal indirecta.

GP, globo pálido; SN, sustancia negra.

Es posible conocer algunos de los efectos clínicos y farmacológicos de la **dopamina** si se consideran los sitios anatómicos de diversos receptores y sus efectos fisiológicos. Por ejemplo, parece que con facilidad surgen síndromes parkinsonianos fármacoinducidos y discinesias tardías (descritos más adelante) cuando se administran medicamentos que se fijan competitivamente al receptor D2, pero que los nuevos antipsicóticos, que originan un número menor de tales efectos, muestran una afinidad más potente por el receptor D4. Sin embargo, la situación es mucho más compleja en la realidad, en parte por las actividades sinérgicas de los receptores D1 y D2; cada uno de ellos se potencia mutuamente en algunos sitios de convergencia, y por la presencia en las terminaciones presinápticas de neuronas nigroestriales de receptores D2, que inhiben la síntesis y liberación de **dopamina**.

A diferencia de las acciones casi instantáneas del ácido glutámico y su antagonista GABA, en la sinapsis las monoaminas tienen efectos más tardíos que duran segundos o incluso horas. La **dopamina** y neurotransmisores afines ejercen una influencia más lenta a través del “segundo mensajero”, que es el monofosfato de **adenosina** cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*), que a su vez controla la fosforilación o desfosforilación de innumerables proteínas intraneuronales. **Greengard** resumió los efectos intracelulares mencionados.

Es posible captar mejor los efectos de determinados fármacos (algunos ya en desuso) si se conoce la forma en que modifican la función neurotransmisora. Varios fármacos, en particular la reserpina, las fenotiazinas y las butirofenonas (en especial el **haloperidol**), inducen intensos síndromes parkinsonianos en seres humanos. Por ejemplo, la reserpina determina el agotamiento de la **dopamina** del cuerpo estriado y otras partes del encéfalo; el **haloperidol** y las fenotiazinas actúan por un mecanismo diferente, quizá al bloquear los receptores de **dopamina** en el interior del estriado.

La observación de que las dosis excesivas de L-dopa o de un agonista del receptor de **dopamina** de acción directa originan hiperactividad motora refuerza la validez del modelo fármaco-fisiológico anterior. Además, se pueden conocer los efectos terapéuticos de los fármacos principales utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson en el contexto de la función de los neurotransmisores. Para corregir la deficiencia básica de **dopamina** por pérdida de las neuronas de la sustancia negra, lo cual es el punto de partida de la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson, primero se hicieron intentos de administrar de manera directa **dopamina**. No obstante, la **dopamina** no cruza la barrera hematoencefálica y carece de efecto terapéutico. En cambio, el precursor inmediato de la **dopamina**, L-dopa, sí lo hace y es eficaz para atenuar los síntomas de la enfermedad de Parkinson y también del parkinsonismo inducido por MPTP. Este efecto se incrementa si se agrega un inhibidor de la dopadescarboxilasa, una enzima importante del catabolismo de la **dopamina**. La adición de un inhibidor enzimático de este tipo (carbidopa o benserazida) a la L-dopa resulta en un incremento importante de la concentración de **dopamina** en el encéfalo, al tiempo que protege a otros órganos de la exposición a concentraciones altas del fármaco. Los beneficios de combinar L-dopa con carbidopa son reducir los efectos secundarios sistémicos de la **dopamina** periférica, como náusea, vómito e hipotensión. De modo similar, los fármacos que inhiben la catecol-O-metiltransferasa (COMT), otra enzima que desdobla **dopamina**, puede prolongar los efectos de la L-dopa administrada.

La **acetilcolina** (ACh, *acetylcholine*), desde hace mucho tiempo establecida como neurotransmisor en la unión neuromuscular y también en los ganglios autónomos, posee también actividad fisiológica en los núcleos basales. La concentración más alta de ACh, así como de **acetilcolina** transferasa y acetilcolinesterasa (enzimas necesarias para la síntesis y desdoblamiento, respectivamente, de ACh), se encuentra en el núcleo estriado. La **acetilcolina** se sintetiza y libera en las grandes pero escasas neuronas estriales no espinosas (Golgi tipo 2). Tiene un efecto mixto, aunque de predominio excitador, sobre las neuronas espinosas (las más abundantes) dentro del putamen que constituyen el origen primario de las vías directa e indirecta antes descritas. Es probable que la eficacia de los atropínicos (empleados de manera empírica desde hace muchos años en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y la distonía) dependa de su capacidad para antagonizar a la ACh en sitios dentro de los núcleos basales y en las proyecciones de los núcleos pedunculopontinos. Al parecer, la **acetilcolina** también actúa sobre la membrana presináptica de las células estriales e influye sobre la liberación de neurotransmisores, como se analiza más adelante. Además, los núcleos basales contienen otras sustancias con actividad biológica (sustancia P, encefalina, colecistocinina, **somatostatina** y neuropéptido Y), que pueden incrementar o reducir los efectos de otros neurotransmisores, esto es, actúan como neuromoduladores.

Después de conocer los efectos farmacológicos de la ACh y de la **dopamina**, **Ehringer y Hornykiewicz** plantearon originalmente (el segundo tuvo la idea principal), de que existe un equilibrio funcional en el cuerpo estriado entre la actividad excitadora de la ACh y la inhibidora, de la **dopamina**. En la enfermedad de Parkinson, la menor liberación de **dopamina** por la sustancia negra sobre el estriado desinhibe las neuronas que sintetizan ACh y el efecto es el predominio de la actividad colinérgica, una noción apoyada por la observación de que los síntomas parkinsonianos se agravan con fármacos colinérgicos de acción central y mejoran con anticolinérgicos. En concordancia con esta teoría, el suministro de anticolinérgicos restablece



la relación entre [dopamina](#) y ACh con un nuevo equilibrio establecido en una concentración menor de lo normal debido a que las concentraciones dopamínicas en el cuerpo estriado son bajas al inicio. La afirmación anterior ha sido validada en seres humanos, porque se ha observado un efecto beneficioso de la administración de anticolinérgicos en los síntomas parkinsonianos. Otro método más directo de combatir esta enfermedad, como se señala en el [capítulo 38](#), es administrar fármacos que incrementen la síntesis de [dopamina](#) o su liberación, o que estimulen de manera directa los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado (como [pramipexol](#)).

## Patología de los núcleos basales

[S.A.K. Wilson](#) describió en 1912 por primera vez, en el contexto clínico, el síndrome motor extrapiramidal, como se conoce en la actualidad, según la denominación que él mismo creó. En la enfermedad que hoy lleva su nombre y que él denominó degeneración hepatolenticular, la anomalía más notable en el sistema nervioso es una degeneración simétrica bilateral del putamen, algunas veces hasta el punto de la formación de cavidades (cavitación). Wilson atribuyó los síntomas característicos de rigidez y temblor a estas anomalías. Poco después, [van Woerkom](#) describió un síndrome clínico semejante en una persona con hepatopatía adquirida (los casos de enfermedad de Wilson eran de tipo familiar) y una vez más, las lesiones más importantes consistían en focos de degeneración neuronal en el cuerpo estriado. Los estudios clinicopatológicos de la corea de Huntington (que comenzaron con los de Meynert en 1871, a los que siguieron los de Jelgersma [1908] y Alzheimer [1911]), se centraron en los movimientos excesivos y la rigidez característica de la enfermedad, con la pérdida de neuronas en el cuerpo estriado. En 1920, Oskar y Cecile Vogt proporcionaron una explicación detallada de los cambios neuropatológicos en varios individuos afectados por coreoatetosis desde la lactancia; se afirmó que los cambios, que ellos describieron como “estado de fibrosis” o de “desmielinización”, estaban confinados a los núcleos caudado y lenticular. Es sorprendente que apenas en 1919 Tretiakoff demostrara la pérdida neuronal básica de la sustancia negra en personas que tenían lo que en ese entonces se llamaba *parálisis agitante* y ahora se designa enfermedad de Parkinson. Por último, una serie de observaciones que culminaron en las de [J. Purdon Martin](#) y más tarde en las de [Mitchell et al.](#), vincularon el hemibalismo con lesiones en el núcleo subtalámico de Luys y sus conexiones inmediatas. Si bien estas observaciones han sido invaluable, el trabajo clínico ha mostrado que ninguna de las relaciones entre los sitios anatómicos y los trastornos del movimiento es exclusiva, el mismo trastorno del movimiento puede producirse por lesiones en uno de varios sitios.

[Bhatia y Marsden](#), después de revisar 240 casos basados en tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y resonancia magnética nuclear (MRI, *magnetic resonance imaging*) en los cuales se detectaron lesiones del núcleo caudado, el putamen y el globo pálido, relacionados con anomalías de movimiento, brindaron una perspectiva amplia sobre los resultados del daño focal de los núcleos basales. La distonía fue la manifestación más común, mientras que la corea y parkinsonismo son poco comunes. También es notable que una anomalía común y persistente de la conducta fuese la abulia (apatía y pérdida de iniciativa), en personas con lesiones del núcleo caudado. Son evidentes las deficiencias de este tipo de análisis de casos (p. ej., lo rudimentario de los estudios de imágenes obtenidas sin importar los aspectos temporales del trastorno clínico), admitidas por los autores. Los autores se sorprenden de que la coreoatetosis no sea más frecuente. Por supuesto, se necesitan estudios anatómicos con más detalle (*postmortem*) de casos en los cuales los trastornos de la función se mantengan estables durante muchos meses o años. Sin embargo, para repetir lo comentado antes, no hay una relación consistente entre ningún tipo de trastorno del movimiento y una localización particular en los núcleos basales.

A manera de introducción de la siguiente sección, en el [cuadro 4-3](#) se presenta un resumen de las correlaciones clinicopatológicas de trastornos de movimientos extrapiramidales aceptadas por la mayoría de los neurólogos, pero debe subrayarse que todavía hay algo de incertidumbre en cuanto a los detalles más sutiles.

Cuadro 4-3

**CORRELACIONES CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE LOS TRASTORNOS MOTORES EXTRAPIRAMIDALES**

SÍNTOMAS	LOCALIZACIÓN PRINCIPAL DE LA ANATOMÍA MÓRBIDA
Rigidez plástica unilateral con temblor estático (enfermedad de Parkinson)	Sustancia negra contralateral más (?) otras estructuras mesencefálicas
Hemibalismo y hemicorea unilaterales	Núcleo subtalámico contralateral de Luys o conexiones luisianas-del pálido
Corea crónica de tipo Huntington	Núcleo caudado y putamen
Atetosis y distonía	Núcleo estriado contralateral (patología de la distonía muscular deformante desconocida)
Incoordinación cerebelosa, temblor de intención e hipotonía	Hemisferio cerebeloso ipsilateral; pedúnculo cerebeloso medio o inferior ipsilateral; pedúnculo cerebeloso superior (ipsilateral si es por debajo de la decusación, contralateral si es por arriba)
Rigidez de descerebración, es decir, extensión de brazos y piernas, opistótonos	Generalmente bilateral en el tegmento o parte alta del tronco del encéfalo, a nivel del núcleo rojo o entre los núcleos vestibular y rojo
Mioclono del paladar y facial (rítmico)	Vía tegmentaria central ipsilateral, con deservación del núcleo olivar inferior y el núcleo ambiguo
Mioclono difuso	Degeneración neuronal, casi siempre difusa o predominante en la corteza cerebral o cerebelosa y núcleos dentados

## SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE LOS NÚCLEOS BASALES

En general, se puede considerar que todos los trastornos motores consisten en un déficit funcional primario (o síntomas negativos) y, por el contrario, actividad motora excesiva (síntomas positivos), estos últimos adjudicados a la liberación o desinhibición de actividad de partes indemnes del sistema motor. Cuando se analizan las enfermedades de los núcleos basales de acuerdo con esta línea tradicional, la bradicinesia, hipocinesia y pérdida de los reflejos posturales normales permanecen como síntomas negativos primarios, y como positivos el temblor, rigidez y movimientos involuntarios (corea, atetosis, balismo y distonía). Los trastornos de la fonación, articulación del lenguaje y locomoción por enfermedad de los núcleos basales son más difíciles de clasificar. En algunos casos son consecuencia evidente de la rigidez y alteraciones posturales, en tanto que, en otros, en que la rigidez es leve o insignificante, representan al parecer deficiencias primarias. Los cambios en la marcha relacionados con la enfermedad de los núcleos basales resultan de alteraciones fundamentales en el tono y la postura y de alteración del control inherente de la marcha por el sistema extrapiramidal. Por lo general, el estrés psicológico y la ansiedad agravan los movimientos anormales de los síndromes extrapiramidales, tal como la relajación los mejora. Cabría pensar en la participación de los núcleos basales en la función cognitiva y la conducta anormal en estudios con provocación en la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Tourette y otros procesos, como lo han definido [Ring y Serra-Mestres](#). Antes, en algunos de estos trastornos se aludía lentitud del pensamiento (bradifrenia), pero es inconsistente. De nueva cuenta, sería una simplificación excesiva asignar importancia primaria a la presencia de depresión, demencia, psicosis y otras perturbaciones en las enfermedades de los núcleos basales, o pensar que los cambios en dichas estructuras constituyen causas inminentes de trastornos obsesivo-compulsivos y conductuales de otra índole, pero es posible que tengan alguna participación como parte de circuitos más amplios. Todo lo que se puede afirmar por el momento es que los núcleos basales modulan la conducta compleja, pero la naturaleza precisa de su efecto se desconoce por ahora.

### Hipocinesia y bradicinesia

Los términos hipocinesia y acinesia (la forma extrema de hipocinesia) denotan la disminución de los movimientos espontáneos de una zona afectada y la imposibilidad de que desempeñen las actividades naturales del cuerpo. Contrariamente a lo que ocurre en la parálisis (síntoma primario de lesiones

de la vía corticoespinal), la fuerza no disminuye de manera considerable. Además, la hipocinesia se diferencia de la apraxia, en la cual una lesión borra la memoria del tipo de movimientos necesarios para un acto intencional, mientras deja otras acciones intactas. La *hipocinesia* se expresa con mayor claridad en el sujeto parkinsoniano y adoptan la forma de una actividad insuficiente extremosa (“pobreza de movimiento”). Los frecuentes movimientos automáticos habituales observados en el individuo sano (como tocarse la cara con la mano, flexionar los brazos o cruzar las piernas) están ausentes o muy reducidos. Al mirar hacia un lado, se mueven los ojos, no la cabeza. Al levantarse de una silla, no se efectúan los pequeños ajustes preliminares habituales, como retraer los pies, colocar las manos sobre las coderas de la silla, y otros. El parpadeo es infrecuente. La saliva no se traga con la misma rapidez con la que se produce y, por tanto, ocurre babeo. El rostro es inexpressivo por falta de movilidad (“facies de máscara” o hipomimia). El habla es rápida, balbuceante y monótona, y la voz es débil.

La *bradicinesia*, que significa lentitud de movimiento, tal vez es otro aspecto de la misma dificultad fisiológica visto en la hipocinesia. El paciente parkinsoniano no sólo es un poco “más lento de lo normal” (muestra un intervalo mayor del regular entre una orden y la primera contracción muscular, es decir, mayor tiempo de reacción), sino que la velocidad del movimiento, o el tiempo desde el inicio hasta concluir el movimiento, es más lento respecto de lo normal. Los casos extremos de hipocinesia o bradicinesia pueden ocasionar ausencia completa del movimiento, conocida como acinesia, un signo que puede ser consecuencia de varios trastornos de la función motora y del inicio del movimiento voluntario. Hallett distingue entre acinesia y bradicinesia; por la primera entiende el tiempo de reacción prolongado y por la segunda, el tiempo de ejecución prolongado. Por un tiempo, la bradicinesia se atribuyó a la rigidez muchas veces relacionada, la cual razonablemente impedía todos los movimientos, pero lo incorrecto de esta explicación se hizo evidente cuando se descubrió que una lesión estereotáctica practicada en el sitio apropiado en un paciente con enfermedad de Parkinson puede suprimir la rigidez, en tanto la hipocinesia persiste. Por lo tanto, parece que, además de su contribución al mantenimiento de la postura, los núcleos basales suministran un elemento indispensable para la ejecución de la gran variedad de acciones voluntarias y semiautomáticas necesarias para el repertorio completo de la movilidad humana natural. También es evidente que las células de los núcleos basales intervienen en la iniciación del movimiento por el hecho de que su velocidad de emisión aumenta antes que el movimiento se pueda detectar en el contexto clínico.

En un análisis de movimientos balísticos (rápidos) del individuo parkinsoniano, Hallett y Khoshbin observaron que la secuencia trifásica normal de agonista-antagonista-agonista, como se describe en el siguiente capítulo, se encuentra intacta, pero carece de amplitud (número de unidades motoras activadas) para completar el movimiento. Se necesitan, entonces, varias secuencias trifásicas menores, lo que torna lento el movimiento. Los pacientes experimentan estos fenómenos no sólo como lentitud, sino también como un tipo de debilidad manifiesta.

En términos de anatomía y fisiología patológicas, la bradicinesia puede ser efecto de todo proceso o fármaco que interrumpa algún componente del circuito corteza-estriado-pálido-tálamo. Los ejemplos clínicos incluyen reducción del estímulo dopaminérgico desde la sustancia negra hasta el estriado, como en la enfermedad de Parkinson; bloqueo del receptor de *dopamina* por fármacos neurolépticos; degeneración extensa de neuronas estriatales, como en la degeneración estriatonigral y la forma rígida de la corea de Huntington, además de destrucción del núcleo pálido medial, como en la enfermedad de Wilson. Como se ilustra en la *figura 4-4B*, que es una representación esquemática del estado hipocinético de la enfermedad de Parkinson, los cambios en el circuito corteza-estriado-pálido-tálamo (en este caso más bien la vía estriatopálida directa) se pueden interpretar en términos de alteración de la conectividad neuroquímica y fisiológica resultante en el interior de los núcleos basales. La situación recíproca, que es la hiperactividad motora, se resume en un esquema analógico de la enfermedad de Huntington (*fig. 4-4C*), en que la disminución de la actividad de la vía estriatopálida indirecta intensifica el impulso motor excitador en la vía motora talamocortical.

Asimismo, pueden observarse algunos otros trastornos del movimiento voluntario en individuos con padecimientos de los núcleos basales. En ocasiones no puede inhibirse una contracción voluntaria persistente de los músculos de la mano, como al sostener un lápiz, de modo que hay interferencia con el siguiente movimiento voluntario. Se ha conocido a lo anterior como *inervación tónica* o *bloqueo* y puede ser provocada al pedir a la persona que abra y cierre repetidas veces el puño o percute con un dedo. Puede haber bloqueo en un punto en los intentos de emprender una sucesión alternada de movimientos, o una tendencia a que un movimiento voluntario adopte la frecuencia del temblor coexistente (*incorporación*).

## Trastornos de fijación de la postura, equilibrio y enderezamiento

Estas deficiencias también se demuestran con mayor claridad en el paciente parkinsoniano. La postura prevalente es la de flexión involuntaria del tronco y las extremidades y del cuello, lo que le da al individuo con Parkinson el aspecto característico, incluso a la distancia, según lo describió Parkinson, “una propensión a flexionar el tronco y pasar de la caminata a la carrera”. Se advierte disminución neta de los reflejos anticipatorios y compensatorios de enderezamiento; esto se observa en el comienzo de la evolución de la parálisis supranuclear progresiva y en etapa posterior en la enfermedad de Parkinson. La incapacidad de la persona para efectuar los ajustes posturales apropiados al inclinarse o caerse y la imposibilidad de cambiar de la posición reclinada a la erguida son fenómenos muy relacionados. Un leve empujón sobre el esternón o la espalda puede iniciar una

serie de pequeños pasos correctivos que el individuo no puede controlar (marcha festinante). Estas anomalías de la postura no son resultado de la debilidad o defectos de las funciones propioceptiva, laberíntica o visual, que son las principales fuerzas que controlan la postura normal de la cabeza y el tronco.

## Rigidez y alteraciones del tono muscular

En una forma de alteración del tono muscular conocida como rigidez, los músculos se encuentran firmes y tensos de manera continua o intermitente. Se pueden lograr periodos cortos de silencio electromiográfico en músculos seleccionados mediante intentos persistentes de relajar la extremidad, pero es evidente que existe un umbral bajo para la contracción muscular involuntaria sostenida y ésta se presenta durante la mayor parte del estado de vigilia, incluso cuando el sujeto parece quieto y relajado. A diferencia de la espasticidad, la mayor resistencia al movimiento pasivo que caracteriza a la rigidez no va precedida por un “intervalo libre” inicial y muestra una calidad homogénea o uniforme en toda la amplitud de movimiento de la extremidad, similar a la que se experimenta al doblar un tubo de plomo o tirar de una hebra de caramelo. Se han aplicado los términos contrastantes *navaja de muelle* a la espasticidad y *rigidez cérea* a la rigidez, tal como lo percibe el médico explorador al intentar la manipulación uniforme de la extremidad del paciente, por la amplitud de movimiento o. Además, la rigidez del trastorno extrapiramidal no depende de la velocidad, como la espasticidad. En la extremidad rígida no se intensifican los reflejos tendinosos, como se observa en la espasticidad; una vez que cesa la maniobra, la extremidad no recupera su posición original, como ocurre en la espasticidad.

La rigidez suele afectar todos los grupos musculares, tanto flexores como extensores, pero tiende a ser más pronunciada en músculos que mantienen una postura en flexión, es decir, en los músculos flexores del tronco y las extremidades. Parece ser algo mayor en los grupos de músculos grandes, pero éste puede ser un simple efecto de la masa muscular. La rigidez suele afectar algunos músculos finos de la cara y la lengua e incluso los de la laringe. Como dato concordante con la exploración física, en los trazos electromiográficos la actividad de unidad motora es más continua en la rigidez que en la espasticidad, y persiste incluso después de la relajación evidente.

Un tipo especial de rigidez, observada primero por Negro en 1901, es el fenómeno de la rueda dentada. Cuando se estira pasivamente el músculo hipertónico (p. ej., cuando se coloca la mano en dorsiflexión) se percibe una resistencia interrumpida de manera rítmica, semejante a una cremallera. Se ha afirmado repetidas veces que dicho fenómeno constituye un temblor acompañante que, si no aparece plenamente, lo hace de manera débil durante la manipulación. En ese caso, no sería una propiedad fundamental de la rigidez y se detectaría en muchos estados de temblor. Sin embargo, innumerables situaciones de temblor intenso con el efecto de rueda dentada apenas perceptible y la situación contraria sugieren, sobre bases clínicas, que el fenómeno tal vez sea más complejo.

Es común que la rigidez sea de grado variable y en algunos pacientes con movimientos involuntarios, sobre todo en aquéllos con corea o distonía, las extremidades pueden presentar hipotonía intermitente o persistente. La rigidez es un signo notable de muchas enfermedades de núcleos basales como la de Parkinson y la de Wilson, la degeneración estriatonigral (atrofia múltiple de diversos sistemas), la parálisis supranuclear progresiva, la distonía muscular deformante (expuesta en el [cap. 38](#)), la intoxicación con neurolépticos y la calcinosis de los núcleos basales (enfermedad de Fahr).

Otro tipo de resistencia variable al movimiento pasivo es aquél en el cual el individuo parece incapaz de relajar un grupo de músculos a voluntad. Cuando los músculos de la extremidad se estiran de forma pasiva, el sujeto parece resistirse de manera activa al movimiento (resistencia involuntaria a la movilidad pasiva de las extremidades, *paratonía* o resistencia por oposición). La relajación natural exige que el paciente concentre su atención sobre esa parte de su cuerpo. En caso de desatención (como ocurre con las enfermedades de los lóbulos frontales, demencia u otros estados confusionales) este tipo de resistencia por oposición puede plantear una cuestión de rigidez parkinsoniana. En realidad, éste no es un signo de trastornos de los núcleos basales, pero puede indicar que las conexiones de éstos a los lóbulos frontales están dañadas. En niños se observa normalmente una dificultad similar en la relajación. Asimismo, un cuadro que no debe ser confundido con la rigidez o la paratonía es la “flexibilidad cérea”, que surge en el paciente psicótico-catatónico cuando se coloca una de sus extremidades en posición suspendida, que se conserva sin cambios durante minutos (*flexibilitas cérea*).

## Corea, atetosis, balismo, distonía

Estos síntomas hiperkinéticos involuntarios se describen como si cada uno representara un fenómeno clínico distinto fácil de distinguir de los otros. Aunque se han realizado diferenciaciones entre corea, atetosis y distonía, incluso sus diferencias más características (movimientos coreicos discretos y rápidos y lentitud y confluencia de los atetósicos) pueden ser más una apariencia que una realidad. Como lo puntualiza [S.A. Kinnier Wilson](#), pueden producirse movimientos involuntarios uno detrás de otro en tan rápida sucesión que se hacen confluentes y, por tanto, parecen lentos. En realidad,

suceden de forma simultánea o se fusionan de modo imperceptible entre sí y poseen muchos puntos de semejanza clínica. Hay razones para pensar que tienen una base anatómica y fisiológica común, aunque de manera tentativa se han implicado distintos sitios en el encéfalo para cada uno. Es necesario percatarse de que la corea, atetosis y distonía son síntomas y no sinónimos de las entidades patológicas que incorporan en su nombre uno de estos términos (p. ej., corea de Huntington, distonía muscular deformante). Aquí, el análisis se limita a los síntomas. Las enfermedades de las cuales estos síntomas son parte se consideran en particular en el [capítulo 39](#).

Algo más ambiguo, pero frecuente en práctica clínica es el término discinesia. Comprende todos los fenómenos de movimientos activos originados por enfermedades de núcleos basales; por lo común incluye un elemento de distonía, pero se le ha utilizado para denotar de manera más específica movimientos excesivos e indiferenciados inducidos en pacientes con enfermedad de Parkinson en el momento más intenso del efecto de la L-dopa y de numerosos movimientos distónicos y atetósicos que a veces surgen después de usar neurolepticos (“discinesias tardías”), dato que se expone en mayor detalle más adelante.

## Corea

Este término se deriva de una palabra griega que significa “danza”; corea se refiere a los movimientos arrítmicos, involuntarios, enérgicos, rápidos y con sacudidas. Estos movimientos pueden ser simples o muy elaborados y de distribución variable. Aunque son movimientos sin propósito alguno, el paciente puede integrarlos en actos deliberados, como si quisiera hacerlos menos notables. Cuando se superponen a acciones voluntarias, pueden asumir un carácter exagerado y extravagante. Otras expresiones del trastorno pueden ser gesticulación y ruidos respiratorios peculiares. Por lo común, los movimientos son individuales, pero pueden confluir y asemejarse a la atetosis, como se describirá adelante. En momentos en que se intenta frenar los movimientos involuntarios es posible que se produzcan movimientos voluntarios de potencia normal, aunque tienden a ser excesivamente rápidos y poco sostenidos. Las extremidades por lo común muestran hipotonía, y ante tal situación el reflejo rotuliano tiende a ser pendular; con la persona sentada en el borde de la mesa de exploración y los pies lejos del suelo, las piernas oscilan hacia atrás y adelante varias veces en reacción a la percusión del tendón rotuliano, en vez de hacerlo una o dos veces, como se observa normalmente. Un movimiento coreico puede sobreponerse al movimiento reflejo, comprobándolo al vuelo, por así decirlo.

La corea difiere del mioclonos sobre todo en la velocidad de los movimientos; la sacudida mioclónica es mucho más rápida y puede afectar un solo músculo o parte de un músculo pero también grupos musculares. Cuando no se identifican tales diferencias puede establecerse un diagnóstico equivocado. En la corea, la hipotonía y los reflejos pendulares pueden sugerir un trastorno de la función cerebelosa. Sin embargo, están ausentes el temblor de “intención” y la verdadera incoordinación o ataxia. En algunas circunstancias, es necesario distinguir entre corea y mioclonos.

En el [cuadro 4-4](#) se presenta una lista de las enfermedades caracterizadas por corea o lesiones localizadas, las cuales en ocasiones causan corea. De las enfermedades degenerativas, la corea es una característica principal de la enfermedad de Huntington, en la cual los movimientos tienden a ser de manera más típica una fusión de movimientos coreiformes y atetósicos (*coreoatetósicos*), descritos a continuación. No es infrecuente que la corea comience a edad avanzada sin las demás características que la identifican como enfermedad de Huntington. En este caso se denomina corea senil, un término que no es útil para comprender el proceso. Su relación con la corea de Huntington en cualquier caso individual se establece mediante pruebas genéticas. Varios trastornos degenerativos menos frecuentes se relacionan con la corea, entre ellos la atrofia dentatorubropalidolusiana (DRPLA) y una forma de corea relacionada con acantosis de los eritrocitos. También, se conoce una forma hereditaria de corea que comienza en la niñez, sin demencia, que ha sido calificada como corea hereditaria benigna. Es posible que haya una sutil ataxia de la marcha adicional, como señalaron [Breedveld et al.](#) Ambas se describen en el [cap. 38](#).

Cuadro 4-4

**ENFERMEDADES CARACTERIZADAS POR COREA****Trastornos hereditarios**

- Corea de Huntington
- Corea hereditaria benigna
- Neuroacantocitosis
- Atrofia dentadorrubropalidoluysiana
- Enfermedad de Wilson

**Corea mediada por mecanismos inmunitarios**

- De Sydenham
- Corea gravídica
- Lupus eritematoso
- Anticuerpos antifosfolípidos
- Paraneoplásica, a menudo con otros movimientos

**Corea fármacoinducida**

- Por neurolépticos (fenotiazinas, [haloperidol](#), [metoclopramida](#) y otros)
- Por anticonceptivos orales
- Difenilhidantoinato (a veces otros antiepilépticos)
- Por dosis excesivas de L-dopa y fármacos agonistas de [dopamina](#)
- Por cocaína

**Corea que es manifestación de enfermedad sistémica**

- Tirotoxicosis
- Policitemia verdadera
- Hiper glucemia hiperosmolar no cetósica
- Toxoplasmosis en el sida

**Hemicorea**

- Accidente cerebrovascular
- Tumor
- Malformación vascular

Los movimientos coreicos típicos constituyen el signo dominante de varias enfermedades inmunitarias, de las cuales la mejor identificada es la corea de Sydenham, que tiene una relación fuerte con la infección por estreptococo, sobre todo en mujeres. En algunos casos se han demostrado anomalías en el núcleo estriado, por lo general transitoria y rara vez persistente, mediante MRI ([Emery y Vieco](#)). Quizá no es de sorprenderse que los anticuerpos dirigidos contra neuronas de los núcleos basales se hayan detectado en la corea de Sydenham aguda y en la tardía ([Church et al.](#)). Por la conexión con infecciones estreptocócicas y la detección de dichos anticuerpos, en años recientes se ha sugerido que la diversidad de manifestaciones de los cuadros posestreptocócicos se ha ampliado inclusive para abarcar los tics y la conducta obsesivo-compulsiva en niños (el síndrome PANDAS se revisa más adelante). En estos casos, los problemas neurológicos aparecen de manera súbita, ceden y luego reaparecen con infecciones estreptocócicas futuras, como se revisa más adelante. Es improbable que esto explique la corea en los adultos. También existe una variedad de coreas asociadas con el embarazo (corea gestacional) que en el pasado tenía una relación estrecha con episodios previos de corea de Sydenham. Sin embargo, el desencadenamiento de la corea por anticonceptivos orales en la era moderna, como se menciona más adelante, sugiere una causa hormonal, más que inmunitaria. Ha habido casos de corea paraneoplásica relacionada muy pocas veces con cáncer pulmonar y anticuerpos anti-CRMP o anti-Hu del tipo descrito como lo informó [O'Toole et al.](#), y [Vernino et al.](#) La variedad paraneoplásica puede combinar varios aspectos de la corea con atetosis, balismo o distonía; en el cuerpo estriado se encuentran lesiones inflamatorias ([cap. 30](#)).

En ocasiones el consumo de anticonceptivos orales desencadena corea en una joven por lo demás sana, pero la mayoría de las pacientes de esta categoría tiene como trastorno primario lupus eritematoso sistémico y anticuerpos antifosfolipídicos. Todavía no se define si la corea (por lo común unilateral) es el resultado de un infarto ligero (como lo sugiere el dato de hemiparesia leve en el lado afectado) o es un trastorno inmunitario. Cuando



la corea vuelve a aparecer en las circunstancias mencionadas, a medida que se interrumpe el uso de corticoesteroides o se introduce el consumo de anticonceptivos, sugiere un proceso más complejo que la simple aparición de un leve infarto profundo (quizá algo similar a lo observado en la corea de Sydenham). La relación entre la hemicorea y el síndrome antifosfolípido solo, sin lupus, es más débil.

La administración prolongada de fenotiazinas o **haloperidol** (o una reacción idiosincrásica a tales fármacos) es causa frecuente de trastornos cinéticos extrapiramidales de todos los tipos, incluida la corea; puede manifestarse durante el consumo del fármaco o en una forma “tardía”, como ya se mencionó. Los nuevos antipsicóticos (los neurolepticos atípicos) se relacionan mucho menos a menudo con los problemas. La administración excesiva de **dopamina** en la enfermedad de Parkinson avanzada quizá sea la causa más frecuente de discinesia coreiforme en la práctica, pero los movimientos tienden a ser más complejos y continuos que los observados en la corea.

El uso de difenilhidantoinato u otros anticonvulsivos causa corea en personas sensibles. En el transcurso de perturbaciones metabólicas agudas puede haber corea transitoria, en particular con hiperglucemia hiperosmolar, hipoglucemia o hiponatremia, y con la inhalación del *crack* de cocaína.

En raras ocasiones, la corea complica el hipertiroidismo, la policitemia verdadera, el lupus eritematoso o algunas formas de arteritis cerebral. El sida ha surgido como causa de algunos trastornos cinéticos progresivos subagudos que en el comienzo eran asimétricos. Los vínculos comunes de dicha enfermedad han sido lesiones focales en núcleos basales o cerca de los mismos, como toxoplasmosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva y linfoma, pero ninguna de las lesiones focales explica algunos casos de corea. Varios trastornos cinesigénicos paroxísticos, como se revisa más adelante en este capítulo, pueden tener un componente coreico.

La corea puede limitarse a una mitad del cuerpo (hemicorea). Si los movimientos involuntarios abarcan músculos de la porción proximal de la extremidad, tienen índole diversa y son pasajeros, configuran un cuadro conocido como hemibalismo (véase la sección correspondiente). La causa más común de ambos trastornos es el infarto cerebral.

La revisión de **Piccolo et al.**, ha colocado en su justa perspectiva la frecuencia de las diversas causas de corea. De las admisiones neurológicas consecutivas en dos hospitales generales, se identificaron 23 casos de corea, de los cuales cinco fueron farmacoinducidos, cinco se debieron a sida y seis fueron causados por accidente cerebrovascular (apoplejía). Se detectó un caso, respectivamente, de corea de Sydenham y arteritis. En cuatro pacientes no se identificaron causas y en otro más, el diagnóstico final fue de enfermedad de Huntington.

Las bases anatómicas exactas de la corea no se han identificado, o cuando menos son inconstantes. La corea o el balismo transitorio proviene de infartos en cualquier parte del cuerpo estriado, en particular en el núcleo caudado, del lado contrario al del movimiento. En la corea de Huntington hay lesiones evidentes en el núcleo caudado y el putamen, aunque en zonas sin corea es frecuente observar lesiones vasculares. No se ha precisado el sitio de las lesiones en la corea de Sydenham y otros cuadros coreicos, más allá de una perturbación generalizada en el cuerpo estriado, que se manifiesta en algunos estudios de imagen. Es interesante saber que en casos de corea vinculados con metabolopatías agudas se advierten pequeños infartos en los núcleos basales o cambios metabólicos en el núcleo lenticular, como lo indican los estudios de imagen. Cabe sospechar, por su gran semejanza clínica, que la corea y el hemibalismo (véase más adelante) se vinculan con trastornos del mismo sistema de neuronas.

## Atetosis

Este término procede de una palabra griega que significa “no fijo” o “cambiante”. La enfermedad se caracteriza por la incapacidad de mantener en una sola posición los dedos de manos y pies, lengua o cualquier otra parte del cuerpo. La postura que se intenta mantener se interrumpe por movimientos relativamente lentos, sinuosos y sin propósito que muestran una tendencia a fluir uno dentro de otro. Como regla, los movimientos anormales más pronunciados son los de los dedos de la mano y las propias manos, cara, lengua y faringe, y no se respeta grupo muscular alguno. Como rasgos básicos de movimiento se puede reconocer una alternancia entre extensión-pronación y flexión-supinación del brazo y entre flexión y extensión de los dedos de la mano; el dedo pulgar flexionado y en aducción queda atrapado entre los dedos flexionados a medida que la mano se cierra. Otros movimientos característicos son eversión-inversión del pie, retracción y fruncimiento de los labios, torsión del cuello y el torso, y arrugamiento y relajación alternados de la frente o abrir y cerrar con fuerza los párpados. Al parecer, los movimientos son más lentos que en la corea, pero se observan todos los grados entre ambos; en algunos casos es imposible diferenciarlos, de allí el término *coreoatetosis*. Una descripción adecuada podría ser la de distonía con movimiento (véase más adelante). Los movimientos voluntarios aislados de la mano se ejecutan con mayor lentitud que la normal y los intentos para efectuarlos causan una contracción concurrente de músculos antagonistas y una contracción propagada (sobreflujo) de músculos que por lo general no se necesitan para el movimiento. El sobreflujo parece relacionado con la imposibilidad del núcleo estriado de suprimir la actividad de grupos musculares indeseados. Algunas formas de atetosis sólo ocurren durante la ejecución de movimientos

proyectados (atetosis de intención o acción).

La atetosis puede afectar las cuatro extremidades o puede ser unilateral, particularmente en niños que en algún momento sufrieron hemiplejía (atetosis poshemipléjica). Muchos pacientes de atetosis con lesiones encefálicas focales destructivas presentan grados variables de rigidez y déficit motor como resultado de la enfermedad coexistente de las vías corticoespinales, y ello podría explicar las características más lentas de la atetosis en comparación con la corea. En otros individuos con coreoatetosis generalizada, según ya fue comentado, puede haber hipotonía intermitente de las extremidades.

La combinación de atetosis y corea de las cuatro extremidades es un rasgo cardinal de la enfermedad de Huntington y de un estado conocido como atetosis doble, una forma de parálisis cerebral que se inicia en la niñez. La atetosis que aparece en los primeros años de la vida suele resultar de una afección congénita o posnatal, como la hipoxia, o en raras ocasiones encefalopatía bilirrubínica. Exámenes *postmortem* en algunos de los enfermos permitieron identificar un cambio patológico peculiar quizá de origen hipóxico, el *estado marmóreo* en el núcleo estriado ([cap. 37](#)), cuya causa probablemente sea la hiperbilirrubinemia; en las mismas regiones se observan pérdida de neuronas y de fibras mielínicas (*estado dismielínico*). En adultos, la atetosis puede presentarse como un trastorno episódico o persistente en la encefalopatía hepática, como una manifestación de intoxicación crónica con fenotiazinas o [haloperidol](#) y como un signo de ciertas enfermedades degenerativas, sobre todo corea de Huntington, pero también las enfermedades de Wilson, Leigh y otras variantes de enfermedades por mitocondrias; con menor frecuencia puede observarse atetosis con la enfermedad de Niemann-Pick (tipo C), enfermedad de Kufs, neuroacantocitosis y ataxia telangiectásica, todo lo cual se describe en los siguientes capítulos. También puede ocurrir como un efecto del exceso de L-dopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, en cuyo caso se debe, al parecer, a una disminución de la actividad del núcleo subtalámico y el segmento medial del globo pálido ([Mitchell et al.](#)). La atetosis, casi siempre en combinación con corea, puede presentarse raras veces en pacientes con sida y en quienes reciben anticonvulsivos. En ocasiones, después de lesiones vasculares del núcleo lenticular o el tálamo, pueden aparecer formas localizadas de atetosis ([Dooling y Adams](#)).

## Balismo

El término balismo alude a un modelo de movimiento indefinido e incontrolable en toda una extremidad, como si se tratara de arrojar algo al suelo. Ya se recalcó que está muy relacionado con corea y atetosis, lo que se advierte por la coexistencia frecuente de estas anomalías del movimiento y la tendencia del balismo a convertirse en una coreoatetosis menos incapacitante de las partes distales de la extremidad afectada. Los movimientos balísticos suelen ser unilaterales (hemibalismo) como resultado de una lesión aguda del núcleo subtalámico contralateral o de las estructuras circunvecinas inmediatas (infarto o hemorragia; en raras ocasiones una lesión desmielinizante o de otro tipo). Una forma transitoria y rara se vincula con hematoma subdural o lesión talámica o parietal. Los movimientos de arrojar un objeto al suelo pueden ser casi continuos o intermitentes, ocurren varias veces por minuto y su aparición es tan espectacular que no es infrecuente que un médico inexperto pueda tomarlos como de naturaleza histérica.

El balismo bilateral es muy raro y suele ser asimétrico; la causa común es un trastorno metabólico, en particular coma hiperosmolar no cetósico. Si lo anterior se combina con coreoatetosis, una causa rara sería un proceso paraneoplásico. Cuando el balismo persiste varias semanas antes de concluir, como ocurría con frecuencia antes que se dispusiera de un tratamiento eficaz, los movimientos forzados continuos pueden causar agotamiento, pérdida de peso e incluso la muerte. En la mayoría de los casos, la medicación con [haloperidol](#) o fenotiazina suprime los movimientos violentos. En casos extremos, han sido eficaces las lesiones producidas por estereotaxia o los electrodos estimuladores implantados en la porción ventrolateral del tálamo y la zona incierta ([Krauss y Mundinger](#)).

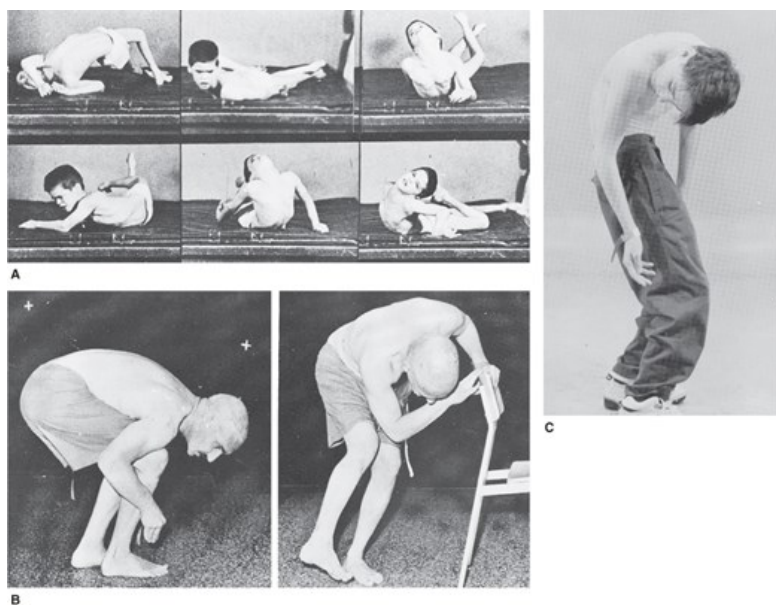
## Distonía

La *distonía* es un movimiento espasmódico antinatural de la postura que coloca la extremidad en una postura torcida. A menudo tiene un patrón, es repetitiva o temblorosa, y puede iniciarse o agravarse al intentar un movimiento. Hay una contracción por sobreflujo no deseada de los músculos adyacentes; un rasgo central es la contracción involuntaria de los músculos agonistas y antagonistas. La distonía puede asumir la forma de hiperextensión o hiperflexión de la mano; inversión del pie; flexión lateral o retroflexión de la cabeza; torsión de la columna con arqueamiento y giro del dorso; cierre potente de los párpados o un gesto fijo en la cara ([fig. 4-5](#)).

Figura 4-5.

A. Deformidades distónicas características de un niño con distonía muscular deformante. B. Caso esporádico de distonía axial grave que comenzó en

la vida adulta. C. Deformidad postural incapacitante en un joven con distonía. (Fotografías por cortesía del Dr. I.S. Cooper y del Dr. Joseph M. Waltz.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La distonía, como la atetosis, puede variar considerablemente en cuanto a su gravedad y mostrar fluctuaciones sorprendentes en cada uno de los pacientes. La distonía puede circunscribirse a músculos de la cara, el cuello o el tronco, o a los de una extremidad, y puede cesar con el organismo en reposo o durante el sueño. En casos graves, los movimientos grotescos y las posiciones distorsionadas del cuerpo son la consecuencia; algunas veces el esfuerzo para mover un brazo o hablar parece precipitar un espasmo en toda la musculatura. En sus primeras etapas puede interpretarse como un molesto amaneramiento o histeria y sólo más tarde (al persistir la anomalía postural, y ante la falta de las características psicológicas habituales de la histeria y el carácter emergente de la enfermedad) se establece el diagnóstico correcto.

#### Causas de distonía generalizada

Este trastorno surge en su forma más intensa como un trastorno hereditario poco común, que es la distonía muscular deformante, la cual depende de la mutación específica del gen DYT (véase [cuadro 4-5](#)). Oppenheim y Vogt en 1911, precisamente al estudiar dicha enfermedad, introdujeron el término distonía. También aparece como manifestación de otras enfermedades; cada una de ellas es característica de algún grupo de edad. Estas incluyen atetosis doble causada por daño hipóxico al encéfalo fetal o del recién nacido (una forma de parálisis cerebral), encefalopatía bilirrubínica, neurodegeneración relacionada con pantotenato cinasa (antes llamada enfermedad de Halleorden-Spatz), enfermedad de Huntington, enfermedad de Wilson, enfermedades por almacenamiento lisosómico, calcificación estriado-palidodentada (enfermedad de Fahr, a veces causada por hipoparatiroidismo), enfermedad tiroidea y exposición a fármacos neurolépticos, como se explica más adelante.

Cuadro 4-5

**ENFERMEDADES CARACTERIZADAS POR DISTONÍA****Distonías hereditarias**

Corea de Huntington

Distonía muscular deformante (formas recesiva y dominante autosómica)

Distonía juvenil: síndrome de Parkinson (que reacciona a la L-dopa)

Distonía con otros trastornos heredo-degenerativos (hipoacusia nerviosa, necrosis de cuerpo estriado con afectación de nervio óptico, amiotrofia parapléjica)

Distonía-parkinsonismo de inicio rápido

Distonías focales y espasmos ocupacionales, algunas de las cuales se acompañan de distonía hereditaria por torsión

Enfermedad de Parkinson (ocasional)

Parálisis supranuclear progresiva

**Distonía fármacoinducida**Por la intoxicación aguda y crónica con fenotiazinas, [haloperidol](#), [metoclopramida](#) y otros neurolépticos

Exceso de L-dopa en enfermedad de Parkinson

Antiepilépticos, ansiolíticos y otros fármacos

**Distonías sintomáticas (secundarias)**

Enfermedad de Wilson

Atetosis doble (parálisis cerebral) causada por hipoxia cerebral

Encefalopatía bilirrubínica

Degeneración hepatocerebral adquirida

Infección por VIH y lesiones encefálicas focales relacionadas

Enfermedades de depósito lisosómico

Esclerosis múltiple con lesión medular

Calcificación estriatopalidodentada paraneoplásica (enfermedad de Fahr)

Necrosis tóxica de núcleos lentiformes (p. ej., metanol) como manifestación tardía

Distonía con distrofia simpática refleja

**Distonías focales idiopáticas**

Tortícolis espasmódica

Blefaroespasma

Espasmo hemifacial

Distonía bucomandibular

Disfonía espasmódica

Calambre de los escribanos y otras lesiones laborales

Un subgrupo peculiar de sujetos con una distonía idiopática (enfermedad de [Segawa](#), descrita por [Nygaard et al.](#), y señalada en el [cap. 38](#)) ha mejorado con dosis muy pequeñas de L-dopa. La enfermedad es de índole familiar, pero dominante autosómica y la distonía-atetosis puede combinarse con elementos del parkinsonismo. La fluctuación diurna notable de los síntomas es característica; el trastorno del movimiento se agrava a medida que el día se acaba y mejora con el sueño. Otra distonía hereditaria rara, denominado parkinsonismo con distonía de inicio rápido, que se inicia en la adolescencia o la edad adulta temprana, es interesante debido a su rápida evolución, algunas veces en 1 h, aunque más a menudo en algunos días, de espasmos distónicos graves, disartria, disfagia e inestabilidad postural con bradicinesia, ([Dobyns et al.](#)). La distonía es un componente de varios trastornos degenerativos multisistémicos, que puede incluir diversas características como neuropatía óptica y necrosis del cuerpo estriado.

Una causa frecuente de reacciones distónicas generalizadas agudas (observadas con más frecuencia en el pasado) es la exposición a los fármacos neurolépticos (fenotiazinas, butirofenonas o [metoclopramida](#)) e incluso a los fármacos más modernos, como la [olanzapina](#), cuya ventaja es que causa estos efectos secundarios con menor frecuencia que otros. Un ejemplo característico, casi diagnóstico de las distonías fármacoinducidas, incluye la llamada retrocolis (extensión forzada del cuello), arqueamiento del dorso, rotación interna de los brazos y extensión de codos y muñecas, cuadro que

en conjunto remedia al de opistótonos. Estas reacciones mejoran en alguna medida con [difenhidramina](#) o benztropina. Entre la larga lista de otros fármacos que a veces inducen distonía están L-dopa, antagonistas de los conductos del calcio y diversos anticonvulsivos y ansiolíticos; las causas de tal situación se incluyen en el [cuadro 4-5](#). Las reacciones distónicas agudas a fármacos son idiosincrásicas y probablemente en la actualidad sea tan común como las discinesias tardías que aparecen a veces después del empleo duradero o de la interrupción de un fármaco.

En las publicaciones se han informado numerosos casos de lesión de las extremidades y distrofia simpática refleja subsiguiente ([cap. 10](#)) que puede acompañarse de diversos trastornos del movimiento, en particular distonía. Se desconoce la naturaleza y el mecanismo de esta relación. Por último, en sujetos con esclerosis múltiple a veces se observa un espasmo peculiar e impresionante de una extremidad o de todo el cuerpo. Los movimientos incluyen rasgos de distonía y pueden ser desencadenados por hiperventilación, pero quizá en sentido estricto no sean distónicos. Muy probablemente aparecen en sujetos con grandes lesiones desmielinizantes de la médula cervical.

En la práctica clínica las formas de distonía más frecuentes son la restringida o la fragmentaria. De manera característica, los espasmos abarcan sólo el orbicular de los párpados y músculos de la cara o de la masticación (distonía con blefaroespasma-bucomandibular), lengua, músculos del cuello (tortícolis espasmódica), mano (calambre de los escribanos), o pies. También puede haber temblor, o el temblor puede ser la única manifestación de una distonía temprana. Estos trastornos se describen en detalle en el [capítulo 38](#).

La *hemidistonía* constituye una forma poco usual de discinesias adquiridas que, en la experiencia del autor, rara vez es pura. [Chuang et al.](#), en un análisis de 33 casos propios y 157 publicados, observaron que más a menudo provenía de enfermedad cerebrovascular, más bien en el putamen del lado contrario. Algunos de los casos se debieron a problemas postraumático y perinatal y en una proporción grande no se identificaron lesiones en estudios de imágenes. En la primera categoría se observó el transcurso de varios años entre la fecha de la lesión y el comienzo de los movimientos distónicos; los autores también comentaron la resistencia del síndrome a fármacos.

## Tratamiento

En las distonías focales, el tratamiento más eficaz ha resultado ser la inyección periódica de toxina botulínica en los músculos afectados, como se revisó antes y se resalta en este capítulo. Las reacciones farmacológicas distónicas agudas se tratan como se mencionó antes. Se han utilizado fármacos de muy diversa índole para combatir la distonía generalizada idiopática crónica, con ineficacia notable. Sin embargo, [Fahn](#) ha señalado efectos beneficiosos (más en niños que en adultos), con los anticolinérgicos [trihexifenidilo](#), benztropina y etopropazina en dosis masivas, que se logran con el incremento gradual de las dosis).

Las discinesias tardías fármaco-inducidas necesitan tratamiento especial, como se describe en los siguientes capítulos. La [tetrabenazina](#), un fármaco que agota las monoaminas y que posee actividad central, es eficaz. En primer lugar, debe interrumpirse el fármaco causal en pacientes que aún continúan recibiéndolo, pero esto a menudo ocasiona empeoramiento de los movimientos. En ocasiones es necesario en tales casos reiniciar el fármaco causal o administrar dosis elevadas de anticolinérgicos, pero esto sólo es parcialmente eficaz y requiere que el paciente tolere los otros efectos secundarios de la farmacoterapia, como la sedación y el parkinsonismo. El problema se ha vuelto menos frecuente con la introducción de antipsicóticos de clases más nuevas.

La cirugía estereotáctica del globo pálido y de la zona ventrolateral del tálamo, introducida por [Cooper](#) a mediados del siglo pasado, ha generado resultados positivos, en general, aunque impredecibles. Recientemente, se ha renovado el interés por una variante de tal tratamiento, que es la estimulación cerebral profunda. [Vidailhet et al.](#), en un estudio comparativo, demostraron la eficacia de tal técnica, al estimular en ambos lados la porción posteroventral del globo pálido. En la mitad de casi todas las puntuaciones de movimientos distónicos, en un lapso de un año, los pacientes mostraron mejoría de 50% (en promedio). Con frecuencia cada vez mayor, ése es el método que se practica en casos de distonía generalizada grave.

## Coreoatetosis paroxística y distonía

Bajo los nombres de discinesia cinetógena paroxística, coreoatetosis familiar paroxística y distonía periódica, entre otros, se ha descrito una enfermedad poco común, esporádica o familiar, que se distingue por crisis paroxísticas de movimientos coreoatetóticos o espasmos distónicos de las extremidades y el tronco. Afecta a niños y adultos jóvenes.

Son tres las formas principales de la coreoatetosis paroxística familiar. Se ha implicado a varios genes y mutaciones, algunos involucran conductos iónicos. La primera, que posee un mecanismo de herencia dominante autosómico (con menor frecuencia recesivo) tiene tendencia a atacar varones y comenzar en la adolescencia o periodos anteriores y disminuye a lo largo de la vida. Se caracteriza por numerosas crisis cortas (duran minutos) de

coreoatetosis provocada por el reflejo de despertamiento, movimientos súbitos o hiperventilación, razón por la cual se le ha llamado coreoatetosis cinesigénica paroxística. En el día puede haber docenas de crisis o ser ocasionales. El trastorno reacciona adecuadamente a los antiepilépticos, en particular el difenilhidantoinato o la [carbamazepina](#). Las mutaciones de PRRT2, una proteína transmembrana rica en prolina, se ha identificado como la causa en algunas familias y vincula la enfermedad con diversas convulsiones infantiles como los resumieron [Gardiner et al.](#)

En el segundo tipo, como el descrito originalmente por [Mount y Reback](#) y más adelante por [Lance](#) y por [Plant et al.](#), las crisis incluyen espasmos distónicos persistentes (que duran 5 min a 4 h) y que según se ha señalado, son desencadenados por la ingestión de alcohol o café, o por fatiga, pero no por algún movimiento en sí. Las crisis pueden presentarse de forma predominante en uno o ambos lados. Las crisis pueden aparecer con una diferencia de varios días o incluso de años. Se ha notificado una reacción favorable a benzodiazepinas ([clonazepam](#)), incluso cuando el fármaco se administra en días alternos ([Kurlan y Shoulson](#)). Esta forma de enfermedad hereditaria se transmite como rasgo autosómico dominante; unas cuantas familias desarrollan diplopía y espasticidad en tanto que otras muestran una tendencia a las convulsiones infantiles. Existen diversas variaciones de la enfermedad no cinesigénica, cada una con diferentes mutaciones génicas implicadas.

Un tercer tipo, que se pensó constituía una variante del tipo de [Mount-Reback](#) mencionado antes, es desencadenado por el ejercicio prolongado. Además de la respuesta a las benzodiazepinas, tiene como característica peculiar que mejora con la [acetazolamida](#).

Más comunes que estas discinesias familiares son los casos esporádicos y los secundarios a lesiones focales del encéfalo, como el accidente cerebrovascular, traumatismos, encefalitis, anoxia perinatal, esclerosis múltiple, encefalitis por VIH o como consecuencia de linfoma o toxoplasmosis asociadas y también por trastornos metabólicos generalizados como hipoparatiroidismo, tirotoxicosis y en particular estado hiperosmolar no cetósico. [Demirkirian y Jankovic](#) clasificaron las discinesias paroxísticas adquiridas con base en la duración de cada crisis y el trastorno o actividad que desencadenó los movimientos anormales (cinesigénicos, no cinesigénicos, ejercicio o hipnagógico). Al igual que los casos de índole familiar, los movimientos inducidos y cinesigénicamente adquiridos suelen mejorar con los anticonvulsivos y aún mejor, con el clonazepam.

Según la experiencia de los autores, los casos más graves se relacionan con la esclerosis múltiple (“espasmos tetanoides”) y por lesión encefálica secundaria a VIH. La respuesta de estos individuos a los fármacos fue relativamente escasa. Además, debe recordarse que en personas con parkinsonismo posencefálico pueden ocurrir crisis oculógiras y otros espasmos no epilépticos de manera episódica; estos fenómenos se observan ahora con la intoxicación aguda y crónica de fenotiazinas y con la enfermedad de Niemann-Pick (tipo C).

## TEMBLOR

El temblor puede definirse como un movimiento oscilatorio rítmico más o menos involuntario producido por contracciones sincrónicas alternas o irregulares de músculos con inervación recíproca. Su calidad rítmica distingue el temblor de otros movimientos involuntarios y su naturaleza oscilatoria lo distingue del mioclonos y asterixis. Las múltiples variedades del temblor pueden considerarse en términos de su frecuencia, amplitud, localización y activación posicional, así como la intensificación o atenuación del temblor con ciertos fármacos. En algunos procesos, como la enfermedad de Parkinson, puede haber más de un tipo de temblor y éste puede ser un componente de otros trastornos del movimiento, como la distonía y la ataxia cerebelosa. Las características de los temblores principales observados en la práctica se resumen en el [cuadro 4-6](#).



Cuadro 4-6

TIPOS PRINCIPALES DE TEMBLOR

TIPO DE TEMBLOR	FRECUENCIA, EN HZ	LOCALIZACIONES PREDOMINANTES	AGENTES INTENSIFICADORES	AGENTES ATENUANTES
Fisiológico (incrementado)	8-13	Manos	Adrenalina, adrenérgicos beta	Alcohol, antagonistas adrenérgicos beta
Parkinsoniano (en reposo)	3-5	Manos y antebrazos, dedos, pies, labios, lengua	Estrés emocional	L-dopa, anticolinérgicos
Cerebeloso (de intención, atáxico, "rúbrico")	2-4	Extremidades, tronco, cabeza	Estrés emocional	—
Postural o de acción	5-8	Manos	Ansiedad, miedo, adrenérgicos beta, abstinencia de alcohol, xantinas, litio, ejercicio, fatiga	Antagonistas adrenérgicos beta en algunos casos
Esencial (familiar, senil)	4-8	Manos, cabeza, cuerdas vocales	Igual que arriba	Alcohol, propranolol, primidona
Batir alterno	3.5-6	Manos, cabeza	Igual que arriba	Clonazepam, alcohol, antagonistas adrenérgicos beta
Ortostático	14-16, irregular	Piernas	Bipedestación quieta	Reposo, caminata, clonazepam, valproato
Temblor de neuropatía	4-7	Manos	—	—
Temblor palatino	1-2 (60-100/min)	Paladar, en ocasiones músculos faciales, faríngeos y proximales de las extremidades	—	Clonazepam, valproato
Distónico	Irregular	Concordancia con distonía focal	—	Toxina botulínica local, gestas

El sistema motor muestra como elemento propio un temblor normal o fisiológico. El movimiento es tan fino que apenas se nota a simple vista y sólo si los dedos se extienden con firmeza; a menudo se le descubre si se pide al paciente que dirija un señalador láser a un objetivo distante. Se manifiesta en todos los grupos musculares en contracción, persiste en las horas de vigilia e incluso se observa en algunas fases del sueño. Su frecuencia varía entre 8 y 13 Hz, la frecuencia dominante es de 10 Hz en el adulto y un poco menor en el niño y el adulto mayor. Se proponen diversas hipótesis para explicar el temblor fisiológico; la tradicional consiste en que refleja la vibración pasiva de los tejidos corporales secundaria a la actividad mecánica de origen cardíaco, pero esto no lo explica por completo. Como señaló Marsden, es probable que varios factores adicionales (como estimulación del huso muscular, tasas de disparo agrupadas no fusionadas de las motoneuronas y frecuencias resonantes naturales e inercia de los músculos y otras estructuras) tengan mayor importancia. Algunos investigadores consideran ciertos temblores anormales como variantes o exageraciones del temblor fisiológico, por ejemplo, las variedades metabólicas del temblor postural o de acción y por lo menos un tipo de temblor familiar; es decir, se trata de

“temblor fisiológico incrementado”, como se describirá más adelante.

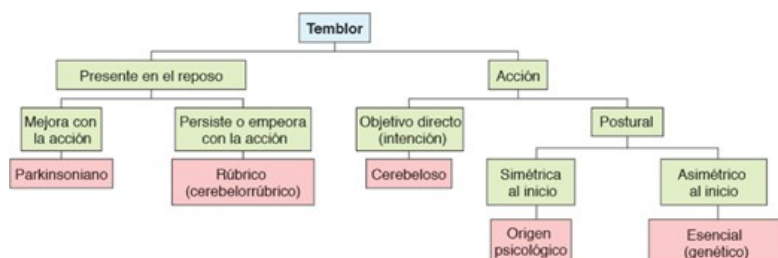
En pacientes con temblor patológico casi de cualquier tipo, Narabayashi registró descargas súbitas rítmicas de actividad celular unitaria en el núcleo intermedio ventral del tálamo (así como en los núcleos pálido medial y el subtalámico) sincrónicos con el latido del temblor. Las neuronas que emiten las descargas sincrónicas están dispuestas de forma somatotópica y responden a impulsos cinestésicos de los músculos y las articulaciones implicados en el temblor, aunque eso no significa que haya una relación causal entre esta actividad y el temblor. Una lesión estereotáxica en esta región del tálamo suprime el temblor. La efectividad de una lesión talámica puede ser resultado de la interrupción de las proyecciones palidotálámicas y dentatotálámicas o, más probablemente, de las proyecciones del tálamo ventrolateral a la corteza premotora, ya que al final, los impulsos causantes del temblor se transmiten por el haz corticoespinal. Parte de lo que se sabe sobre la fisiología de temblores específicos se presenta en los siguientes párrafos.

## Temblores de acción

Los temblores de acción se observan durante el uso de la parte del cuerpo afectada, a diferencia del temblor aparente en una posición de reposo. Pueden dividirse en dos categorías: temblor de acción dirigida a un objetivo de tipo atáxico, relacionado con trastornos cerebelosos (descritos en el cap. 5), y temblores posturales, que son una variedad fisiológica intensificada o se trata de temblor esencial (fig. 4-6). El temblor postural ocurre con las extremidades y el tronco mantenidos de manera activa en ciertas posiciones (como mantener extendidos los brazos) y puede persistir durante el movimiento activo. En particular, el temblor no existe cuando las extremidades se relajan, pero hay indicios de él cuando los músculos se activan. El temblor se acentúa conforme aumenta la precisión que se demanda del movimiento, pero no se aproxima al grado de aumento observado en el temblor de intención cerebeloso. La mayoría de los casos de temblor de acción se caracteriza por brotes relativamente rítmicos de descargas de motoneuronas agrupadas que no son sincrónicas en los grupos musculares opositores, como se muestra en la figura 4-7. Las ligeras desigualdades en la fuerza y el momento de la contracción de los grupos musculares opositores explican el temblor. En cambio, el temblor de reposo (parkinsoniano) se caracteriza por actividad alternante en los músculos agonistas y antagonistas.

Figura 4-6.

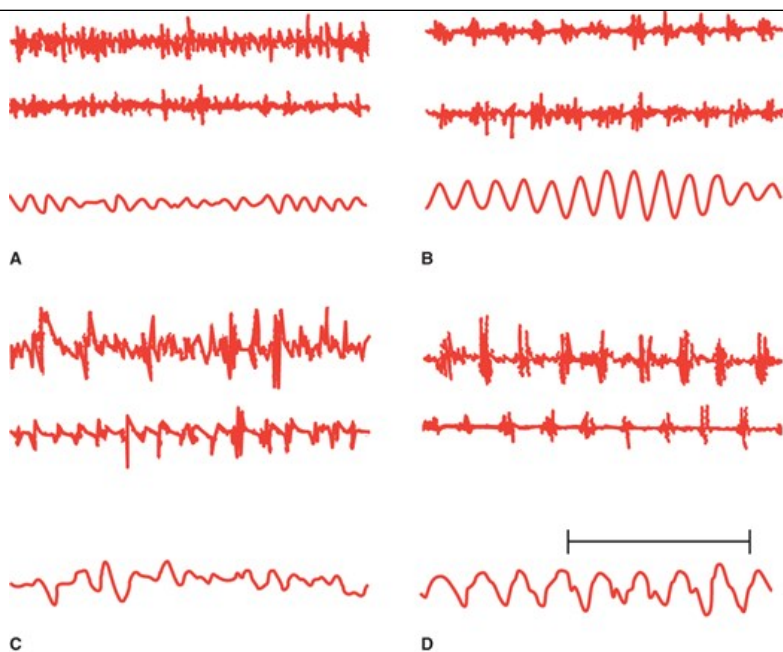
Diagrama ramificado del temblor.



Fuente: A.J.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor: Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Figura 4-7.

Tipos de temblor. En cada caso, el trazo inferior es un registro acelerométrico de la mano estirada; los dos trazos superiores corresponden a electromiografías de superficie de los grupos musculares extensores (arriba) y flexores (en medio) de la muñeca. A. Temblor fisiológico; no hay evidencias de sincronización de la actividad electromiográfica (EMG). B. Temblor familiar esencial; los movimientos son muy regulares y las descargas EMG ocurren de manera simultánea en grupos musculares antagonistas. C. Temblor neuropático; los movimientos son irregulares y el tiempo de las descargas EMG entre los dos grupos es variable. D. Temblor parkinsoniano (“en reposo”); las descargas EMG alternan entre grupos musculares antagonistas. La calibración es de 1 segundo. (Cortesía del Dr. Robert R. Young.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

### Temblor fisiológico intensificado

El tipo de temblor de acción que parece sólo una exageración del temblor fisiológico descrito antes, puede inducirse en la mayoría de las personas sanas. Posee la misma frecuencia rápida que el fisiológico (unos 10 Hz; [fig. 4-7](#)), pero amplitud mayor. Este temblor, que aparece con mayor facilidad al conservar los brazos en extensión lateral con los dedos separados, surge de manera característica en contextos de miedo y ansiedad intensos (estados hiperadrenérgicos), algunas perturbaciones metabólicas (hipertiroidismo, hipercortisolismo, hipoglucemia), feocromocitoma, ejercicio físico intenso, abstinencia de alcohol y otros sedantes; los efectos tóxicos de algunos fármacos como [litio](#), ácido nicotínico, xantinas (café, té, [aminofilina](#)), cocaína, [metilfenidato](#), otros fármacos estimulantes y corticoesteroides. [Young et al.](#), han señalado que la intensificación del temblor fisiológico que aparece en estados metabólicos y tóxicos no proviene del sistema nervioso central, sino que es consecuencia de la estimulación de los receptores musculares adrenérgicos beta, por los mayores niveles de catecolaminas circulantes.

Un tipo especial de temblor de acción, muy relacionado con el temblor fisiológico intensificado, es la manifestación más prominente de las etapas iniciales de la abstinencia alcohólica o abstinencia de otros fármacos sedantes (benzodiazepinas, barbitúricos) después de un periodo sostenido de uso, que produce casi el mismo efecto. [LeFebvre-D'Amour et al.](#), describieron dos temblores con frecuencia un poco distinta, uno de los cuales es indistinguible del temblor esencial. Cualquiera de estos tipos de temblor puede ocurrir después de un periodo breve de intoxicación ("sacudidas matutinas"). Algunos sujetos alcohólicos, al recuperarse del estado de abstinencia, manifiestan un temblor persistente del tipo familiar esencial, descrito más adelante. Los mecanismos implicados en los síntomas de abstinencia alcohólica se describen en el capítulo sobre Trastornos del sistema nervioso causados por alcohol, fármacos, toxinas y sustancias químicas.

Los temblores de acción se observan en varias situaciones clínicas más. Numerosos fármacos pueden causar temblor, ya sea como efecto directo o idiosincrático. En ocasiones es difícil establecer si el fármaco tan sólo exagera un temblor preexistente, pero lo más frecuente es que el temblor sólo sea evidente con el fármaco y desaparezca cuando éste se suspende. Los principales ejemplos son los antiepilépticos, en particular el valproato; broncodilatadores y adrenérgicos como la [aminofilina](#), cocaína, tiroxina; fármacos gastrointestinales como la [metoclopramida](#) y [cimetidina](#); medicamentos psiquiátricos, en especial el [litio](#), aunque también la [amitriptilina](#); los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y [haloperidol](#); y los inmunosupresores como [tamoxifeno](#), [tacrolimus](#), [ciclosporina](#) e interferón alfa. Puede obtenerse una descripción más completa de los temblores inducidos por fármacos en la revisión de [Morgan y Sethi](#). El temblor grueso que a veces se combina con mioclonos acompaña a varios tipos de meningoencefalitis (p. ej., anteriormente era muy frecuente con la paresia general sifilítica) y algunas intoxicaciones, como la de bromuro de metilo y [bismuto](#).

### Temblor esencial (familiar)

Este tipo de temblor, que es el más común, muestra una frecuencia menor (4 a 8 Hz) que el temblor fisiológico y no se acompaña de otros cambios neurológicos, razón por la cual se le llama “esencial”. Por lo general está en el extremo inferior de este intervalo de frecuencia y tiene amplitud variable. Aparte de su frecuencia, el rasgo identificador es su aparición o intensificación con los intentos para mantener una postura estática de la extremidad o para ejecutar una trayectoria de movimiento suave. Como la mayoría de los temblores, el temblor esencial se agrava con la emoción, ejercicio y fatiga. Un tipo infrecuente de temblor esencial es más rápido que el temblor esencial usual y tiene la misma frecuencia (6 a 8 Hz) que el temblor fisiológico intensificado. La intensidad del temblor esencial puede aumentar hasta el punto en que la escritura del paciente se vuelve ilegible y no puede llevar una cuchara o un vaso a la boca sin derramar su contenido. Al final, todas las tareas que requieren destreza manual se vuelven difíciles o imposibles. La fisiopatología de este temblor y su tratamiento se describen más adelante.

El temblor esencial típico suele presentarse en varios miembros de una familia, por esta razón se le llama familiar o hereditario. Se hereda por medio de un rasgo dominante autosómico que tiene virtualmente una penetrancia completa. Es imposible diferenciar los temblores idiopático y familiar con base en sus propiedades fisiológicas y farmacológicas, razón por la cual quizá no deban considerarse entidades separadas. Este trastorno se llama “temblor esencial benigno”, pero no lo es en muchos pacientes en quienes se agrava con la edad e interfiere mucho con sus actividades cotidianas.

El temblor esencial con frecuencia se presenta en la segunda década, pero puede comenzar en la niñez y desde entonces persistir. Un segundo pico del incremento de la incidencia ocurre en los adultos de más de 35 años. Es un trastorno hasta cierto punto común, con una prevalencia calculada de 415 por 100 000 personas de más de 40 años (Haerer et al.). Dicha frecuencia disminuye un poco con la edad, en tanto que aumenta su amplitud, como describe Elble. El temblor casi siempre comienza en las manos y se dice que es simétrico; sin embargo, en cerca del 15% de los pacientes aparece primero en la mano dominante; un concepto reciente postula que es asimétrico con mayor frecuencia de la que se indicaba en las descripciones anteriores. Por supuesto, también es posible que el paciente no considere problemático un temblor bilateral ligero hasta que afecta actividades dependientes de la mano dominante. Sin embargo, un temblor grave aislado en el brazo o la pierna sugiere otro padecimiento (enfermedad de Parkinson o distonía focal, como se describe adelante).

Es posible que el temblor se limite a las extremidades superiores o que se agregue un movimiento de la cabeza de lado a lado o de adelante hacia atrás; el temblor en el mentón puede añadirse u ocurrir de forma independiente. En ciertos casos de temblor esencial, están involucrados el maxilar inferior, los labios, la lengua y la laringe, esta última con un gorjeo grave de la voz (temblor vocal). Muy pocas veces, el temblor de la cabeza o de la voz antecede al de las manos. El temblor de la cabeza también es de naturaleza postural y desaparece cuando ésta recibe apoyo. A diferencia de la mayoría de los temblores por enfermedad de Parkinson, se ha observado también que los temblores de extremidades y cabeza tienden a disminuir de intensidad cuando el paciente camina. En algunos de los enfermos cuyo temblor estuvo localizado en la cabeza durante 10 años o más, fue poca la evolución para abarcar los brazos (si es que la hubo) y se puede decir que no hubo empeoramiento de la amplitud del movimiento.

Casi nunca afecta las extremidades inferiores o la afectación es mínima. En la extensa serie de casos de temblor familiar de Bain et al., no se encontró temblor solitario de la mandíbula o la cabeza, pero como se indicó, los autores han observado temblor aislado de la cabeza. Muchos individuos con este último tipo de temblor identifican los efectos intensificadores de la ansiedad y los efectos aplacadores del alcohol. En algunos de los pacientes de los autores se advierte intensificación extraordinaria del temblor cuando el sujeto recupera la consciencia después de la anestesia.

Los estudios electromiográficos indican que el temblor es generado por andanadas más o menos rítmicas y casi simultáneas de actividad en pares de músculos agonistas y antagonistas (fig. 4-7B). Menos a menudo, en particular en temblores ubicados en límites de baja frecuencia, hay una alternancia de actividad entre los músculos agonistas y antagonistas (“temblor alterno”) como un signo que es más característico de la enfermedad de Parkinson, con el cual se asemeja superficialmente (véase más adelante). El temblor de los dos tipos mencionados puede ser incapacitante, pero el menos común, más lento, de sacudidas alternas tiende a ser de amplitud más elevada, es más incapacitante y suele ser más resistente al tratamiento.

### Fisiopatología

Hasta la fecha, se han explorado después de muertos sólo algunos cuantos enfermos con temblor esencial; en dicho estudio no se ha identificado alguna lesión a la cual pudiera atribuirse el temblor indiscutiblemente (Herskovits y Blackwood; Cerosimo y Koller). Louis et al., estudiaron el caso singular de una mujer de 90 años, que tuvo una pérdida de neuronas más extensa de la corteza cerebelosa y del núcleo dentado (oliva cerebelosa), y cambios reactivos que no se habían identificado antes.

Aún no se responde la pregunta sobre la existencia y localización de un generador del temblor esencial, en oposición a un desbalance en un sistema de retroalimentación cíclica. Como indicó McAuley, los datos de algunos estudios demostrativos de alguna actividad rítmica en la corteza que

corresponde a la actividad del temblor sugieren más un origen común en otro sitio que la intervención primaria de la corteza. Con base en registros electrofisiológicos en pacientes, dos puntos de origen posibles de la actividad oscilatoria son los circuitos oligocerebelosos y el tálamo. No se dilucida si una estructura particular posee una ritmicidad intrínseca o, como se piensa en la actualidad, la enfermedad libera el temblor como expresión de oscilaciones recíprocas en circuitos de los sistemas núcleo dentado-tronco del encéfalo-cerebelo o tálamo-techo. Los estudios de [Colebatch et al.](#), realizados con el torrente sanguíneo en sujetos con temblor esencial, corroboran que el cerebelo muestra activación rítmica selectiva; sobre tal base, plantean que surge una liberación de un mecanismo oscilatorio en la vía olivocerebelosa. [Dubinsky y Hallett](#) demostraron que las olivas inferiores se tornan hipermetabólicas cuando se activa el temblor esencial, afirmación que [Wills et al.](#), cuestionan, quienes registraron un mayor flujo sanguíneo en el cerebelo y núcleos rojos, pero no en la oliva. Tanto [Elble](#) como [Hallett](#) revisaron los mecanismos propuestos.

Aunque este trastorno es familiar, casi siempre autosómico dominante, aún no se identifica un sitio genético individual; se han propuesto de forma tentativa varios posibles polimorfismos.

### Tratamiento

Un hecho curioso acerca de los temblores esenciales del tipo no alterno es que pueden suprimirse con unas cuantas copas de alcohol en más de 75% de los pacientes; pero el temblor vuelve una vez que los efectos del alcohol se disipan e incluso puede ser peor durante cierto tiempo. De interés terapéutico, este tipo de temblor a menudo se inhibe mediante la administración oral durante un periodo largo de [propranolol](#), un antagonista adrenérgico beta (entre 80 y 200 mg/día en dosis divididas o como una preparación de liberación prolongada). A menudo se requieren varios días o semanas para que el efecto sea evidente. El beneficio es variable y suele ser incompleto; muchos estudios indican que 50 a 70% de los pacientes obtienen alivio sintomático moderado, pero se quejan de efectos adversos como fatiga, disfunción eréctil y broncoespasmo (véase [Young et al.](#)). Varios bloqueadores beta, pero no todos, son igualmente eficaces: el [metoprolol](#) y el [nadolol](#), que se toleran mejor que el [propranolol](#), son los más estudiados, pero han generado resultados menos sólidos que los obtenidos con [propranolol](#). Las ventajas relativas de diferentes fármacos de esta categoría se exponen en artículos realizados por [Louis](#) y por [Koller et al.](#)

El mecanismo y sitio de acción de los bloqueadores beta no se conocen con certeza. El bloqueo del receptor adrenérgico beta-2 ( $\beta_2$ ) es el que más se ajusta a la reducción del temblor. [Young et al.](#), demostraron que ni el [propranolol](#) ni el [etanol](#), cuando se inyectan por vía intraarterial en una extremidad, disminuyen la amplitud del temblor esencial. Estos datos y el retraso en la acción de los medicamentos sugieren que su efecto terapéutico se debe menos al bloqueo de los receptores adrenérgicos beta periféricos que a su acción en estructuras del sistema nervioso central. Esto contrasta con el efecto mediado por el receptor muscular de los compuestos adrenérgicos en el temblor fisiológico mencionado antes. Es posible que esta ambigüedad en la acción de los bloqueadores beta sea resultado de su efecto en el temblor fisiológico superpuesto al temblor esencial.

La [primidona](#), un barbitúrico, también ha sido eficaz para controlar el temblor esencial y es posible probarla en individuos que no mejoran con bloqueadores beta o no los toleran. Entre los efectos adversos se encuentran somnolencia, náusea y ataxia leve. El tratamiento debe iniciar con 25 mg dos o tres veces por día y aumentar poco a poco para reducir dichos efectos. Se han usado [gabapentina](#), [topiramato](#) (véase [Connor](#)), [mirtazapina](#) y diversas benzodiazepinas, además de un gran número de otros fármacos con éxito variable, pero por ahora quizá deban considerarse tratamientos de segunda línea; [Louis](#) revisa estas alternativas. La [amantadina](#) ejerce un efecto menor en el temblor y puede utilizarse como producto complementario.

Es más difícil suprimir el temblor esencial, alterno, lento, de amplitud elevada y predominio cinético, pero se ha informado que responde bien al [clonazepam](#) ([Biary y Koller](#)); sin embargo, en la experiencia de los autores tal estrategia no ha sido satisfactoria. El alcohol y la [primidona](#) han sido menos eficaces de lo que lo son en el temblor esencial típico. De hecho, el temblor a menudo ha sido resistente a la mayor parte de los intentos de suprimirlo, por lo que hoy se utilizan procedimientos quirúrgicos (véase más adelante).

Las inyecciones de toxina botulínica en una porción de la extremidad pueden aplacar la intensidad del temblor esencial de manera local, pero muchas veces el paciente no acepta como reacción acompañante la debilidad de los músculos del brazo y la mano. El mismo fármaco inyectado en las cuerdas vocales suprime el temblor de la voz, como lo describieron [Adler et al.](#), y otros autores más en una serie de casos, pero hay que tener gran cautela para no paralizarlas. Dosis de incluso una unidad de la toxina inyectada en cada cuerda puede resultar eficaz, con un lapso de latencia de varios días. El uso repetitivo de dicho producto por tiempo prolongado no se ha estudiado adecuadamente para combatir el temblor de extremidades de tipo esencial o de la voz.

En los casos resistentes de temblor esencial de variedad rápida o lenta, las lesiones ablativas o la estimulación con electrodos implantados en el núcleo ventral medial del tálamo o en el segmento interno del globo pálido (del mismo tipo usado para tratar la enfermedad de Parkinson) produce

una respuesta que dura muchos años; en el estudio reducido publicado por [Sydow et al.](#), pueden encontrarse los detalles.

## Temblor de la polineuropatía

[Adams et al.](#), describieron un temblor incapacitante de acción en personas con polineuropatías desmielinizantes y paraproteinémicas crónicas. Constituye el signo más notable de la polineuropatía causada por anticuerpos del tipo inmunoglobulina M (IgM) contra la glucoproteína asociada a la mielina (MAG, *myelin-associated glycoprotein*). Los movimientos simulan un temblor esencial grueso o atáxico, y de forma típica empeora si se le solicita a la persona que sostenga el dedo cerca de un objetivo. El perfil electromiográfico es más irregular que el del temblor esencial familiar ([fig. 4–7C](#)). [Pedersen et al.](#), detectaron que varía su amplitud notablemente, con oscilación considerable de un lado a otro, lo que es inducido por la actividad de músculos que se contraen de manera asociada; observaron poca supresión del temblor con la imposición de cargas a la extremidad, dato diferente a lo que ocurre con muchos otros temblores orgánicos. Se ha planteado la hipótesis de que proviene de una perturbación de las aferentes de husos musculares.

Algunos casos de neuropatía o ganglionopatía inflamatoria aguda o crónica pueden manifestarse con un temblor atáxico similar y notorio, además de temblor de acción más rápido. Un tipo especial del síndrome de Guillain-Barré (variante de [Fisher](#)) se caracteriza por un temblor que es prácticamente idéntico al de la ataxia, pero que probablemente tenga origen periférico. Asimismo, la atrofia muscular peronea (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth), trastorno hereditario, puede acompañarse de un temblor de tipo esencial, pero al parecer se trata de una coincidencia de ambos, más que de una relación directa; tal combinación de síntomas fue la razón por la cual Roussy y Levy lo consideraron, de forma inexacta, una enfermedad por sí sola. En el [cap. 43](#) se describen estas polineuropatías.

## Temblor parkinsoniano (de reposo)

Este es un temblor de tipo burdo, rítmico, con una frecuencia de 3 a 5 Hz; se caracteriza por descargas de actividad que alternan entre los grupos musculares opositores. El temblor se localiza con más frecuencia en una o ambas manos y antebrazos, y menos a menudo en los pies, el maxilar inferior, los labios o la lengua ([fig. 4–7D](#)). Ocurre cuando la extremidad está en una actitud de reposo y se suprime o disminuye por el movimiento voluntario, al menos de manera momentánea, sólo para reafirmarse una vez que la extremidad asume una nueva posición. Aunque se llama temblor de “reposo”, el mantenimiento del brazo en una actitud de reposo requiere determinado grado de contracción muscular, aunque ligera. El temblor por lo general desaparece si la mano temblorosa está del todo relajada, como ocurre cuando el brazo se apoya por completo en el codo y el codo; sin embargo, el paciente rara vez alcanza esta posición; en lugar de esto, por lo común, el paciente mantiene un estado de contracción tónica ligera del tronco y los músculos proximales de las extremidades.

El temblor parkinsoniano es “alternante” porque asume la forma de flexión-extensión o abducción-aducción de los dedos de la mano; un cuadro inicial frecuente es la pronación-supinación de la mano y del antebrazo. La flexión-extensión de los dedos en combinación con la aducción-abducción del pulgar produce el temblor clásico de “rodar píldoras” de la enfermedad de Parkinson. Este temblor continúa y puede agravarse mientras el paciente camina, a diferencia del temblor esencial; claro está que puede tornarse primero aparente para el paciente al caminar. Cuando las piernas resultan afectadas, el temblor toma la forma de un movimiento de flexión-extensión del pie, algunas veces la rodilla. En la mandíbula y los labios se aprecia como un movimiento hacia arriba y hacia abajo y de fruncimiento, respectivamente. Los párpados, si se encuentran entrecerrados, tienden a agitarse de forma rítmica (blefaroclonos) y la lengua, cuando se protruye, puede moverse hacia adentro y hacia afuera de la boca, casi a la misma frecuencia que el temblor de cualquier otra zona corporal.

El efecto de la rueda dentada es una interrupción semejante a la de un trinquete percibida por el examinador durante el movimiento pasivo de una extremidad (signo del Negro), como se mencionó antes. Muchos autores señalan que éste no es más que un temblor palpable sobreañadido a la rigidez, y por tal motivo no es específico de la enfermedad de Parkinson, aunque en ella es uno de los signos más notables. Esta explicación ha sido cuestionada por la identificación de innumerables pacientes con enfermedad de Parkinson que mostraron temblor mínimo en el reposo o no lo mostraron, y aun así presentaron el fenómeno de rueda dentada. Este signo puede inducirse al pedir al paciente que realice una actividad con la extremidad contralateral, como trazar círculos en el aire; este signo de Froment fue descrito en un principio como temblor esencial.

La frecuencia del temblor parkinsoniano es sorprendentemente constante por periodos prolongados, pero su amplitud es variable. El estrés emocional incrementa la amplitud y puede sumarse a los efectos de un temblor fisiológico o esencial intensificado; al evolucionar la enfermedad, la rigidez cada vez mayor de las extremidades lo disimula o reduce. Resulta peculiar qué poco interfiere el temblor con el movimiento voluntario; p. ej., es posible que un paciente tembloroso levante un vaso lleno de agua, se lo lleve a la boca y vacíe su contenido sin derramar una gota; esto no siempre es



así con el temblor esencial “benigno”, como ya se subrayó.

En la enfermedad de Parkinson casi siempre es asimétrico y al inicio puede ser por completo unilateral. No existe una correspondencia estrecha entre el grado de temblor y el de rigidez o acinesia. También puede verse un temblor de tipo parkinsoniano bilateral en adultos mayores sin acinesia, rigidez o facies en máscara. En algunos de estos pacientes, el temblor es seguido años después por las demás manifestaciones de la enfermedad de Parkinson, pero no en la mayoría; el temblor permanece estacionario por muchos años o progresa con suma lentitud y los fármacos antiparkinsonianos no lo afectan. Es probable que esta entidad sea equivalente al tipo mencionado antes de latido alternado del temblor esencial. Los pacientes con enfermedad de Wilson o con una forma adquirida de la degeneración hepatocerebral también pueden presentar un temblor de tipo parkinsoniano, que suele mezclarse con uno atáxico y otras anormalidades motoras extrapiramidales. Es posible observar un temblor alternante en el parkinsonismo inducido por tóxicos o fármacos, pero es relativamente simétrico y tiende a no ser una manifestación prominente. El temblor del parkinsonismo posencefálico (ahora virtualmente extinto) a menudo tenía una mayor amplitud e incluía los músculos proximales.

El temblor parkinsoniano se suprime hasta cierto grado con benzotropina y trihexifenidilo, anticolinérgicos. También se suprime de manera menos constante, aunque a veces impresionante, con L-dopa y agonistas dopaminérgicos. El temblor parkinsoniano a menudo se acompaña de un temblor adicional de mayor frecuencia; este último es de tipo esencial y responde mejor a los bloqueadores beta que a los antiparkinsonianos. Las lesiones estereotácticas o la estimulación eléctrica del núcleo ventrolateral basal del tálamo disminuyen o anulan el temblor contralateral; otros sitios de estimulación, como el segmento interno del globo pálido y el núcleo subtalámico, también son efectivos, pero parece que en menor grado. El tratamiento se revisa con mayor detalle en el [capítulo 38](#).

### Fisiopatología

Se desconoce el sitio anatómico exacto del cual parte el temblor parkinsoniano. En la enfermedad de Parkinson, las lesiones visibles predominan en la sustancia negra, situación también válida en la forma posencefálica de la enfermedad. No obstante, en animales las lesiones experimentales circunscritas a la sustancia mencionada no causaron temblor, como tampoco lo propiciaron lesiones en el estriado pálido de los núcleos basales. Además, no todos los sujetos con lesiones de la sustancia negra padecen temblor; en algunos sólo se observa bradicinesia y rigidez. En un grupo de sujetos intoxicados con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP, *1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine*), un análogo meperidínico que destruye las neuronas de la parte compacta de la sustancia negra, sólo la mitad terminaron por manifestar temblor, que tuvo más las características de un temblor de acción postural proximal que de un temblor en reposo, como exponen [Burns et al](#). Es muy probable que las incongruencias mencionadas reflejen la influencia compleja de la [dopamina](#) en diversas estructuras de núcleos basales.

[Ward](#) y otros han generado un temblor similar al de Parkinson en monos al crear una lesión en el techo ventromedial del mesencéfalo, exactamente por detrás del núcleo rojo y por arriba de la sustancia negra. Dicho autor planteó que la interrupción de las fibras descendentes a dicho sitio liberaba un mecanismo oscilatorio en la porción inferior del tronco del encéfalo; ello posiblemente abarca la inervación de extremidades a través de la vía reticuloespinal. Otras posibilidades son que la lesión en el techo ventromedial interrumpa los pedúnculos superiores del cerebelo, una proyección tegmentaria-talámica o la extremidad descendente del pedúnculo cerebeloso superior, que actúa como vínculo en un mecanismo de retroalimentación dentadorreticular-cerebelar (véase [fig. 5-3](#)). El efecto diferencial de los fármacos en el temblor y la bradicinesia sugiere que deben tener mecanismos separados.

### Temblor de intención (atáxico, cerebeloso, acción dirigida al objetivo)

Como se expuso en el [cap. 5](#), la palabra intención es ambigua en este contexto, porque el temblor por sí mismo no es intencional y ocurre no cuando el paciente intenta realizar un movimiento, sino sólo durante las fases más demandantes de un desempeño activo. En este sentido, es un temblor cinético o de acción, pero este último término encierra otras connotaciones del temblor esencial para los neurólogos, como se describió antes. El término atáxico es un sustituto adecuado para intención porque este temblor siempre se combina con ataxia cerebelosa y se agrega a ésta. Su característica distintiva es que su completa expresión requiere la ejecución de un movimiento exacto, preciso y proyectado. El temblor está ausente cuando las extremidades se encuentran inactivas y durante la primera parte de un movimiento voluntario, pero, conforme la acción continúa y se demandan ajustes finos del movimiento (p. ej., tocar la punta de la nariz o el dedo del explorador), aparece una interrupción irregular de la progresión continua. Estas oscilaciones de lado a lado son más o menos rítmicas y pueden continuar durante varias sacudidas después que se alcanzó el objetivo. A diferencia de los temblores esencial y parkinsoniano, las oscilaciones ocurren en más de un plano, pero son de predominio horizontal y perpendicular a la trayectoria del movimiento. El temblor y la ataxia pueden interferir de manera importante con el desempeño de actos de destreza del paciente. En algunos sujetos ocurre una oscilación rítmica de la cabeza sobre el tronco (titubeo), o del tronco mismo, con casi la misma frecuencia.

Como ya se señaló, este tipo de temblor siempre indica enfermedad del cerebelo o sus conexiones, pero determinadas enfermedades de nervios periféricos en ocasiones lo simulan.

Se ha producido temblor atáxico en monos mediante la desactivación de los núcleos cerebelosos profundos o el corte del pedúnculo cerebeloso superior o *brachium conjunctivum* debajo de su decusación. La lesión del núcleo interpuesto o dentado (oliva cerebelosa) origina un temblor ipsolateral de tipo atáxico, como cabría esperar, que se acompaña de otras manifestaciones de la ataxia cerebelosa. Además, la lesión mencionada origina un “temblor simple”, término que [Carpenter](#) aplicó a un temblor “de reposo” o parkinsoniano. Observó que este último se intensificaba más durante el periodo posoperatorio temprano y duraba menos que el temblor atáxico. Sin embargo, la coincidencia de los dos tipos de temblores y el hecho de que ambos fueran anulados por la ablación del núcleo talámico ventrolateral contralateral sugirió que poseen mecanismos nerviosos muy afines, por lo menos en monos.

Existe otro tipo de temblor de mayor amplitud vinculado con ataxia cerebelosa en el que cada movimiento, incluso levantar un poco el brazo o mantener posturas estáticas con los brazos sostenidos al costado, causa un movimiento similar a “batir de alas” de límites amplios, con ritmo de 2 a 5 Hz; algunas veces la fuerza de este temblor es suficiente para hacer que el paciente pierda el equilibrio. En dichos casos, la lesión suele localizarse en el mesencéfalo, donde afecta las proyecciones rostrales de las fibras dentadorrubrotalámicas y la parte medial del núcleo reticular tegmentario medial. A causa de la localización de la lesión en la región del núcleo rojo, al principio Holmes lo designó como temblor rúbrico. Pese a ello, pruebas experimentales en monos indican que el temblor se produce no por una lesión del núcleo rojo por sí mismo, sino por la interrupción de las fibras dentadotalámicas que atraviesan este núcleo, es decir, las fibras eferentes cerebelosas que conforman al pedúnculo cerebeloso superior ([Carpenter](#)). Este tipo de temblor se observa más a menudo en algunos pacientes con esclerosis múltiple y enfermedad de Wilson, en ocasiones con lesiones vasculares y de otro origen en el tegmento del mesencéfalo y el subtálamo, y rara vez como un efecto de antipsicóticos. Los bloqueadores adrenérgicos beta, los anticolinérgicos y la L-dopa tienen pocos efectos terapéuticos. Se suprime con una lesión quirúrgica o isquémica en el núcleo ventrolateral contralateral del tálamo. La estimulación del tálamo puede ser útil en casos graves que son consecuencia de lesiones de esclerosis múltiple en los pedúnculos cerebelosos.

## Espasmo geniano

Se trata de un trastorno de temblor episódico con gran carga familiar de zonas del mentón y labio inferior, que comienza en la niñez y empeora con el tiempo. Factores que desencadenan los movimientos son el estrés psíquico y la concentración; [Danek](#) lo describe como cuadro “temblosos”. En raras ocasiones incluye otros músculos de la cara. Es importante diferenciar dicho trastorno de entidades como temblor esencial, mioquimia facial o fasciculaciones y temblor palatino. El trastorno es el resultado de una mutación en el cromosoma 9.

## Temblor ortostático primario

Se trata de un temblor poco común circunscrito a extremidades inferiores; tiene como signo característico aparecer sólo durante la bipedestación tranquila y que cesa casi de inmediato con la marcha. Es difícil clasificarlo y pertenece más bien a trastornos locomotores que a otro tipo. Se ha registrado que la frecuencia del temblor es de 14 a 16 Hz, lo cual dificulta su observación y hace más fácil palparlo. Un signo acompañante notable es la sensación de desequilibrio intenso que determina que el paciente abra sus piernas y pies en la bipedación; las personas no pueden caminar en línea recta (marcha en tándem). Los autores observaron intensa contracción tónica de las extremidades inferiores durante la bipedación, al parecer, en un intento de superar el desequilibrio (véase [Heilman](#); [Thompson](#), [Rothwell](#), [Day et al.](#)). Es poca la afección de extremidades superiores o no se produce. A menudo, el primero o el segundo paso cuando la persona comienza a caminar es torpe pero, salvo tal periodo, la marcha es por completo normal. Como dato, son poco frecuentes las caídas y por ello a veces el trastorno se atribuye a la histeria. No aparece el carácter trémulo cuando el paciente se sienta o está en decúbito, pero en estas últimas posiciones puede ser desencadenado por la contracción potente de músculos de la extremidad inferior contra la resistencia.

Los registros electromiográficos demuestran contracción rítmica de los músculos gastrocnemio y tibial anterior. Algunos autores como [Wee et al.](#), clasifican el trastorno como un tipo de temblor esencial, pero muchas de sus características sugieren lo contrario. [Sharott et al.](#), han hecho tal sugerencia, es decir, que representa la intensificación de un temblor fisiológico en reacción al desequilibrio; otros observan un ritmo intrínseco de aproximadamente 16 Hz, que genera el daño de la médula espinal en sujetos con mielopatía.

Algunos casos responden a [clonazepam](#), [gabapentina](#), [primidona](#) o valproato de sodio, solos o combinados, pero a menudo es difícil su tratamiento. Pocos casos resistentes han sido atendidos con un estimulador de médula espinal implantado ([Krauss et al.](#), 2005).

## Temblor distónico

Los temblores pueden ser una característica incipiente de distonía, como se mencionó antes. Cuando el cambio de postura distónica subyacente no es manifiesto, el temblor podría atribuirse a la variedad esencial o a la histeria. El temblor distónico es focal; se sobreañade a cuadros como la tortícolis o puede manifestarse en una mano distónica. No es totalmente rítmico y en ocasiones es espasmódico y a menudo intermitente. Los casos se comentan con mayor detalle en la sección de distonía focal. Además, un número importante de individuos con distonía manifiesta un temblor esencial.

## Temblor psicógeno

El temblor es una manifestación relativamente rara, aunque muy impresionante de la histeria; simula otros tipos de temblor orgánico y por ello dificulta el diagnóstico. Los temblores psicógenos casi siempre se limitan a una sola extremidad, a menudo en la mano dominante; son marcados y menos regulares que los temblores comunes estático o de acción. Es importante notar que su amplitud disminuye o desaparecen cuando el paciente se distrae, como al pedirle realizar un movimiento complejo con la mano contraria. Si el explorador inmoviliza la mano y el brazo afectados, el temblor puede desplazarse a una porción más proximal de la extremidad o a otra parte del cuerpo (“peregrinaje del temblor”). Otros signos útiles para identificar el temblor de origen histérico es la exageración paradójica del mismo al cargar la extremidad, por ejemplo, al pedir a la persona que sostenga un libro u otro objeto pesado, que disminuiría prácticamente a todos los demás temblores, con excepción de los causados por la polineuropatía. Los temblores de este tipo a menudo adquieren la frecuencia de un movimiento intencional en una extremidad diferente.

## Temblores de tipo complejo

No todos los temblores corresponden del todo a los descritos antes y varios de ellos pueden coexistir. A menudo, un tipo de temblor manifiesta una característica que suele considerarse correspondiente a otro tipo. En algunos pacientes parkinsonianos, por ejemplo, el temblor se intensifica en vez de obstaculizarse con los movimientos activos; en otros puede ser muy leve o no presentarse en reposo y sólo se hace evidente durante los movimientos de las extremidades. Como ya se mencionó, el paciente con temblor parkinsoniano clásico puede manifestar además un temblor fino de las manos estiradas y a veces también un elemento de temblor atáxico. De manera semejante, el temblor esencial o familiar en las etapas avanzadas puede adoptar los aspectos de un temblor cerebeloso. Por ejemplo, ciertos pacientes con temblor esencial o atáxico presentan un temblor rítmico, de característica parkinsoniana en relación con posturas sostenidas.

## Temblor palatino (“mioclono palatino”)

Éste es un trastorno raro y único que consiste en movimientos rápidos, rítmicos e involuntarios del paladar blando. Por muchos años se consideró una forma de mioclono unifásico (de aquí los términos mioclono palatino o nistagmo palatino). Por su movimiento rítmico continuo ahora se clasifica como temblor. Según [Deuschl et al.](#), hay dos formas de este movimiento. Una se llama *temblor palatino esencial* y refleja la activación rítmica de los músculos tensores del velo palatino; no tiene bases patológicas conocidas. El movimiento del paladar imparte un chasquido audible repetitivo, que cesa durante el sueño. La segunda forma, más frecuente, la constituye el *temblor palatino sintomático*, causado por un grupo diverso de lesiones del tronco del encéfalo que interrumpen los fascículos segmentarios centrales ([fig. 5-3](#)). Hay una latencia de muchos meses después de la lesión focal para que el temblor sea evidente. [Deuschl et al., \(1990\)](#) publicaron que la experiencia de chasquido la refieren los pacientes con la variedad esencial, pero no aquellos con la sintomática. La frecuencia del temblor varía mucho de una persona a otra y tiende a ser mayor y permanecer fijo en la variedad sintomática.

El temblor palatino sintomático, en contraste con el esencial y los de otro tipo, persiste durante el sueño y a menudo se relaciona con nistagmo pendular sincronizado con los movimientos del paladar. En algunos casos, tanto la faringe como los músculos faciales, el diafragma, las cuerdas vocales e incluso los músculos del cuello y los hombros, toman parte en los movimientos rítmicos persistentes. En la enfermedad de Whipple se observa un fenómeno similar en el que la contracción de los maseteros ocurre de manera simultánea con la convergencia ocular pendular (miorritmia oculomasticatoria).

Las imágenes por resonancia magnética no revelan lesiones que expliquen el temblor palatino esencial, pero en la forma sintomática se ven alteraciones en el tegmento del tronco del encéfalo y un agrandamiento notable unilateral o bilateral del núcleo olivar inferior. En el temblor palatino unilateral es la oliva contralateral la que se agranda. Se ha planteado que las lesiones en la forma sintomática interrumpen el circuito (núcleo dentado-brazo conjuntivo-núcleo rojo-haz tegmentario central-núcleo olivar-núcleo dentado) que [Lapresle y Ben Hamida](#) han llamado triángulo de Guillain-Mollaret (véase [fig. 5-3](#)). Las lesiones han sido vasculares, neoplásicas, desmielinizantes o traumáticas, y se han localizado sobre todo en el

mesencéfalo o en porciones pontinas del fascículo tegmentario central.

Las bases fisiológicas del temblor palatino aún son motivo de conjeturas. [Matsuo y Ajax](#) propusieron una hipersensibilidad de deservación del núcleo olivar inferior y sus conexiones dentadas, pero otros han sugerido que el suceso crítico en la causa del temblor palatino es la deservación no de la oliva, sino del núcleo ambiguo y de la formación reticular dorsolateral adyacente al mismo. [Dubinsky et al.](#), propusieron que el temblor palatino podría tener como base el mismo mecanismo que el temblor postural, es decir, quizá una desinhibición de la oliva y acoplamiento rítmico de las neuronas de la oliva inducido por una lesión de la vía dentado-olivar.

El empleo de fármacos para tratar este trastorno del movimiento tiene logros variables. El [clonazepam](#) (0.25 a 0.5 mg/día, con incremento gradual a 3.0 a 6.0 mg/día), el valproato de sodio (250 mg/día, con incremento a 1 000 mg/día) y la [gabapentina](#) (hasta 2 100 mg) suprimen el movimiento en algunos casos. Estas últimas han tenido efectos dramáticos en algunos pacientes. También la [tetrabenazina](#) y el [haloperidol](#) a veces son útiles. Aunque es una técnica difícil de dominar, la inyección selectiva de los músculos del paladar con toxina botulínica logra alivio moderado y es particularmente útil para eliminar el molesto clic en el oído.

## ASTERIXIS

[Adams y Foley](#) describieron el trastorno del movimiento conocido como asterixis en pacientes con encefalopatía hepática, pero ocurre en diversos trastornos metabólicos sistémicos. Consiste en lapsos arrítmicos de postura sostenida que permiten que la gravedad o la elasticidad inherente de los músculos produzcan un movimiento repentino que el paciente corrige, a veces con exceso. Más adelante, [Leavitt y Tyler](#) y luego Young y Shahani demostraron que el movimiento inicial o lapso en la postura se relaciona con silencio EMG por un periodo de 35 a 200 ms. Al sincronizar los registros electromiográficos y electroencefalográficos, [Ugawa et al.](#), encontraron que una espiga, con probabilidad generada en la corteza motora, precedía de modo inmediato al periodo de silencio EMG. Esto confirmó que la asterixis difiere, desde el punto de vista fisiológico, tanto del temblor como del mioclono, con los que a menudo se confundía; se refiere de manera incorrecta como un “temblor o mioclono negativo”.

La asterixis se desencadena con mayor facilidad si se pide al paciente que sostenga los brazos estirados con las manos en dorsiflexión o que efectúe dorsiflexión con las manos y extienda los dedos mientras descansa los antebrazos sobre la cama o sobre los brazos de una silla. A continuación, pueden ocurrir movimientos de flexión de las manos una o varias veces por minuto. Los mismos lapsos en caso de contracción muscular sostenida suelen ser generalizados y puede ocasionarlos la contracción persistente de cualquier grupo muscular, incluso, por ejemplo, la protrusión de la lengua, el cierre de los párpados o la flexión de los músculos del tronco. En ocasiones, la asterixis puede inducirse al pedir al paciente que coloque la mano plana sobre la mesa y eleve el dedo índice.

Este signo se observó por primera vez en pacientes con encefalopatía hepática, pero más tarde se notó en la hipercapnia, uremia y otras encefalopatías metabólicas y tóxicas, incluidas las que pueden inducirse con difenilhidantoinato y otros anticonvulsivos, lo que casi siempre indica concentraciones excesivas de estos fármacos. A veces, Los fármacos de clases distintas a los antiepilépticos, en particular algunos antibióticos, causan el trastorno, por lo general también cuando alcanzan concentraciones tóxicas.

Se identificó asterixis unilateral en el brazo y la pierna del lado opuesto a un infarto talámico anterior o hemorragia pequeña, después de una talamotomía estereotáxica y con una lesión del mesencéfalo alto, por lo general como un fenómeno transitorio después de un accidente cerebrovascular. En dos series, [Kim y Montalban et al.](#), llegaron a una conclusión similar, es decir, que la asterixis unilateral suele atribuirse al accidente talámico agudo en el lado contrario, pero se ha identificado una variedad interesante de otros sitios que incluyen el lóbulo frontal (infarto de la arteria cerebral anterior), mesencéfalo y cerebelo; en cada una de tales situaciones han habido varios casos registrados. La experiencia de los autores se limita a los casos que han surgido de lesiones talámicas y parietales subyacentes. Muchos fármacos pueden intensificar o inducir la asterixis unilateral que nace en una lesión subyacente de la porción anterior del tálamo. Por supuesto, un individuo con una encefalopatía metabólica y hemiparesia, nueva o anterior, sólo tendrá asterixis del lado sano.

## MIOCLONO

El término mioclono designa las contracciones rápidas a manera de choques de un grupo de músculos, de ritmo y amplitud irregulares y, con pocas excepciones, distribución asincrónica y asimétrica. Si tales concentraciones ocurren de manera aislada o en un grupo restringido de músculos, como los de un brazo o una pierna, el fenómeno se llama mioclono segmentario, mientras que las contracciones repetidas, arrítmicas, explosivas y diseminadas se conocen como polimioclono. En ésta y en otras formas de mioclono la contracción muscular es breve (20 a 50 ms), es decir, más rápida

que en la corea, con la cual podría confundirse. La rapidez de la contracción mioclónica es la misma, ya sea que afecte parte de un músculo, un músculo entero o un grupo de músculos. En la siguiente descripción se pondrá de manifiesto que cada uno de los tres fenómenos tiene una fisiopatología diferente e implicaciones clínicas particulares.

Un ejemplo frecuente y benigno de mioclono, conocido para muchas personas, es el “sobresalto del sueño” que consiste en una sacudida del cuerpo, en particular del tronco, mientras la persona se queda dormida o a veces justo antes de despertar. Varios síndromes más relacionados con el sueño incluyen movimientos repetitivos de las piernas que incluyen un elemento de mioclono. Raras veces los movimientos se extienden a la conducta diurna (Walters et al.). Los trastornos del sueño se revisan en el [capítulo 18](#).

Varios movimientos rápidos de la extremidad o parte de la ella estimulan el mioclono, pero tienen mecanismos e implicaciones diferentes por completo. Por ejemplo, la epilepsia parcial continua es un tipo especial de actividad convulsiva en la que un grupo de músculos, por lo general de la cara, el brazo y la pierna, participan de manera continua (día y noche) en una serie de contracciones monofásicas rítmicas. Éstas pueden persistir durante semanas, meses o años. Al parecer, el trastorno es de origen cerebral, pero su fundamento anatómico y fisiológico no está determinado en muchos casos (véase el [cap. 15](#) para encontrar una descripción más amplia). El término relacionado clono se refiere a otra contracción y relajación rítmicas rápidas de un grupo de músculos. En el [capítulo 3](#) se aludió al clono que aparece en relación con la espasticidad y la hiperreflexia tendinosa en enfermedades que afectan el haz corticoespinal. Se desencadena con más facilidad con la dorsiflexión potente del tarso; surge una serie de espasmos rítmicos de amplitud pequeña o moderada.

### Mioclono focal, segmentario y regional

Los pacientes con epilepsia idiopática pueden quejarse de una sacudida mioclónica localizada o una descarga breve de sacudidas mioclónicas que ocurren sobre todo al despertarse y un día o dos antes de sufrir una convulsión generalizada mayor, tras la cual estos movimientos cesan. Las sacudidas mioclónicas de un lado o focales son el aspecto dominante de una forma particular de epilepsia de la infancia, también llamada epilepsia benigna con espigas rolándicas (véase [cap. 15](#)).

La noción de que el mioclono monofásico (restringido) siempre proviene de la corteza cerebral, del cerebelo o del tronco del encéfalo, no es sostenible porque se han identificado formas que al final tuvieron una causa puramente raquídea o medular. El problema asume la forma de espasmos arrítmicos, casi continuos, observados en un grupo de músculos, a menudo en un lado del cuerpo. Hace años [Campbell y Garland](#) describieron el mioclono raquídeo subagudo de origen desconocido y en las publicaciones se siguen citando casos similares. Los autores atendieron varios de los pacientes de ese tipo en que el mioclono se restringía a los músculos de la pared abdominal torácica en una mitad del cuerpo o en las extremidades inferiores; sólo en raras ocasiones se pudo identificar la causa y las características del líquido cefalorraquídeo eran normales. Asume la forma “propioespinal” cuando comprende el mioclono de flexión o extensión repetitivos de la mitad superior del cuerpo, agravado por el estiramiento o la acción.

En seres humanos se han señalado ejemplos de mielitis con espasmos mioclónicos irregulares y estrictamente segmentarios (rítmicos o arrítmicos), y han sido inducidos en animales por medio del virus de Newcastle. Muchos de los cuadros clínicos en cuestión afectaron las extremidades inferiores o unos cuantos músculos de una de ellas. En la experiencia de los autores, este tipo de mioclono aparece después de la mielitis por zóster, la mielitis transversa posinfecciosa y rara vez en casos de esclerosis múltiple, compresión epidural o después de lesión traumática espinal. Se ha descrito también una forma paraneoplásica con el cáncer de mama ([cap. 30](#)). Cuando se usaba un medio de contraste de marcado carácter iónico para la mielografía, a veces se producían espasmos dolorosos y mioclono en segmentos en los que el pigmento se concentraba por un bloqueo en el flujo del líquido cefalorraquídeo.

El tratamiento es difícil y se recurre a una combinación de antiepilépticos y benzodiazepinas, al igual que en el mioclono de origen cerebral. El [levetiracetam](#), según informes, produce buenos resultados en casos en que han sido ineficaces otros medicamentos ([Keswani et al.](#)).

El mioclono focal también es uno de los rasgos notables de afecciones neurológicas degenerativas, en particular degeneración ganglionar corticobasal; en general se observa en una extremidad que dicho proceso torna rígida.

### Mioclono difuso (polimioclono)

En 1881, Friedreich describió bajo el título de paramioclono múltiple un caso esporádico de sacudida muscular amplia en un adulto. Es probable que el término *mioclono* se usara por primera vez en el curso de esta descripción. Ninguna otra alteración neurológica acompañó la anormalidad del

movimiento y la naturaleza de este trastorno nunca se determinó. Los autores no tienen conocimiento de que este proceso ocurra en la práctica moderna. No obstante, hay muchas enfermedades con mioclono asincrónico multifocal o diseminado como manifestación, llamado polimioclono de manera adecuada.

Varios trastornos distintos causan mioclono difuso. El polimioclono múltiple puede ocurrir de forma pura o “esencial” como una enfermedad no progresiva, benigna, a menudo familiar. Una segunda categoría amplia se vincula con formas especiales de epilepsia infantil y hay varios tipos que se relacionan con enfermedades neurológicas adquiridas, como se explica más adelante, algunas bastante graves.

### Mioclono esencial (familiar)

Puede iniciarse en cualquier periodo de la vida, pero suele aparecer por primera vez en la niñez. Este trastorno puede ser del mismo tipo que el descrito por Friedreich, como se mencionó antes. Un modo autosómico dominante de herencia es evidente en algunas familias. El mioclono toma la forma de fasciculaciones irregulares en una u otra parte del cuerpo e incluye grupos de músculos o músculos aislados, o incluso una porción de un músculo. Como resultado, un brazo puede flexionarse de modo repentino, la cabeza sacudirse hacia atrás o hacia adelante, o el tronco se curva o endereza. Los músculos de la cara, el cuello, el maxilar inferior, la lengua, extraoculares y el diafragma pueden contraerse. Según Wilson, también pueden hacerlo fascículos del músculo cutáneo del cuello. Algunas contracciones musculares provocan desplazamientos no visibles de la extremidad. Algunos pacientes expresan pocas quejas, aceptan las impertinencias constantes de la actividad motora con estoicismo y llevan una vida activa hasta cierto punto normal. Es notable la ausencia de convulsiones, demencia y otros déficit neurológicos aunque, en contadas ocasiones, se observa distonía axial. En una serie de la Clínica Mayo informada por [Aigner y Mulder](#), 19 de 94 pacientes con polimioclono lo tenían del tipo “esencial”.

### Epilepsia mioclónica

El mioclono puede ser un reflejo directo de las convulsiones, pero también es una manifestación no epiléptica separada en varias enfermedades neurodegenerativas y por almacenamiento, de las cuales las convulsiones son un componente importante (véase también [Crisis mioclónicas](#) en el [cap. 15](#)). Por ejemplo, un trastorno idiopático relativamente benigno, la epilepsia mioclónica juvenil, se acompaña de sacudidas mioclónicas cuando el paciente está cansado o ingirió alcohol. Un tipo más grave de epilepsia mioclónica, de Unverricht y Lundborg, que al principio puede ser un fenómeno de polimioclono aislado, con el tiempo se relaciona con demencia y otros signos de enfermedad neurológica progresiva. Una característica sobresaliente de la última es una notable sensibilidad del mioclono a todos los tipos de estímulos. Si una extremidad se desplaza de manera pasiva o activa, la sacudida mioclónica resultante puede producir, a través de una serie de sacudidas más grandes y más o menos sincrónicas, una crisis convulsiva generalizada. Hacia el final de la infancia este tipo de mioclono sensible a estímulos suele ser una manifestación de la forma juvenil de enfermedad del almacenamiento de los lípidos que, en adición al mioclono, se caracteriza por convulsiones, degeneración retiniana, demencia, rigidez, parálisis pseudobulbar y, en las etapas tardías, cuadriplejía espástica.

El mioclono se relaciona con crisis atípicas de pequeño mal y acinélicas en el síndrome de Lennox-Gastaut (ausencia o pequeñas variaciones); a menudo, el paciente cae durante el breve lapso de mecanismos posturales que siguen a una contracción mioclónica simple. Asimismo, en el síndrome de West de espasmos infantiles, los brazos y el tronco se flexionan o extienden de manera súbita en una sacudida mioclónica masiva simple (crisis de “navaja” o de “cabeceo”); hay regresión mental en 80 a 90% de los casos, aun cuando las crisis se tratan con éxito. Estos tipos de “epilepsias mioclónicas” especiales se consideran con mayor detalle más adelante y también en el [capítulo 15](#) en relación con la epilepsia.

Otra forma de mioclono sensible a estímulo (reflejo), heredado por un rasgo recesivo autosómico, inicia a finales de la niñez o en la adolescencia; se acompaña de inclusiones neuronales (cuerpos de Lafora y por consiguiente enfermedad por cuerpos de Lafora) en las cortezas cerebral y cerebelosa, y en núcleos del tronco del encéfalo. En otra forma adicional familiar que [Eldridge et al.](#) describieron bajo el título de mioclono báltico, la necropsia permitió descubrir pérdida de células de Purkinje, pero no cuerpos de inclusión. A diferencia de la enfermedad de Lafora, la variedad báltica de la epilepsia mioclónica tiene un pronóstico favorable, sobre todo si las convulsiones se tratan con ácido valproico.

Con la designación de síndrome mioclónico de mancha de color rojo cereza, [Rapin et al.](#) llamaron la atención sobre una forma familiar (recesiva autosómica) de mioclono de intención, incapacitante y difuso, acompañado de pérdida visual y ataxia. Este trastorno se desarrolla de manera insidiosa durante la adolescencia. El signo más temprano es una mancha de color rojo cereza en la mácula que puede desvanecerse en las etapas crónicas de la enfermedad. El intelecto permanece relativamente indemne. Un síndrome clínico similar de epilepsia mioclónica se observa en una variante de la distrofia neuroaxónica y en la forma neuropática de la parte tardía de la infancia y del principio de la edad adulta de la enfermedad de Gaucher, en la cual se relaciona con parálisis supranuclear de la visión y ataxia cerebelosa ([cap. 36](#)).



## Mioclono difuso con alguna enfermedad neurológica adquirida

En adultos, los cuadros clínicos en los que se observan movimientos mioclónicos difundidos y aleatorios como fenómeno transitorio o persistente incluyen trastornos metabólicos adquiridos (de forma prototípica en la encefalopatía urémica y la anóxica) e intoxicaciones por algunos fármacos, en particular [haloperidol](#), [litio](#) y anfetaminas. Por ejemplo, en la intoxicación por [litio](#) se observa polimioclono con confusión, ambos de inicio agudo; una vez que se interrumpe la ingestión del fármaco mejora el cuadro (lentamente en el transcurso de días y semanas) y el mioclono es sustituido por temblores difusos de acción que ceden más adelante. Una segunda categoría general de mioclono adquirido incluye trastornos estructurales como encefalitis viral, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, paresia general sifilítica, fases avanzadas de la enfermedad de Alzheimer y de cuerpos de Lewy, y degeneración de núcleos basales y ocasionalmente en la enfermedad de Wilson. Otras entidades más se incluyen en el [cuadro 4-7](#). Puede aparecer una encefalopatía subaguda con mioclono difuso, que puede depender de los autoanticuerpos que de manera característica son componentes de la tiroiditis de Hashimoto y también en la enfermedad de Whipple. El mioclono intenso difuso puede ser un signo notable del comienzo del tétanos y de la intoxicación por estricnina. Es importante diferenciar el polimioclono que aparece en las etapas agudas de la encefalopatía anóxica respecto del mioclono de acción o de intención posanóxico que se identifica cuando el sujeto se recupera de paro cardíaco o de asfixia (se expone más adelante). El factor común a todos estos trastornos, salvo los trastornos metabólicos adquiridos y las intoxicaciones, es una enfermedad neuronal difusa.

Cuadro 4-7

### CAUSAS DE MIOCLONO GENERALIZADO Y REGIONAL

### **Formas epilépticas**

Enfermedad de Unverricht-Lundborg  
Enfermedad de cuerpos de Lafora  
Mioclono báltico  
Epilepsia benigna con espigas rolándicas  
Epilepsia mioclónica juvenil  
Espasmos infantiles (síndrome de West)  
Mioclono de manchas rojo cereza (deficiencia de sialidasa)  
Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas  
Lipofuscinosis cerioide (enfermedad de Kufs)  
Enfermedad de Tay-Sachs  
Epilepsia parcial continua

### **Formas esenciales**

#### **Demencias mioclónicas**

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob  
Panencefalitis esclerosante subaguda  
Poliodistrofia familiar progresiva  
Enfermedades de Alzheimer, de cuerpos de Lewy y de Wilson  
(ocasional en etapas avanzadas)  
Enfermedad de Whipple del sistema nervioso central  
Degeneración corticobasal ganglionar  
Atrofia dentadorrubropalidoluysiana  
Demencia por SIDA

#### **Mioclono con enfermedad cerebelosa (ataxia mioclónica)**

Síndrome de opsoclono-mioclono (paraneoplásico [anti-Ri], neuroblastoma, posinfeccioso y parainfeccioso)  
Mioclono posanóxico (tipo [Lance Adams](#))  
Disinergia cerebelosa mioclónica de Ramsay-Hunt (véase [Hunt JR](#))

#### **Trastornos metabólicos, inmunitarios y tóxicos**

Hipoxia cerebral (aguda y grave)  
Uremia  
Tiroiditis de Hashimoto  
Intoxicación con [litio](#)  
Intoxicación con [haloperidol](#) y algunas veces con fenotiazinas  
Encefalopatía hepática (rara)  
Toxicidad por [ciclosporina](#)  
Encefalopatía por deficiencia de ácido nicotínico  
Tétanos  
Otras intoxicaciones con fármacos

#### **Formas de mioclono focal y raquídeo**

Mielitis por herpes zóster  
Otras mielitis virales no especificadas  
Esclerosis múltiple  
Lesión traumática de la médula espinal  
Malformación arteriovenosa de la médula espinal  
Neuritis mioclónica espinal subaguda  
Mioclono raquídeo paraneoplásico

El mioclono acompañado de signos de incoordinación cerebelosa y opsoclono (movimientos conjugados rápidos e irregulares de los ojos, pero sobre todo conjugados en todos los planos como se describe en el [cap. 13](#)), es otro síndrome descrito tanto en niños como en adultos. Casi todos los casos siguen una evolución crónica, con gravedad que aumenta y disminuye. Muchos de los casos de la infancia se relacionan con neuroblastoma oculto y algunos reaccionan a la administración de corticoesteroides. En los adultos hay un síndrome similar bien conocido, efecto de anticuerpos circulantes específicos que se generan como respuesta a la presencia de algunos tumores (“paraneoplásico”, sobre todo tumores mamarios y ováricos, descritos en el [cap. 30](#)). La conducción también ocurre como una manifestación autolimitada de enfermedad posinfecciosa (casi siempre viral), según describieron [Baringer et al.](#)

Como ya se mencionó, el mioclono difuso es un signo notable y a menudo temprano de la enfermedad transmisible por priones, de Creutzfeldt-Jakob; se caracteriza por demencia, alteraciones de la marcha y la coordinación y toda la variedad de alteraciones mentales y visuales (véase [cap. 32](#)). Inicialmente las sacudidas son aleatorias, pero en el curso de la enfermedad adquieren cierta ritmicidad y carácter simétrico. Asimismo, se observa una respuesta exagerada de sobresalto y pueden producirse mioclonos por estímulos táctiles, auditivos y visuales en las etapas avanzadas del padecimiento. En otro grupo más de demencias mioclónicas, la anormalidad relacionada más notoria es un deterioro progresivo del intelecto. Las demencias mioclónicas pueden ser esporádicas o familiares y afectar tanto a niños como adultos. Un tipo infantil raro es la panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE, *subacute sclerosing panencephalitis*), una enfermedad adquirida subaguda o crónica (en ocasiones remitente), relacionada de cierta forma con la infección por el virus del sarampión (véase [cap. 32](#)).

### Mioclono de intención (o acción) posanóxico

Este tipo de mioclono lo describieron [Lance y Adams](#) en un grupo de pacientes en recuperación de encefalopatía hipóxica. Cuando el paciente se encuentra relajado, la extremidad y los otros músculos esqueléticos están pasivos (salvo en los casos más graves); el mioclono sólo aparece rara vez durante los movimientos lentos y suaves (como erguirse). Sin embargo, los movimientos rápidos (balísticos), en especial cuando se dirigen a un objetivo, desencadenan una serie de sacudidas mioclónicas irregulares que difieren del temblor de intención. Sólo la extremidad que está en movimiento se afecta; de aquí que sea un mioclono localizado y causado por estímulos. El habla puede fragmentarse a causa de las sacudidas mioclónicas o el paciente puede repetir compulsivamente una palabra, como sucede en la palilalia. El mioclono de los músculos axiales puede imposibilitar la marcha.

El mioclono de acción casi siempre se acompaña de ataxia cerebelosa. La anatomía patológica aún no se verifica. [Lance y Adams](#) encontraron que las descargas irregulares se transmitían por los fascículos corticoespinales, precedidas en algunos casos por una descarga desde la corteza motora. [Chadwick et al.](#), postularon un mecanismo reflejo de asa reticular, mientras que [Hallett et al.](#), (1977), encontraron un mecanismo cortical reflejo en operación en algunos casos y un mecanismo reflejo reticular en otros. No ha podido decidirse si éstos son dos aspectos de un mismo mecanismo.

Los barbitúricos y el ácido valproico ayudan en algunos casos. Los datos de algunos estudios clínicos y notificaciones de casos sugieren que el [levetiracetam](#), un antiepiléptico, puede ser útil ([Krauss et al.](#), 2001). En el pasado, se recomendó usar 5-hidroxitriptófano solo o combinado con triptófano u otros fármacos ([van Woert et al.](#)). Por lo común, es necesario combinar varios de los medicamentos mencionados para que el paciente se torne funcional.

### Fisiopatología del mioclono

Parece lógico asumir que el mioclono se debe a descargas anormales de conjuntos de neuronas o de interneuronas por excitabilidad incrementada de estas células o remoción de algún mecanismo inhibitor. Las relaciones sensitivas son un aspecto destacado del mioclono múltiple, en particular las relacionadas con los trastornos metabólicos. Luz centelleante, sonido intenso o estímulo táctil inesperado en alguna parte del cuerpo inician una sacudida con tanta rapidez y de forma tan sostenida, que debe utilizar una vía sensitiva motora directa o el mecanismo participante en la reacción de sobresalto. Los estímulos repetidos pueden reclutar una serie de sacudidas mioclónicas en incrementos que culminan en una convulsión generalizada, como a menudo ocurre en el síndrome mioclónico familiar de Unverricht-Lundborg.

Los indicios que implican la hiperexcitabilidad cortical en el mioclono son únicamente indirectos, se basan sobre todo en el hallazgo de que los componentes corticales del potencial evocado somatosensitivo son muy largos y en que en algunos de esos casos las sacudidas mioclónicas también tienen una relación temporal estricta (“de tiempo seguro”) con las espigas precedentes en el área rolándica contralateral ([Marsden et al.](#); [Brown et al.](#)). También es factible que los potenciales corticales se proyecten desde estructuras subcorticales que asimismo se proyectan a vías motoras descendentes y ascendentes hacia la corteza. La impresión es que el mioclono de acción posanóxico tiene su base en la hiperactividad refleja de la

formación reticular y que el único daño lógico se halla en el cerebelo más que en la corteza cerebral. Como se destacó antes, varios tipos de mioclono guardan íntima relación con degeneraciones de la corteza cerebelosa.

Los exámenes patológicos brindan poca ayuda para determinar los sitios esenciales de esta descarga neuronal inestable, porque la enfermedad neuronal es muy difusa en la mayoría de los casos. No obstante, la mayoría de las lesiones restringidas relacionadas con mioclono se localizan en el cerebelo y la parte rostral del tronco del encéfalo. Se propone como mecanismo posible la falta de influencia moduladora del cerebelo sobre el sistema talamocortical de neuronas, pero no está claro si la actividad motora desinhibida se expresa a continuación por la vía corticoespinal o reticuloespinal. Por ejemplo, las inyecciones de pentilinetetrazol provocan mioclono en las extremidades de los animales y éste persiste después de la sección de los fascículos corticoespinal y otros descendentes, hasta que se destruyen las estructuras de la parte baja del tronco del encéfalo (reticulares bulbares).

## SÍNDROMES DE SOBRESALTO

Todo el mundo se sobresalta o salta en cierto grado como reacción a un estímulo al parecer alarmante y por completo inesperado. Este reflejo normal de sobresalto tal vez constituya una reacción de protección que se observa también en animales; al parecer su finalidad es preparar al organismo para la fuga. De muchas formas, el sobresalto no puede separarse del mioclono, excepto por su naturaleza generalizada y un desencadenamiento impactante mediante diversos estímulos. Cualquier estímulo (más a menudo de tipo auditivo, pero también un destello de luz, un golpecito sobre el cuello, el dorso o la nariz, o incluso la presencia de alguien detrás del paciente) desencadena una contracción repentina de las musculaturas orbicular, del cuello y raquídea, e incluso a veces de las piernas. Sin embargo, en la reacción anormal de sobresalto que ocurre en las enfermedades expuestas a continuación, la contracción es más intensa y generalizada, con menos tendencia al hábito. Puede haber un salto y en ocasiones un grito involuntario con caída subsecuente al suelo. Estas características distinguen al sobresalto patológico.

Aparte de las formas exageradas del reflejo normal de sobresalto, el síndrome aislado más común ha sido llamado enfermedad de sobresalto, también conocida como hiperexlexia o hiperekplexia ([Gastaut y Villeneuve](#)). Es una enfermedad de índole familiar (como en el caso de los “franceses saltarines de Maine”, y en otras situaciones, como se describirá adelante). El fenómeno manifestado por los “franceses saltarines de Maine” no está clara. James Beard describió en 1868 estos últimos casos entre los pequeños grupos de madereros de habla francesa del norte de Maine. Los sujetos manifestaban una reacción francamente excesiva a los estímulos mínimos, a los que no podían adaptarse. La reacción consistía en saltar, elevar los brazos, gritar y batir las extremidades, a veces con ecolalia, ecopraxia y obediencia forzada a las órdenes, incluso si ésta entrañaba riesgo de lesión grave. En Malasia e Indonesia se observa un síndrome semejante conocido como *latah*, y en Siberia como *myriachit*. Este síndrome se explica en términos psicológicos como conducta condicionada operante ([Saint-Hilaire et al.](#)) o como una conducta determinada culturalmente ([Simons](#)). Es posible que los fenómenos secundarios complejos se expliquen de esta manera, pero el inicio estereotípico con sobresalto incontrolable y la ocurrencia familiar descritas antes atestiguan una base biológica de todos esos síntomas. La mutación más frecuente es en la subunidad 1 del receptor de la glicina inhibidor GLRA1 ([Shiang et al.](#)), pero en otros casos se han implicado otros genes relacionados con el receptor de la glicina. Como señalan [Suhren et al.](#), y [Kurczynski](#), el trastorno se transmite en algunas familias como rasgo dominante autosómico. El tema ha sido revisado por [Wilkins et al.](#), y por [Ryan et al.](#)

Más adelante en la vida, el sobresalto excesivo debe distinguirse de los sobresaltos normales durante el sueño, convulsiones epilépticas, que pueden iniciar con un sobresalto o una sacudida mioclónica masiva (epilepsia de sobresalto), del trastorno con tics múltiples, síndrome de Gilles de la Tourette, del cual el sobresalto puede ser una manifestación sobresaliente, y de la cataplejía. En la enfermedad de sobresalto idiopática, incluso con una caída, no ocurre pérdida de la consciencia y no se encuentran manifestaciones de tics y otras anomalías neurológicas. Como reflejo de la proximidad clínica con el mioclono, una respuesta de sobresalto evocada por un estímulo puede ser manifestación de varias enfermedades neurológicas mioclónicas, incluidas la enfermedad de Tay-Sachs, SSPE, el síndrome del “hombre rígido”, enfermedades por almacenamiento de lípidos y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

El mecanismo del trastorno de sobresalto es materia de muchas especulaciones. En los animales, el sustrato anatómico se localiza en los núcleos reticulares pontinos, con transmisión hacia la parte baja del tronco del encéfalo y las motoneuronas espinales o raquídeas a través de los fascículos reticuloespinales. Durante el sobresalto, en el EEG se puede observar un complejo de espiga-onda lenta del vértex o frontal, seguido por desincronización general de los ritmos corticales; entre uno y otro momento del sobresalto, los trazos EEG son normales. Algunos autores proponen la desinhibición de ciertos centros del tronco del encéfalo. Otros, con base en las pruebas de potenciales evocados somatosensitivos, sugieren que los reflejos hiperactivos de asa larga constituyen la base fisiológica de la enfermedad de sobresalto ([Markand et al.](#)). [Wilkins et al.](#), consideran que la

hiperexplexia es un fenómeno independiente (distinto al reflejo de sobresalto normal) que cae dentro del espectro de trastornos mioclónicos sensibles a los estímulos. Es probable que la alteración del receptor de glicina sea el origen de alguna forma de hiperexcitabilidad en uno u otro de los sistemas de alerta motora o reticular.

## Tratamiento

El [clonazepam](#) controla los trastornos de sobresalto en grado variable. Hay informes de que el [levetiracetam](#) es útil en algunos pacientes. Además, el acto de flexionar el cuello y aproximar los brazos al tronco puede reducir la intensidad de un ataque (maniobra de Vigevano).

## DISTONÍAS FOCALES

Las distonías focales o segmentarias, a diferencia de los trastornos distónicos generalizados, son espasmos intermitentes, arrítmicos, breves o prolongados, o contracciones de un músculo o grupo adyacente de músculos que coloca una parte del cuerpo en posición forzada y antinatural. El tipo más frecuente de distonía focal es la tortícolis, un espasmo limitado a los músculos del cuello, como se detalla más adelante. Otras distonías restringidas a grupos musculares craneocervicales son los espasmos del orbicular del ojo, que causan un cierre forzado de los párpados (blefaroespasma); la contracción de los músculos de la boca y el maxilar inferior, que puede ocasionar su abertura o cierre forzado y la retracción o fruncimiento de los labios (distonía bucomaxilar). En la última alteración es posible que la lengua se protruya de manera involuntaria y forzada; los músculos de la garganta y del cuello pueden experimentar un espasmo violento cuando el paciente intenta hablar o los músculos faciales contraerse en una mueca. Otra forma de distonía que ocurre de forma independiente o en relación con movimientos bucofaciales es la disfonía espasmódica, una distonía de los músculos laríngeos que otorga una cualidad aguda y cansada a la voz (a veces erróneamente llamada disfonía “espástica”), como se explica en el [cap. 22](#). Otro grupo diferente de distonías focales afecta a las extremidades, sobre todo a la mano en presencia de uso excesivo de algún movimiento de habilidad fina, como la escritura.

Del gran número de distonías focales vistas en la clínica de trastornos del movimiento del *Columbia Presbyterian Hospital*, el 44% se clasificó como tortícolis, 26% como disfonía espasmódica, 14% como blefaroespasma, 10% como distonía focal de la mano (calambre del escritor) y 3% como distonía bucomandibular.

Estos trastornos cinéticos son involuntarios y no pueden inhibirse, lo cual los diferencia de los espasmos habituales o tics. En algún momento se pensó que la tortícolis era un tipo de trastorno psicológico, pero en la actualidad psiquiatras y neurólogos por igual aceptan que se trata de una forma localizada de distonía. Es un dato característico de las distonías focales manifestar una activación simultánea de músculos agonistas y antagonistas (contracción compartida), tendencia del espasmo a propagarse a grupos de músculos vecinos que de manera normal no se activan por el movimiento (flujo excesivo); sin embargo, estos signos no son tan notables en muchas de las distonías focales como lo son en las variedades generalizadas, descritas antes. En ocasiones, las distonías focales incluyen un temblor entremezclado arrítmico, que puede ser la manifestación incipiente sobresaliente. Por otro lado, el temblor en particular puede causar dificultades en el diagnóstico si no se aprecia el grado leve de la distonía, excepto por observación cuidadosa y en particular por palpación de los músculos afectados.

La patogénesis de las distonías focales idiopáticas es incierta, aunque hay indicios de que algunas estén determinadas de manera genética, como las distonías generalizadas. Autoridades en la materia, como [Marsden](#), clasificaron las distonías focales de aparición adulta en la categoría más amplia de distonía de torsión idiopática. El enfoque anterior se basa en el reconocimiento de cada una de las distonías focales como componente temprano del síndrome idiopático en niños, la ocurrencia de distonías focales y segmentarias en miembros de la familia de estos niños, así como una tendencia de la distonía a extenderse a otras partes del cuerpo en algunos pacientes adultos. Quizá la observación más ilustrativa en este sentido ha sido el hecho de que se han identificado familias en que la única manifestación de la mutación de DYT1 (el gen vinculado con la distonía muscular deformante) es el calambre del escribiente, de comienzo tardío, u otra distonía focal. No se sabe si ello explica gran parte de los casos de distonía focal del adulto, pero destaca la variabilidad fenotípica vinculada con la mutación del gen DYT1. Los aspectos genéticos de la distonía por torsión primaria son complejos y se revisan en el [capítulo 38](#).

Es digno de mencionar que no se han demostrado cambios patológicos consistentes en ninguna de las distonías idiopáticas y de determinación genética (consúltese [Zeman](#)). La mayoría de los fisiólogos describe el trastorno en términos de reducción de la inhibición cortical de las contracciones musculares no deseadas, como se resume en la revisión de [Berardelli et al.](#) Los cambios específicos en las áreas corticales que son pertinentes a las distonías relacionadas con el uso excesivo de ciertas partes del cuerpo (distonías ocupacionales) se describen más adelante.

## Distonías restringidas sintomáticas

Rara vez una distonía aparece de manera transitoria después de un accidente cerebrovascular que comprende el sistema palidostriatal, principalmente el segmento interno del globo pálido, o el tálamo, pero las diversas localizaciones de estos infartos dificultan hacer conclusiones acerca del mecanismo de la distonía. Se notará que los mismos trastornos que causan la corea, como se explicó en una sección anterior, pueden ocasionar distonías focales (véase [cuadro 4-4](#)). Estas distonías también ocurren en enfermedades metabólicas como la de Wilson y la degeneración hepatolenticular no wilsoniana. Cualquiera de las típicas formas de distonía restringida puede representar una discinesia tardía; es decir, complican el tratamiento con antagonistas potentes de la [dopamina](#) y otros fármacos usados sobre todo para el tratamiento de la psicosis y la náusea (véase más en “Discinesias inducidas por fármacos”). Las distonías restringidas de la mano o el pie a menudo aparecen como componentes de distintas enfermedades degenerativas (enfermedad de Parkinson, particularmente, pero también degeneración ganglionar corticobasal y parálisis supranuclear progresiva) (todas se describen en el [cap. 38](#)). [Krystkowiak et al.](#), y [Munchau et al.](#), describieron varios de esos casos y todos caen en la categoría de distonías sintomáticas o secundarias. [Janavs y Aminoff](#) han resumido algunos tipos causados por trastornos sistémicos adquiridos que incluyen fármacos y anticuerpos, incluyendo los de lupus eritematoso generalizado. Es este último el que los autores han encontrado con mayor frecuencia en la práctica clínica.

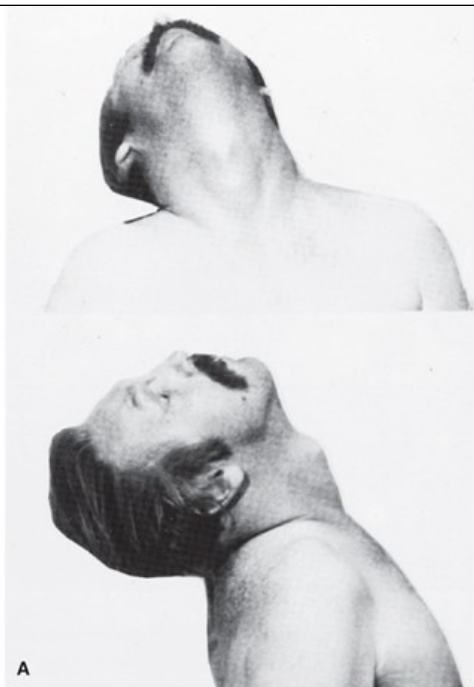
### Tortícolis espasmódica (distonía cervical idiopática)

Es la forma más frecuente de distonía restringida, se localiza en los músculos del cuello y músculos colindantes. Por lo general, comienza como una inclinación o giro sutil de la cabeza que tiende a agravarse despacio, y es evidente en la adultez temprana o madura; es un poco más frecuente en las mujeres (incidencia máxima en la quinta década) (la forma extrema se muestra en la [fig. 4-8A](#)). Con la excepción de la presencia de anomalías del gen DYT1 en algunos pacientes, es idiopática. Las características de los movimientos del cuello y la cabeza varían; las desviaciones e inclinaciones intermitentes de la cabeza pueden ser deliberadas y suaves o en sacudidas, o causar una desviación o inclinación persistente de la cabeza hacia un lado. En ocasiones hay brotes breves de sacudida o un temblor irregular de alta frecuencia que acompaña la desviación de la cabeza, con latido en dirección del movimiento distónico. A veces el temblor es más dominante que la distonía, lo que dificulta el diagnóstico. Los espasmos empeoran cuando el paciente se para o camina y casi siempre se reducen o suspenden mediante el contacto con estímulos, como colocar una mano en el mentón o el cuello, o ejercer una contrapresión ligera pero estable en el lado de la desviación o algunas veces en el opuesto, o poner la nuca en contacto con el respaldo de una silla alta. Estas maniobras, llamadas gestas o “trucos sensitivos”, se vuelven menos efectivas conforme la enfermedad progresa. En muchos casos, los espasmos cesan cuando el paciente se acuesta. En los casos crónicos, como la posición distónica suele fijarse cada vez más en posición, los músculos afectados se hipertrofian. En esa etapa tardía es frecuente el dolor en los músculos contraídos.

Figura 4-8.

Trastornos distónicos del movimiento. A. Joven con retrocolis espasmódica grave. Se destaca la hipertrofia de los músculos esternocleidomastoideos. B. Síndrome de Meige que incluye blefaroespasma intenso y distonía facial-cervical. C. Deformidades atetoides-distónicas características en la mano de un sujeto con discinesia tardía. (Fotografías por cortesía del Dr. Joseph M. Waltz.)





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En algunos pacientes de los autores, la alteración desapareció sin tratamiento, una ocurrencia observada en 10 a 20% en las series de [Dauer et al.](#) En su experiencia, las remisiones por lo general ocurrieron a los pocos años del inicio en pacientes cuya enfermedad empezó en una etapa hasta cierto punto temprana de su vida; sin embargo, casi todos estos individuos recayeron en menos de cinco años.

Los músculos más afectados son el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula y el trapecio. Los estudios de EMG también muestran una actividad sostenida o intermitente en los músculos cervicales posteriores de ambos lados del cuello. El espasmo de los elevadores determina que el hombro afectado se eleve de forma moderada y a veces el signo inicial es la tensión palpable de dicho músculo. Como observación general, los

autores han quedado impresionados con la información obtenida mediante la palpación de los músculos del cuello y el hombro para establecer cuáles músculos son la causa predominante del espasmo y dirigir el tratamiento a ellos, como se indica más adelante. En casi todos los pacientes, los espasmos se mantienen confinados a los músculos del cuello y persisten sin modificaciones, pero en algunos, los espasmos musculares se extienden más allá del cuello y comprometen músculos del cinturón escapular y la espalda o la cara y las extremidades. La diferenciación de estas formas no es fundamental. Cerca de 15% de los pacientes con tortícolis presenta distonía bucal, maxilar o manual, 10% experimenta blefaroespasmo y un número igual de pequeño presenta antecedentes familiares de distonía o temblor (Chan et al.). Como ya se indicó, no se han encontrado cambios neuropáticos en los estudios de casos individuales informados por Tarlov y por Zweig et al.

## Tratamiento

La tortícolis espasmódica es resistente al tratamiento con L-dopa y otros antiparkinsonianos, aunque en ocasiones producen un ligero alivio. Sin embargo, son efectivos en los pocos casos en los que la distonía es un preludio de la enfermedad de Parkinson. El trihexifenidilo o benzotropina solían utilizarse en dosis altas y producían cierta mejoría, pero eran difíciles de tolerar.

La inyección periódica (cada tres a seis meses) de pequeñas cantidades de toxina botulínica directamente en varios sitios de los músculos afectados es por mucho la forma de tratamiento más utilizada. Las inyecciones se guían mediante palpación de músculo durante el espasmo y EMG para determinar cuáles músculos con contracción tónica predominan en las posturas anormales. Todos, excepto 10% de los pacientes con tortícolis, presentan cierto grado de alivio de los síntomas con este tratamiento. Los efectos adversos (debilidad excesiva de los músculos inyectados, dolor local y disfagia, esta última por un efecto sistémico de la toxina) suelen ser ligeros y transitorios. En 5 a 10% de los pacientes se vuelve resistente a las inyecciones repetidas por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes de la toxina (Dauer et al.).

Recientemente, el uso de estimulación cerebral profunda ha producido cierto éxito en el tratamiento de la distonía cervical idiopática resistente a fármacos y a la inyección de la toxina botulínica. Los segmentos internos del globo pálido y los núcleos subtalámicos se han usado como objetivos terapéuticos. Por supuesto que esta estrategia es preferible al uso anterior de lesiones ablativas en estas áreas y el tálamo, pero como en el estudio con asignación al azar realizado por Volkman et al., existen efectos adversos como disartria, discinesias y agravación de la distonía en un porcentaje de los casos. En muchos de los casos de tortícolis, una estrategia quirúrgica que combinó la sección del nervio raquídeo accesorio y las primeras tres raíces motoras cervicales de manera bilateral, tuvo éxito en la reducción de los espasmos musculares, sin ocasionar su parálisis total. Se consiguió un alivio considerable hasta por seis años en un tercio a la mitad de los casos tratados con este método (Krauss et al.; Ford et al.).

## Blefaroespasmo

Los pacientes en edad adulta madura o avanzada, sobre todo mujeres, pueden referir parpadeo excesivo y cierre intenso e involuntario de los ojos, lo cual se debe al espasmo de los músculos orbiculares de los párpados. Todo intento de ver a una persona o un objeto se relaciona con un espasmo tónico persistente y simétrico de los párpados (fig. 4-8B). Durante la conversación, el paciente lucha por vencer los espasmos y se distrae con ellos. La lectura y ver la televisión resultan imposibles en algunas ocasiones, pero en otras son demasiado fáciles. En un estudio de 250 de tales pacientes, Jankovic y Orman observaron que la gravedad de la alteración progresó en 75% con el paso de los años, hasta el punto de que cerca de 15% de ellos fueron declarados funcionalmente ciegos. Algunos casos de blefaroespasmo son un componente del síndrome de Meige, que incluye espasmos mandibulares (véase la siguiente sección) o que se relacionan con disfonía espasmódica, tortícolis y otros componentes distónicos. El blefaroespasmo también puede ser resultado de discinesia tardía inducida por fármacos.

Al principio, el médico se inclina a atribuir este trastorno a fotofobia o a una respuesta a alguna irritación ocular o sequedad corneal; en realidad, es posible que el paciente señale que la luz intensa le molesta. Por ejemplo, la inflamación ocular, sobre todo del iris, puede causar blefaroespasmo reflejo. Sin embargo, los espasmos persisten bajo luz tenue e incluso después de anestesiarse las córneas. Es posible que los pacientes mantengan el párpado abierto con un dedo y la ceja se note desplazada hacia abajo; en algunas formas existe contracción tónica de los músculos frontales en un intento evidente por ayudar a abrir el párpado.

En el pasado, se propuso una causa psiquiátrica, excepto por una reacción depresiva en algunas personas, no hay síntomas psiquiátricos y el uso de psicoterapia, biorretroalimentación, acupuntura, terapia para modificación conductual e hipnosis no curan los espasmos. En los trastornos mencionados no se ha identificado uniformemente lesión neuropatológica alguna, ni un perfil farmacológico (Marsden et al.; véase también Hallett). Es posible que haya una base genética, aunque pocos casos parecen hereditarios y no se ha notado una relación con los genes de la distonía conocidos.

## Tratamiento

El tratamiento más efectivo consiste en la inyección de toxina botulínica en varios sitios del orbicular de los párpados y músculos faciales adyacentes. El beneficio dura tres a seis meses y casi siempre se requieren ciclos terapéuticos repetidos. Parece tener pocos efectos adversos por las dosis bajas usadas. Para el tratamiento del blefaroespasmio pueden intentarse diversos fármacos contra el parkinsonismo, anticolinérgicos y tranquilizantes, pero no está justificado el optimismo respecto a la probabilidad de éxito. Muy pocos de los pacientes de los autores lograron un alivio temporal y parcial con L-dopa. Algunas veces el blefaroespasmio desaparece de manera espontánea (en 13% de los casos del estudio de [Jankovic y Orman](#)). La destrucción termolítica de algunas de las fibras en las ramas de los nervios faciales que inervan los músculos orbiculares de los ojos se reserva para los casos más resistentes e incapacitantes.

## Otras causas de blefaroespasmio

Existen varios cuadros clínicos diferentes al descrito antes en los que puede observarse blefaroespasmio o una condición que lo simula. Los días siguientes a infarto o hemorragia cerebral, el estímulo de levantar los párpados del paciente puede ocasionar un potente cierre involuntario de los mismos. El blefaroespasmio reflejo, como llamó [Fisher](#) a este fenómeno, es un uso liberal del término, ya que su carácter es más próximo al de una apraxia de la abertura palpebral. Por lo general, se relaciona más con una hemiplejía izquierda que con una derecha. El blefaroespasmio homolateral también se observa con un infarto talamomesencefálico pequeño. En pacientes con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o enfermedad de Wilson y con otras lesiones de la porción rostral del tronco del encéfalo, el cierre ligero de los párpados puede inducir blefaroespasmio y una incapacidad para abrir los párpados de manera voluntaria.

Los autores estudiaron un caso de blefaroespasmio como parte de una encefalitis mesencefálica paraneoplásica; se conocen diferentes informes de éste con enfermedad autoinmunitaria, como el lupus sistémico, pero el mecanismo en estos casos se desconoce, lo mismo que en la variedad idiopática. También, entre sus pacientes, los autores atendieron a dos con miastenia grave y blefaroespasmio del tipo descrito por [Roberts et al.](#), pero no les fue posible dilucidar si ello representó una alteración funcional o simplemente una respuesta intensificada para conservar abiertos los párpados. Por último, el cierre ocular con estremecimiento de los párpados en sujetos muy sugestionables suele denotar un trastorno psicológico. Se ha mencionado ya el blefaroespasmio inducido por dolor, por cuadros oftálmicos como la iritis y la rosácea de los párpados.

## Espasmos linguales, faciales y bucomandibulares (síndrome de Meige)

Estas variedades especiales de movimientos involuntarios se producen también en la parte tardía de la vida, con una edad máxima de inicio en la sexta década. A menudo, las mujeres resultan más afectadas que los varones. El tipo más frecuente se caracteriza por abertura forzada de la boca, retracción de los labios, espasmo del músculo cutáneo del cuello y protrusión de la lengua; en otros casos el maxilar inferior se traba contra el superior y los labios se fruncen ([fig. 4-8B](#)). Otros patrones son desviación lateral del maxilar inferior y bruxismo. Términos comunes para este trastorno son síndrome de Meige, por el neurólogo francés que hizo su primera descripción, y síndrome de Brueghel, por la semejanza de la gesticulación grotesca con la de un sujeto que aparece en una pintura de Brueghel llamada De Gaper. La dificultad para hablar y deglutir (disfonía espástica o espasmódica) y el blefaroespasmio se combinan a menudo; en ocasiones los pacientes con estos trastornos desarrollan tortícolis o distonía del tronco y las extremidades. Varios más presentan temblor de los músculos afectados o también de las manos. Todos estos espasmos prolongados y forzados de los músculos faciales, linguales y cervicales son resultado de la administración de fármacos del tipo de las fenotiazinas y butirofenonas (discinesia tardía). No obstante, con más frecuencia, el trastorno inducido por neurolepticos es diferente, ya que consiste en masticación coreoatetósica, chupeteo de los labios y movimientos de lamido (discinesia bucofacial tardía, síndrome de boca de conejo; véase más adelante).

Sólo unos cuantos casos del síndrome de Meige han sido estudiados neuropatológicamente. En muchos de ellos no se identificaron lesiones. En un sujeto se observaron focos de pérdida neuronal en el cuerpo estriado ([Altrocchi y Forno](#)); en otro paciente se detectó pérdida de neuronas y la presencia de cuerpos de Lewy en la sustancia negra y núcleos cercanos ([Kulisevsky et al.](#)); no se ha concedido importancia a ninguno de ambos casos.

También se ha descrito una forma de distonía focal que afecta únicamente los músculos de la masticación (espasmo masticatorio de Romberg); la distonía similar puede ser componente de distonías bucofacial y generalizada. En los casos descritos por [Thompson et al.](#), el problema comenzó con lapsos breves de espasmo del músculo pterigoideo o masetero de un lado. En los comienzos, las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial comprenden bruxismo, espasmo hemifacial y movimientos rítmicos aleatorios del músculo de la masticación vinculados con la enfermedad de Whipple y el tétanos. Al evolucionar la enfermedad, la abertura forzada de la boca y la desviación lateral del maxilar inferior pueden persistir días y

agregarse movimientos adventicios de la lengua. [Kaufman](#) ha descrito una forma que aparece con atrofia hemifacial. Un espasmo intermitente circunscrito a un lado de la cara (espasmo hemifacial) en términos estrictos no es una distonía, y se expone junto con los trastornos del nervio facial en el [capítulo 44](#).

## Tratamiento

Como en otras distonías focales y regionales, se ha obtenido un éxito mucho mayor con las inyecciones de toxina botulínica en los músculos masetero, temporal y pterigoideo medial. Las dosis altas de benzotropina y anticolinérgicos relacionados pueden ser útiles, pero no tanto como la toxina botulínica. Se han usado muchos otros fármacos en el tratamiento de estos espasmos craneocervicales, pero ninguno ha sido curativo.

## Calambre del escribano, espasmo del músico y otras distonías manuales (ocupacionales)

Los llamados calambres o espasmos ocupacionales deben mencionarse aquí porque la opinión prevalente es que son distonías restringidas o focales adquiridas y “específicas de una tarea”. En la forma más común, el calambre del escribano, el paciente observa que cuando intenta escribir, todos los músculos del dedo pulgar y del resto de los dedos entran en espasmo o se encuentran inhibidos con una sensación de rigidez y dolor, u obstaculizados de alguna otra manera inexplicable. Vale la pena consultar las descripciones clínicas del calambre del escribano hechas por [Sheehy y Marsden](#). Afectan por igual a varones y mujeres, más a menudo entre los 20 y los 50 años. El espasmo puede ser doloroso y extenderse al antebrazo o incluso a la porción superior del brazo y el hombro. En ocasiones se fragmenta y se convierte en un temblor que interfiere con la ejecución de movimientos cursivos fluidos; desaparece de inmediato al dejar de escribir. La mano es normal en todas las otras ocasiones y en la ejecución de movimientos más burdos, y no se encuentran otras anomalías neurológicas. Muchos pacientes aprenden a escribir de otra forma o a emplear la otra mano, aunque ésta también puede afectarse.

La práctica de otras actividades motoras que requieren gran habilidad, como tocar el piano o el violín, pueden inducir un espasmo similar muy dependiente de la acción (“calambre de músico”, ahora llamada “distonía del músico”), o en el pasado, la parálisis del telegrafista. La “pérdida de la embocadura” en los trombonistas y otros sujetos que tocan instrumentos de viento puede representar un fenómeno análogo observado sólo en músicos con experiencia (distonía de embocadura). En cada caso esta actividad motora delicada específica, perfeccionada por años de práctica y efectuada casi de forma automática, de pronto demanda un esfuerzo consciente y laborioso para su ejecución. Los movimientos aislados se trastornan por la innervación extensa de músculos innecesarios (espasmo de intención). La discapacidad, una vez manifiesta, persiste con grados diversos de intensidad, incluso después de largos periodos de inactividad de la zona afectada.

En monos, [Byl et al.](#), han observado que los movimientos repetitivos, rápidos, sostenidos y altamente estereotípicos ampliaron en grado notable el área de representación cortical de los estímulos sensitivos provenientes de la mano; los autores en cuestión plantearon que la degradación de la retroalimentación sensitiva a la corteza motora era el origen de que la actividad motora fuera excesiva y persistente, incluyendo distonía. Muchos pacientes con distonía adquirida focal tienen anomalías sensitivas menores, con alteración de la detección temporal y espacial de estímulos en la exploración física cuidadosa. Diversos investigadores han observado en personas con calambre del escribano un ensanchamiento similar en el área de respuesta cortical a la estimulación magnética, así como disminución del volumen de sustancia gris en la corteza sensitivomotora, el tálamo y el cerebelo, que correspondió a la mano afectada, según [Delmaire et al.](#) Existe una categoría especial de distonía después de la lesión nerviosa, a menudo con dolor ardoroso intenso y cambios autonómicos que concuerdan con la distrofia simpática refleja. En estos casos, puede ser la lesión lo que causa una reconfiguración de los campos sensitivos receptivos. [Berardelli et al.](#), han revisado otras teorías sobre los aspectos fisiológicos de las distonías focales. Las ideas más recientes incluyen cambios en la plasticidad sináptica como resultados del uso excesivo.

## Tratamiento

Se han obtenido muy buenos resultados con las inyecciones de toxina botulínica en los músculos afectados específicamente, como los de la mano y el antebrazo en casos del calambre del escribano ([Cohen et al.](#); [Rivest et al.](#)) y se ha constituido en el tratamiento más usado. Los mejores resultados se obtienen al orientar la aguja por palpación y por detección electromiográfica de los músculos específicos, que están activos en la postura distónica. Se dice que varias formas de reentrenamiento de la mano también son útiles.

Según un estudio de [Tinazzi et al.](#), la estimulación eléctrica transcutánea (TENS, *transcutaneous electrical stimulation*) del antebrazo en sesiones de 20 min origina un efecto moderado. Se ha dicho que la persona puede ser auxiliada por una técnica de desacondicionamiento en que se aplica un choque eléctrico siempre que surge el espasmo o por biorretroalimentación, pero ha sido abandonada en gran medida en favor de tratamientos con

toxina botulínica. Se han hecho algunas investigaciones preliminares de la talamotomía y estimulación cerebral profunda en los casos resistentes.

## Discinesias farmacoinducidas tardías (demoradas)

Discinesia es un término muy general que se aplica a muchos movimientos involuntarios, incluidos los que asumen las formas tradicionales de distonía, corea, atetosis y temblor, y otros menos definidos que surgen con la administración de L-dopa en la enfermedad de Parkinson. Cuando se le agrega el adjetivo tardío, se refiere de manera específica a los movimientos inducidos por el uso de fármacos neurolépticos, muchas veces, aunque no siempre, fenotiazinas; dicho efecto aparece mucho después de iniciar el tratamiento farmacológico y persiste después de suspenderlo. Estos movimientos se distinguen de las reacciones distónicas agudas que ocurren en los primeros días de exposición a los medicamentos, se eliminan con anticolinérgicos y no persisten. En alguna época, la discinesia tardía era un problema frecuente en la práctica psiquiátrica y médica general, pero se ha vuelto menos prevalente con las nuevas clases de antipsicóticos. El problema se identifica con facilidad y es del conocimiento de todos los médicos que tratan pacientes psiquiátricos. Los movimientos tienden a disminuir en un lapso de meses o años y los casos leves desaparecen por sí solos o dejan poco efecto residual; rara vez, los síntomas empeoran.

Las discinesias tardías son intermitentes o persistentes, y no están sujetas a la voluntad del paciente. Los músculos faciales, linguales y bulbares son los más afectados, pero en algunos casos hay afectación de los músculos del cuello, hombro y los espinales, con arqueamiento de la espalda, como se indica más adelante. Además, puede haber blefaroespasmos y movimientos troncales, de la mano o el cuello, y acatisia de las piernas, pero no son tan prominentes como las discinesias bucofaciales y linguales. Es más probable que los movimientos se produzcan con la exposición prolongada. Si el fármaco se suspende en cuanto aparecen los movimientos, es probable que el problema no persista. El diagnóstico se puede dificultar por el espasmo bucomandibular y el blefaroespasmos (síndrome de Meige), así como por la enfermedad de Huntington.

Además de los típicos neurolépticos, pueden ser la causa del trastorno fármacos menos familiares como [metoclopramida](#), [pimozida](#), amoxapina y [cleboprida](#), algunos de los cuales se utilizan en trastornos diferentes a los psicóticos, además de nuevos agentes, como la [risperidona](#). Con menor frecuencia, los movimientos surgen poco después del cese de uno de estos mismos fármacos.

Se conocen otros síndromes cinéticos de tipo tardío, inducidos por fármacos, en particular variedades de distonías, de las cuales se mencionaron algunas y la acatisia (consúltense adelante). Por lo común, comienzan de modo focal en el cuello y con el tiempo se propagan a las extremidades. Un perfil muy característico combina la retrocolis, el arqueamiento de tronco hacia atrás, la rotación interna de extremidades superiores, la extensión de los codos y la flexión de las muñecas, todo lo cual simula la postura opistotónica. Otros enfermos tienen discinesias bucofacial y cervical coexistentes. Muchos pacientes indican que la distonía cede con la marcha y otras actividades, cosa por completo distinta de la distonía idiopática por torsión. Tales discinesias farmacoinducidas se consideran resultado de cambios en la concentración (número) de receptores dopamínicos, de los cuales se conocen cinco, como se expuso antes. El bloqueo y descubrimiento ulterior del receptor D2 se vinculan específicamente con la aparición de síndromes tardíos.

## Tratamiento

En relación con este punto son pocos los que muestran eficacia constante. Si los movimientos aparecen después de interrumpir el uso de algún fármaco patógeno, la reanudación del empleo en dosis pequeñas suele aplacar las discinesias, pero causa las reacciones adversas que son el parkinsonismo y la somnolencia. Por esta razón, la mayoría de los médicos experimentados en este campo evitan en lo posible el uso de los fármacos nocivos y optan por usar los neurolépticos nuevos para el tratamiento del trastorno psiquiátrico subyacente. Los más nuevos neurolépticos “atípicos” tienen menor propensión a causar discinesia tardía.

También se han obtenido buenos resultados con [dopamina](#) y agotadores de los receptores noradrenérgicos, como reserpina y [tetrabenazina](#), si se utilizan con cautela, pero es difícil obtener en algunos países el segundo, que es el más eficaz de los dos. Las distonías también mejoran con anticolinérgicos ([trihexifenidilo](#), 2.5 mg una o dos veces al día, con pequeños incrementos semanales hasta llegar a 12.5 mg) en caso de que el paciente tolere dosis lo suficientemente altas.

En los siguientes capítulos se presenta un análisis más detallado de los efectos adversos de los antipsicóticos.

## TICS Y ESPASMOS HABITUALES

Cuando están ociosos, los adultos a menudo desarrollan una amplia variedad de juguetes con movimientos de pequeña amplitud, gestos y manierismos. Son más lentos y complejos que los tics y espasmos. Otros realizan movimientos habituales más extraños e intrusivos, pero benignos, a

lo largo de su vida. Varían entre maneras idiosincrásicas muy personalizadas (p. ej., de los labios y la lengua) hasta acciones repetitivas como estornudar, limpiarse la garganta, protruir la barbilla o parpadear cuando se ponen tensos. Los aspectos principales para identificar estos fenómenos son estereotipia e irresistibilidad. El paciente acepta que efectúa los movimientos y que se siente impulsado a ellos con objeto de aliviar la tensión que percibe. Estos movimientos pueden suprimirse durante un tiempo breve mediante un esfuerzo de la voluntad, pero reaparecen tan pronto como la atención del sujeto se distrae. En ciertos casos, los tics se incorporan tanto en la persona que ésta no se percata de ellos y parece incapaz de controlarlos. Un aspecto interesante de muchos tics es que corresponden a conductas coordinadas con una finalidad que en condiciones normales sirven al organismo. Sólo su repetición incesante cuando no se requieren es lo que los caracteriza como espasmos habituales o tics. La expresión del trastorno varía con amplitud desde un movimiento único aislado (p. ej., parpadeo, olfateo, limpiarse la garganta o estirar el cuello) hasta una compleja variedad de movimientos.

Los niños de cinco a 10 años muestran especial proclividad al desarrollo de espasmos habituales. Consisten en parpadeo, elevación de un hombro, olfateo, limpieza de la garganta, sacudir la cabeza o los ojos hacia un lado, hacer gesticulaciones, etc. Si se ignoran, estos espasmos pocas veces persisten más de unas cuantas semanas o meses y tienden a ceder por sí mismos. En el adulto puede ayudar el alivio de la tensión nerviosa mediante sedantes o tranquilizantes, pero su proclividad a los tics persiste. Más adelante se menciona una probable relación con una infección estreptocócica.

Los tipos especiales de balanceo, movimientos hacia arriba y abajo con la cabeza, saludos con la mano (en el autismo) o retorcimiento de las manos (típico del síndrome de Rett) y otros movimientos, en particular movimientos autoestimulantes, son trastornos de la motilidad únicos del niño o el adulto con retraso del desarrollo. Estas “ritmias” no tienen una anatomía patológica definida en los núcleos basales u otros sitios del encéfalo. Al parecer, tales movimientos representan la persistencia de alguno de los movimientos rítmicos repetitivos de los lactantes sanos. En algunos casos de trastorno de la visión y epilepsia fótica se observa que el individuo se frota los ojos o mueve los dedos con ritmo a través del campo visual, sobre todo si se trata de niños con retraso mental.

## Síndrome de Gilles de la Tourette

Los tics múltiples (acompañados de movimientos de olfateo, ronquidos, vocalización involuntaria e impulsos compulsivos y agresivos que dan problemas) constituyen el síndrome de tics más raro y grave (síndrome de Gilles de la Tourette; su apellido completo). El síndrome de Gilles de la Tourette inicia durante la infancia, tres veces más en varones que en mujeres, a menudo como un tic sencillo. Nuevos tics se añaden al repertorio conforme el trastorno progresa. La multiplicidad de los tics, lo mismo que la combinación de tics motores y vocales, es lo que le distingue de los trastornos restringidos a tics más benignos. La definición moderna se amplió para incluir un trastorno por déficit de atención que puede no alcanzar la gravedad suficiente para establecer el diagnóstico de manera independiente, como resume [Kurlan](#).

Son característicos los tics vocales, por lo general intensos y de timbre molesto. Algunos pacientes manifiestan conducta motora repetitiva y fastidiosa como saltar, ponerse en cuclillas o dar vueltas en círculos. Otros tipos frecuentes de conducta repetitiva son tocar a otras personas y repetir las propias palabras (palilalia) y las palabras o los movimientos de los demás. La emisión explosiva e involuntaria de imprecaciones, lo mismo que la expresión compulsiva de obscenidades (coprolalia), son las manifestaciones más impresionantes de este síndrome. Resulta de interés que estos últimos fenómenos son poco frecuentes en los pacientes japoneses, en los que la cultura y el lenguaje decorosos contienen muy pocas obscenidades. [Tolosa y Bayes](#) y [Jankovic y Leckman](#) en sus recomendables revisiones se ocupan de todo el repertorio de tics y convulsiones propios del síndrome de Gilles de la Tourette.

[Stone y Jankovic](#) destacaron la coexistencia de blefaroespasmo persistente, tortícolis y otros fragmentos distónicos en un corto número de personas. En algunos pacientes se observan también contracciones isométricas de grupos musculares aislados (tics **tónicos**). Como se observa en otros tics anormales, hay una sensación premonitoria de tensión, molestias o parestesias o una sensación o urgencia psíquica que desaparece con el movimiento. Una proporción intermedia muestra tartamudeo o leve entorpecimiento del habla. En un 50% de los pacientes aparecen los llamados *signos neurológicos blandos*. [Feinberg et al.](#), han descrito los casos de cuatro personas con mioclonos arrítmico y vocalización, pero no se sabe si los síntomas en cuestión constituyen una variante poco común de la enfermedad o un nuevo síndrome. Algunos autores destacan que los síntomas muestran cierto grado de carácter cíclico; los tics tendieron a aparecer en grupos en cuestión de minutos u horas y se agruparon en el curso de semanas y meses; ello asumiría la forma de un cuadro alternante de aparición y desaparición.

La evolución del trastorno es impredecible. En la mitad de los adolescentes los tics ceden de forma espontánea al comenzar la vida adulta los que persisten se aplacan con el paso del tiempo. Otras personas son sujetos de periodos largos de remisión, para que más adelante reaparezcan los síntomas, pero en otros individuos el trastorno motor persiste toda la vida. Dicha variabilidad destaca la dificultad para diferenciar los espasmos



habituales transitorios respecto del síndrome de la Tourette de tics crónicos múltiples. Los tics motores aislados y leves, pero permanentes tal vez constituyan una variante del síndrome de la Tourette en la medida en que presentan el mismo perfil heredofamiliar, que ataca sobre todo a varones, y respuestas similares a los fármacos.

Se afirma que en algún momento de la enfermedad surge un trastorno de hiperactividad y déficit de atención, rasgos obsesivo-compulsivos o ambos cuadros; ellos interfieren mayormente en la evolución escolar que los propios tics. Deficiente control del temperamento, impulsividad, conducta autolesiva y algunos rasgos sociopáticos aparecen en algunos de los niños, pero no es una constante en todos los afectados. En 40 a 60% de pacientes de la serie de [Shapiro et al.](#), hubo signos de alguna deficiencia cognitiva, según las pruebas psicológicas, pero la inteligencia no se deterioró. En más de la mitad de los sujetos se identifican anomalías inespecíficas del EEG, pero no tienen la suficiente constancia como para ser consideradas como uno de los signos propios de la enfermedad.

En 33% de los casos notificados por [Shapiro et al.](#), se observaron tics en otros miembros de la familia. Otros estudios indican un agrupamiento familiar de casos en que el perfil de transmisión al parecer es autosómico dominante con penetrancia completa ([Pauls y Leckman](#)), pero constituye un planteamiento que se objeta y se han identificado varios genes predisponentes. En cualquier explicación genética hay que considerar el notable predominio de la afección en varones. Por el momento, es imposible atribuir el síndrome de la Tourette a un solo *locus* genético. A pesar de todo, los datos que refuerzan la posibilidad de que la naturaleza genética primaria explique el síndrome se obtienen de estudios en gemelos que arrojan cifras mayores de concordancia en pares de gemelos monocigóticos que en dicigóticos. Hay informes de un sesgo étnico (judíos asquenazíes), pero esto no se ha observado en series igualmente grandes ([Lees et al.](#)).

En cuanto a la causa, se conoce poco. No existe una relación consistente con la infección, traumatismo u otra enfermedad, salvo la conexión putativa con infecciones estreptocócicas descrita más adelante. Los niños hiperactivos tratados con estimulantes al parecer muestran un mayor peligro de presentar o exacerbar sus tics ([Price et al.](#)), pero no se ha definido una relación causal irrefutable (consúltense los comentarios respecto al tratamiento en párrafos siguientes). En la MRI no se identifican anomalías uniformes y los estudios funcionales demuestran innumerables anomalías, pero incongruentes. Tampoco se detectaron cambios histopatológicos en unos cuantos encéfalos estudiados por los métodos usuales. Sin embargo, [Singer et al.](#), (1991), quienes analizaron los marcadores presinápticos y postsinápticos de **dopamina** en tejido del estriado *post mortem*, encontraron una alteración significativa de los mecanismos de captación de la **dopamina**; en fecha más reciente, [Wolf et al.](#), manifestaron que las diferencias en la fijación de receptores de **dopamina** D2 en la cabeza del núcleo caudado predicen diferentes grados de gravedad fenotípica del síndrome de Gilles de la Tourette. Estas observaciones, junto con los hechos de que la L-dopa exacerba los síntomas del síndrome y que el muy efectivo agente terapéutico **haloperidol** bloquea los receptores de **dopamina** (en particular los de D2) apoyan la idea de una anomalía dopaminérgica en los núcleos basales, más específicamente en el núcleo caudado. Al respecto, pueden ser pertinentes los casos publicados de conducta compulsiva en relación con lesiones de la cabeza del núcleo caudado y sus proyecciones desde las cortezas orbitofrontal y del cíngulo.

## Tratamiento

Para tics benignos y delimitados, casi nunca es necesario el tratamiento. La tranquilización de los padres puede ser muy útil. Los tics motores no invasivos, aislados o infrecuentes en varones más allá de la adolescencia, por lo general un rasgo hereditario, a menudo mejoran con **clonazepam**, aunque es posible que se necesite alguno de los fármacos más potentes mencionados antes.

Se utilizan dos clases de fármacos en el tratamiento de tics resistentes y múltiples: fármacos agonistas adrenérgicos alfa-2 y antipsicóticos. En algunos estudios resultaron útiles la **clonidina** y la **guanfacina**, agonistas adrenérgicos alfa-2. No tienen tanta potencia como los neurolépticos, pero sus reacciones adversas son menos intensas y se les recomienda como fármacos de primera línea. La **guanfacina**, un fármaco nuevo, tiene la ventaja en relación con la **clonidina** de que se administra en una sola dosis diaria y produce un menor efecto sedante. La dosis inicial es de 0.5 a 1 mg a la hora de acostarse y se la incrementa poco a poco según se necesite hasta alcanzar una dosis total de 4 mg. La administración de la **clonidina** se inicia con una dosis de 0.05 mg a la hora de acostarse y se incrementa después de algunos días, 0.05 mg hasta que se alcanza una dosis total aproximada de 0.1 mg tres veces al día. Los neurolépticos **haloperidol** y **pimozida** (y **sulpirida** y **tiaprida** con menor frecuencia) resultaron ser agentes terapéuticos eficaces, pero deben utilizarse sólo en personas con afección grave y únicamente después de probarse los agentes adrenérgicos. Se comienza a usar el **haloperidol** en dosis pequeñas (0.25 mg al comienzo hasta aumentar poco a poco la dosis y llegar a 2 a 10 mg/día). Los llamados neurolépticos atípicos como la **risperidona** se han utilizado con algún beneficio. La **pimozida**, con una acción antidopaminérgica más específica que el **haloperidol**, puede ser más eficaz que este último; se le administra en cantidades pequeñas (0.5 mg/día) al comienzo, para aumentar poco a poco y llegar a 8 a 9 mg/día. Agregar mesilato de bencztropina (0.5 mg/día) desde el comienzo del tratamiento permite evitar los efectos motores adversos del **haloperidol**. La **tetrabenazina**, un agente potente, y un fármaco que agota las monoaminas y bloquea los receptores dopamínicos, puede utilizarse si el paciente

tolera dosis altas. En las revisiones de [Leckman y Kurlan](#) se identifican mayores detalles del uso de tales fármacos. Según datos de una investigación realizada por el [Tourette's Syndrome Study Group](#), el componente de hiperactividad del síndrome puede tratarse de forma inocua con [metilfenidato](#) o [clonidina](#) sin temor de empeorar los tics.

Otra estrategia interesante consiste en inyectar toxina botulínica en los músculos afectados por los tics focales más notables, que incluyen los vocales descritos por [Scott et al.](#); como dato curioso, se afirma que tal tratamiento aplaca la urgencia sensitiva premonitoria. Según una serie pequeña, la estimulación cerebral profunda del núcleo talámico y otros núcleos parece alentadora en el tratamiento de los casos resistentes a los fármacos.

## Síndrome PANDAS

Mediante el uso del modelo de la corea de Sydenham, una reciente línea de investigación considera una infección estreptocócica la causa del síndrome de la Tourette de aparición abrupta y de tics menos generalizados en niños. Algunos autores adoptaron esta relación para explicar también la conducta obsesivo-compulsiva de aparición súbita e inexplicable. [Swedo et al.](#), resumieron estos posibles trastornos con el acrónimo de PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunitarios con infección estreptocócica [*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders with streptococcal infection*]). En pocos casos existe un curso en recaídas que sea similar a algunos casos de Sydenham. Dos estudios de bases de datos de salud sugirieron una modesta relación entre el trastorno por tics, el trastorno obsesivo-compulsivo y la infección estreptocócica. En conjunto, estas observaciones resultan intrigantes, pero no se han confirmado y varios grupos han sido incapaces de distinguir entre los pacientes con PANDAS y síndrome de Gilles de la Tourette y los grupos testigo con base en factores epidemiológicos o autoanticuerpos séricos contra estreptococos ([Singer et al., 2005](#), y [Schrage et al.](#)).

## Acatisia

Haskovec, en 1904, acuñó el término acatisia para describir una sensación interior de inquietud, incapacidad para sentarse y estarse tranquilo y compulsión a moverse. Cuando se sienta, el paciente cambia de manera constante la postura del cuerpo y de las piernas, a las que cruza y regresa, y balancea la pierna libre. También se caracteriza por movimientos de carrera sin desplazarse y marcha persistente. Esta anomalía del movimiento es más notoria en las extremidades inferiores y no se acompaña, al menos en las formas leves de acatisia, de rigidez imperceptible u otras anomalías neurológicas. En la forma avanzada, los pacientes se quejan de dificultad en la concentración y distracción, sin duda por el movimiento constante.

Observada primero en pacientes con enfermedad de Parkinson y en lo que hoy se conoce como enfermedad de Alzheimer, la acatisia ahora se observa más a menudo en pacientes que reciben neurolépticos, como un componente de la discinesia tardía o de manera independiente. Sin embargo, este trastorno puede verse en pacientes psiquiátricos que no reciben medicamentos. Ocurre en pacientes con enfermedad de Parkinson, medicados o no.

Las principales entidades diagnósticas por considerar incluyen la depresión agitada, en particular en sujetos que recibieron neurolépticos, y el síndrome de “piernas inquietas”, un trastorno del sueño que puede manifestarse durante los lapsos de vigilia en casos graves ([cap. 18](#)). Los individuos con esta última afección describen una sensación de hormigueo en las piernas más que inquietud interna, aunque ambos trastornos producen el deseo irresistible de moverse. A veces estas diferencias se borran.

Pueden hacerse intentos con muchos de los fármacos que se emplean para el síndrome de piernas inquietas, como [clonazepam](#), o, si el síntoma es parte de la discinesia tardía, mediante la selección de un neuroléptico menos potente o el uso de anticolinérgicos, [amantadina](#), o un bloqueador adrenérgico beta.

## REFERENCIAS

Adams RD, Foley JM: The neurological disorder associated with liver disease. *Res Publ Assoc Nerv Ment Dis* 32:198, 1953.

Adams RD, Shahani B, Young RR: Tremor in association with polyneuropathy. *Trans Am Neurol Assoc* 97:44, 1972.

Adler CH, Bansberg SF, Hentz JG et al.: Botulinum toxin type A for treating voice tremor. *Arch Neurol* 61:1416, 2004. [[PubMed: 15364688](#)]

Aigner BR, Mulder DW: Myoclonus: Clinical significance and an approach to classification. *Arch Neurol* 2:600, 1960. [[PubMed: 13792163](#)]

- 
- Albin RL, Young AB, Penney JB: The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12:366, 1989. [\[PubMed: 2479133\]](#)
- 
- Alexander GE, Crutcher MD: Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 13:266, 1990. [\[PubMed: 1695401\]](#)
- 
- Altrocchi PH, Forno LS: Spontaneous oral-facial dyskinesia: Neuropathology of a case. *Neurology* 33:802, 1983. [\[PubMed: 6682529\]](#)
- 
- Bain PG, Findley LJ, Thompson PD et al.: A study of hereditary essential tremor. *Brain* 117:805, 1994. [\[PubMed: 7922467\]](#)
- 
- Baringer JR, Sweeney VP, Winkler GF: An acute syndrome of ocular oscillations and truncal myoclonus. *Brain* 91:473, 1968. [\[PubMed: 5723017\]](#)
- 
- Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M et al.: The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 121:1195, 1998. [\[PubMed: 9679773\]](#)
- 
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR: Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249:1436, 1990. [\[PubMed: 2402638\]](#)
- 
- Bhatia KP, Marsden CD: The behavioral and motor consequence of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 117:859, 1994. [\[PubMed: 7922471\]](#)
- 
- Biary N, Koller W: Kinetic-predominant essential tremor: Successful treatment with [clonazepam](#). *Neurol* 37:471, 1987.
- 
- Breedveld GJ, Percy AK, MacDonald ME et al.: Clinical and genetic heterogeneity in benign hereditary chorea. *Neurology* 59:579, 2002. [\[PubMed: 12196653\]](#)
- 
- Brooks VB: *The Neural Basis of Motor Control*. New York, Oxford University Press, 1986.
- 
- Brown P, Ridding MC, Werhaus KJ et al.: Abnormalities of the balance between inhibition and excitation in the motor cortex of patients with cortical myoclonus. *Brain* 119:309, 1996. [\[PubMed: 8624691\]](#)
- 
- Burns RS, Lewitt PA, Ebert MH et al.: The classical syndrome of striatal dopamine deficiency: Parkinsonism induced by MPTP. *N Engl J Med* 312:1418, 1985. [\[PubMed: 2581135\]](#)
- 
- Byl NN, Merzenich MM, Jenkins WM: A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced differentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkey. *Neurology* 47:508, 1996. [\[PubMed: 8757029\]](#)
- 
- Campbell AMG, Garland H: Subacute myoclonic spinal neuronitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 19:268, 1956. [\[PubMed: 13377193\]](#)
- 
- Carpenter MB: Anatomy of the corpus striatum and brainstem integrating systems. In: Brooks VB, ed: *Handbook of Physiology*. Sec 1: The Nervous System. Vol 2: Motor Control, part 2. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1981, pp 947–995.
- 
- Carpenter MB: Brainstem and infratentorial neuraxis in experimental dyskinesia. *Arch Neurol* 5:504, 1961. [\[PubMed: 13876787\]](#)
- 
- Carpenter MB: Functional relationships between the red nucleus and the brachium conjunctivum: Physiologic study of lesions of the red nucleus in monkeys with degenerated superior cerebellar brachia. *Neurology* 7:427, 1957. [\[PubMed: 13430905\]](#)
- 
- Carpenter MB, Whittier JR, Mettler FA: Analysis of choreoid hyperkinesia in the rhesus monkey: Surgical and pharmacological analysis of hyperkinesia resulting from lesions of the subthalamic nucleus of Luys. *J Comp Neurol* 92:293, 1950. [\[PubMed: 15422067\]](#)
- 
- Ceballos-Baumann AO, Passingham RE et al.: Motor reorganization in acquired hemidystonia. *Ann Neurol* 37:746, 1995. [\[PubMed: 7778848\]](#)
- 
- Cerosimo M, Koller WC: Essential tremor. In: Watts RL, Koller WC, eds: *Movement Disorders*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 431–458.
-

Chadwick D, Hallett M, Harris R et al.: Clinical, biochemical, and physiological features distinguishing myoclonus responsive to 5-hydroxy-tryptophan, tryptophan with a monoamine oxidase inhibitor, and clonazepam. *Brain* 100:455, 1977. [PubMed: 412560]

Chan J, Brin MF, Fahn S: Idiopathic cervical dystonia: Clinical characteristics. *Mov Disord* 6:119, 1991. [PubMed: 2057004]

Chuang C, Fahn S, Srucht SJ: The natural history and treatment of acquired hemidystonia: Report of 33 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:59, 2002. [PubMed: 11784827]

Church AJ, Cardoso F, Dale RC et al.: Anti-basal ganglia antibodies in acute and persistent Sydenham chorea. *Neurology* 59:227, 2002. [PubMed: 12136062]

Cohen LG, Hallett M, Geller BD, Hochberg F: Treatment of focal dystonias of the hand with botulinum toxin injections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:355, 1989. [PubMed: 2926421]

Colebatch JG, Findley LJ, Frakowiak RSJ et al.: Preliminary report: Activation of the cerebellum in essential tremor. *Lancet* 336:1028, 1990. [PubMed: 1977019]

Connor GS: A double-blind placebo-controlled trial of topiramate for essential tremor. *Neurology* 59:132, 2002. [PubMed: 12105323]

Cooper IS: *Involuntary Movement Disorders*. New York, Hoeber-Harper, 1969.

Danek A: Geniospasm: Hereditary chin trembling. *Mov Disord* 8:335, 1993. [PubMed: 8341298]

Dauer WT, Burke RE, Greene P, Fahn S: Current concepts on the clinical features, aetiology, and management of idiopathic cervical dystonia. *Brain* 121:547, 1998. [PubMed: 9577384]

Delmaire C, Vidailhet M, Elbaz A et al.: Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp. *Neurology* 69:376, 2007. [PubMed: 17646630]

DeLong MR: Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13:281, 1990. [PubMed: 1695404]

Demirkirian M, Jankovic J: Paroxysmal dyskinesias: Clinical features and classification. *Ann Neurol* 38:571, 1995. [PubMed: 7574453]

Denny-Brown D, Yanagisawa N: The role of the basal ganglia in the initiation of movement. In: Yahr MD, ed: *The Basal Ganglia*. New York, Raven Press, 1976, pp 115-148.

Deuschl G, Mischke G, Schenk E et al.: Symptomatic and essential rhythmic palatal myoclonus. *Brain* 113:1645, 1990. [PubMed: 2276039]

Deuschl G, Toro C, Valls-Sole J et al.: Symptomatic and essential palatal tremor. Clinical, physiological and MRI analysis. *Brain* 117:775, 1994. [PubMed: 7922465]

Dobyns WB, Ozelius LJ, Kramer PL et al.: Rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Neurology* 43:2596, 1993. [PubMed: 8255463]

Doelling EC, Adams RD: The pathological anatomy of post-hemiplegic athetosis. *Brain* 98:29, 1975. [PubMed: 1122374]

Dubinsky R, Hallett M: Glucose hypermetabolism of the inferior olive in patients with essential tremor. *Ann Neurol* 22:118, 1987.

Dubinsky R, Hallett M, DiChiro G et al.: Increased glucose metabolism in the medulla of patients with palatal myoclonus. *Neurology* 41:557, 1991. [PubMed: 2011257]

Ehringer H, Hornykiewicz O: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin Wochenschr* 38:1236, 1960.

Downloaded 2020-10-12 2:3 P Your IP is 190.106.205.238

Elble RJ: Essential tremor frequency decreases with age. *Neurology* 55:1427, 2000.

Elble RJ: Origins of tremor. *Lancet* 355:1113, 2000. [PubMed: 10791368]

Eldridge R, Iivanainen M, Stern R et al.: "Baltic" myoclonus epilepsy: Hereditary disorders of childhood made worse by phenytoin. *Lancet* 2:838, 1983. [PubMed: 6137660]

Emery SE, Vieco PT: Sydenham chorea: Magnetic resonance imaging reveals permanent basal ganglia injury. *Neurology* 48:531, 1997. [PubMed: 9040753]

Fahn S: High-dosage anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology* 33:1255, 1985.

Feinberg TE, Shapiro AK, Shapiro E: Paroxysmal myoclonic dystonia with vocalisations: New entity or variant of pre-existing syndromes? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:52, 1986. [PubMed: 3457101]

Fisher CM: Reflex blepharospasm. *Neurology* 13:77, 1963. [PubMed: 13945269]

Ford B, Louis ED, Greene P, Fahn S: Outcome of selective ramisectomy for botulinum toxin resistant torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:472, 1998. [PubMed: 9771768]

Gardiner AR, Bhatia KP, Stamelou M et al.: PRRT2 gene mutations: From paroxysmal dyskinesia to episodic ataxia and hemiplegic migraine. *Neurology* 79:2115, 2012. [PubMed: 23077024]

Gastaut R, Villeneuve A: A startle disease or hyperekplexia. *J Neurol Sci* 5:523, 1967. [PubMed: 5235161]

Greengard P: The neurobiology of slow synaptic transmission. *Science* 294:1024, 2001. [PubMed: 11691979]

Haerer AF, Anderson DW, Schoenberg BS: Prevalence of essential tremor. *Arch Neurol* 39:750, 1982. [PubMed: 7138316]

Hallett M: Blepharospasm: Report of a workshop. *Neurology* 46:1213, 1996. [PubMed: 8628455]

Hallett M: Clinical neurophysiology of akinesia. *Rev Neurol* 146:585, 1990. [PubMed: 2263821]

Hallett M: Tremor: *Pathophysiology: Parkinson Related Disorders*. Suppl 1: S118, 2014.

Hallett M, Chadwick D, Adams J et al.: Reticular reflex myoclonus: A physiological type of human post-hypoxic myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40:253, 1977. [PubMed: 301926]

Hallett M, Chadwick P, Marsden CD: Ballistic movement overflow myoclonus: A form of essential myoclonus. *Brain* 100:299, 1977. [PubMed: 884486]

Hallett M, Khoshbin S: A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain* 103:301, 1980. [PubMed: 7397480]

Heilman KH: Orthostatic tremor. *Arch Neurol* 41:880, 1984. [PubMed: 6466163]

Herskovits E, Blackwood W: Essential (familial, hereditary) tremor: A case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 32:509, 1969. [PubMed: 5364722]

Hunt JR: Dyssynergia cerebellaris myoclonica—primary atrophy of the dentate system: A contribution to the pathology and symptomatology of the cerebellum. *Brain* 44:490, 1921.

Janavs JL, Aminoff MJ: Dystonia and chorea in acquired systemic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:436, 1998. [PubMed: 9771763]

Jankovic J: Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 345:1184, 2001. [PubMed: 11642235]

Jankovic J, Orman J: Blepharospasm: Demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol* 16:371, 1984. [PubMed: 6144283]

Jenner P: Pharmacology of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 58:S1-S8, 2002. [PubMed: 11909980]

Kaufman MD: Masticatory spasm in hemifacial atrophy. *Ann Neurol* 7:585, 1980. [PubMed: 7436363]

Keswani SC, Kossoff EH, Krauss GK: Amelioration of spinal myoclonus with [levetiracetam](#). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73: 456, 2002. [PubMed: 12235321]

Kim JS: Asterix after unilateral stroke: Lesion location of 30 patients. *Neurology* 56:533, 2001. [PubMed: 11222802]

Koller WC, Hristova A, Brin M: Pharmacologic treatment of essential tremor. *Neurology* 54(Suppl 4):30, 2000.

Krauss GL, Bergin A, Kramer RE et al.: Suppression of posthypoxic and post-encephalitic myoclonus with [levetiracetam](#). *Neurology* 56:411, 2001. [PubMed: 11171914]

Krauss JK, Mundinger F: Functional stereotactic surgery for hemiballism. *J Neurosurg* 58:278, 1996.

Krauss JK, Toups EG, Jankovic J, Grossman RG: Symptomatic and functional outcome of surgical treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:642, 1997. [PubMed: 9408107]

Krauss JK, Weigel R, Blahak C et al.: Chronic spinal cord stimulation in medically intractable orthostatic tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:1013, 2005.

Krystkowiak P, Martinat P, Defebvre L et al.: Dystonia after striatopallidal and thalamic stroke: Clinicoradiological correlations and pathophysiological mechanisms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:703, 1998.

Kulisevsky J, Marti MJ, Ferrer I, Tolosa E: Meige syndrome: Neuropathology of a case. *Mov Disord* 3:170, 1988. [PubMed: 3221903]

Kurczynski TW: Hyperreflexia. *Arch Neurol* 40:246, 1983. [PubMed: 6830476]

Kurlan R: Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 363:2232, 2010.

Kurlan R, Shoulson I: Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and response to alternate-day oxazepam therapy. *Ann Neurol* 13:456, 1983. [PubMed: 6838177]

Lance JW: Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and its differentiation from related syndromes. *Ann Neurol* 2:285, 1977. [PubMed: 617268]

Lance JW, Adams RD: The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain* 87:111, 1963.

Lang EA, Lozano AM: Parkinson's disease: Second of two parts. *N Engl J Med* 339:1130, 1998. [PubMed: 9770561]

Lapresle J, Ben Hamida M: The dentato-olivary pathway. *Arch Neurol* 22:135, 1970. [PubMed: 4188259]

Leavitt S, Tyler HR: Studies in asterix Part I. *Arch Neurol* 10:360, 1964. [PubMed: 14107685]

Leckman JF: Tourette's syndrome. *Lancet* 360:1577, 2002. [PubMed: 12443611]

Lees AS, Robertson M, Trimble MR, Murray HMF: A clinical study of Gilles de la Tourette syndrome in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:1, 1984. [PubMed: 6582230]



LeFebvre-D'Amour M, Shahani BT, Young RR: Tremor in alcoholic patients. In: Desmedt JE, ed: *Physiological Tremor and Clonus*. Basel, Karger, 1978, pp 160–164.

Louis ED: Essential tremor. *N Engl J Med* 346:709, 2001.

Louis ED, Vonsattel JP, Honig LS et al.: Essential tremor associated with pathologic changes in the cerebellum. *Arch Neurol* 63:1189, 2006. [PubMed: 16908751]

Markand ON, Garg BP, Weaver DD: Familial startle disease (hyperplexia). *Arch Neurol* 41:71, 1984. [PubMed: 6689893]

Marsden CD: Blepharospasm-omandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:1204, 1976. [PubMed: 1011031]

Marsden CD: The problem of adult-onset idiopathic torsion dystonia and other isolated dyskinesias in adult life (including blepharospasm, oromandibular dystonia, dystonic writers cramp, and torticollis, or axial dystonia). *Adv Neurol* 14:259, 1976. [PubMed: 941774]

Marsden CD, Hallett M, Fahn S: The nosology and pathophysiology of myoclonus. In: Marsden CD, Fahn S, eds: *Movement Disorders*. Oxford, Butterworth, 1982, pp 196–248.

Marsden CD, Obeso JA: The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 117:877, 1994. [PubMed: 7922472]

Martin JP: *Papers on Hemiballismus and the Basal Ganglia*. London, National Hospital Centenary, 1960.

Martin JP: *The Basal Ganglia and Posture*. Philadelphia, Lippincott, 1967.

Matsuo F, Ajax ET: Palatal myoclonus and denervation super-sensitivity in the central nervous system. *Ann Neurol* 5:72, 1979. [PubMed: 34357]

McAuley JH: Does essential tremor originate in the cerebral cortex? *Lancet* 357:492, 2001. [PubMed: 11229663]

Mitchell IJ, Boyce S, Sambrook MA et al.: A 2-deoxyglucose study of the effects of dopamine agonists on the parkinsonian primate brain. *Brain* 115:809, 1992. [PubMed: 1628204]

Montalban RJ, Pujedas F, Alvarez-Sabib J et al.: Asterix associated with anatomic cerebral lesions: A study of 45 cases. *Acta Neurol Scand* 91:377, 1995. [PubMed: 7639068]

Morgan JC, Sethi KD: Drug-induced tremors. *Lancet Neurol* 4:866, 2005. [PubMed: 16297844]

Mount LA, Reback S: Familial paroxysmal choreoathetosis: Preliminary report on a hitherto undescribed clinical syndrome. *Arch Neurol Psychiatry* 44:841, 1940.

Munchau A, Mathen D, Cox T et al.: Unilateral lesions of the globus pallidus: Report of four patients presenting with focal or segmental dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:494, 2000. [PubMed: 10990510]

Narabayashi H: Surgical approach to tremor. In: Marsden CD, Fahn S, eds: *Movement Disorders*. Oxford, Butterworth, 1982, pp 292–299.

Nygaard TG, Trugman JM, Yebenes JG: Dopa-responsive dystonia: The spectrum of clinical manifestations in a large North American family. *Neurology* 40:66, 1990. [PubMed: 2296384]

Obeso J, Marin C, Rodriguez-Oroz C et al.: The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol* 64(Suppl 2):S30–S46, 2008. [PubMed: 19127584]

O'Toole O, Lennon VA, Ahlskog JE et al.: Autoimmune chorea in adults. *Neurology* 80:1133, 2013. [PubMed: 23427325]

Parkinson J: *An Essay on the Shaking Palsy*. Sherwood, Neely & Jones. London, 1817.

Pauls DL, Leckman JF: The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors: Evidence for autosomal dominant transmission. *N Engl J Med* 315:993, 1986. [PubMed: 3463861]

Pedersen SF, Pullman SL, Latov N et al.: Physiologic tremor analysis of patients with anti-myelin associated glycoprotein associated neuropathy and tremor. *Muscle Nerve* 20:38, 1997. [PubMed: 8995581]

Penney JB, Young AB: Biochemical and functional organization of the basal ganglia. In: Jankovic J, Tolosa ES, eds: *Parkinson's Disease and Movement Disorders*, 3rd ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1998, pp 1–13.

Piccolo I, Sterzi R, Thiella G et al.: Sporadic choreas: Analysis of a general hospital series. *Eur Neurol* 41:143, 1999. [PubMed: 10202245]

Plant GT, Williams AC, Earl CJ, Marsden CD: Familial paroxysmal dystonia induced by exercise. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:275, 1984. [PubMed: 6707673]

Price RA, Leckman JF, Pauls DL et al.: Gilles de la Tourette's syndrome: Tics and central nervous stimulants in twins and nontwins. *Neurology* 36:232, 1986. [PubMed: 2868428]

Rao J: Functional neurochemistry of the basal ganglia. In: Watts RL, Koller WC, eds: *Movement Disorders*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 113–130.

Rapin I, Goldfischer S, Katzman R et al.: The cherry-red spot–myoclonus syndrome. *Ann Neurol* 3:234, 1978. [PubMed: 208452]

Ring HA, Serra-Mestres J: Neuropsychiatry of the basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:12, 2002. [PubMed: 11784818]

Rivest J, Lees AJ, Marsden CD: Writer's cramp: Treatment with botulinum toxin injections. *Mov Disord* 6:55, 1991. [PubMed: 2005922]

Roberts ME, Steiger MJ, Hart IK: Presentation of myasthenia gravis mimicking blepharospasm. *Neurology* 58:150, 2002. [PubMed: 11781428]

Ryan SG, Sherman SL, Terry JC et al.: Startle disease, or hyperekplexia: Response to clonazepam and assignment of the gene (STHE) to chromosome 5q by linkage analysis. *Ann Neurol* 31:663, 1992. [PubMed: 1355335]

Saint-Hilaire M-H, Saint-Hilaire J-M, Granger L: Jumping Frenchmen of Maine. *Neurology* 36:1269, 1986. [PubMed: 3528919]

Schrag A, Gilbert R, Giovannoni G et al.: Streptococcal infection, Tourette syndrome, and OCD. *Neurology* 73:1256, 2009. [PubMed: 19794128]

Scott BL, Jankovic J, Donovan DT: Botulinum toxin injections into vocal cord in the treatment of malignant coprolalia associated with Tourette's syndrome. *Mov Disord* 11:431, 1996. [PubMed: 8813224]

Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F et al.: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 14:215, 1976. [PubMed: 945938]

Shapiro AK, Shapiro ES, Bruun RD et al.: Gilles de la Tourette's syndrome: Summary of clinical experience with 250 patients and suggested nomenclature for tic syndromes. *Adv Neurol* 14:277–283, 1976. [PubMed: 1066040]

Sharott A, Marsden J, Brown P: Primary orthostatic tremor is an exaggeration of a physiologic tremor in response to instability. *Mov Disord* 18:195, 2003. [PubMed: 12539215]

Sheehy MP, Marsden CD: Writer's cramp—a focal dystonia. *Brain* 105:461, 1982. [PubMed: 7104663]

Downloaded 2020-10-12 2:3 P Your IP is 190.106.205.238

- 
- 
- Shiang R, Ryan SG, Zhu Z et al.: Mutations in the alpha 1-subunit of the inhibitory glycine receptor causes the dominant neurologic disorder hyperexplexia. *Nat Genet* 5:351, 1993. [[PubMed: 8298642](#)]
- 
- Simons RC: The resolution of the lath paradox. *J Nerv Ment Dis* 168:195, 1980. [[PubMed: 7365478](#)]
- 
- Singer HS, Hahn I-H, Moran TH: Abnormal dopamine uptake sites in postmortem striatum from patients with Tourette's syndrome. *Ann Neurol* 30:558, 1991. [[PubMed: 1838678](#)]
- 
- Singer HS, Hong JJ, Yoon DY et al.: Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *Neurology* 65:1701, 2005. [[PubMed: 16207842](#)]
- 
- Standaert DG, Young AB: Treatment of central nervous system degenerative disorders. In: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. New York, McGraw Hill, 2001, pp. 549-568.
- 
- Stone LA, Jankovic J: The coexistence of tics and dystonia. *Arch Neurol* 48:862, 1991. [[PubMed: 1898264](#)]
- 
- Suhren D, Bruyn GW, Tuyman JA: Hyperexplexia, a hereditary startle syndrome. *J Neurol Sci* 3:577, 1966.
- 
- Swedo SE, Rappaport JL, Cheslow DL et al.: High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham chorea. *Am J Psychiatry* 146:246, 1989. [[PubMed: 2912267](#)]
- 
- Sydow O, Thobois S, Alexch F et al.: Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: A six-year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1387, 2003. [[PubMed: 14570831](#)]
- 
- Tarlov E: On the problem of spasmodic torticollis in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 33:457, 1970. [[PubMed: 5505672](#)]
- 
- Thach WT Jr, Montgomery EB Jr: Motor system. In: Pearlman AL, Collins RC, eds: *Neurobiology of Disease*. New York, Oxford University Press, 1992, pp 168-196.
- 
- Thompson PD, Obeso JA, Delgado G et al.: Focal dystonia of the jaw and the differential diagnosis of unilateral jaw and masticatory spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:651, 1986. [[PubMed: 3734821](#)]
- 
- Thompson PD, Rothwell JC, Day BL et al.: The physiology of orthostatic tremor. *Arch Neurol* 43:584, 1986. [[PubMed: 3718286](#)]
- 
- Tinazzi M, Farina S, Bhatia K et al.: TENS for the treatment of writer's cramp: A randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 64:1946, 2005. [[PubMed: 15955950](#)]
- 
- Tolosa ES, Bayes A: Tics and Tourette's syndrome. In: Jankovic J, Tolosa ES, eds: *Parkinson's Disease and Movement Disorders*, 4th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp 491-512.
- 
- Tourette's Syndrome Study Group: Treatment of ADHD in children with tics. A randomized controlled trial. *Neurology* 58:527, 2002. [[PubMed: 11865128](#)]
- 
- Ugawa Y, Genba K, Shimpo T, Mannen T: Onset and offset of electromyographic (EMG) silence in asterixis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:260, 1990. [[PubMed: 2324758](#)]
- 
- Van Woerkom W: La cirrhose hepatique avec alterations dans les centres nerveux evoluant chez des sujets d'age moyen. *Nouv Iconogr Saltpêtrière* 7:41, 1914.
- 
- Van Woert MH, Rosenbaum D, Howieson J et al. Long-term therapy of myoclonus and other neurologic disorders with l-5-hydroxytryptophan and
-

carbidopa. *N Engl J Med* 296:70, 1977. [PubMed: 401457]

Vernino S, Tuite P, Adler CH et al.: Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma. *Ann Neurol* 51:25, 2002.

Vidailhet M, Vercueil L, Hoeto J-L et al.: Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 352:459, 2005. [PubMed: 15689584]

Volkman J, Mueller J, Deuschl G et al.: Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 13:875, 2014. [PubMed: 25127231]

Walters AS, Hening WA, Chokroverty S: Frequent occurrence of myoclonus while awake and at rest, body rocking and marching in place in a subpopulation of patients with restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 77:418, 1988. [PubMed: 3414379]

Ward AAR: The function of the basal ganglia. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 6: Basal Ganglia. Amsterdam, North-Holland, 1968, pp 90–115.

Watts RL, Koller WC, eds: *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2004.

Wee AS, Subramony SH, Currier RD: “Orthostatic tremor” in familial-essential tremor. *Neurology* 36:1241, 1986. [PubMed: 3748391]

Whittier JR, Mettler FA: Studies on the subthalamus of the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 90:281, –319, 1949. [PubMed: 18136717]

Wilkins DE, Hallett M, Wess MM: Audiogenic startle reflex of man and its relationship to startle syndromes. *Brain* 109:561, 1986. [PubMed: 3719291]

Wills AJ, Jenkins IH, Thompson PD: Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: A positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 36:636, 1994. [PubMed: 7944296]

Wilson SAK: Disorders of motility and of muscle tone, with special reference to corpus striatum: The Croonian Lectures. *Lancet* 2:1, 53, 169, 215, 1925.

Wilson SAK: *Neurology*. London, Edward Arnold, 1940.

Wolf SS, Jones DW, Knable MB et al.: Tourette syndrome: Prediction of phenotypic variation in monozygotic twins by caudate nucleus D2 receptor binding. *Science* 273:1225, 1996. [PubMed: 8703056]

Young AB, Penney JB: Biochemical and functional organization of the basal ganglia. In: Jankovic J, Tolosa ES, eds: *Parkinson’s Disease and Movement Disorders*, 3rd ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1998, pp 1–11.

Young RR, Growdon JH, Shahani BT: Beta-adrenergic mechanisms in action tremor. *N Engl J Med* 293:950, 1975. [PubMed: 1178003]

Young RR, Shahani BT: Asterix: One type of negative myoclonus. *Adv Neurol* 43:137, 1986. [PubMed: 3946109]

Zeman W: Pathology of the torsion dystonias (dystonia musculorum deformans). *Neurology* 20:79, 1970. [PubMed: 5529477]

Zweig RM, Jankel WR, Whitehouse PJ et al.: Brainstem pathology in dystonia. *Neurology* 36(Suppl 1):74, 1986.

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 5: Ataxia y trastornos de la función cerebelosa

### INTRODUCCIÓN

El cerebelo se encarga de la coordinación de los movimientos, en especial los voluntarios que requieren habilidad, el control de la postura y la marcha, y la regulación del tono muscular. Además, puede ser que el cerebelo participe en la modulación del estado emocional y en algunos aspectos de la función cognitiva. Los mecanismos por los que estas funciones se efectúan son objeto de investigación intensa de anatomistas y fisiólogos. Los estudios de estos investigadores ofrecen una gran cantidad de información, lo que da fe de la complejidad de la organización del cerebelo y sus conexiones aferentes y eferentes. En la actualidad está en surgimiento un cuadro coherente de la función cerebelosa y es posible relacionar cada uno de los síntomas de la enfermedad cerebelosa con la alteración de una discreta unidad anatómica o funcional del cerebelo.

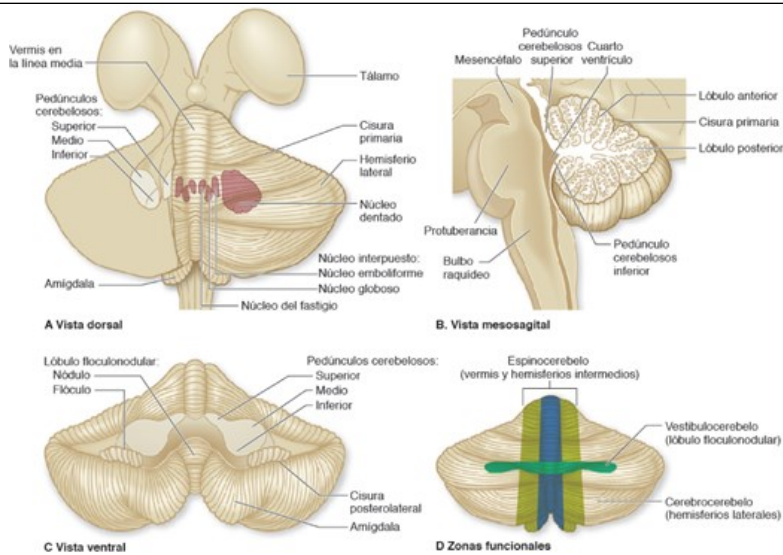
Los conocimientos de la función cerebelosa se derivan sobre todo del estudio de lesiones naturales o experimentales y, en menor grado, de estimulación del cerebelo, que influye muy poco en las características de los movimientos normales o en las alteraciones de los movimientos inducidos. Además, ninguna de las actividades motoras del cerebelo alcanza la percepción cinestésica consciente; su acción principal, que es de máxima importancia, incluye auxiliar en la modulación de los movimientos voluntarios. La siguiente descripción de la estructura y la función cerebelosa se simplificó por necesidad; una explicación completa puede encontrarse en las publicaciones de [Jansen y Brodal](#), de [Gilman](#) y de [Thach et al.](#)

### CONSIDERACIONES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS

Los estudios iniciales de la anatomía comparativa y las conexiones de las fibras del cerebelo condujeron a subdividirlo en tres partes ([fig. 5-1](#) y [cuadro 5-1](#)): 1) el lóbulo floclonodular, de localización inferior, que es la porción filogenéticamente más antigua del cerebelo, y es muy similar en todos los animales (de aquí el nombre de arquicerebelo). Está separado de la masa principal del cerebelo, o cuerpo cerebeloso, por la fisura posterolateral. 2) El lóbulo anterior o paleocerebelo es la porción rostral en relación con la fisura primaria; en los animales inferiores constituye la mayor parte del cerebelo, pero en el ser humano es hasta cierto punto pequeño y está formado por el vermis anterosuperior y la corteza paravermiana contigua. 3) El lóbulo posterior o neocerebelo, conformado por las divisiones medias del vermis y sus grandes extensiones laterales. Las porciones principales de los hemisferios cerebelosos humanos caen en esta subdivisión.

**Figura 5-1.**

Generalidades de la organización anatómica y funcional del cerebelo. A. Vista dorsal del cerebelo que muestra la vermis en la línea media, los hemisferios laterales y los núcleos profundos. B. Vista mesosagital del tronco del encéfalo y cerebelo. C. Vista ventral del cerebelo. D. Zonas funcionales del cerebelo (dibujado y modificado con autorización de [Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, et al: Principles of Neural Science](#), 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2013).



Fuente: A.H. Ropper, M.L. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Cuadro 5-1

## DIVISIONES ANATÓMICAS Y FUNCIONALES DEL CEREBELO

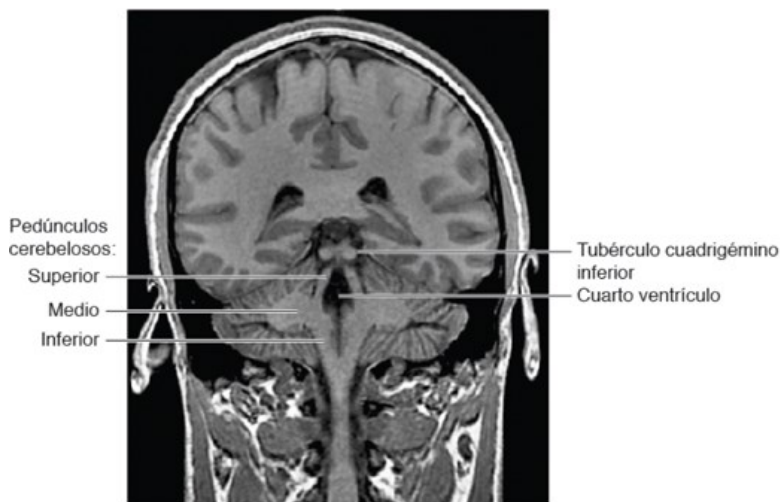
REGIONES ANATÓMICAS	OTRAS DESIGNACIONES	ZONAS FUNCIONALES	FUNCIONES	PRINCIPALES VÍAS AFERENTES	NÚCLEO PROFUNDO	PRINCIPALES VÍAS EFERENTES
Vermis	Lóbulo anterior, paleocerebelo	Espinocerebelo	Postura y coordinación axial	Haces espinocerebelosos dorsal y ventral	Núcleo del fastigio	Haz vestibuloespinal, haz reticuloespinal
Hemisferios intermedios	Lóbulo anterior, paleocerebelo	Espinocerebelo	Coordinación apendicular (de las extremidades)	Haces dorsal, ventral y espinocerebeloso	Núcleo interpuesto (núcleos globoso y emboliforme)	Núcleo rojo contralateral, haz rubroespinal
Hemisferios laterales	Lóbulo posterior, neocerebelo	Cerebrocerebelo	Planificación motora, memoria de procedimientos, movimientos motores finos	Fibras corticopontinas	Núcleo dentado	Núcleos ventral lateral y ventral anterior del tálamo contralateral, núcleo rojo contralateral
Lóbulo floculonodular	Arquicerebelo	Vestibulocerebelo	Coordinación del equilibrio, movimientos oculares y posición de la cabeza	Fibras vestibulocerebelosas	Núcleo vestibular lateral de Dieters	Núcleo vestibular

El cerebelo está conectado al encéfalo a través de tres pares de pedúnculos: los pedúnculos *superiores*, que son eferentes, con excepción de los haces espinocerebeloso ventral y tectocerebeloso; los pedúnculos medios, que contienen las vías principales aferentes al cerebelo provenientes de la protuberancia y los pedúnculos inferiores, que entran al cerebelo con información proveniente de los nervios vestibulares y del nervio espinal (accesorio). Las paredes posterolaterales del cuarto ventrículo están limitadas por estos pedúnculos (fig. 5-2 y cuadro 5-2).



Figura 5-2.

MRI coronal con ponderación T1 que muestran las relaciones entre el cuarto ventrículo y los pedúnculos cerebelosos.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Cuadro 5-2

#### PEDÚNCULOS CEREBELOSOS

PEDÚNCULOS CEREBELOSOS	VÍAS AFERENTES (HACIA EL CEREBELO)	VÍAS EFERENTES (A PARTIR DEL CEREBELO)
Superior	Haz espinocerebeloso ventral <sup>a</sup> y haz tectocerebeloso <sup>b</sup>	Fibras cerebelotalámicas, cerebelo rubral, cerebelorreticular y cerebelovestibular
Medio	Fibras portocerebelares <sup>a</sup>	Ninguna
Inferior	Dorsal y haz cuneo espinocerebeloso <sup>a</sup> Contralateral inferior olivar <sup>b</sup>	Ninguna

<sup>a</sup>A través de fibras musgosas.

<sup>b</sup>A través de fibras trepadoras.

Hay una correspondencia aproximada entre esta subdivisión anatómica y la distribución de la función cerebelosa si se toma como base la disposición de las conexiones de sus fibras aferentes. El lóbulo flocculonodular recibe impulsos propioceptivos especiales desde los núcleos vestibulares y por tanto también se refiere como vestibulocerebelo; su función esencial es la conservación del equilibrio. El vermis anterior y parte del vermis posterior se consideran como el espinocerebelo, puesto que las proyecciones hacia estas partes se derivan en gran medida de los propioceptores de los músculos y los tendones de las extremidades, y se transmiten hacia el cerebelo por el fascículo espinocerebeloso dorsal (desde las extremidades inferiores) y el fascículo espinocerebeloso ventral (extremidades superiores). La influencia principal del espinocerebelo parece ejercerse sobre la postura y el tono muscular. El neocerebelo obtiene sus fibras aferentes desde la corteza cerebral por los núcleos pontinos y el pontocerebelo. Esta porción del cerebelo se relaciona sobre todo con la coordinación de los movimientos de gran habilidad que se inician en la corteza cerebral.

Con base en datos de experimentos de ablación en animales, sobre todo, han podido identificarse tres perfiles fisiológicos característicos que corresponden a estas divisiones mayores del cerebelo. Dichos conjuntos de cambios fisiológicos poseen alguna semejanza con los síndromes clínicos

observados cuando se lesionan partes de dicho órgano. Las lesiones del nódulo y del flóculo se relacionan con un trastorno del equilibrio y a menudo con nistagmo; los movimientos individuales de las extremidades no se afectan. La ablación del lóbulo anterior en primates ocasiona mayor acortamiento y reacciones más prolongadas (las reacciones de los músculos a la flexión o extensión pasivas al nivel de la articulación), lo que incrementa en cierta medida los reflejos osteotendinosos y la exageración de los reflejos posturales, en particular los “reflejos positivos de sostén”, que consisten en la extensión de la extremidad del animal en respuesta a la aplicación de presión ligera en los cojinetes de sus patas. La ablación de un hemisferio cerebeloso en gatos y perros produce resultados inconstantes, pero en monos causa hipotonía y torpeza de las extremidades ipsolaterales; estas anomalías son más duraderas y las extremidades muestran también temblor atáxico o “de intención” si la ablación hemisférica incluye al núcleo dentado. Tales hallazgos tienen similitud aproximada con los signos clínicos en pacientes con lesiones del cerebelo, como se revisa más adelante.

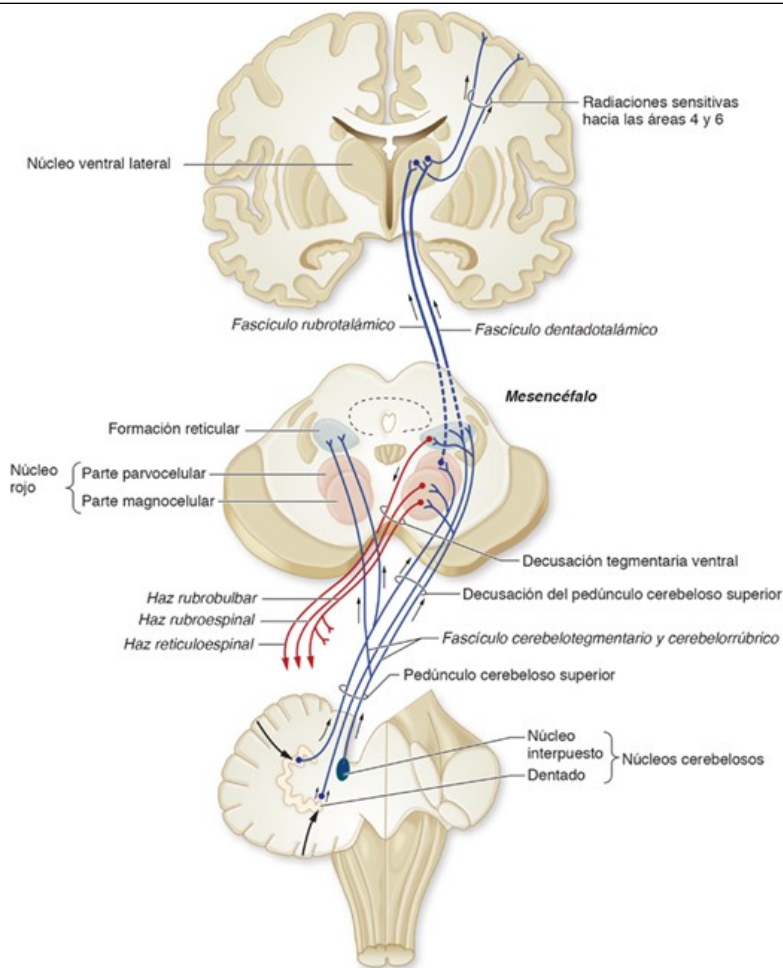
Los estudios de [Chambers y Sprague](#) y de [Jansen y Brodal](#) han demostrado que en lo que se refiere a sus proyecciones, aferentes y eferentes, el cerebelo está organizado en zonas longitudinales (sagitales) más que transversales. Las zonas longitudinales son tres (la vermiana, la paravermiana o intermedia y la lateral) y al parecer ocurre una sobreposición considerable entre unas y otras. [Chambers y Sprague](#), con base en sus investigaciones en gatos, concluyeron que la zona vermiana coordina los movimientos de los ojos y el cuerpo con respecto a la gravedad y los movimientos de la cabeza en el espacio. La zona intermedia, que recibe proyecciones tanto periféricas como centrales (desde la corteza motora), influye en el tono postural y en los movimientos individuales de las extremidades ipsolaterales. La zona lateral se relaciona sobre todo con la coordinación de los movimientos de las extremidades ipsolaterales, pero participa en otras funciones.

Las fibras eferentes de la corteza cerebelosa, que en esencia consisten en los axones de las células de Purkinje tanto en animales como en humanos, se proyectan hacia los núcleos cerebelosos profundos (véase más adelante). Las proyecciones de las neuronas de Purkinje son inhibitorias, en tanto que las procedentes de los núcleos excitan otras partes del sistema nervioso motor. Según el esquema de [Jansen y Brodal](#), la mayor parte de las células del vermis se proyecta al núcleo del fastigio; las de la zona intermedia, a los núcleos globoso y emboliforme (que están combinados en seres humanos como el núcleo “interpuesto”), y las de la zona lateral, al núcleo dentado.

Los núcleos cerebelosos profundos se proyectan, a su vez, hacia ciertos núcleos del tálamo y del tallo cerebral por dos vías principales: las fibras de los núcleos dentado e interpuesto forman el pedúnculo cerebeloso superior, entran en el tegmento pontino superior como brazo conjuntivo (*brachium conjunctivum*), se decusan por completo a la altura del colículo inferior y ascienden al núcleo ventrolateral del tálamo y, en menor extensión, a los núcleos talámicos intralaminares ([fig. 5-3](#)). Algunas de las fibras ascendentes, poco después de su decusación, hacen sinapsis en el núcleo rojo, pero la mayor parte de éstas atraviesa este núcleo sin presentar una terminación y pasan sobre el tálamo. Los grupos nucleares talámicos ventrales que reciben estas fibras ascendentes eferentes se proyectan a la corteza motora del mismo lado. Puesto que la vía de los núcleos cerebelosos al tálamo y de ahí a la corteza motora es cruzada, y la conexión de la corteza motora a través del fascículo corticoespinal se cruza otra vez, los efectos de una lesión en un hemisferio cerebeloso se manifiestan de forma ipsolateral.

**Figura 5-3.**

Proyecciones cerebelosas al núcleo rojo, el tálamo y la corteza cerebral. Los fascículos (haces) ascendentes se muestran en rojo y los descendentes en azul. Obsérvese que todas las fibras aferentes salen del cerebelo a través del pedúnculo cerebeloso superior. (Adaptada con autorización de House EL et al: *A Systematic Approach to Neuroscience*, 3a ed. New York, McGraw- Hill, 1979.)

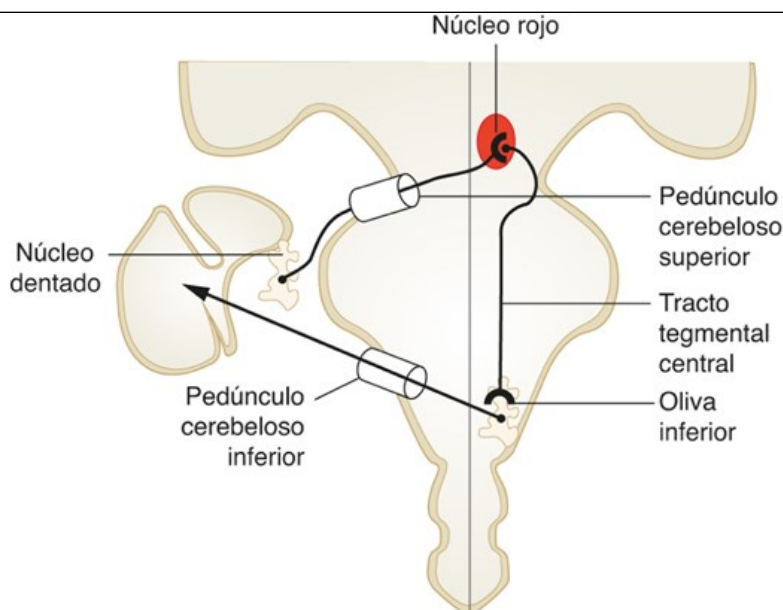


Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Una vía especial forma un asa, denominada triángulo de Guillain-Mollaret, el cual tiene interés clínico. Un pequeño grupo de fibras del pedúnculo cerebeloso superior, después de su decusación, hace sinapsis en el núcleo rojo y desciende en el tegmento ventromedial del tallo cerebral a través del tracto segmental central, para terminar en el núcleo olivar inferior al nivel del bulbo raquídeo (y también en el núcleo reticular de la protuberancia anular, pero estos no son parte del asa de retroalimentación del triángulo). A su vez, estos núcleos se proyectan por el pedúnculo cerebeloso inferior hacia el cerebelo, en especial al lóbulo anterior de éste, y por tanto completan un sistema de retroalimentación cerebelar-reticular-cerebelosa (fig. 5-4). Éste síndrome clínico de tumor oculopalatino ocasiona lesiones en el componente del tracto segmental central del triángulo.

Figura 5-4.

El triángulo de Guillain-Mollaret conecta el núcleo rojo, la oliva inferior y el núcleo dentado contralateral.



Fuente: A.H. Rago, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El núcleo del fastigio envía fibras hacia los núcleos vestibulares de ambos lados y, en menor grado, a otros núcleos de la formación reticular del puente y el bulbo raquídeo. Existen también conexiones directas de fibras con las neuronas motoras alfa y gamma de la médula espinal. Los núcleos olivares inferiores se proyectan por el cuerpo restiforme (pedúnculo cerebeloso inferior) hacia la corteza cerebelosa contralateral y las partes correspondientes de los núcleos profundos del cerebelo. De esta manera el cerebelo influye en la actividad motora por sus conexiones con la corteza motora y los núcleos del tronco del encéfalo y sus vías motoras descendentes (véase [Evarts y Thach](#)). En el [capítulo 4](#) se detalla la integración de las influencias de los ganglios basales con las del cerebelo mediante su confluencia en los núcleos talámicos anteriores.

Observaciones experimentales sugieren que la corteza cerebelosa tiene organización somatotópica, pero no en la misma forma que las cortezas motora y sensitiva de los hemisferios cerebrales. La estimulación de la corteza cerebelosa no produce movimientos en partes corporales. Además, las funciones motoras de las partes corporales no están representadas en forma continua en la corteza cerebelosa sino que corresponden a pequeñas placas discontinuas. Existe una especificidad motora aproximada en cuanto a que las piernas, tronco y marcha se ven afectados en forma restringida con lesiones del vermis cerebeloso y afectan la coordinación de los movimientos de las extremidades con lesiones de los hemisferios cerebelosos pero esto no estimula la refinada organización observada en la corteza cerebral. Sin embargo, la organización sensitiva que refleja la topografía del cuerpo se ha confirmado mediante el mapeo local con estímulos sensitivos periféricos hacia los sitios correspondientes de la corteza cerebelosa en animales y por el análisis de los efectos motores útiles producidos por la estimulación de partes de la corteza cerebelosa. Muchos diagramas publicados del cerebelo con un homúnculo superpuesto han reflejado la organización topográfica sensitiva, pero no motora. Las interesantes ideas con respecto a la localización cerebelosa y la actual comprensión del cerebelo se revisan en la obra de [Manni y Petrosini](#).

## Función de los núcleos profundos del cerebelo

Los estudios fisiológicos de [Allen y Tsukahara](#), y los de [Thach et al.](#) incrementaron en gran medida el conocimiento de la función de los núcleos profundos del cerebelo. Ellos estudiaron los efectos del enfriamiento de los núcleos profundos durante un movimiento proyectado en el macaco despierto. Sus observaciones, acopladas con los datos anatómicos establecidos, permiten llegar a las conclusiones que se describen a continuación.

El núcleo dentado recibe información indirecta de las cortezas premotora y motora complementaria por medio del sistema pontocerebeloso y ayuda a iniciar los movimientos voluntarios. Estos últimos se efectúan por proyecciones eferentes desde el núcleo dentado hacia el tálamo ventrolateral y la corteza motora. Se demostró que las neuronas del núcleo dentado descargan precisamente antes del inicio de los movimientos voluntarios y la inactivación de estas mismas retrasa el inicio de dichos movimientos. El núcleo interpuesto también recibe proyecciones de la corteza a través de fibras pontocerebelosas decusadas; recibe proyecciones espinocerebelosas a través de la zona intermedia de la corteza cerebelosa. Estas últimas transmiten información desde los órganos tendinosos de Golgi, los husos musculares, las aferencias cutáneas y las interneuronas de la médula espinal, las cuales participan en el movimiento. El núcleo interpuesto dispara en relación con un movimiento una vez que éste se inicia. Además, el núcleo prepuesto (*prepositus nucleus*) parece ser el sitio donde se efectúan las oscilaciones voluntarias (movimientos alternantes). Sus células

descargan en tándem con estas acciones, y su regularidad y amplitud se alteran cuando esas células se inactivan. Además, Thach señaló que en condiciones normales el núcleo interpuesto frena el temblor fisiológico y sugirió que es posible que intervenga en parte en la causa del llamado temblor de intención, que se describe más adelante. El núcleo del fastigio recibe proyecciones de fibras espinocerebelosas así, al igual que el núcleo interpuesto, se proyecta al núcleo vestibular. El núcleo fastigial controla la antigraavedad y otras sinergias musculares de la bipedación y la marcha; su extirpación trastorna de manera importante estas actividades motoras.

Existen relaciones fisiológicas complejas entre los núcleos profundos y las regiones de la corteza cerebelosa las cuales tienen influencia inhibitoria sobre los núcleos profundos. El lóbulo floculonodular se encuentra entre los que tienen las influencias más complejas, es inhibitorio para el núcleo del fastigio pero tiene también proyecciones directas de forma inhibitoria sobre el núcleo vestibular lateral (de Deiters). El núcleo vestibular, y en particular el bilateral, puede considerarse el equivalente al núcleo cerebeloso profundo.

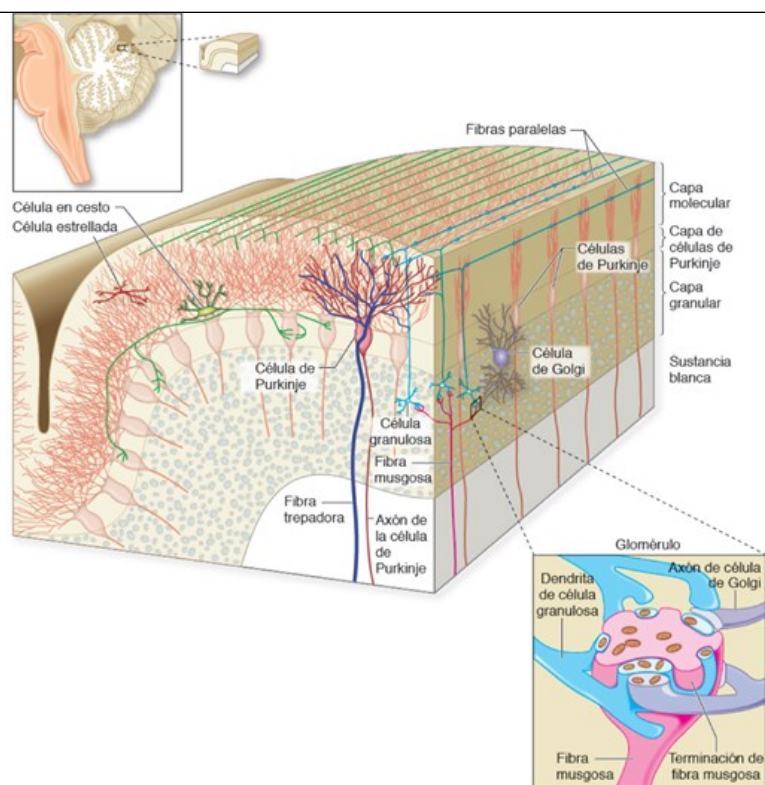
## Organización neuronal de la corteza del cerebelo

Los movimientos coordinados y fluidos de las extremidades y el tronco son consecuencia de la organización neuronal del cerebelo, que permite la comparación constante y casi instantánea entre los movimientos deseados y los reales, en tanto estos últimos se llevan al cabo. Un número enorme de neuronas participa en dichas tareas, lo cual es confirmado por el hecho de que el cerebelo contribuye sólo con 10% del total del peso y volumen del encéfalo, pero contiene la mitad de las neuronas cerebrales. Además, se estima que en las diversas vías cerebelosas hay 40 veces más axones aferentes que eferentes, un reflejo de la enorme cantidad de información entrante (sensitiva) que se requiere para el control de la función motora.

La corteza cerebelosa está configurada como una estructura de tres capas denominadas molecular, de Purkinje y granulosa, que en conjunto contienen cinco tipos de neuronas (fig. 5-5). Su geometría, hasta cierto punto regular, se parece a la arquitectura columnar de la corteza cerebral, pero difiere en el mayor grado de retroalimentación intracortical entre las neuronas y la naturaleza convergente de las fibras aferentes. La capa molecular más externa del cerebelo contiene dos tipos de neuronas inhibitorias, las células estrelladas y las células en cesta. Éstas se encuentran esparcidas entre las dendritas de las células de Purkinje, cuyos somas se alojan en la capa subyacente. Los axones de las células de Purkinje constituyen la principal vía eferente de la corteza cerebelosa, que se dirige a los núcleos cerebeloso profundo y vestibular, antes mencionados. Las células de Purkinje son asimismo inhibitorias y utilizan el neurotransmisor ácido aminobutírico gamma (GABA, *gammaaminobutyric acid*). La capa más interna “granular” contiene un número enorme de células granulosas compactadas en forma densa y unas pocas interneuronas de Golgi de mayor tamaño. Los axones de las células granulosas cruzan grandes distancias como fibras paralelas, que se orientan a lo largo del eje longitudinal de los folios y forman sinapsis excitadoras con las células de Purkinje. Cada célula de Purkinje se ve influida hasta por 1 millón de células granulosas para producir lo que se ha denominado fisiológicamente como “una simple espiga”, a diferencia de la espiga electroencefalográfica compleja antes mencionada.

Figura 5-5.

Organización anatómica de la corteza cerebelosa en un corte longitudinal y transversal de un folio. Se muestran las relaciones entre a) fibras trepadoras y células de Purkinje, b) fibras musgosas con células granulosas y de Golgi, y c) las fibras paralelas con su trayecto longitudinal y su conexión con estos tres tipos principales de células. (Tomado de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM: *Principles of Neural Science*, 5a ed. New York: McGraw-Hill, 2013, con autorización.)



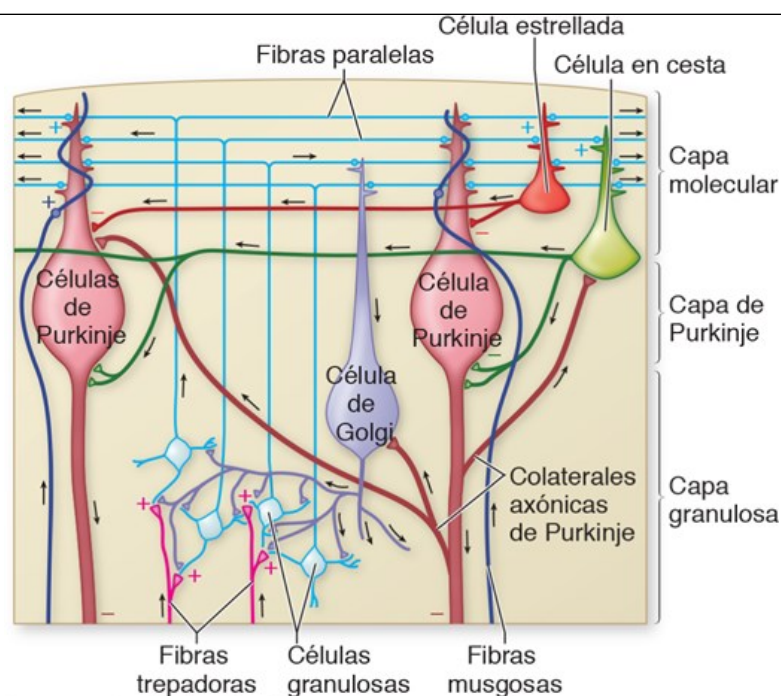
Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los impulsos aferentes predominantes que llegan al cerebelo lo hacen por las fibras musgosas, que son los axones de los haces espinocerebelosos y las proyecciones que provienen de núcleos pontinos, vestibulares y reticulares. Penetran a través de los tres pedúnculos cerebelosos, en particular el medio (impulsos del puente) e inferior (vestibulocerebelosos). Las fibras musgosas se ramifican en la capa granular y excitan las neuronas de Golgi y granulosas a través de sinapsis especiales llamadas glomérulos cerebelosos. Las otras aferencias principales discurren a través de las fibras trepadoras, que se originan en los núcleos de olivas inferiores y comunican impulsos somatosensitivos, visuales y cerebrales (figs. 5-5 y 5-6). Las fibras trepadoras reciben este nombre por su configuración similar a una enredadera, envuelven a las células de Purkinje y sus axones conservan una disposición topográfica desde los grupos neuronales olivares; en las proyecciones de las células de Purkinje se mantiene una disposición topográfica similar. Las fibras trepadoras producen efectos excitadores específicos sobre las células de Purkinje que resultan en despolarizaciones prolongadas de “complejos agregados”. La descarga de las células estrelladas y en cesta está facilitada por las mismas fibras paralelas que excitan las células de Purkinje y estas células más pequeñas inhiben a su vez a las de Purkinje. Estas relaciones recíprocas forman circuitos de retroalimentación que permiten un refinamiento exquisitamente delicado de los movimientos de las extremidades que se pierde cuando el órgano se daña.

Figura 5-6.

Organización fisiológica del cerebelo. La principal vía aferente hacia el cerebelo es a través de las fibras musgosas que provienen de diversos orígenes y a través de las fibras trepadoras que provienen de la oliva inferior contralateral. Ambas tienen funciones excitadoras. Las fibras musgosas hacen sinapsis con las células granulosas, cuyos axones forman las fibras paralelas en la capa molecular. Estos axones hacen sinapsis con las células de Purkinje y con las células estrelladas y en cesta, las cuales inhiben a las células de Purkinje cercanas. Ocurre modulación adicional a través de un asa recurrente creada con células de Golgi, cuyas dendritas yacen en la capa molecular y cuyos axones hacen sinapsis con las células granulosas. Las vías aferentes provenientes de la corteza cerebelosa tienen efecto inhibitorio sobre los núcleos cerebelosos profundos. Estas vías aferentes son moduladas por fibras trepadoras que hacen sinapsis directamente con las dendritas de las células de Purkinje. (Adaptado con autorización de Eccles JC, Llinas R, Sasaki K: Intracellularly recorded responses of the cerebellar Purkinje cells. Exp Brain Res 1:161, 1966.)





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La estructura uniforme de la corteza cerebelosa ha hecho que algunos autores planteen que la extremidad ejerza efectos similares en todas las zonas del cerebro a las cuales envía proyecciones (corteza, núcleos basales, tálamo y otros). De ello podría deducirse que las actividades de tales estructuras cerebrales (motoras, cognitivas o sensitivas) serían susceptibles de modularse de manera semejante por la actividad cerebelosa.

## Consideraciones neuroquímicas

Diversas características bioquímicas son de interés. Cuatro de los cinco tipos celulares de la corteza cerebelosa (Purkinje, estrelladas, en cesta y de Golgi) son inhibidores; las células granulosas constituyen la excepción y son excitadoras. Las fibras aferentes al cerebelo son de tres tipos, dos de los cuales ya se mencionaron: 1) fibras musgosas, que son las aferentes principales al cerebelo, utilizan aspartato. 2) Fibras trepadoras, que son los axones de las células del núcleo olivar inferior y se proyectan a las células de Purkinje del hemisferio cerebeloso opuesto. Es probable que el neurotransmisor de las fibras ascendentes sea el glutamato, que actúa en los receptores del ácido propiónico amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA). 3) Fibras aminérgicas, las cuales se proyectan a través del pedúnculo cerebeloso superior y terminan en las células de Purkinje y granulosas en todas las partes de la corteza cerebelosa. Son de dos tipos: fibras dopaminérgicas, que se originan en la porción ventral del tegmento mesencefálico y se proyectan a los núcleos interpuesto y dentado, y a las células granulosas y de Purkinje a través de la corteza, y neuronas serotoninérgicas, las cuales se localizan en los núcleos del rafé del tronco encefálico y se proyectan de manera difusa a las células granulosas y la capa molecular. Los axones de las células granulosas elaboran el transmisor excitador glutamato. Al parecer todas las neuronas inhibitorias de la corteza cerebelosa emplean el GABA. Todavía no se esclarece cuáles son los neurotransmisores de los núcleos profundos.

## RASGOS CLÍNICOS DE LA ENFERMEDAD CEREBELOSA

Joseph Babinski y Gordon Holmes fueron los primeros en analizar con lujo de detalle las perturbaciones del movimiento y la postura que son consecuencia de lesiones del cerebelo humano. Para el primer autor, la función esencial del cerebelo era la instrumentación de sinergias musculares en la realización de movimientos voluntarios. La pérdida o afectación de esta función (asinergia o disinerergia) causaba irregularidad o fragmentación de las secuencias motoras normales que intervenían en cualquier acción determinada; tal deficiencia, que se manifestaba con mayor nitidez en la ejecución de movimientos alternantes rápidos, fue llamada por Babinski discinesia o adiadococinesia, como se expone al describir la incoordinación. Dicho neurólogo también destacó que el cuadro en cuestión se acompañaba de deficiencia en los ajustes de la bipedación y de catalepsia (conservación de una postura), signos que no han sido detectados con regularidad en algunas observaciones modernas.

Holmes resumió los efectos de la enfermedad cerebelosa como la aceleración y desaceleración del movimiento; definió los efectos de una manera más fundamental de como lo había hecho Babinski, y los describió como defectos en la *velocidad*, *límites (arco)* y *fuerza* de movimiento y ello culminaba en

la estimulación deficiente o excesiva del blanco. Utilizó el término descomposición de movimientos para describir la fragmentación de un movimiento uniforme en una serie de componentes irregulares espasmódicos. El temblor terminal, denominado tradicionalmente temblor de intención, es la incapacidad de verificar el desplazamiento de una extremidad en extensión, lo que fue descrito de forma elegante por Holmes y que se atribuyó a hipotonía, un mecanismo que ya no se acepta.

Algunas de las hipótesis de Babinski y Holmes han sido corroboradas por estudios fisiológicos y clínicos actuales. [Hallett et al.](#), en su análisis de los movimientos rápidos (balísticos), demostraron que en el caso de las lesiones cerebelosas se prolongaba el intervalo entre la orden para realizar una acción y el comienzo del movimiento. Como dato más notable, había perturbación de la sucesión motora trifásica agonista-antagonista-agonista señalada en los [capítulos 3 y 4](#). El impulso agonista podía ser demasiado largo o muy breve o continuar y mezclarse con el impulso antagonista, de lo cual surgía una contracción excesiva simultánea agonista-antagonista al comenzar el movimiento. Los datos anteriores pueden explicar lo que Babinski y Holmes describen como asinergia, descomposición del movimiento, pero con certeza explican la dismetría. [Diener y Dichgans](#) confirmaron tales anomalías fundamentales en el momento y amplitud de la inhibición recíproca y la contracción simultánea de músculos agonistas-antagonistas, y destacaron que tal situación se podía observar en particular en movimientos pluriarticulares.

Los síntomas producidos en animales mediante la extirpación de zonas anatómicas o funcionales definidas del cerebelo guardan sólo una relación imperfecta con los síntomas de enfermedad cerebelosa en seres humanos. Esto es comprensible por diversas razones. La mayor parte de las lesiones que se producen en el ser humano no respeta las fronteras establecidas por los anatomistas investigadores. Incluso con lesiones más o menos confinadas a zonas funcionales definidas (p. ej., lóbulo floculonodular, lóbulo anterior) es difícil identificar los síndromes clínicos resultantes con los que se producen mediante ablación de zonas análogas en gatos, perros e incluso monos, lo que indica que la organización funcional de estas partes varía con la especie.

Las observaciones clínicas apoyan lo ya señalado, que en los seres humanos, las lesiones en el cerebelo dan lugar a las siguientes anomalías: 1) incoordinación (ataxia) del movimiento voluntario; 2) un temblor característico (temblor “de intención” o temblor atáxico, lo que se refiere a una oscilación lateral conforme el movimiento se aproxima a un objetivo), descrito con detalle en el [capítulo 4](#); 3) trastornos del equilibrio y marcha, y 4) disminución del tono muscular, sobre todo con las lesiones agudas. 5) Es probable que también se atribuya la disartria, un signo frecuente de enfermedad cerebelosa, a una incoordinación similar de los músculos de la articulación del habla. 6) Además, la estabilidad del movimiento conjugado de los ojos se ve afectado, lo que da origen al seguimiento ocular, con movimientos oculares imprecisos y nistagmo patológico.

Las lesiones extensas de un hemisferio cerebeloso, en especial del lóbulo anterior, producen hipotonía, anomalías posturales, ataxia y, quizá, debilidad leve en el brazo y la pierna ipsolaterales percibida por el paciente. Las lesiones de los núcleos profundos y de los pedúnculos cerebelosos tienen los mismos efectos que las lesiones hemisféricas extensas. Si la lesión abarca una porción limitada de la corteza cerebelosa y de la sustancia blanca subcortical, puede haber sorprendentemente pocos trastornos de la función o tal vez la anomalía se atenúe mucho con el paso del tiempo. Por ejemplo, un defecto congénito del desarrollo o la atrofia cortical esclerótica temprana de la mitad del cerebelo podría no causar anomalías clínicas. Las lesiones que afectan el pedúnculo cerebeloso superior o el núcleo dentado causan los síntomas cerebelosos más graves y duraderos que se manifiestan en la mayor parte de los casos en las extremidades ipsolaterales. Los trastornos de la postura y la marcha dependen más de una afección vermiana que hemisférica o peduncular. Las lesiones en la porción inferior del cerebelo causan síntomas vestibulocerebelosos, en particular mareo, vértigo, vómito y nistagmo, en proporciones diversas. Tales síntomas comparten a menudo con alteraciones del sistema vestibular el hecho de empeorar con los cambios posturales de la cabeza.

## Incoordinación atáxica

Las manifestaciones más destacadas de enfermedad cerebelosa, es decir, las anomalías de los movimientos intencionados (volitivos), se clasifican bajo el encabezado general de incoordinación cerebelosa o ataxia. Después de Babinski el uso de los términos disinergia, dismetría y disidiadococinesia se volvió común para describir las anomalías cerebelosas del movimiento. La caracterización de Holmes de estos trastornos como anomalías de la velocidad, la amplitud y la fuerza de los movimientos es menos confusa, conforme lo evidencia un análisis que incluye los movimientos simples. Tales anomalías son desencadenadas por los movimientos dedo-nariz o dedo del pie-dedo de la mano, deslizar el talón por el borde tibial (espinilla) del miembro contrario o dibujar un cuadrado en el aire con la mano o el pie. Al realizar dichas pruebas se solicita al paciente que desplace con exactitud y rapidez su extremidad hacia el blanco.

La rapidez de inicio del movimiento se hace algo lenta en la enfermedad cerebelosa. En un análisis electrofisiológico detallado de este defecto, [Hallett et al.](#) observaron que la descarga agonista se prolongaba y la fuerza máxima de la contracción agonista se reducía tanto en los movimientos lentos

como en los rápidos. Asimismo, se observa irregularidad y enlentecimiento del movimiento mismo, tanto en aceleración como en desaceleración. Estas anomalías se vuelven muy marcadas al aproximar el dedo de la mano o el dedo gordo del pie a su blanco. Todos los defectos previos en el movimiento voluntario son evidentes en acciones que requieren cambios alternados o rápidos en la dirección del movimiento, como la pronación-supinación del antebrazo o el contacto sucesivo del pulgar con cada dedo. El ritmo normal de esos movimientos se interrumpe por las irregularidades de la fuerza y la velocidad. Hasta un simple movimiento puede fragmentarse (“descomposición” del movimiento), cada componente se efectúa con mayor o menor fuerza de la requerida. En conjunto, esas alteraciones en el movimiento confieren una torpeza muy característica a los síndromes cerebelosos, una imagen que no se simula con la debilidad propia de los trastornos de la neurona motora superior o inferior ni por enfermedades de los núcleos basales.

En condiciones normales la desaceleración del movimiento es suave y precisa, incluso si se solicitan cambios repentinos en la dirección con un objeto en movimiento. La velocidad y la fuerza del movimiento no se frenan de manera normal en caso de enfermedad cerebelosa. El desplazamiento de la extremidad puede detenerse de modo prematuro y a continuación se alcanza el blanco con una serie de movimientos o sacudidas. En otros casos la extremidad sobrepasa la marca (hipermetría) debido a la activación retrasada y la disminución de la contracción de los músculos antagonistas; luego, el error se corrige con una serie de movimientos secundarios en los que el dedo de la mano o el dedo gordo del pie se desplazan alrededor del blanco buscado, antes de quedar en reposo, o se mueven de lado a lado unas cuantas veces sobre el propio blanco. Este movimiento de lado a lado del dedo de la mano, conforme se aproxima a la marca, tiende a adoptar una cualidad rítmica; suele referirse como temblor de intención, o temblor atáxico. El temblor es principalmente perpendicular a la trayectoria del movimiento y se realiza más bien en el plano horizontal (no se sabe la causa de tal fenómeno). El término “de intención”, como se aplica al temblor cerebeloso, a pesar de estar arraigado en el argot neurológico, no capta del todo la necesidad de que la extremidad esté activa y no que el paciente “intente” algún movimiento para que se manifieste el temblor. Sin embargo, el “temblor de acción” se ha aplicado a una categoría de oscilaciones por completo diferente, como se explica en el [capítulo 4](#), por lo que sería preferible usar los términos “temblor atáxico” o “temblor de acción dirigido a un objetivo”.

Además del temblor de intención, puede haber un temblor grueso, irregular, amplio siempre que el paciente activa los músculos de las extremidades, ya sea para mantener la postura o para realizar movimientos proximales de gran amplitud. Se manifiesta con solicitar al paciente que sostenga los brazos en extensión y a los lados y flexione los codos (“temblor de batimiento de alas”). Holmes lo llamó temblor rúbrico, y a pesar de que el sitio de la lesión pudiera estar en la porción inferior del núcleo rojo, en este tipo de temblor no hay ataque del propio núcleo. En vez de ello, el temblor es resultado de la interrupción de las fibras del pedúnculo cerebeloso superior, que atraviesa el núcleo, razón por la cual ha sido calificado con mayor precisión como “temblor del flujo de salida cerebeloso”. Asimismo, en el caso de algunas posturas sostenidas (como sería con los brazos en extensión y las manos sobre las rodillas), la persona con afección cerebelosa puede mostrar oscilación rítmica de dedos de la mano, cuyas características cronológicas se asemejan al temblor del mal de Parkinson. La enfermedad de la línea media cerebelosa a menudo se acompaña de un temblor rítmico de la cabeza o la parte superior del tronco (3 a 4 por segundo) llamado titubeo, sobre todo en el plano anteroposterior, aunque éste también puede ser una manifestación del temblor esencial (véase más adelante).

### Disartria cerebelosa

Las lesiones cerebelosas causan a menudo un trastorno del lenguaje que puede tomar una de dos formas, disartria arrastrada lenta, o disartria de búsqueda con entonación variable, llamada así porque las palabras se desintegran en sílabas, como cuando una línea de un poema se divide en sílabas para medirla. El lenguaje cerebeloso típico simula la anomalía de los movimientos de las extremidades en el sentido de que el ritmo y amplitud de la fonación y articulación son irregulares, dando un patrón que es indistinguible del lenguaje espástico y extrapiramidal y la afección puede ser tan grave que el lenguaje podría ser incomprensible. La disartria de búsqueda con entonación variable es sólo cerebelosa; además de su calidad de silabear, el lenguaje es lento y cada sílaba, después de una interrupción involuntaria, puede pronunciarse con menor o mayor fuerza (“lenguaje explosivo”) que en condiciones normales. A partir de casos de infarto cerebeloso, [Urban et al.](#) dedujeron que los músculos de la articulación (del habla) son controlados por medio de impulsos provenientes del área paravermiana rostral del lóbulo anterior, y que en la mayor parte de los casos está afectada por disartria.

### Alteraciones de los movimientos oculares cerebelosos

El movimiento de los ojos puede alterarse como consecuencia de trastornos cerebelosos, en particular si hay lesión de las conexiones vestibulares ([Thach y Montgomery](#)). Los individuos con lesiones del cerebelo no pueden sostener posiciones excéntricas de la mirada y de ello surge el tipo especial de nistagmo y la necesidad de hacer sacudidas oculares repetitivas y rápidas para dirigir la mirada en sentido excéntrico. El sujeto logra la mirada voluntaria conjugada sólo por una serie de movimientos espasmódicos. Los movimientos de persecución suave son más lentos que lo normal

y demandan al paciente realizar sacudidas “compensatorias” pequeñas en un intento por mantener el objetivo móvil cerca de la fóvea. Al intentar de nuevo la fijación, los ojos pueden sobrepasar el objetivo y entonces oscilar a través de varios ciclos correctivos hasta que se obtiene la fijación precisa. Se reconocerá que estas anomalías, así como las del habla, semejan los trastornos de los movimientos voluntarios de las extremidades. La desviación oblicua (desplazamiento vertical de un ojo), la vibración ocular y el mioclonos (opsoclonos) ocular se relacionan con la enfermedad cerebelosa; estas anomalías y otros efectos de las lesiones cerebelosas sobre el movimiento ocular se revisan en el [capítulo 13](#).

## Trastornos del equilibrio y la marcha

El paciente con enfermedad cerebelosa tiene grados variables de dificultad para mantener la postura erecta y realizar la marcha, como se describe de manera más completa en el [capítulo 6](#). Puede resultarle imposible pararse con los pies juntos o sólo se mantiene un momento antes de inclinarse hacia un lado o hacia atrás. El cierre de los párpados puede agravar un poco esta dificultad, pero el signo de Romberg (que indica alteración de la aferencia propioceptiva) no existe si al paciente se le permite estabilizarse antes de cerrar los ojos. Al caminar, los pasos del paciente son irregulares y el desplazamiento de cada pie es inconsistente, dando origen a un tambaleo inesperado, que en ocasiones es más aparente al cambiar de dirección.

Los datos obtenidos de pacientes en los que se identifican correlaciones clinicoanatómicas precisas indican que el síndrome de desequilibrio, con normalidad de los movimientos de las extremidades, corresponde de manera más estrecha con las lesiones del vermis anterior que con las del flóculo y del nódulo (el vermis posterior). Esta conclusión se basa en el estudio de una forma muy estereotípica de degeneración cerebelosa en alcohólicos ([cap. 41](#)). En dichos pacientes el trastorno cerebeloso con frecuencia se limita a uno de la bipedación y la marcha, en el que los cambios patológicos se restringen a las partes anteriores del vermis superior. Si la afección es más grave, se observa además incoordinación de los movimientos individuales de las extremidades, los cambios se extienden en sentido lateral desde el vermis y abarcan las porciones más anteriores de los lóbulos anteriores (en pacientes con ataxia de las piernas) y las porciones más posteriores de los lóbulos anteriores (en los individuos en quienes los brazos están afectados).

A diferencia de los experimentos en animales antes mencionados, es incierto si el desequilibrio puede originarse de lesiones aisladas del lóbulo floculonodular. La atribución de la inestabilidad de la marcha al daño en esta área se basa en la observación de que el meduloblastoma puede ocasionar inestabilidad, pero no temblor ni incoordinación de las extremidades. Puesto que se considera que estos tumores se originan en restos celulares del velo medular posterior, en la base del nódulo, se infiere que el trastorno del equilibrio se debe a la afección de esta parte del cerebelo. En el momento de inspeccionar dichos tumores durante la operación o la necropsia, pueden haberse extendido más allá de los confines del nódulo, y ya no es posible establecer correlaciones clínico-patológicas estrictas.

Un aspecto notable es que las lesiones en la línea media anterior del cerebelo producen a veces sólo un trastorno de la bipedación y la marcha, es decir, no se observan nistagmo, disartria, ni ataxia de la extremidad y el clínico puede no detectar todo el problema si no observa a la persona de pie o marchar.

## Hipotonía

El término denota una disminución de la resistencia normal de los músculos a la manipulación pasiva; es la menos manifiesta de las anomalías cerebelosas, pero pudiera explicar algunos signos clínicos de la ataxia. Como ya se dijo, Holmes pensó que la hipotonía era un defecto fundamental de la enfermedad cerebelosa, que explica no sólo los defectos en la fijación postural (véase más adelante), sino también determinados elementos de ataxia y del llamado temblor de intención.

La hipotonía depende de depresión de la actividad de motoneuronas gamma y alfa, como se expone en el [capítulo 3](#). En estudios experimentales en gatos y monos, las lesiones cerebelosas agudas y la hipotonía se vinculan con una depresión de la actividad eferente fusimotora y la aferente fusil. Con el paso del tiempo la actividad fusimotora se restablece conforme la hipotonía desaparece ([Gilman et al.](#)).

La hipotonía es mucho más evidente en las lesiones agudas que en las crónicas y puede demostrarse de diferentes maneras. Una prueba convencional para la hipotonía es el golpeteo del carpo con los brazos extendidos, en cuyo caso la extremidad afectada (o ambas en la enfermedad cerebelosa difusa) se desplaza en un ángulo más amplio que lo normal y es posible que oscile; esto se debe a una deficiencia de los músculos hipotónicos para fijar el brazo al hombro. Cuando una extremidad afectada se sacude, los movimientos de agitación de la mano presentan un movimiento más amplio que lo normal. Si el paciente coloca sus codos sobre la mesa con los brazos flexionados y deja colgar las manos libremente, la de la extremidad hipotónica caerá más que la de la normal. Si el paciente en bipedación se rota un poco de un lado a otro en los hombros, se observará que el brazo

hipotónico continúa el balanceo cuando el otro ya quedó inmóvil. Holmes también atribuyó las sacudidas pendulares de las rodillas a hipotonía, pero las describió como un fenómeno más complejo en el cual, ocurre contracción anormal de los músculos antagonistas de los tendones de la corva. El explorador puede palpar esta deficiencia al valorar los reflejos. Babinski se sintió impresionado de las alteraciones francas de la postura al parecer vinculadas con la hipotonía. Éstas asumían la forma de extensión pasiva del cuello y flexión involuntaria de las rodillas, que se manifestaban cuando la persona se levantaba de un lecho o una silla, o al ponerse de pie por primera vez, o al descender de manera repentina el hombro del lado afectado.

La incapacidad para detener un movimiento es un fenómeno muy relacionado. Así, después de flexionar con fuerza un brazo contra una resistencia que se libera de manera súbita, el paciente es incapaz de contener el movimiento de flexión, hasta el punto en que el brazo puede golpear la cara. Esto se debe a un retraso en la contracción del músculo tríceps, el cual puede por lo general, suspender la flexión excesiva del brazo. [Stewart y Holmes](#), quienes describieron por primera vez esta prueba, señalaron que, cuando se retira de manera súbita la resistencia a la flexión, la extremidad normal se mueve sólo a una corta distancia en flexión y luego retrocede, por lo que rebota en la dirección opuesta. Así, aunque estos dos a menudo se confunden, hay diferencias sutiles entre los signos de deficiencia en la verificación y rebote excesivo de la extremidad.

Los pacientes con estas anomalías diversas del tono muestran poco o nulo trastorno de la fuerza muscular (véase más adelante), lo cual indica que el mantenimiento de la postura comprende más que la contracción voluntaria de los músculos. Se tiene que destacar que en los músculos hipotónicos de la neuropatía periférica no se observan todos los signos adicionales de disfunción cerebelosa (dismetría, torpeza o temblor), lo que indica que el cerebelo ejerce un efecto modulador particular en el movimiento, no explicado por la pérdida del tono.

## Otros síntomas de enfermedad cerebelosa

Algunos autores señalan, en desacuerdo con la experiencia de los autores de este texto, que existe una ligera pérdida del poder muscular y tendencia a la fatiga muscular (astenia) en las lesiones cerebelosas agudas. Como estos síntomas no pueden explicarse con base en otros trastornos de la función motora, deben considerarse manifestaciones primarias de enfermedad cerebelosa, pero nunca son graves o persistentes y tienen poca importancia clínica; cualquier cosa que se aproxime a la hemiparesia en la distribución o la gravedad no debe atribuirse a enfermedad cerebelosa.

En algunos cuadros patológicos los movimientos mioclónicos, es decir, contracciones breves (de 50 a 100 ms) desorganizadas de músculos o grupos de músculos, se combinan con ataxia cerebelosa. Cuando múltiples contracciones irregulares entorpecen algún movimiento volitivo, pueden tomarse de manera errónea por temblor atáxico. El mioclono de acción puede ser el principal signo residual de la encefalopatía postanóxica, conocido como síndrome de Lance-Adams y que se revisa con mayor detalle en el [capítulo 39](#). Se ha propuesto que este es un trastorno de origen cerebeloso. El mioclono se describe con mayor detalle en el [capítulo 4](#) y en él se destaca que más a menudo proviene de enfermedades de la corteza cerebral.

Además de sus funciones motoras, se ha establecido la participación del cerebelo en determinados aspectos de la función cognitiva y de la conducta (véanse las revisiones de [Schmahmann y Sherman](#), y de [Leiner et al.](#)). Estos autores y otros describieron una gran variedad de alteraciones de la memoria y el conocimiento, las funciones de lenguaje y la conducta en pacientes con enfermedades que en apariencia se limitaban al cerebelo (según se estableció mediante tomografía computadorizada [CT, *computed tomography*] e imagen por resonancia magnética [MRI, *magnetic resonance imaging*]). Sin embargo, no se sabe en detalle si existe un síndrome clínico patológico uniforme, en el cual el déficit peculiar en la esfera cognitiva-conductual, o un grupo de déficits, están relacionados con una enfermedad cerebelosa o lesiones individuales. En opinión de autores actuales, las investigaciones recientes en las influencias del cerebro en el cerebelo son contribuciones precisas y nuevas para la neurología, pero al mismo tiempo el autor sugeriría que tales cambios provinieron en gran medida de que no se les detectaba en la exploración neurológica directa. En casos raros, como en el de un paciente atendido por los autores, una afasia bastante evidente causada por una lesión previa al cerebro queda descubierta por una lesión cerebelosa aguda, como una enfermedad cerebrovascular. Los trastornos cerebelosos de desarrollo lento, como los tumores, no parecen causar este fenómeno.

## Orígenes no cerebelosos de ataxia

La ataxia tiene un aspecto diferente para el examinador e incluso puede identificarse por personas que no pertenecen al equipo sanitario en forma de movimientos erráticos. Sin embargo, varias anomalías clínicas simulan la incoordinación de la ataxia, entre ellas el mioclono, espasticidad, convulsiones, tics, temblores de diferentes tipos y trastornos psicógenos del movimiento.

Además, enfermedades diferentes a las cerebelosas pueden causar ataxia que simula estrechamente el tipo cerebeloso. La ataxia de la neuropatía sensitiva grave y de la enfermedad de la columna posterior o del nervio radicular posterior (ataxia sensitiva) estimula la ataxia cerebelosa; se supone que esto es resultado del daño de las fibras aferentes espinocerebelosas periféricas grandes. La tabes dorsal y la ganglioneuropatía sensitiva son

ejemplos claros de este tipo de trastorno. Empero, no debe haber gran dificultad para diferenciar una de otra si el clínico advierte pérdida del sentido de posición articular distal, no hay signos cerebelosos concomitantes como disartria o nistagmo, hay arreflexia tendinosa y se pierden los efectos correctores de la visión de la ataxia sensitiva. En la neuropatía periférica de la misma naturaleza y en la enfermedad de la médula espinal de forma invariable aparece el signo de Romberg, que traduce una disfunción correspondiente de las gruesas fibras aferentes de las columnas posteriores; tal signo no se identifica en las lesiones de los hemisferios cerebelosos, excepto que la persona al inicio puede oscilar su cuerpo con los ojos abiertos y un poco más, si los cierra.

Un tipo de temblor cerebeloso llega a su forma extrema en la polineuropatía de fibras gruesas vinculada con anticuerpos contra la glucoproteína de la mielina, pero sus signos son más similares a los de un temblor esencial demasiado intenso, como se expone en el [capítulo 43](#). En el síndrome de Miller-Fisher, que según algunos autores es una versión de la neuropatía de Guillain-Barré, la sensibilidad está intacta o muestra daño mínimo, y probablemente la ataxia intensa y el temblor de intención provienen de una afección muy selectiva de tipo periférico de las fibras nerviosas espinocerebelosas. Los trastornos de las mismas fibras en los haces espinocerebelosos de la médula pueden causar los mismos efectos; las causas frecuentes son las lesiones compresivas subagudas como el meningioma torácico o las de tipo desmielinizante. Una vez más, se advierte que el signo de Romberg es intenso. En ocasiones, un temblor cerebeloide en una extremidad es consecuencia de una lesión de la porción dorsolateral de la médula que interrumpe fibras aferentes, con bastante probabilidad las que se dirigen a los haces espinocerebelosos.

La ataxia vertiginosa es sobre todo un trastorno de la marcha y se distingue por la queja franca de vértigos e inclinación hacia un lado, visión con punto sobrepasado y nistagmo rotatorio ([cap. 14](#)). La ataxia no vertiginosa de la marcha causada por paresia vestibular (p. ej., toxicidad por [estreptomicina](#)) tiene cualidades especiales que se describen en el [capítulo 6](#). El vértigo y la ataxia cerebelosa pueden ser fenómenos concurrentes, como sucede en algunos pacientes con una enfermedad paraneoplásica y en los que tienen un infarto de la porción lateral del bulbo raquídeo y la cara inferior del cerebelo. Surge una ataxia poco común y transitoria de las extremidades contralaterales inmediatamente después del infarto o de hemorragia en la porción anterior del tálamo (ataxia talámica); además de los signos característicos de daño talámico, puede haber también asterixis unilateral. Por último, en raras ocasiones, la lesión del lóbulo parietal superior (áreas 5 y 7 de Brodmann) raras veces ocasiona una ataxia similar en las extremidades contralaterales.

## Diagnóstico diferencial de la ataxia

En el diagnóstico de trastornos caracterizados por ataxia cerebelosa generalizada (que afectan extremidades, la marcha y el habla), la forma de comienzo (rapidez de inicio y evolución) y grado de permanencia de la ataxia son de particular importancia, como se resume en el [cuadro 5-3](#). La ataxia unilateral sin signos acompañantes suele ser causada por infarto o tumor del hemisferio cerebeloso ipsilateral o por una enfermedad desmielinizante que afecta las conexiones cerebelosas en el tronco encefálico. Cada una de las causas principales se expone en el capítulo correspondiente. En los adultos, los cuadros paraneoplásicos y desmielinizantes son los que causan la mayor proporción de casos de las formas de comienzo agudo, y las hereditarias son la causa usual de las de evolución muy lenta y a largo plazo (crónicas), en particular si sólo afectan la marcha. Estas categorías, constituyen hoy en día un gran grupo heterogéneo, en el cual, en muchos casos, se ha definido un origen genético; se describen en el [capítulo 38](#).



Cuadro 5-3

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CEREBELOSA

FORMA DE DESARROLLO	CAUSAS
Aguda y transitoria	Intoxicación con alcohol, <a href="#">litio</a> , barbitúricos, difenilhidantoína u otros antiepilépticos ( <a href="#">cap. 41</a> ) Ataxia episódica que reacciona a la <a href="#">acetazolamida</a> ( <a href="#">cap. 36</a> ) Hiperamonemias de la niñez ( <a href="#">cap. 36</a> ) Quimioterapia con <a href="#">citarabina</a> (Ara-C)
Aguda y por lo regular reversible	Posinfecciosa ( <a href="#">cap. 35</a> ) Encefalitis cerebelosa viral ( <a href="#">cap. 32</a> ) Mixedema
Aguda y persistente	Degeneración cerebelosa posanóxica Hipertermia grave ( <a href="#">cap. 16</a> ) Intoxicación con compuestos de mercurio o tolueno (inhalación de solventes; pintura en aerosol; <a href="#">cap. 41</a> ) Heroína adulterada ("soplo de dragón")
Subaguda (curso de semanas)	Tumores de la fosa posterior como el meduloblastoma, el astrocitoma, el hemangioblastoma y metástasis ( <a href="#">cap. 30</a> ) Alcohólica-nutricional ( <a href="#">caps. 40 y 41</a> ) Degeneración cerebelosa paraneoplásica ( <a href="#">cap. 30</a> ) Lesión autoinmunitaria como la inducida por los anticuerpos contra GAD y contra VGKC Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (por priones) ( <a href="#">cap. 32</a> ) Absceso cerebeloso ( <a href="#">cap. 31</a> ) Enfermedad de Whipple ( <a href="#">cap. 31</a> ) Esprúe (enteropatía por gluten) Esclerosis múltiple ( <a href="#">cap. 35</a> )
Crónica (meses a años)	Ataxia de Friedreich y otras degeneraciones espinocerebelosas ( <a href="#">cap. 38</a> ) Degeneraciones cerebelosas hereditarias (degeneraciones oligopontocerebelosas o de tipo corticocerebeloso [ <a href="#">cap. 38</a> ]) Atrofia de múltiples sistemas ( <a href="#">cap. 38</a> ) Forma adulta del síndrome de cromosoma X frágil por síndrome de premutación ( <a href="#">caps. 37 y 38</a> ) Metabopatías hereditarias ( <a href="#">cap. 36</a> ) Ataxias de la niñez, que incluyen la ataxia telangiectasia, la agenesia cerebelosa

## REFERENCIAS

Allen GI, Tsukahara N: Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol Rev* 54:957, 1974. [[PubMed: 4370744](#)]

Babinski J: De l'asynergie cerebelleuse. *Rev Neurol* 7:806, 1899.

Chambers WW, Sprague JM: Functional localization in the cerebellum. I. Organization in longitudinal cortico-nuclear zones and their contribution to the control of posture, both extrapyramidal and pyramidal. *J Comp Neurol* 103:104, 1955.

Chambers WW, Sprague JM: Functional localization in the cerebellum. II. Somatotopic organization in cortex and nuclei. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 74:653, 1955. [[PubMed: 13268132](#)]

- Diener HC, Dichgans J: Pathophysiology of cerebellar ataxia. *Mov Disord* 7:95, 1992. [PubMed: 1584245]
- Evarts EV, Thach WT: Motor mechanism of the CNS: cerebrocerebellar interrelations. *Annu Rev Physiol* 31:451, 1969. [PubMed: 4885774]
- Gilman S, Bloedel J, Lechtenberg R: *Disorders of the Cerebellum*. Philadelphia, Davis, 1980, pp 159–177.
- Hallett M, Berardelli A, Matheson J et al.: Physiological analysis of simple rapid movement in patients with cerebellar deficits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:124, 1991. [PubMed: 2019837]
- Hallett M, Shahani BT, Young RR: EMG analysis of patients with cerebellar deficits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38:1163, 1975. [PubMed: 1219080]
- Holmes G: The cerebellum of man: Hughlings Jackson Lecture. *Brain* 62:1, 1939.
- Jansen J, Brodal A: *Aspects of Cerebellar Anatomy*. Oslo, Johan Grundt Tanum Forlag, 1954.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, (eds): *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2000.
- Leiner HC, Leiner AL, Dow RS: Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behav Neurosci* 100:443, 1986. [PubMed: 3741598]
- Manni E, Petrosini L: A century of cerebellar somatotopy: a debated representation. *Nature Rev* 5:241, 2004.
- Schmahmann JD, Sherman JC: The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121:561, 1998. [PubMed: 9577385]
- Sprague JM, Chambers WW: Control of posture by reticular formation and cerebellum in the intact, anesthetized and unanesthetized and in the decerebrated cat. *Am J Physiol* 176:52, 1954. [PubMed: 13124495]
- Stewart TG, Holmes G: Symptomatology of cerebellar tumors: A study of forty cases. *Brain* 27:522, 1904.
- Thach WT Jr, Goodkin HP, Keating JG: The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Annu Rev Neurosci* 15:403, 1992.
- Thach WT Jr, Montgomery EB Jr: Motor system. In: Pearlman AL, Collins RC, (eds): *Neurobiology of Disease*. New York, Oxford University Press, 1992, pp 168–196.
- Urban PP, Marx J, Hunsche S et al.: Cerebellar speech representation. *Arch Neurol* 60:965, 2003. [PubMed: 12873853]

## CAPÍTULO 6: Trastornos de la bipedestación y la marcha

### INTRODUCCIÓN

Es interesante considerar que la marcha bípeda del hombre es singular entre los animales. La transición de la marcha tetrapoda a la bípeda produjo retos para el sistema nervioso central para mantener la postura erguida, la estabilidad cuando el individuo se mantiene de pie y un complejo grupo de reflejos de corrección para evitar las caídas. Una cantidad considerable del cerebro integra la información visual, propioceptiva y vestibular que dirige las actividades corticales, espinales, cerebelosas y motoras de los núcleos basales para la marcha.

El análisis de la bipedestación, la postura y la marcha es un ejercicio médico gratificante; con cierta experiencia, el examinador puede establecer un diagnóstico neurológico con sólo observar la forma en que el paciente entra en su consultorio. Si se considera la frecuencia de las caídas que resultan de los trastornos de la marcha y sus consecuencias, como las fracturas de cadera y la subsecuente necesidad de cuidado hospitalario y domiciliario, éste es un tema importante para todos los médicos. [Tinetti y Williams](#) describieron las dimensiones sustanciales del problema social y económico de las caídas y los ancianos.

Ciertos trastornos de la función motora y sensitiva se manifiestan de manera muy clara como alteraciones de la bipedestación y la locomoción; para valorarlas es necesario conocer los mecanismos neurales subyacentes a la particular función humana de la bipedestación y la marcha bípeda. De la misma importancia en neurología son las numerosas formas en que la marcha puede alterarse sin modificar cualquiera de los aspectos elementales de la función neurológica; en éstos se afectan los mecanismos de integración para la marcha estable y aquéllos para evitar las caídas. Además, en especial en individuos de edad avanzada, los problemas con la marcha y el equilibrio se deben a dos o más trastornos e incluso al propio envejecimiento.

### MARCHA NORMAL

La marcha varía de manera considerable de una persona a otra y es común reconocer a un individuo por sus pisadas, en particular por su cadencia y la ligereza o pesadez de sus pasos, y por su postura a distancia, antes incluso de identificar su cara. Desde luego, la marcha de los hombres y las mujeres es diferente; los pasos de éstas son más rápidos y cortos. Sherlock Holmes sentía orgullo por su talento para inferir la personalidad y ocupación de un individuo por su forma de caminar. Se dice que Charcot podía establecer con frecuencia el diagnóstico correcto, incluso antes de ver al paciente, por el sonido de sus pasos cuando caminaba por el pasillo hacia la sala de exploración. Los cambios en la bipedestación y la marcha que acompañan al envejecimiento, la postura un poco encorvada y los pasos lentos y rígidos del envejecimiento que se describen en el [capítulo 28](#) son tan familiares que no se perciben como anomalías.

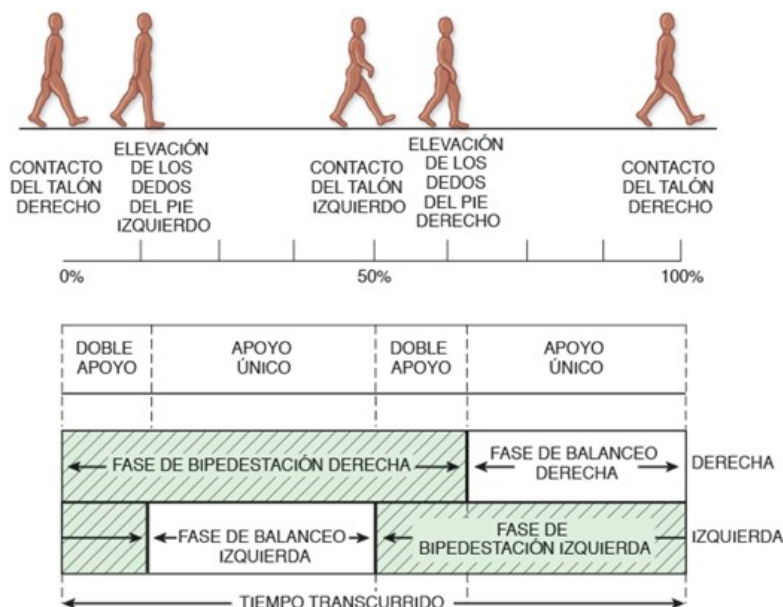
La marcha normal rara vez atrae la atención, pero debe observarse con cuidado si se desea percibir las pequeñas desviaciones de la normalidad. El cuerpo está erguido, la cabeza recta y los brazos cuelgan con laxitud y gracia a los lados, y cada uno se mueve de manera rítmica hacia delante con la pierna opuesta. Los pies se encuentran en eversión ligera, los pasos son muy similares y los maleolos internos casi entran en contacto entre sí conforme cada pie rebasa al otro. Al momento de tocar el suelo con cada paso, los bordes mediales de los talones producen una línea recta. A medida que cada pierna se mueve hacia delante, se flexionan de manera coordinada la cadera y la rodilla, hay dorsiflexión del pie y una elevación apenas perceptible de la cadera, de tal modo que el pie libra el suelo. Además, con cada paso el tórax se inclina un poco hacia el lado opuesto de la extremidad inferior que se balancea. El talón toca primero el suelo y, si se revisa el calzado, se observa que esta parte del tacón es la más desgastada.

La [figura 6-1](#) ilustra el ciclo normal de la marcha, que se define como el periodo entre los puntos sucesivos en los que el talón del mismo pie toca el suelo, según los estudios de [Murray et al.](#) y [Olsson](#). En esta figura, el ciclo inicia en el momento en que el talón del pie derecho toca el suelo. La fase de bipedestación, durante la cual el pie se halla en contacto con el suelo, ocupa 60 a 65% del ciclo. La fase de balanceo comienza cuando los dedos del pie derecho dejan el suelo. Durante 20 a 25% del ciclo de la marcha, ambos pies están en contacto con el suelo (apoyo con ambas extremidades). En la vida madura, cuando los pasos se acortan y la cadencia (ritmo y número de pasos por minuto) disminuye, la proporción del apoyo en las dos extremidades se incrementa (véase más adelante). Los electromiogramas de superficie muestran un tipo alternativo de actividad en las piernas, con predominio de

los flexores durante la fase de balanceo y de los extensores durante la fase de bipedestación.

Figura 6-1.

Ciclo de la marcha normal basado en los estudios de Olsson y Murray et al. Véase el texto para mayores detalles.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Si se analiza con más detalle, los requisitos para la locomoción en la postura bípeda erguida se reduce a los siguientes elementos: 1) apoyo del cuerpo contra la gravedad, 2) sucesión de pasos, 3) mantenimiento del equilibrio y 4) medio de propulsión. La locomoción se trastorna a causa de las enfermedades neurológicas cuando uno o más de estos principios mecánicos no funcionan de manera normal.

Los músculos con mayor importancia para conservar la postura erguida son el músculo erector de la columna vertebral y los extensores de las caderas y las rodillas. El apoyo vertical del cuerpo se obtiene gracias a los reflejos de enderezamiento y antigraavitatorios, que permiten a la persona levantarse desde el decúbito o la posición sedente hasta la bipedestación erguida y conservar la extensión firme de las rodillas, las caderas y el dorso, lo que puede modificarse por la posición de la cabeza y el cuello. Estos reflejos posturales dependen de aferencias vestibulares, somatosensitivas (propioceptivas y táctiles) e impulsos visuales, los cuales se integran en la médula espinal, el tronco del encéfalo y los núcleos basales. La sección transversal del neuroeje entre los núcleos rojo y vestibular produce una acción excesiva de estos reflejos contra la gravedad, la denominada rigidez de descerebración.

La sucesión de los pasos, el segundo elemento del ciclo de la marcha, es un tipo de movimiento básico presente al nacer e integrado en la médula espinal, el mesencéfalo y el diencefalo. Se induce por el contacto de la planta del pie con una superficie plana y el desplazamiento del centro de gravedad, primero hacia un lado sobre un pie, que hace posible que el otro se eleve, y luego hacia delante, lo que permite al cuerpo moverse hacia el pie que avanza. Los pasos rítmicos pueden iniciarse y sostenerse en gatos y perros descerebrados o “espinales”. Esto se logra por la actividad de interneuronas organizadas como “generadores locomotores” rítmicos, semejantes a los generadores del tipo que hace posible el movimiento de las alas de las aves o las aletas de los peces. No hay evidencias de un sistema de control locomotor semejante en los macacos o seres humanos. Hay mecanismos espinales mal localizados para la marcha en el ser humano, pero no pueden producir el acto de la marcha y requieren el control descendente a partir de centros superiores vagamente definidos. Estos últimos se localizan en la región subtalámica posterior, el tegmento mesencefálico caudal y la formación reticular pontina (en o cerca del núcleo pediculopontino); éstos controlan los mecanismos de la marcha espinal por medio de vías reticuloespinales, vestibuloespinales y tectoespinales situadas en la porción ventral de la médula espinal (véanse Eidelberg et al.; Lawrence y Kuypers).

Estas regiones locomotoras del tronco del encéfalo se activan por áreas corticales frontales que son absolutamente integrales para el inicio y continuación del ciclo de la marcha. Aunque no se ha encontrado un “centro de la locomoción” verdadero en el encéfalo, las lesiones frontales pueden devastar la marcha, como se describe más adelante. Muchas veces se ha referido la intervención de áreas motoras complementarias

vinculadas con las extremidades inferiores (las primeras circunvoluciones frontales de ambos lados). Es muy probable que los lóbulos frontales internos contengan programas automáticos para la marcha vinculados de forma estrecha con redes contiguas en el cuerpo estriado.

El equilibrio consiste en conservar el balance en relación con la gravedad y la dirección del movimiento a fin de mantener una postura vertical. El centro de gravedad inestable continuo que prevalece al caminar debe desplazarse dentro de límites estrechos, de un lado a otro y hacia delante, al tiempo que el peso descansa primero en un pie y luego en el otro. Esto se logra mediante la actividad de reflejos posturales y enderezamiento muy sensibles, que tienen componentes periféricos (reflejos de estiramiento) y centrales (reflejos vestibulocerebelosos). Estos reflejos entran en acción en un plazo de 100 ms después de cada cambio de la superficie de apoyo y necesitan información aferente precisa proveniente de los sistemas visual, vestibular y propioceptivo.

La propulsión se logra mediante la inclinación hacia delante y un poco lateralizada, y al permitir que el cuerpo penda a cierta distancia antes que el apoyo de la pierna lo detenga. En este caso deben ocurrir los movimientos hacia delante y laterales alternados. En cambio, correr exige que ambos pies se separen del suelo por un momento, lo que necesita también un impulso de la pierna trasera hacia delante.

## PRUEBAS DE LA MARCHA

### Comentarios generales

Dado que la postura y la locomoción normales del cuerpo necesitan que la función vestibular, la propiocepción y la visión estén intactas (ver hacia dónde se va y adaptar los pasos), es necesario que el médico observe los efectos de los déficits en estos sentidos sobre la función normal. Una persona ciega (o una vidente con los ojos vendados o que camina en la oscuridad) se mueve con precaución, con los brazos un poco extendidos para evitar las colisiones, y acorta un poco sus pasos sobre una superficie llana; el acortamiento de los pasos reduce el balanceo del cuerpo y la marcha adquiere una rigidez y cautela que no son naturales.

El dolor de caderas o rodillas puede causar un trastorno (marcha antálgica) difícil de distinguir de causas neurológicas de los trastornos de la marcha. La lentitud de la fase de balanceo y la reducción del tiempo que pasa la extremidad dolorosa en contacto con el piso pueden ser indicios que identifiquen causas reumatológicas u ortopédicas de un trastorno de la marcha. La descripción del paciente del dolor en ciertas posiciones o acciones hace que el problema sea más evidente y las maniobras, como el movimiento pasivo de la pierna sobre la cadera, exponen aún más el origen del trastorno de la marcha. En ocasiones, los trastornos musculoesqueléticos producen escaso dolor, pero alteran el patrón de la marcha como consecuencia de respuestas protectoras y compensadoras. La debilidad de uno o varios músculos adyacentes confiere un aspecto peculiar pero identificable a la marcha, y algunos de sus aspectos se revisan con mayor detalle más adelante.

### Exploración del paciente con marcha anormal

El examinador debe observar la postura y la actitud del paciente de pie, y las posiciones dominantes de piernas, tronco y brazos cuando confronta un caso de trastorno de la marcha, así como la interrelación entre ellas. Una buena práctica consiste en observar a los individuos al caminar hacia la sala de exploración, ya que lo hacen de manera más natural respecto de cuando cumplen las tareas ordenadas. Caminar sin el apoyo de un bastón o el brazo de un compañero produce cierta rigidez de las piernas y firmeza de los músculos.

Se le indica al paciente que camine y debe reconocerse en particular cualquier titubeo al iniciar y realizar los giros, el apoyo amplio, la longitud de la zancada, el espacio entre los pies, el balanceo de los brazos y la cadencia. Estudios más complejos de la marcha incluyen caminar en una línea recta de tal modo que el talón del pie delantero toque el dedo gordo del pie trasero ("marcha en tándem"), caminar hacia atrás y pedir a la persona que se levante con rapidez de su silla, caminar de prisa, detenerse y girar el cuerpo de forma repentina, caminar hacia atrás y después sentarse una vez más. La tendencia a desviarse hacia un lado, como en la enfermedad cerebelosa unilateral o vestibular, puede advertirse al solicitarle al paciente que camine alrededor de una silla. Cuando el lado afectado tiende hacia la silla, el paciente camina hacia ella; cuando se halla del otro lado de la silla se observa que cambia de dirección hacia el exterior en círculos cada vez más amplios. Si se le pide al paciente que gire tres vueltas completas con los ojos abiertos, primero a la derecha y luego a la izquierda, y después de cada ocasión se le solicita que camine de manera natural, el examinador ejerce estrés sobre el aparato vestibular y puede comparar ambos lados. El paciente afectado por un proceso vestibular o cerebeloso se desvía hacia el lado de la lesión. La marcha en el mismo sitio con los ojos cerrados (pruebas de pasos de Unterberger o Fukada) también revela una rotación en el plano de guiñada (rotación alrededor del eje vertical), lo que indica un trastorno asimétrico en el plano de los conductos semicirculares horizontales o sus conexiones. Puede detectarse la espasticidad de una o ambas extremidades inferiores en forma de rigidez y retraso en el movimiento de la pierna

hacia delante y por la tendencia a crear un arco con el pie, lo que origina un ruido de rascado contra el piso y desgaste de la parte anterior del calzado.

Se les debe solicitar que se pongan de pie con los pies juntos y la cabeza erguida, con los ojos abiertos y luego cerrados (prueba de Romberg). Una persona normal puede pararse con los pies juntos y los ojos cerrados mientras mueve la cabeza de un lado al otro, una prueba con la que se bloquean las señales visuales y vestibulares y que induce ciertos movimientos compensatorios del tronco y las piernas que dependen sólo de mecanismos aferentes propioceptivos (Ropper). Como se mencionó en el capítulo 5, el signo de Romberg (un marcado balanceo o caída con los ojos cerrados pero no con los ojos abiertos) implica por lo general pérdida del sentido postural, no de la función cerebelosa, aunque con la disfunción vestibular o cerebelosa es posible que se presente un balanceo excesivo. El balanceo de causas psicológicas puede identificarse al notar que mejora el equilibrio cuando se distrae al paciente, por ejemplo al pedirle que mire al techo o que siga el dedo del examinador, o bien que se toque la punta de la nariz de modo alternativo con la punta del dedo de una mano y a continuación la opuesta.

Es instructivo observar la reacción postural del paciente al empujar o sacudir de manera súbita los hombros hacia delante, atrás o los lados. Las acciones correctivas se retrasan o son inefectivas cuando hay inestabilidad postural de cualquier tipo. Se le pide al individuo que salte sobre una pierna y que trote. Por último, podría ser de utilidad solicitarle que simule caminar mientras permanece sentado o en la cama. La disociación entre la incapacidad para caminar y la habilidad retenida para simular la marcha cuando el individuo no está de pie podría revelar un trastorno en los mecanismos de integración para la marcha en el lóbulo frontal u otras regiones.

En conjunto, estas pruebas sirven para determinar si alguna dificultad durante la locomoción se debe o no al deterioro del mecanismo propioceptivo, laberíntico vestibular, de núcleos basales, corticoespinal o cerebeloso. A continuación es necesario determinar qué otros trastornos de la función causan el trastorno de la marcha del paciente, por ejemplo la marcha antálgica ya mencionada.

Los tipos siguientes de marcha anormal (cuadro 6-1) son tan característicos que se los puede identificar a simple vista e interpretarlos con exactitud con un poco de práctica.



Cuadro 6-1

**CARACTERÍSTICAS DE LAS ANOMALÍAS DE LA MARCHA**

	CADENCIA	LONGITUD DE PASO	BASE	OTROS SIGNOS RELACIONADOS
Cerebelosa	Irregular	Un poco corta	Amplia	Desplazamiento errático del peso corporal y el paso
Atáxica sensitiva (tabética)	Normal	Corta	Un poco amplia	Fuerza excesiva en la pisada con lo cual causa “pataleo”; signo de Romberg
Equina	Normal	Normal	Normal	Desplazamiento excesivo y golpeteo de los pies
Pléjica	Lenta	Corta	Angosta	Circunducción y temblor de las extremidades afectadas
Distónica	Lenta	Normal	Errática	La marcha se interrumpe por movimientos atetoides de “giro”
Festinante parkinsoniana	Lenta hasta la festinación	Corta	Normal	La aceleración de la pisada, el desplazamiento de la mitad superior del cuerpo hacia delante, y la festinación pueden ser obstáculos para iniciar la marcha
De ánade-miopática	Normal	Normal	Un poco amplia	“Levantamiento excesivo” de las caderas
Tambaleante	Lenta hasta la caída	Corta	Ensanchada (protectora)	Pérdida repentina del equilibrio
De la hidrocefalia normotensa	Lenta	Corta	Un poco amplia	Innumerables problemas para controlar el movimiento axial del cuerpo
Del lóbulo frontal	Lenta	Muy corta	Un poco amplia (protectora)	Dificultad para comenzar e interrumpir la marcha; tendencia a que los pies “no se levanten” del suelo
Del envejecimiento y “a pasitos”	Lenta	Un poco acortada	Un poco ensanchada	Marcha cautelosa con inclinación moderada de la cintura hacia delante

## TIPOS DE MARCHA ANORMAL

### Marcha cerebelosa

Las características principales de esta clase de marcha son apoyo amplio (separación de las piernas), inestabilidad e irregularidad de los pasos y vacilación lateral (véase también el [cap. 5](#)). Los pasos son inseguros, unos más cortos y otros más largos que los deseados, y el paciente puede compensar estas anomalías mediante el acortamiento de los pasos o incluso arrastra ambos pies sobre el suelo de manera simultánea. La marcha cerebelosa se refiere a menudo como “tambaleante” o “de ebrio”, términos incorrectos que más bien son característicos de intoxicación y de ciertos

tipos de enfermedad laberíntica, como se explica más adelante.

En la ataxia cerebelosa, la inestabilidad y el balanceo irregular del tronco son más acentuados cuando el paciente se levanta de una silla o gira de modo repentino mientras camina y puede evidenciarse al máximo si tiene que detener su marcha en forma abrupta y sentarse; quizá necesite sujetarse de la silla para lograr apoyo. La ataxia cerebelosa puede ser tan grave que al individuo le resulta imposible permanecer de pie sin ayuda. Si es menos grave, permanecer de pie con los pies juntos y la cabeza erguida es difícil con los ojos abiertos y sólo un poco más difícil con los ojos cerrados. En su forma más leve, la ataxia se demuestra con mayor claridad si se pide al paciente que camine en tándem (talón contra dedos del pie de atrás); después de uno o dos pasos, pierde el equilibrio y necesita poner un pie a un lado para no caer. Los individuos de edad avanzada pueden tener dificultades con esta actividad.

Como ya se indicó, el individuo con ataxia cerebelosa que se balancea de manera perceptible cuando se yergue con los pies juntos y los ojos abiertos oscila un poco más con los ojos cerrados. Este ligero aumento del balanceo puede hacer que la mera pérdida de las señales propioceptivas al cerebelo se considere de manera errónea como un signo cerebeloso. Por el contrario, retirar referencias visuales al paciente con pérdida propioceptiva causa un notorio incremento del balanceo o una caída (signo de Romberg). Por lo tanto, el defecto en la enfermedad cerebelosa radica en particular en la coordinación de las señales sensitivas provenientes de la información propioceptiva, laberíntica y visual con los movimientos reflejos, sobre todo los necesarios para hacer ajustes rápidos a los cambios de postura y posición. Esta deficiencia integradora también se refleja en la prueba de pasos, en la que se le pide al paciente que marche en el mismo sitio con los ojos cerrados. Los que padecen trastornos vestibulares, y algunas veces enfermedad cerebelosa unilateral, tienen dificultad para quedar estables y tienden a girar el cuerpo a la izquierda o la derecha o desplazarse hacia delante (en ocasiones hacia atrás) después de cinco o 10 pasos.

Las anomalías cerebelosas de la bipedestación y la marcha suelen acompañarse de signos de descoordinación cerebelosa de brazos y piernas, pero no siempre. La presencia de estos últimos signos depende de la afectación de los hemisferios cerebelosos, independientemente de las estructuras anterosuperiores (vermianas) de la línea media, que controlan la marcha, como se describe en el [capítulo 5](#). Esto resalta la utilidad de tener al paciente fuera de la cama y caminando, más que depender tan sólo de la exploración para ataxia de las extremidades inferiores mientras el paciente permanece en la cama. Si las lesiones cerebelosas son bilaterales, a menudo se observa titubeo (temblor) de la cabeza y el tronco.

La marcha cerebelosa se observa más veces en pacientes con esclerosis múltiple, tumores cerebelosos (sobre todo los que afectan al vermis, como el meduloblastoma), enfermedad cerebrovascular (apoplejía), síndrome cerebeloso paraneoplásico y, sobre todo, en las degeneraciones del cerebelo.

## Marcha tambaleante por intoxicación

Es característica de la ebriedad por alcohol, sedantes y anticonvulsivos. El paciente embriagado se bambolea, vacila, se inclina hacia delante y a continuación hacia atrás, y en todo momento da la impresión de estar a punto de perder el equilibrio y caer al suelo. El control sobre el tronco y las piernas se halla muy trastornado. Los pasos son irregulares e imprecisos. Estos individuos parecen indiferentes a la calidad de su desempeño, pero bajo ciertas circunstancias pueden corregir el defecto por un momento. Como se indicó antes, los adjetivos tambaleante y dubitativo se emplean a menudo para describir la marcha de la enfermedad cerebelosa, pero las semejanzas entre éstos son sólo superficiales. El sujeto muy intoxicado se bambolea o titubea en muchas direcciones y al parecer hace muy poco esfuerzo o ninguno por corregir sus pasos al mirar las piernas o el suelo, como en la ataxia cerebelosa o sensitiva. Asimismo, es notable la variabilidad de la marcha de la embriaguez. A pesar de las amplias excursiones del cuerpo y la desviación desde la línea de marcha, el paciente ebrio puede ser capaz de caminar sobre una base más cerrada y mantener su equilibrio a distancias cortas. Por lo contrario, el individuo con marcha cerebelosa tiene gran dificultad para corregir su equilibrio si se balancea o se tambalea demasiado hacia un lado. Los grados más moderados de la marcha de ebrio son muy similares al trastorno de la marcha que sigue a la pérdida de la función laberíntica, que se describe a continuación.

## Vestibulopatía crónica

Los pacientes con vestibulopatía crónica muestran inestabilidad de la bipedestación y la marcha, muchas veces sin ampliación de su base, e incapacidad para bajar escaleras sin sujetarse del barandal. Refieren una sensación particular de desequilibrio, por lo general con el movimiento, pero algunas veces se quedan inmóviles en posición erguida, una sensación semejante a la de hallarse sobre la cubierta de un barco oscilante (mal de la embarcación). Las actividades como correr y girar con rapidez están aún más trastornadas, con tambaleo en todas direcciones. El individuo tiene gran dificultad para enfocar su vista sobre un blanco fijo cuando está en movimiento o sobre un blanco que se mueve si se encuentra inmóvil o en movimiento. Los objetos del entorno se ven borrosos o se mueven hacia arriba o abajo o de un lado al otro (oscilopsia) cuando el cuerpo se encuentra

en movimiento o la cabeza se mueve de manera repentina. Conducir un automóvil o leer en un tren resulta difícil o imposible; incluso cuando camina, el paciente necesita detenerse para leer una señal. Estas anomalías denotan pérdida de la estabilización de la fijación ocular por parte del sistema vestibular durante movimientos corporales (el reflejo vestibuloocular [VOR, *vestibular-ocular reflex*]). Una persona anciana tiene dificultad para compensar estas anomalías. Las pruebas de que la marcha de individuos con vestibulopatía depende de referencias visuales proceden de su desempeño cuando se hallan con los ojos vendados o en la oscuridad, momentos en que su inestabilidad y marcha vacilante se incrementan al punto de hacerlos caer; al estar de pie y con los párpados cerrados, oscilan más de lo normal, pero las más de las veces no caen (es decir, no muestran el signo de Romberg). Para confirmar el diagnóstico, se valora la función laberíntica (pruebas calóricas y rotacionales, electronistagmografía, y estudio de la postura en plataforma).

Los trastornos crónicos de la función vestibular en relación con trastornos locomotores son consecuencia muchas veces de la administración prolongada de antibióticos aminoglucósidos u otros fármacos tóxicos, que destruyen las células ciliadas del laberinto vestibular. Los supresores vestibulares, como la meclizina y fármacos semejantes, en particular los anticolinérgicos y antihistamínicos que se venden sin receta médica, pueden atenuar la función del sistema vestibular, con un trastorno persistente de la marcha si se consumen más de unas cuantas semanas. Ello también se observa en algunas personas en etapas finales de la enfermedad de Ménière y, en contadas ocasiones, sin razones definibles. En la revista *New England Journal of Medicine* puede encontrarse una descripción de un médico que ilustra los efectos de la pérdida del aparato vestibular, elaborada por el autor “JC”.

Las publicaciones abundan en referencias de un trastorno locomotor “multimodal” en el anciano, que es consecuencia del envejecimiento acusado del órgano vestibular, junto con alteraciones de la función propioceptiva causadas por la neuropatía distal de los ancianos y deficiencias de la vista.

## Marcha tambaleante

Tambaleante es la marcha vacilante y causa caídas; puede ocurrir en lesiones del tronco del encéfalo y cerebelosas, sobre todo en ancianos después de un accidente cerebrovascular. En un defecto relacionado causado por un trastorno vestibular es probable que el paciente describa la sensación de ser empujado (pulsión), más que falta de equilibrio.

Con los accidentes cerebrovasculares del mesencéfalo, las caídas tienden a ocurrir hacia atrás (retropulsión). En pacientes con parálisis supranuclear progresiva (cap. 38), en la que se combina la distonía del cuello con parálisis de la mirada vertical y características pseudobulbares, las caídas inexplicables son con frecuencia una característica temprana y sobresaliente. Las caídas de la parálisis supranuclear progresiva pueden originarse en un trastorno del mecanismo de enderezamiento. Una característica sobresaliente de las enfermedades mesencefálicas, entre ellas la parálisis supranuclear progresiva, es la falta de apreciación del sentido de desequilibrio. Las caídas hacia uno de los lados es una característica del síndrome raquídeo lateral, casi siempre por infarto.

En las etapas avanzadas de la enfermedad de Parkinson, la caída de un tipo semejante puede ser un problema grave, pero es más sorprendente la baja frecuencia con que esto ocurre. La causa exacta de este fenómeno no es clara; no tiene su base en la debilidad, la ataxia o la pérdida de la sensibilidad profunda. Al parecer es un trastorno del equilibrio ocasionado por la acción precipitante o la colocación equivocada de un pie y la falla de los reflejos de enderezamiento. El retraso de la reacción motora es otro factor.

## Marcha de la ataxia sensitiva (tabética o propioceptiva)

La pérdida de la propiocepción, como sucede en los pacientes con polineuropatía grave, lesiones de la raíz posterior (p. ej., tabes dorsal, compresión lumbosacra) o interrupción de las columnas posteriores en la médula espinal (esclerosis múltiple, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, espondilosis, compresión neoplásica), suprime o trastorna de manera grave la capacidad para la locomoción independiente. Luego de años de entrenamiento, estos pacientes aún tienen dificultades para iniciar la marcha y efectuar la propulsión hacia delante. Como lo ilustra J. Purdon Martin, sostienen las manos por delante del cuerpo, inclinan el cuerpo y la cabeza hacia delante, caminan con apoyo amplio y con pasos irregulares y desiguales, pero aún balancean el cuerpo. Cuando se inclinan hacia un lado no pueden compensar su postura anormal. Si caen, no les es posible levantarse sin ayuda; son incapaces de gatear o de adoptar la postura en “cuatro patas”. Tienen dificultades para levantarse de una silla. Al estar de pie la persona, si se le pide que cierre los párpados, oscila en forma marcada hasta que cae al suelo (signo de Romberg).

Las características principales de la marcha son la brusquedad del movimiento de las piernas y el fuerte asentamiento de los pies cuando se llevan al suelo (al parecer para detectar de manera ostensible el sitio del pie, como sustitutivo de la propiocepción). Los pies se colocan a cierta distancia para

corregir la inestabilidad y la persona mira con cuidado al suelo y sus piernas. A medida que se separan las piernas se llevan de forma súbita hacia delante y afuera en pasos irregulares de longitud y altura variables. El cuerpo se coloca en una posición de flexión moderada y parte del peso se apoya en el bastón, que suele portar el individuo muy atáxico. Para utilizar la definición de Ramsay Hunt, se reconoce al paciente con este trastorno locomotor por sus “fuertes pisadas y el golpe del bastón”. El signo más específico es que la ataxia se intensifica en grado extraordinario cuando el paciente no puede usar las referencias visuales, por ejemplo cuando camina en la oscuridad. Si a estos enfermos se les pide que se detengan con los pies juntos y los ojos cerrados, muestran un aumento notable del balanceo y, por lo general, el signo de Romberg completo con caída a un lado. Se ha señalado que en casos de ataxia sensitiva no hay desgaste localizado en una zona en la suela del calzado, sino en toda, al apoyarse de forma simultánea en el suelo. En la exploración se identifica siempre pérdida del sentido de la posición en los pies y las piernas y también del sentido vibratorio. El sitio periférico o central de las lesiones sensitivas se reconoce con mayor detalle por el estado de los reflejos tendinosos.

Cualquiera que sea el sitio de la lesión, el paciente pierde el conocimiento de la posición de sus extremidades y, lo más relevante para la marcha, interfiere en una gran cantidad con la información propioceptiva aferente y relacionada que no llega a la percepción consciente. Con frecuencia está presente un sentido de desequilibrio, pero estos pacientes no refieren vértigo. Se percatan de que el problema se encuentra en las piernas y no en la cabeza, que la colocación de los pies es torpe y que su capacidad para recuperarse con rapidez de un mal paso está afectada. El trastorno resultante se caracteriza por grados variables de dificultad para la bipedestación y la marcha; en los casos avanzados, la locomoción falla por completo, aunque la fuerza muscular se conserva.

Con anterioridad, un trastorno de la marcha de ese tipo se observaba más a menudo en casos de tabes dorsal, de la cual surge el término marcha tabética; también se observa en la ataxia de Friedreich y en formas relacionadas de degeneración espinocerebelosa, degeneración subaguda combinada de la médula espinal (deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>), un gran número de polineuropatía sensitivas, enfermedades de ganglios sensitivos de varias causas, esclerosis múltiple o compresión de la médula espinal, en cuyo caso puede haber afectación de las columnas posteriores.

### **Marcha polineurítica o equina (imposibilidad para la flexión dorsal del pie)**

Este tipo de marcha se debe a la parálisis de los músculos pretibiales y peroneos, con la incapacidad resultante para efectuar dorsiflexión y eversion del pie (pie caído). Los pasos son regulares y uniformes, pero el pie que avanza pende con los dedos dirigidos hacia el suelo. En su forma más pura, es el resultado de lesión del nervio ciático poplíteo externo o la quinta raíz lumbar. Para caminar, el paciente flexiona de manera excesiva la cadera; la pierna se lleva a una altura anormal para que el pie se separe del suelo. Se reconoce un ruido a manera de golpeteo al chocar el pie con el suelo. En consecuencia, hay una similitud superficial con la marcha tabética, en especial en la polineuropatía grave, en la que las características de la imposibilidad para la flexión dorsal del pie y la ataxia sensitiva pueden estar combinadas. Sin embargo, los pacientes que sólo experimentan marcha equina no tienen problemas para la percepción del desequilibrio; se caen sobre todo porque tropiezan en los bordes del piso y aceras.

La caída del pie puede ser unilateral o bilateral y este fenómeno se produce en las enfermedades que afectan a los nervios periféricos de las piernas o las neuronas motoras de la médula espinal, raíces lumbares, como neuropatías crónicas adquiridas (diabética, inflamatoria, tóxica y nutricional), enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (atrofia muscular peronea), atrofia muscular espinal progresiva y poliomielitis. Puede observarse también en ciertos tipos de distrofia muscular en los que la musculatura distal de las extremidades está afectada.

### **Marcha de “piso caliente”**

Un trastorno particular de la marcha, también de origen periférico y semejante a la marcha equina, puede observarse en los pacientes con disestesias dolorosas de las plantas de los pies. A causa del agudísimo dolor desencadenado por la estimulación táctil sobre los pies, el paciente pisa con mucho cuidado, como si caminara descalzo sobre arena o pavimento calientes, con los pies girados de tal manera que limita el contacto de sus porciones más dolorosas. La causa común es una de las neuropatías periféricas dolorosas (muy a menudo de tipo alcohólico-nutricional, aunque también existen los tipos tóxico y amiloide), la causalgia o la eritromelalgia.

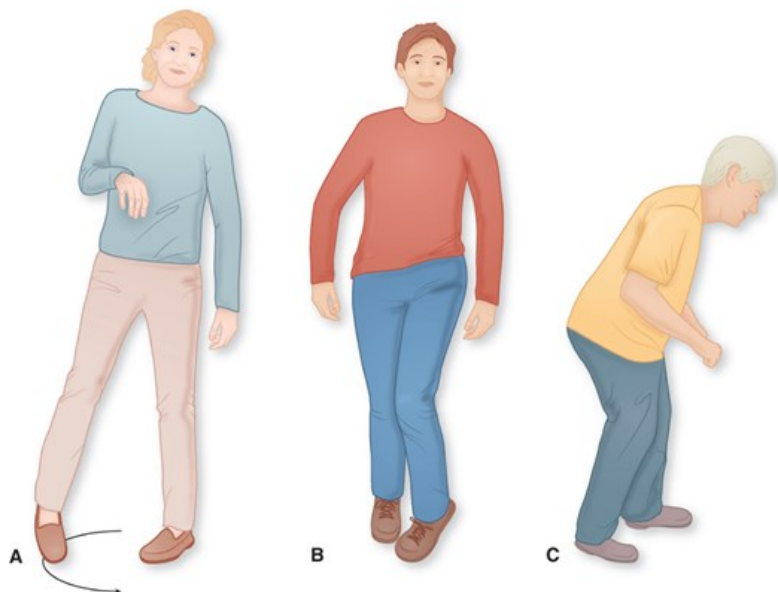
### **Marchas hemipléjica y parapléjica (espástica)**

El individuo con hemiplejía o hemiparesia sostiene la pierna afectada rígida y no la flexiona con libertad en la cadera, la rodilla y el tobillo. La pierna tiende a girar hacia fuera para describir un semicírculo, primero lejos del tronco y a continuación hacia él (circunducción). El pie se arrastra sobre el suelo y se desgastan la punta y la parte externa de la suela del zapato. La marcha espástica puede reconocerse por el ruido que el arrastre lento y rítmico del pie produce, y por el desgaste de la parte media del área del dedo gordo del zapato. Con una lesión cerebral o cervical, el brazo del lado

afectado tiene debilidad y rigidez en grado variable; puede llevarse a la posición de flexión y no oscilar en forma natural (fig. 6-2A). En el niño hemiparético, el brazo es propenso a hallarse en abducción cuando camina hacia delante. Las más de las veces, este tipo de trastorno de la marcha es una secuela del accidente cerebrovascular o de traumatismo craneoencefálico, pero puede deberse a otros trastornos cerebrales que lesionan el fascículo corticoespinal en un lado.

Figura 6-2.

Ilustración de los tres trastornos principales de la marcha, descritos en el texto. A. Marcha hemipléjica en el lado derecho. B. Marcha espástica con aproximación de los pies y piernas y flexión al nivel de las rodillas. C. Marcha parkinsoniana con posición hacia delante de la porción superior del torso, flexión del cuello y codos y marcha con pasos cortos. Puede compararse con la marcha similar pero diferente del envejecimiento (fig. 6-3).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En realidad, la marcha espástica parapléjica o paraparética es una marcha hemipléjica bilateral. Cada pierna se avanza con lentitud y rigidez, con movilidad restringida en las caderas y las rodillas. Es posible que las piernas estén extendidas o un poco plegadas en las caderas y los muslos en aducción intensa, lo que determina que las piernas casi se crucen entre sí cuando el individuo camina (marcha de tijeras) (fig. 6-2B). Los pasos son regulares y cortos, y el paciente logra avanzar sólo con gran esfuerzo, como si vadeara hasta la cintura. El defecto se encuentra en el mecanismo de la ejecución de pasos y la propulsión, no en el apoyo o el equilibrio.

La marcha paraparética espástica es la manifestación principal de la diplejía cerebral (enfermedad de Little, un tipo de parálisis cerebral), resultante de lesión anóxica o de otro tipo del encéfalo durante el periodo perinatal. Además, este trastorno de la marcha se observa en diversas enfermedades crónicas de la médula espinal que afectan a los tractos o columnas dorsolaterales y anteriores, con más frecuencia esclerosis múltiple, siringomielia, cualquier tipo de meningiomielitis crónica, enfermedad general combinada, tanto de anemia perniciosa como de otros tipos que no lo son, compresión de la médula espinal o lesión traumática, suprarrenomieloneuropatía y formas familiares de paraplejía espástica. A menudo se suman los efectos de la afección de la columna posterior medular, con lo cual se produce una alteración mixta de la marcha, es decir, ataxia espástica espinal, como suele observarse en la esclerosis múltiple y en algunas degeneraciones medulares, como la ataxia de Friedreich.

### Marcha festinante y parkinsoniana

La postura del cuerpo y las reacciones posturales a las alteraciones del equilibrio son deficientes con lesiones de los núcleos basales (véase también el cap. 38). Hay dificultad para dar el primer paso; una vez que se logra, y en casos extremos, el cuerpo se inclina hacia delante y la caída al suelo puede prevenirse sólo con un paso rápido de recuperación (propulsión). Asimismo, un paso hacia atrás puede inducir una serie de pasos acelerados en esa dirección (retropulsión). La deficiencia de los reflejos correctores de enderezamiento se torna evidente cuando se empuja al paciente para que pierda el equilibrio (Denny-Brown).

Otras características de la marcha parkinsoniana son la disminución o ausencia del balanceo de los brazos, el giro en bloque, el titubeo al inicio de la marcha, el arrastre de los pies, o el “congelamiento” breve cuando el individuo se encuentra con los marcos de las puertas u otros obstáculos. No hay duda del diagnóstico cuando estos fenómenos se combinan con el temblor típico, falta de parpadeo o expresión facial de máscara, actitud general de flexión y deficiencia de los movimientos (fig. 6–2C). Los brazos se llevan en flexión ligera y por delante del cuerpo, y no se balancean. Las piernas están rígidas y dobladas en las rodillas y las caderas. Los pasos son cortos y los pies apenas salvan el suelo cuando el individuo los arrastra para desplazarse.

Una vez iniciada la marcha, la parte superior del cuerpo avanza por delante de la parte inferior y el paciente es forzado a dar pasos cada vez más cortos y rápidos conforme trata de alcanzar su centro de gravedad. Estos pasos se vuelven más y más rápidos, y el individuo puede arrancar con facilidad en un trote y chocar con un obstáculo o caer, si no se lo asiste. El término *festinación* proviene del latín *festinare*, “acelerar”, y describe de manera apropiada la aceleración involuntaria o apresurada que caracteriza la marcha de los pacientes con enfermedad de Parkinson. La festinación se evidencia cuando el paciente camina hacia delante o atrás. Los defectos se hallan en el bamboleo del cuerpo de un lado a otro, por lo que los pies pueden separarse del piso, y en el rápido movimiento de las piernas para alcanzar el centro de gravedad. El problema se complica porque los reflejos posturales de apoyo no son adecuados, lo que se demuestra en el paciente de pie cuando se lo empuja por el esternón o se le da un tirón hacia atrás en el hombro. Una persona normal mantiene su estabilidad o ajusta el pequeño desplazamiento del tronco con un solo paso, pero el paciente parkinsoniano puede trastabillar o caer, a menos que alguien se pare junto a él para evitarlo.

Muy a menudo, el médico observa a un anciano que muestra tan sólo los componentes de inestabilidad y rigidez del trastorno locomotor parkinsoniano, el denominado *parkinsonismo de la mitad inferior del cuerpo*. Por lo general, esto no constituye manifestación de la enfermedad idiopática de Parkinson, aunque algunos pacientes mejoran con L-dopa por un lapso breve. Puede ser una manifestación inicial de la parálisis supranuclear progresiva, degeneración de núcleos basales, hidrocefalia normotensa o daño extenso de vasos subcorticales, como se comenta más adelante, pero también surge como un fenómeno prácticamente aislado que evoluciona de manera independiente de otros trastornos locomotores o la demencia. Es probable que provenga de degeneración aislada del lóbulo frontal (véase más adelante). En cuestión de años, como han destacado [Factor et al.](#) en dos publicaciones, el paciente termina por ambular en silla de ruedas.

Otras marchas muy infrecuentes se observan en ocasiones en la enfermedad de Parkinson y fueron notables en particular en la forma posencefálica, que en la actualidad prácticamente no se observa ya. Por ejemplo, en tal caso el paciente no podía caminar hacia delante o lo hacía sólo después de algunos balanceos o uno o más pasos hacia atrás (marcha caricaturizada por algunos cómicos de habla inglesa [Monty Python]), o se podía comenzar la marcha sólo después de varios pasos pequeños o una serie de pasos de longitud cada vez mayor. En ocasiones, dicho individuo corre mejor de lo que camina o bien camina mejor hacia atrás que hacia delante. Muchas veces, caminar preocupa tanto al individuo que le resulta imposible hablar al mismo tiempo y debe detenerse para contestar una pregunta.

## Marchas coreoatetósica y distónica

Las enfermedades que se caracterizan por movimientos involuntarios y posturas distónicas afectan de manera grave a la marcha. En realidad, cualquier trastorno de la marcha puede ser la manifestación inicial y dominante de estas enfermedades, y las pruebas de la marcha suelen descubrir anomalías de los movimientos de las extremidades y la bipedestación que no se reconocen de otra manera.

Al ponerse de pie o caminar, el paciente con atetosis congénita o corea de Huntington experimenta una serie continua de movimientos irregulares que afectan a cara, cuello y manos y, en las etapas avanzadas, las grandes articulaciones proximales y el tronco. La posición de los brazos y de la parte superior del cuerpo varía con cada paso; algunas veces parece que se trata de una marioneta en movimiento. Se producen sacudidas de la cabeza, gesticulaciones, movimientos serpenteantes y de retorcimiento del tronco y las piernas, y una peculiar respiración ruidosa. Un brazo puede desplazarse hacia delante y el otro quedar por detrás del cuerpo, con la muñeca y los dedos que efectúan de manera alternada flexión y extensión, supinación y pronación. Es posible que la cabeza se incline en una u otra dirección y los labios se retraen y se fruncen en forma alternada, al tiempo que la lengua protruye de modo intermitente entre los labios. Las piernas avanzan con lentitud y torpeza como resultado de movimientos y posturas involuntarios sobrepuestos. En ocasiones, el pie se encuentra en flexión plantar a nivel del tobillo y el peso del cuerpo se carga sobre los dedos, o se halla en dorsiflexión o inversión. Los movimientos involuntarios pueden hacer que la pierna se suspenda en el aire de manera momentánea, lo que confiere un carácter rítmico o dancístico a la marcha, o que el tronco se tuerza con tanta violencia que el paciente cae.

En la distonía muscular deformante y en las distonías axiales focales, el primer síntoma tal vez sea cojera a causa de inversión o flexión plantar del pie o deformación de la pelvis, como se analiza en el [capítulo 4](#). Puede haber extensión rígida de una pierna o elevación de un hombro y es posible que el



tronco adopte una posición de flexión excesiva, lordosis o escoliosis. Quizá el paciente deba caminar con las rodillas en flexión a causa de los espasmos musculares que deforman el cuerpo de esta manera. La marcha parece normal durante los primeros pasos, pero luego sobrevienen las posturas anormales a medida que el individuo continúa la marcha. La prominencia de los glúteos, que se debe a la lordosis lumbar, combinada con la flexión de una pierna o de ambas en la cadera, produce la llamada marcha de dromedario de Oppenheim. En las etapas más avanzadas, la marcha se vuelve imposible a causa de la torsión del tronco o la flexión sostenida de las piernas.

El síndrome de la persona rígida, un trastorno no distónico poco frecuente que provoca espasmo intenso de los músculos axiales, da lugar a una apariencia característica de rigidez a los músculos de las piernas y nalgas, propulsión lenta y lordosis lumbar; algunas veces existe un trastorno atáxico leve superpuesto de la marcha ([cap. 46](#)). Otro cuadro raro que afecta a la posición corporal durante la marcha es la camptocormia, que consiste en una flexión pronunciada del tronco hacia delante a nivel de la cintura, signo de distonía, enfermedad de Parkinson o algunas de las miopatías que debilitan de manera focal los extensores del dorso. La cifosis por deformidades raquídeas genera el mismo efecto, pero todos estos trastornos hacen que la persona camine viendo el suelo que pisa, pero rara vez cae al piso.

### Marcha de ánade (glútea o de Trendelenburg)

Esta marcha es característica de la debilidad del músculo glúteo observada en la distrofia muscular progresiva, pero también se identifica en las formas crónicas de la atrofia muscular espinal, en ciertas miopatías inflamatorias y en la luxación congénita de las caderas.

En la marcha normal, cuando se coloca peso de manera alternada sobre cada pierna, la cadera queda fija por los músculos glúteos, en particular el glúteo medio, lo que hace posible una ligera elevación de la cadera opuesta y la inclinación del tronco hacia el lado en que se carga el peso. En caso de debilidad de los músculos glúteos, la cadera que carga el peso no puede estabilizarse y ello da origen a que se abombe hacia el exterior y que el lado opuesto de la pelvis caiga, con inclinación del tronco hacia ese lado. La alternancia de los movimientos laterales del tronco tiene como resultado esta clase de marcha. En la debilidad glútea unilateral, resultado con frecuencia del daño de la raíz del primer nervio sacro, la inclinación y la caída de la pelvis (“ptosis pélvica”), es evidente en sólo un lado conforme el paciente levanta en forma pronunciada la pierna al caminar.

En la distrofia muscular muchas veces se observa una intensificación de la lordosis lumbar. Además, los casos de la infancia pueden complicarse por contracturas musculares que producen postura equinovara del pie, de tal manera que la marcha de ganso se combina con marcha sobre los dedos de los pies (“marcha de puntas”).

### Temblor ortostático primario

Es un temblor rápido, infrecuente, de extremidades inferiores que puede deteriorar en forma acentuada la marcha. Como se expuso en el [capítulo 4](#), aparece sólo cuando la persona se pone de pie o ejerce fuerza con las piernas mientras está sentada. El temblor cesa durante la marcha. En reacción a la percepción de desequilibrio intenso, que es un signo característico del trastorno, el individuo adopta una posición de bipedestación con las piernas apartadas y rígidas.

### Trastorno de la marcha en caso de hidrocefalia con presión normal

Las dificultades progresivas para andar son casi siempre los síntomas iniciales y más destacados de la hidrocefalia con presión normal (NPH, *normal pressure hydrocephalus*) (véase también el [cap. 29](#)). Sin embargo, el trastorno de la marcha en caso de NPH tiene unos cuantos aspectos específicos; desde luego no puede clasificarse como atáxica o espástica, o describirse como “apráxica”; ni tiene más que un parecido superficial con la marcha parkinsoniana. Sus características principales tempranas (disminución de la cadencia, apoyo amplio, pasos cortos y arrastre de los pies) son las compensaciones naturales que se observan en los individuos con cualquier tipo de alteración de la marcha. Los pacientes con el trastorno de la marcha por NPH suelen quejarse de sensación de desequilibrio o incluso mareo, pero la mayoría tiene dificultades para expresar con precisión el problema.

Al igual que la mayoría de los individuos con trastornos de la función del lóbulo frontal, pueden realizar los movimientos similares a dar pasos mientras se hallan en posición supina o sedente, pero tienen dificultad para ejecutar los pasos cuando están de pie o intentan caminar. Se les ayuda a caminar al ritmo del examinador o bien en sintonía con él y al mantener el contacto con el brazo de otra persona. Podría ser imposible cambiar de dirección, que se realice en múltiples pasos y que se produzca el aspecto de que los pies permanecen adheridos al piso. Cuando se observa con cuidado a los enfermos en sus intentos por sentarse y levantarse de la mesa de exploraciones, o de una cama, reflejan un control muy deficiente de toda su musculatura axial, y desplazan su cuerpo sin cambiar el centro de gravedad ni ajustar de manera adecuada sus extremidades inferiores. Los

cambios en la postura, e incluso rodar en un lecho, se hacen en bloque. La persona asume de manera muy incómoda y torpe la postura erguida y en ella las caderas y las rodillas muestran flexión leve y rigidez, y hay un retraso al oscilar las piernas en el borde de la cama.

El tono de los músculos de la pierna del paciente con NPH se incrementa, con tendencia a la contracción simultánea de los grupos musculares flexores y extensores. La marcha se percibe más lenta que lo normal, el cuerpo se conserva rígido, el balanceo de los brazos está disminuido y hay tendencia a caer hacia atrás (rasgos reminiscentes de la marcha en la enfermedad de Parkinson, aunque la ausencia de la oscilación del brazo y la postura agachada son más notables en la enfermedad de Parkinson que en la NPH). Resulta impresionante que la NPH produce marcha con arrastre de los pies parkinsoniano sólo cuando la hidrocefalia está muy avanzada. En sujetos con NPH no tratada se advierte deterioro progresivo de la bipedestación y la marcha, desde la imposibilidad de caminar hasta la de ponerse de pie, sentarse y levantarse o girar en la cama. El diagnóstico se le facilita al neurólogo por la presencia de incontinencia y deterioro mental que son componentes de NPH avanzada.

No hay signos de ataxia, pero el estudio de la mecánica de la marcha en casos de NPH que condujeron [Stolze et al.](#) describió una base de apoyo amplia y una leve rotación de los pies hacia fuera. [Sudarsky y Simon](#) cuantificaron estos defectos mediante cámaras de alta velocidad y análisis computarizado. Informaron una reducción de la altura del paso, aumento del balanceo y disminución de la rotación de la pelvis y la contrarrotación del tronco. A diferencia de los pacientes con marcha antálgica por dolor en la cadera o en las extremidades inferiores, la NPH de la porción superior del cuerpo se mantiene rígida y no se evita soportar peso.

## Trastorno de la marcha originado en el lóbulo frontal

Las enfermedades que afectan los lóbulos frontales, en particular sus porciones mediales y sus conexiones con los núcleos basales, pueden trastornar de manera grave la postura y la marcha. Este trastorno algunas veces se refiere como ataxia del lóbulo frontal o “apraxia de la marcha” porque la dificultad para caminar no puede explicarse por debilidad, pérdida de la sensibilidad, descoordinación cerebelosa o anomalías de los núcleos basales. Es cuestionable llamar apraxia a un trastorno locomotor, según el concepto original de la pérdida de la capacidad de realizar un acto aprendido, ya que la marcha no lo es y constituye un fenómeno instintivo. Los pacientes con la llamada apraxia de la marcha no tienen apraxia de las extremidades individuales; por el contrario, los individuos con apraxia de las extremidades caminan casi siempre de manera normal. Es más probable que el trastorno represente pérdida de la integración, en los niveles cortical y de núcleos basales, de los elementos esenciales de la bipedestación y la locomoción que se adquieren durante la lactancia y que a menudo se pierden en la senectud.

Los pacientes adoptan una postura de flexión ligera, con los pies bastante separados en relación con lo normal. Avanzan de manera lenta con pasos pequeños, arrastrados y vacilantes. En ocasiones se detienen, incapaces de avanzar si no realizan un gran esfuerzo, aunque lo hacen mucho mejor con un poco de ayuda o cuando se los alienta a caminar siguiendo el paso del examinador o una cadencia marcada. Logran caminar al girar mediante una serie de pasos minúsculos, inciertos, que efectúan con un pie mientras el otro queda plantado sobre el suelo como eje.

El “parkinsonismo de la mitad inferior del cuerpo”, como se mencionó antes, se ha aplicado a un patrón de marcha lenta, en ocasiones arrastrando los pies en ausencia de anomalías de las extremidades superiores, pero la causa rara vez es la enfermedad de Parkinson idiopática. El término *marche à petits pas* también se utiliza como descripción para la forma avanzada de los trastornos de la marcha del lóbulo frontal, en relación particular con daño vascular de la sustancia blanca.

En los trastornos de la marcha originados en el lóbulo frontal, los enfermos necesitan buscar apoyo en el brazo de un compañero o en los muebles próximos. El inicio de la marcha se vuelve cada vez más difícil; en los casos avanzados, el paciente realiza sólo movimientos débiles e ineficaces, incapaz de mover pies ni piernas hacia delante; con el tiempo, los pacientes no pueden hacer ningún movimiento de subir escalones en lo absoluto, como si sus pies estuvieran adheridos al suelo. Estos fenómenos tardíos se conocen como “pies magnéticos” y la dificultad para iniciar la marcha como síndrome del “embrague barrido” ([Denny-Brown](#)) o “falla en la ignición de la marcha” ([Atchison et al.](#)). En algunas personas, la dificultad para iniciar la marcha puede ser un fenómeno temprano, y en apariencia aislado, pero con el paso del tiempo siempre se ponen de manifiesto las demás características del trastorno de la marcha del lóbulo frontal. Por último, como en la NPH no tratada, estos pacientes se tornan incapaces de levantarse o incluso sentarse; sin apoyo, caen de manera irremediable hacia atrás o hacia un lado.

Hasta las etapas avanzadas del proceso, cuando estos pacientes están sentados o acostados pueden hacer movimientos complejos con las piernas, como trazar figuras imaginarias o simular el pedaleo de una bicicleta y, lo que resulta muy notable, simular los movimientos de la marcha, todo esto en una fase en la que la marcha está gravemente deteriorada. Sin embargo, al final todos los movimientos de las piernas se vuelven lentos y torpes, y durante el movimiento pasivo de las extremidades se encuentra una resistencia variable (paratonía o *gegenhalten*). Al igual que en la enfermedad de Parkinson, al final es imposible para estos pacientes dar vueltas en la cama.

Estas incapacidades motoras avanzadas suelen acompañarse de demencia, pero ambos trastornos no siempre evolucionan de manera paralela. Por lo tanto, algunos pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden manifestar un grado grave de demencia durante varios años antes de que el trastorno de la marcha comience a evidenciarse; en otros estados, como en la NPH y la enfermedad de Binswanger, ocurre lo contrario. Incluso se han atendido casos en los que la demencia y el trastorno de la marcha evolucionan casi de modo paralelo. Los reflejos de empuñadura, de búsqueda a tientas, tendinosos hiperactivos y de Babinski pueden o no estar presentes. El resultado final en algunos casos es “paraplejía cerebral en flexión” (término de [Yakovlev](#)), estado en el que el enfermo se encuentra enrollado sobre sí mismo en la cama, inmóvil y mudo, con las extremidades fijas por contracturas en una actitud de flexión.

Con base en el infarto bilateral pero aislado de lóbulos frontales en el territorio de la arteria cerebral anterior (lóbulos frontales internos), se ha planteado la existencia de un “centro locomotor”, como se mencionó en la introducción (véase el trabajo de [Della Sala](#)). En el caso más grave y localizado de insuficiencia locomotora completa por una enfermedad vascular del lóbulo frontal observado por los autores, la lesión estaba situada en el área motora complementaria de la circunvolución interna pericallosa izquierda. [Benson et al.](#) han señalado datos de un análisis de resonancia magnética en un grupo escogido de enfermos con accidente cerebrovascular, en quienes las lesiones isquémicas frontales y occipitoparietales periventriculares, en la sustancia blanca profunda, se acompañaron de deterioro de la marcha. En otro estudio ([Kwa et al.](#), para el *Amsterdam Vascular Medicine Group*) se vincularon los cambios isquémicos protuberanciales aislados, con desequilibrio en la marcha. No hay certeza de la validez clínica de todas las observaciones mencionadas en cuanto a la localización, pero suelen concordar con las descripciones de los autores, es decir, que el daño isquémico en cualquiera de los sitios puede afectar gravemente la marcha.

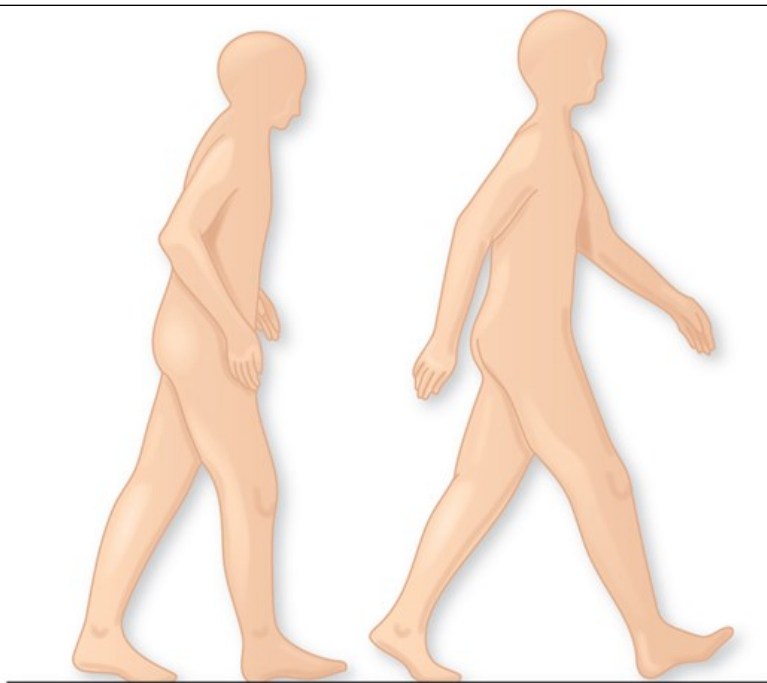
Además de la NPH y la enfermedad de Alzheimer, dentro de las causas del trastorno de la marcha del lóbulo frontal se encuentran neoplasias grandes (meningioma, glioma infiltrador [gliomatosis cerebral]), encefalopatía arterioesclerótica subcortical (enfermedad de Binswanger, véase [Thompson y Marsden](#)), degeneración lobular frontotemporal (antes enfermedad de Pick) y daño del lóbulo frontal por traumatismo, accidente cerebrovascular o secuelas de un aneurisma roto en la arteria comunicante anterior.

## Marcha del anciano

Una alteración de la marcha que no guarda relación con una enfermedad cerebral manifiesta es casi un acompañante universal del envejecimiento y probablemente una variante del deterioro de la marcha del lóbulo frontal ([fig. 6-3](#)) (véase también el [cap. 28](#)). Al envejecer se pierden la velocidad, el equilibrio y muchos de los movimientos de adaptación rápidos y gráciles que distinguen la marcha de individuos más jóvenes. Son característicos la postura un poco encorvada, diversos grados de lentitud y rigidez de la marcha, acortamiento de la zancada, ensanchamiento pequeño de la base y una tendencia a girar en bloque. El acortamiento de la zancada y el ensanchamiento de la base generan el apoyo que permite al anciano conservar con mayor confianza dicho equilibrio, pero en este caso la marcha parece un poco titubeante, como la de una persona que caminara en una superficie resbaladiza o en la oscuridad.

**Figura 6-3.**

Esquema que ilustra los cambios en la postura y la marcha que acompañan al envejecimiento (“marcha senil”). Con el envejecimiento (figura de la izquierda) sobreviene una disminución de la longitud de los pasos, el desplazamiento de la cadera, la elevación de los dedos del pie que está delante y la del talón del pie que está atrás, la flexión de los hombros al balancear los brazos hacia delante y la extensión del codo en el balanceo hacia atrás. (Redibujado con autorización de [Murray et al.](#))



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El anciano carece en grado variable de la capacidad para realizar los cambios posturales compensatorios rápidos (“respuestas de rescate”) necesarios para protegerse o prevenir una caída. Con frecuencia, un pequeño tropiezo, la elevación insuficiente del pie o la inclinación del centro de gravedad hacia un lado no pueden corregirse y constituyen características que sin duda explican la frecuencia de las caídas o el miedo a caer. La mayoría de las personas con este tipo de trastornos de la marcha está consciente de la alteración del equilibrio y necesita tener cuidado para evitar las caídas (la “marcha cautelosa”; véase Nutt *et al.*). En consecuencia, esta marcha es inespecífica y se combina con un patrón adaptativo general o defensivo de la marcha. Además de esto, siempre que lo identifique un especialista en ortopedia, el colapso de la rodilla atribuible a la debilidad del cuádriceps por osteoartritis contribuye al problema, como describieron Felson *et al.* Asimismo, la osteoartritis, el acompañante casi inevitable del envejecimiento, contribuye a la alteración de la marcha a causa del dolor y la disminución de la amplitud del movimiento, y es componente de muchos trastornos de la marcha.

No se conoce con detalle la naturaleza de este trastorno locomotor. Quizá represente tan sólo un grado leve de pérdida de neuronas cerebrales atribuible al propio envejecimiento, que en su forma grave o patológica es el trastorno de la marcha originado en el lóbulo frontal descrito en secciones anteriores. Entre los factores que tal vez contribuyan a tal cuadro figuran la propiocepción inadecuada, la lentitud para efectuar reacciones posturales correctoras, la disminución diversa de la función vestibular y la debilidad de los músculos pélvicos y los muslos. Sin embargo, Baloh *et al.* han observado que los cambios de la función sensitiva no poseen una relación precisa con el deterioro de la marcha. Fisher destaca la semejanza de la marcha senil con la observada en la NPH y sugiere que la hidrocefalia constituye la alteración primaria en el trastorno locomotor de muchos individuos ancianos. La deficiencia de cobalamina causada por atrofia gástrica también puede contribuir. En la encuesta realizada por Fife y Baloh se reflejan los múltiples factores que contribuyen al deterioro de la marcha, en particular la vestibulopatía en pacientes de edad avanzada.

Los autores prefieren destacar en este apartado el problema frecuente y de particular dificultad que observan en los ancianos con trastornos de la marcha, pero con mínima demencia. Factor *et al.* lo identifican como un trastorno locomotor de rigidez primaria de múltiples orígenes y concuerda con el perfil de mal de Parkinson de la “mitad inferior del cuerpo”, ya descrito. La marcha se deteriora en un lapso de meses o años en el anciano, algunas veces durante su estancia en un asilo, de tal forma que no se ha precisado el aspecto cronológico de esta alteración. La anomalía posee muchas de las características de NPH o de un trastorno frontal de la marcha, pero la atrofia frontal no es importante, no hay ventriculomegalia ni respuesta al drenaje de líquido cefalorraquídeo y no se identifica espondilosis cervical ni neuropatía. En ocasiones, un estudio de imágenes funcional como la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) señala que la corriente sanguínea en los lóbulos frontales es pequeña. Verghese *et al.* hicieron énfasis en la elevada incidencia de demencia subsiguiente, de acuerdo con la experiencia obtenida de los pacientes. Es probable que ello represente un cuadro degenerativo, quizá de la variedad frontotemporal. Los cambios en la marcha por el envejecimiento se resumen en el texto de Masdeu *et al.* y en la revisión de Sudarsky.

## Marchas del retraso del desarrollo

No es fácil analizar los elementos que componen la peculiar marcha de este grupo de personas. Algunas de las peculiaridades identificadas a primera vista son una rara postura con la cabeza demasiado proyectada hacia delante o el cuello extendido y los brazos en posiciones extrañas, además de marcha con bamboleos torpes de los pies que tropiezan con el suelo (cada paciente tiene su propio estilo desgarrado). Se ha intentado en vano relacionar estas peculiaridades con un trastorno de la propiocepción, un déficit cerebeloso o una enfermedad piramidal o extrapiramidal.

La única explicación plausible es que estas variantes patológicas de la marcha tienen su base en el retraso de la secuencia natural del desarrollo de los mecanismos cerebrales y espinales que participan en la locomoción bípeda, la postura y el enderezamiento. También se retrasa la adquisición de refinamientos de la marcha relacionados con el desarrollo, como correr, saltar, brincar, bailar, equilibrarse sobre un pie o patear una pelota. Los balanceos rítmicos y aplausos, movimientos extraños, ondeo de los brazos, temblores y otros patrones estereotipados mencionados en el capítulo sobre el desarrollo hacen que la marcha sea aún más torpe. La escala de Lincoln-Oseretsky es un intento de cuantificar los retrasos de la maduración en la esfera locomotriz.

## Marcha psicógena (histérica)

Este trastorno puede adoptar varias formas, a menudo de aspecto dramático como caminar sobre zancos, posturas distónicas extremas o balancearse ampliamente en todas las direcciones o con colapso de las extremidades inferiores sin caer al piso, lo que en realidad demuestra su capacidad normal para hacer ajustes posturales apropiados y rápidos, todo lo cual ya resumió [Keane](#). El trastorno de la marcha histérica puede acompañarse de movimientos muy notorios de los brazos, como para impresionar al observador sobre el gran esfuerzo que necesitan para caminar y mantener el equilibrio. [Baik y Lang](#) han destacado la elevada frecuencia de movimientos psicógenos coincidentes y trastornos locomotores en su clínica de especialidades.

La astasia-abasia es un término usado para describir un trastorno psicógeno de la marcha en el que los individuos, aunque incapaces de pararse o caminar, muestran un uso más o menos normal de sus piernas mientras están en la cama, y en el examen neurológico y la postura corporal arrojan resultados completamente normales. Cuando se los pone de pie, estos pacientes dan algunos pasos y luego son incapaces de avanzar las piernas; se tambalean en todas direcciones y se agazapan en el suelo si no se les asiste. Como se menciona más adelante, la astasia-abasia tiene otras causas además de la psicógenas y el uso de este término se ha ampliado para describir otras formas de incapacidad completa para permanecer de pie y caminar.

Puede haber monoplejía, hemiplejía o paraplejía histéricas. Durante la marcha, el paciente puede titubear y avanzar la pierna en forma atáxica excesiva o temblorosa. Es típico que los pacientes con parálisis histérica de la pierna no separen el pie del piso mientras caminan; en vez de ello tienden a arrastrar la pierna como una extremidad inútil o empujarla hacia delante como si llevara un patín. En la hemiparesia histérica, la característica circunducción observada en la paresia espástica auténtica de la pierna está ausente, lo mismo que las posturas hemiparéticas ordinarias, los reflejos tendinosos hiperactivos y el signo de Babinski. Los pacientes con paraplejía histérica no pueden arrastrar muy bien ambas piernas y suelen depender de bastones o muletas, o permanecen desvalidos en la cama o en una silla de ruedas; es posible que los músculos estén flácidos o rígidos, con el desarrollo de contracturas. Los movimientos de las extremidades inferiores en la cama pueden permanecer sin afectación, o bien el paciente podría mostrar el signo de Hoover (descrito en el [cap. 3](#)), el cual oculta una debilidad real de las extremidades inferiores. Algunos de los pacientes muestran anomalías de la voz y los campos visuales, temblores y debilidad asténica de la contracción muscular.

Empero, no debe suponerse que un paciente que manifiesta un trastorno de la marcha sin alguna otra anomalía neurológica siempre sufre histeria. Las lesiones limitadas al vermis cerebeloso anterosuperior pueden originar ataxia que se manifiesta sólo cuando la persona intenta ponerse de pie y caminar; como ya se comentó en secciones anteriores, este signo se observa en NPH, enfermedad del lóbulo frontal e intoxicaciones, por ejemplo, con alcohol o anticonvulsivos. La neuropatía periférica grave, en particular si hay una pérdida considerable de la sensibilidad, también puede atenuar en forma extraordinaria la capacidad de ponerse de pie o caminar, y el trastorno poco común de temblor ortostático de la extremidad inferior (véase el capítulo sobre los trastornos del movimiento) puede hacer que las piernas se flexionen hacia los lados cuando el individuo se halla de pie por algún tiempo, situación que algunas veces es calificada erróneamente de histeria. De la misma forma, la combinación de ataxia y rigidez de las extremidades inferiores y nalgas que caracteriza al síndrome de persona rígida podría confundirse con facilidad con un trastorno psicógeno.

## Medidas de rehabilitación

Una vez que la anomalía de la marcha se ha caracterizado, debe explorarse la posibilidad de rehabilitación mediante una combinación de terapéutica médica y otras medidas correctivas. Los antiespásticos [baclofeno](#) y [tizanidina](#) tienen cierta utilidad cuando la rigidez de las extremidades excede la debilidad. Pueden reducir la espasticidad de las piernas, pero algunas veces a expensas de mayor pérdida de la fuerza muscular, lo que constituye un efecto desventajoso neto, en ocasiones en un grado mayor que el previo. En casos extremos pueden ser eficaces para la espasticidad el goteo de [baclofeno](#) con una bomba subaracnoidea.

La hipofunción de los laberintos, como en la vestibulopatía inducida por fármacos o en la idiopática, implica grandes dificultades para los terapeutas físicos. El entrenamiento del equilibrio y el uso más efectivo de la corrección postural y la visión ayudan a algunos de estos pacientes a conseguir más estabilidad y mejorar su capacidad para llevar a cabo sus actividades cotidianas y laborales (véase [Baloh y Honrubia](#)). Deben interrumpirse los sedantes vestibulares (p. ej., meclizina). Los ejercicios para fortalecer los músculos de las piernas pueden ser beneficiosos en muchas circunstancias, así como la pérdida de peso. De igual manera, es probable que la ataxia de la marcha por defectos propioceptivos mejore en cierta medida con la atención cuidadosa del control visual y la colocación correcta de los pies. Una vez que la demencia se aúna a cualquiera de los trastornos de la marcha que ocurren en la ancianidad, la rehabilitación tiene pocas posibilidades de éxito porque se pierde la capacidad para atender los pequeños cambios en el terreno y la postura. Muchos pacientes han encontrado que los ejercicios enfocados en el equilibrio, como el *tai-chi* y el yoga pueden ser de utilidad. Pasar del empleo de un bastón al uso del bastón de cuatro apoyos y, por último, al uso de la andadera, permite a los pacientes con todos los tipos de trastornos de la marcha conservar cierta movilidad. El uso óptimo de estas ortesis se logra mejor bajo la dirección de fisioterapeutas y fisiatras experimentados.

En el caso de los trastornos de la marcha psicógenos, una medida conveniente es alentar y estimular al paciente cuando recibe el entrenamiento de la marcha, pero algunos no responden.

## REFERENCIAS

Atchison PR, Thompson PD, Frackowiak RS, Marsden CD: The syndrome of gait ignition failure: A report of six cases. *Mov Disord* 8:285, 1993. [[PubMed: 8341292](#)]

Baik JS, Lang AE: Gait abnormalities in psychogenic movement disorders. *Mov Disord* 22:395, 2007. [[PubMed: 17216648](#)]

Baloh RW, Honrubia V: *Clinical Neurophysiology of the Vestibular System*, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 2001.

Baloh RW, Ying SH, Jacobson KM: A longitudinal study of gait and balance dysfunction in normal older people. *Arch Neurol* 60:835, 2003. [[PubMed: 12810488](#)]

Benson RR, Guttman CR, Wei S et al.: Older people with impaired mobility have specific loci of periventricular abnormality on MRI. *Neurology* 58:46, 2002.

Della Sala S, Francescani S, Spinnler H: Gait apraxia after bilateral supplementary motor area lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:77, 2002. [[PubMed: 11784830](#)]

Denny-Brown D: *The Basal Ganglia and Their Relation to Disorders of Movement*. Oxford, Oxford University Press, 1962.

Eidelberg E, Walden JG, Nguyen LH: Locomotor control in macaque monkeys. *Brain* 104:647, 1981. [[PubMed: 7326562](#)]

Factor SA, Higgins DS, Qian J: Primary freezing gait: A syndrome with many causes. *Neurology* 66:411, 2006. [[PubMed: 16476942](#)]

Factor SA, Jennings DL, Molho ES et al.: The natural history of the syndrome of primary progressive freezing gait. *Arch Neurol* 59:1778, 2002. [[PubMed: 12433266](#)]

Felson DT, Niu J, McClennan C et al.: Knee buckling: prevalence, risk factors, and associated limitations in function. *Ann Intern Med* 147:534, 2007. [[PubMed: 17938391](#)]



---

Fife TD, Baloh RW: Disequilibrium of unknown cause in older people. *Ann Neurol* 34:694, 1993. [PubMed: 8239563]

---

Fisher CM: Hydrocephalus as a cause of disturbances of gait in the elderly. *Neurology* 32:1358, 1982. [PubMed: 6890641]

---

JC: LIVING without a balancing mechanism. *N Engl J Med* 246:458, 1952. [PubMed: 14910838]

---

Keane JR: Hysterical gait disorders: 60 cases. *Neurology* 39:586, 1989. [PubMed: 2927686]

---

Kwa VI, Zaal LH, Verbeeten B, Stam J: Disequilibrium in patients with atherosclerosis: relevance of pontine ischemic rarefaction. Amsterdam Vascular Medicine Group. *Neurology* 51:570, 1998. [PubMed: 9710037]

---

Lawrence DG, Kuypers HGSM: The functional organization of the motor system in the monkey: II. The effects of lesions of the descending brainstem pathways. *Brain* 91:15, 1968. [PubMed: 4966860]

---

Martin JP: The basal ganglia and locomotion: Arris and Gale Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 3rd January 1963. *Ann R Coll Surg Engl* 32:219, 1963. [PubMed: 19310369]

---

Masdeu JC, Sudarsky L, Wolfson L, (eds): *Gait Disorders of Aging*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.

---

Murray MP, Kory RC, Clarkson BH: Walking patterns in healthy old men. *J Gerontol* 24:169, 1969. [PubMed: 5789252]

---

Olsson E: Gait analysis in hip and knee surgery. *Scand J Rehabil Med Suppl* 15:1, 1986. [PubMed: 3467423]

---

Ropper AH: Refined Romberg test. *Can J Neurol Sci* 12:282, 1985. [PubMed: 2996736]

---

Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drücke H et al.: Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:289, 2001. [PubMed: 11181848]

---

Sudarsky L: Geriatrics: gait disorders in the elderly. *N Engl J Med* 322:1441, 1990. [PubMed: 2184358]

---

Sudarsky L, Simon S: Gait disorder in late-life hydrocephalus. *Arch Neurol* 44:263, 1987. [PubMed: 3827677]

---

Thompson PD, Marsden CD: Gait disorder of subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger's disease. *Mov Disord* 2:1, 1987. [PubMed: 3504256]

---

Tinetti ME, Williams CS: Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home. *N Engl J Med* 337:1279, 1997. [PubMed: 9345078]

---

Vergheze J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ, Buschke H: Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. *N Engl J Med* 347:1761, 2002. [PubMed: 12456852]

---

Yakovlev PI: Paraplegia in flexion of cerebral origin. *J Neuropathol Exp Neurol* 13:267, 1954. [PubMed: 13118391]

---

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 7: Dolor

### INTRODUCCIÓN

La ambigüedad con que se usa el término dolor explica la dificultad para conocerlo y entenderlo. Un aspecto, el más sencillo de comprender, es la transmisión de impulsos por algunas vías en reacción a estímulos que pueden dañar tejido, es decir, nocicepción. Más difícil de entender es su característica de estado mental vinculado íntimamente con las emociones, como la angustia o el sufrimiento que, según Aristóteles, era una “pasión del alma”, y cuya definición y cuantificación son complicadas. Esta dualidad (nocicepción y sufrimiento) tiene importancia práctica porque algunos fármacos o métodos quirúrgicos, como la cingulotomía, pueden disminuir la reacción de la persona a los estímulos dolorosos y dejar intacta, en gran medida, la percepción sensitiva. También, la interrupción de ciertas vías nerviosas puede suprimir toda la sensibilidad en una parte afectada, pero con persistencia del dolor (p. ej., disestesia de denervación o anestesia dolorosa), incluso en una extremidad amputada (“dolor fantasma”). Por último, el dolor se puede originar con el tacto, presión, calor o frío si son de intensidad suficiente.

Es evidente que son pocos los médicos capaces de tratar los problemas difíciles y raros relacionados al dolor de una manera integral. En realidad, es al neurólogo a quien otros médicos acuden con regularidad en busca de ayuda para este asunto. Aunque es mucho lo que se ha aprendido sobre la anatomía de las vías del dolor, sus mecanismos fisiológicos y las estructuras que deben suprimirse para producir analgesia, el control efectivo del dolor por medios médicos y quirúrgicos sigue siendo un desafío clínico considerable. La práctica de la medicina del dolor pone a prueba a cualquier médico cuidadoso, porque exige de él su máxima habilidad en áreas como la medicina, la neurología y la psiquiatría. Constituyen un problema todavía mayor los individuos que solicitan tratamiento por un dolor que parece tener muy pocas bases estructurales o ninguna; la investigación a fondo puede dejar al descubierto que alguna molestia relativamente menor se ha visto agravada por miedo a un padecimiento, preocupación o depresión, o bien que la queja dolorosa se ha convertido en el medio para obtener atención, sustancias psicoactivas o compensación económica. Además, deben afrontar los casos “difíciles” de dolor en quienes ninguna investigación logra resultados sobre una enfermedad médica o psiquiátrica.

Otro factor que complica más todos los aspectos de la medicina del dolor es el problema de la dependencia, la tolerancia y la adicción a narcóticos, de la cual informan la sociedad y las organizaciones políticas. Por último, el médico debe estar preparado para tratar a los sujetos que exigen alivio del dolor resistente al tratamiento causado por una anomalía establecida e incurable.

### ANATOMÍA DEL DOLOR

#### Perspectiva histórica

Durante más de un siglo dos teorías principales dominaron la percepción de la naturaleza de la sensación dolorosa. Una, conocida como la *teoría de la especificidad*, se relacionó desde el principio con el nombre de [von Frey](#), quien afirmaba que la piel consistía en un mosaico de discretos puntos sensitivos y que cada uno de ellos, cuando se estimulaba, originaba una sensación, ya fuera de dolor, presión, calor o frío; en su opinión, cada una de estas sensaciones poseía un órgano receptor característico en la piel y éste era específico para un estímulo y se encontraba conectado por medio de su propia vía particular al encéfalo. Una segunda teoría fue la de [Goldscheider](#), quien abandonó su propio descubrimiento anterior de los puntos de dolor para señalar que sólo representaban puntos de presión, cuya estimulación de una intensidad suficiente produciría dolor. De acuerdo con esta última teoría, no había receptores específicos del dolor y que la sensación de dolor era el resultado de la suma de impulsos provocados por estímulos de presión o térmicos aplicados a la piel. En un principio se le conoció como la teoría de la intensidad y más adelante recibió el nombre de *teoría del patrón o de la suma*.

En un esfuerzo por conciliar las teorías del patrón y la especificidad, [Head et al.](#), formularon en 1905 un nuevo concepto de la sensación dolorosa, con base en observaciones que siguieron a la división deliberada de la rama cutánea del nervio radial en el antebrazo del propio Head. La zona de deterioro de la sensibilidad tenía un área más interna, en la cual la sensibilidad superficial estaba suprimida por completo. Ésta se hallaba rodeada de un área más estrecha (“intermedia”), en la cual se preservaba la sensibilidad de dolor, aunque era difícil circunscribirla; en la zona intermedia se

reconocían los grados extremos de temperatura, pero estaban suprimidas la percepción de tacto, las diferencias menores de temperatura y la discriminación espacial de dos puntos. Para explicar estos signos, Head postuló la existencia de dos sistemas de receptores cutáneos y fibras conductoras: 1) un antiguo sistema *protopático*, al servicio del dolor y de las diferencias extremas de temperatura y capaz de producir impresiones no graduadas y difusas del tipo todo o nada, y 2) un sistema *epicrítico* de evolución más reciente, el cual interviene en el tacto, discriminación espacial y diferencias menores de la temperatura, así como el dolor localizado. El dolor y la hiperestesia que siguen al daño del nervio periférico se atribuyeron a la pérdida de la inhibición que normalmente ejercía el sistema epicrítico sobre el protopático.

Esta teoría se usó por muchos años para explicar las alteraciones de la sensibilidad que ocurren con lesiones periféricas y centrales (talámicas). Perdió credibilidad por varias razones, sobre todo porque las observaciones originales de Head y las inferencias en las cuales estaban basadas no se pudieron corroborar (véase [Trotter y Davies](#); también [Walshe](#)). No obstante, después se confirmaron ambas, tanto la forma lenta como la rápida de conducción del dolor (véase más adelante).

Fue hasta después, en el año 1965, en que se logró un avance de los conceptos acerca de las características y la especificidad del dolor, cuando [Melzack y Wall](#) propusieron su teoría de la “compuerta de control”. Observaron en gatos descerebrados y con sección de la médula espinal, que la estimulación periférica de las fibras mielinizadas gruesas producía un potencial negativo de la raíz dorsal y que la estimulación de fibras (del dolor) delgadas C desmielinizadas causaba un potencial positivo en dicha raíz. Postularon que esos potenciales, los cuales eran un reflejo de la inhibición o excitación presinápticas, modulaban la actividad de neuronas transmisoras secundarias (linfocitos T) en el asta dorsal y que esta modulación estaba mediada por células inhibitorias (I). La esencia de esta teoría radica en que las fibras de diámetro grande excitan a las células I, que a su vez causan una inhibición presináptica de los linfocitos T; en cambio, las fibras pequeñas aferentes de dolor inhiben a las células I, lo que deja a los linfocitos T en un estado excitador. [Wall y Melzack](#) resaltaron que los impulsos de dolor del asta dorsal también deben estar bajo el control de un sistema descendente de fibras procedentes del tronco del encéfalo, tálamo y lóbulos límbicos.

Al principio, los mecanismos de la compuerta de control ofrecieron una explicación del dolor de un disco roto y de ciertas neuropatías crónicas (particularmente de ramas de fibras de grueso calibre); se hicieron intentos por aliviar el dolor, sometiendo los nervios periféricos y columnas dorsales (al parecer sus fibras mielinizadas grandes) a la estimulación eléctrica transcutánea sostenida. Dicha estimulación selectiva podría, en teoría, “cerrar” la compuerta. En algunas situaciones clínicas, dichos procedimientos brindaron alivio al dolor, aunque no necesariamente por la estimulación exclusiva de las fibras mielinizadas grandes (véase [Taub y Campbell](#)). Sin embargo, en algunos otros casos relacionados con el dolor en neuropatías de fibras grandes y pequeñas, la conducta clínica ha sido bastante alejada de lo que se puede esperar con base en el mecanismo de la compuerta de control. Al igual que con las teorías anteriores del dolor, se exponen sus errores a la luz de las observaciones fisiológicas sobre las cuales se basa la teoría. [Nathan](#) revisó de manera crítica éstos y otros aspectos de la teoría de la compuerta de control.

En las últimas décadas se ha acumulado una gran cantidad de información acerca de la sensibilidad cutánea, lo que exige la modificación de los conceptos anatomofisiológicos y clínicos anteriores. Resulta interesante que gran parte de esta información se describe y racionaliza mejor en el marco general de teorías anteriores.

## Receptores del dolor y vías aferentes periféricas

En términos de mecanismos del dolor periférico, se advierte cierto grado de especificidad de las fibras nerviosas que lo conducen. De acuerdo con las diferenciaciones entre tipos de nervios, las fibras sensitivas se clasificaron por su calibre y función ([cuadro 7-1](#)). Se ha definido que dos tipos de fibras aferentes en la porción distal de axones de las neuronas sensitivas primarias reaccionan de forma máxima a estímulos nociceptivos (es decir, que pueden lesionar los tejidos). Un tipo es la fibra C de conducción lenta, desmielinizada y muy fina (diámetro de 0.3 a 1.1  $\mu\text{m}$ ); la otra es la fibra A- $\delta$ , de conducción más rápida y con una capa fina de mielina (diámetro de 2 a 5  $\mu\text{m}$ ). Las terminaciones periféricas de ambas aferencias primarias del dolor, o receptores, son las terminaciones nerviosas profusamente ramificadas y libres que se encuentran en la piel y otros órganos; están cubiertas por células de Schwann y contienen poca o nula mielina.

Cuadro 7-1

**CLASIFICACIÓN Y FUNCIÓN DE LAS FIBRAS PERIFÉRICAS SENSITIVAS Y LOS SÍNTOMAS VINCULADOS CON LA DISFUNCIÓN INTRÍNSECA DE CADA TIPO (VÉASE TAMBIÉN EL CUADRO 8-1)**

TIPO DE FIBRA	NOMBRE ALTERNATIVO	DIÁMETRO DE LA FIBRA (mm)	VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN (m/s)	FUNCIONES Y SÍNTOMAS DE DISFUNCIÓN
<b>De grueso calibre y muy mielinizadas</b>				
A-α y A-β	II	5-20	30-70	Tacto, presión
<b>Finas, apenas mielinizadas</b>				
A-γ	Ia	3-6	15-30	Aferentes husales
A-δ	III	2-5	12-30	Dolor y temperatura, tacto somático (dolor punzante, lancinante o penetrante)
B		1-3	3-15	Aferentes viscerales y autonómicos
<b>Finas, desmielinizadas</b>				
C	IV	0.3-1.1	0.5-2	Dolor y temperatura lentos (dolor sordo, urente y poco localizado)

Hay muchos datos, con base en sus características de reacción, sobre el grado de subespecialización dentro de estas terminaciones nerviosas no encapsuladas de ramificación libre y de sus pequeñas fibras aferentes. Se reconocen tres extensas categorías de terminaciones libres o receptores: mecanorreceptores, termorreceptores y nociceptores polimodales. Cada terminación transduce la energía del estímulo en un potencial de acción en las membranas nerviosas distales. Los dos primeros tipos de receptores se activan mediante estimulaciones mecánica y térmica inocuas, respectivamente; tanto las fibras A-δ como las C transmiten los efectos mecánicos, en tanto que las fibras C son las que, en su mayoría, transmiten los efectos térmicos. La mayoría de las terminaciones de las fibras C es polimodal y se excita con más eficiencia por estímulos nocivos o los que causan daño hístico, pero también responden a estímulos mecánicos o térmicos y a los mediadores químicos, como los relacionados con la inflamación.

Además, ciertas fibras A-δ reaccionan a tacto superficial, temperatura y presión, lo mismo que a los estímulos dolorosos y son capaces de descargar en proporción a la intensidad del estímulo. La estimulación de fibras individuales por electrodos intranerviosos indica que pueden transmitir también información vinculada con la naturaleza y la localización del estímulo. Estas observaciones de las funciones polimodales de las fibras A-δ y C explicarían las observaciones iniciales de [Lele y Weddell](#), según las cuales se pueden inducir modos de sensación distintos del dolor en estructuras como la córnea, a la que inervan sólo terminaciones nerviosas libres.

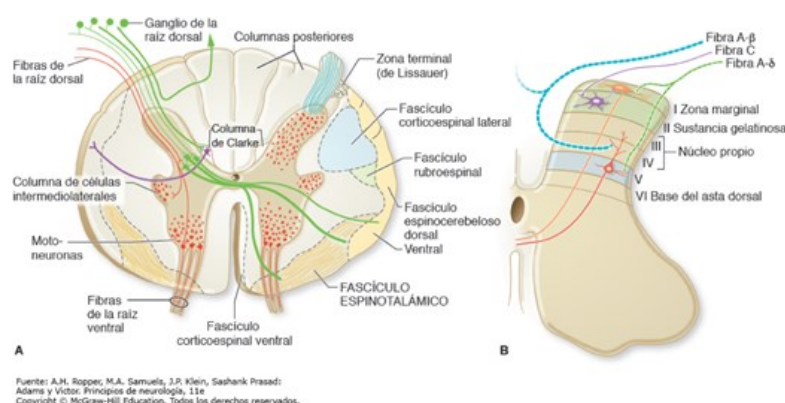
Se empiezan a comprender los conocimientos de la forma como los estímulos dolorosos se traducen en despolarizaciones eléctricas en las terminaciones de los nervios. Diversas moléculas especializadas, si son activadas por los estímulos nocivos, abren conductos catiónicos en membranas de la terminación nerviosa. La abertura de tales conductos, a su vez, activa conductos de sodio regulados por voltaje y genera un potencial de acción en el axón sensitivo. Un hecho interesante es que innumerables conductos iónicos especializados se expresan sólo en algunas neuronas nociceptivas y sus prolongaciones, pero no en el encéfalo ni en la médula espinal; comprenden conductos propios de sodio, potasio y calcio, y otros de cationes como el de potencial transitorio de receptor (TRT, *transient receptor potential*) y el conducto iónico sensible al ácido (ASIC, *acid sensing ion channel*). [Benarroch](#) ha resumido la regulación y la activación de tales moléculas de receptores. Algunos síndromes dolorosos particulares provienen de mutaciones de dichos conductos y de enfermedades autoinmunitarias que interfieren en su función.

Las fibras aferentes periféricas del dolor de los tipos A-δ y C tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal; las extensiones centrales de estas células nerviosas se proyectan, a través de la raíz dorsal, hacia el asta dorsal de la médula espinal (o, en el caso de las aferentes craneales del dolor, hacia el núcleo del nervio trigémino, el análogo bulbar del asta dorsal). Las aferencias del dolor ocupan, sobre todo, la parte lateral de la zona

de entrada de la raíz. Dentro de la médula espinal, muchas de las fibras más delgadas (fibras C) forman un fascículo definido que se conoce como fascículo de Lissauer (fig. 7-1A). El corte de este fascículo lo que ocasiona en analgesia segmentaria ipsilateral, lo que demuestra que es predominantemente una vía del dolor, aunque contiene también fibras sensoriales profundas o propioespinales. No obstante que se ha vuelto costumbre hablar de una división lateral y otra medial de la raíz posterior (la primera contiene fibras pequeñas del dolor y la segunda grandes fibras mielinizadas), la separación en haces funcionales distintos no es completa y en el ser humano no se pueden interrumpir de manera diferencial ambos grupos de fibras mediante rizotomía selectiva.

Figura 7-1.

A. Corte transversal de la médula espinal en que se observa el trayecto de fibras aferentes y las principales vías ascendentes. Las fibras del dolor de conducción rápida no se circunscriben al fascículo espinotalámico, sino que están dispersas de modo difuso en el cordón anterolateral (véase también fig. 7-3). (Adaptado de Martin, JH: *Neuroanatomy: Text and Atlas*. New York, McGraw-Hill, 2003, con autorización.) B. Corte transversal a través del segmento cervical de la médula en que se advierte la subdivisión de la sustancia gris en láminas, según la clasificación de Rexed y la penetración y terminación de las principales fibras sensitivas. (Adaptado de Fields HL: *Pain*. New York, McGraw-hill, 1987, con autorización.)



## Distribución por dermatomas de las fibras del dolor

Cada *unidad sensitiva* se compone de la célula nerviosa sensitiva en el ganglio de la raíz dorsal, sus extensiones central y periférica y sus terminaciones cutáneas y viscerales (véase fig. 8-1). Tiene una topografía única que se conserva por todo el sistema sensitivo, desde la periferia hasta la corteza sensitiva. La distribución segmentaria distinta de las unidades sensitivas permite la elaboración de mapas sensitivos, de gran utilidad para los médicos (fig. 8-1). Este aspecto de la anatomía sensitiva se revisa en el siguiente capítulo, en el que se incluyen mapas de los dermatomas sensitivos y los nervios cutáneos. Sin embargo, como medio de orientación rápida sobre la topografía de las vías periféricas del dolor, es útil recordar que las estructuras faciales y la parte anterior del cráneo pertenecen al territorio de los nervios trigéminos; el dorso de la cabeza, al segundo dermatoma cervical; el cuello, al tercero; la región del hombro, al cuarto dermatoma cervical; la región deltoidea, al quinto; la porción radial del antebrazo y el pulgar, al sexto dermatoma cervical; los dedos índice y medio, al séptimo; el dedo meñique y el borde cubital de la mano y el antebrazo, al octavo dermatoma cervical y al primero torácico; el pezón, cuarto al quinto torácico; el ombligo, al décimo torácico; la ingle, al primero lumbar; el lado medial de la rodilla, al tercero lumbar; el maléolo interno, el cuarto lumbar; el dedo gordo del pie, al quinto lumbar; el dedo pequeño del pie, al primer sacro; el dorso del muslo y la cara externa del pie, al segundo sacro, por último, las zonas anogenitales, al tercero, cuarto y quinto dermatomas sacros.

La distribución de las fibras del dolor de las estructuras profundas, aunque no corresponde por completo con la proveniente de la piel, sigue también un modelo segmentario. Algunas de las vías sensitivas importantes que vienen del corazón y los pulmones componen la primera a cuarta raíces de nervios dorsales (torácicos); del sexto al octavo nervios torácicos, los órganos de la mitad superior del vientre; las raíces dorsal inferior y lumbar superior, reciben estímulos de las vísceras de la mitad inferior del abdomen y los órganos de la mitad inferior de la pelvis como la vejiga y el recto, de la segunda a la cuarta raíces sacras. Estas áreas de proyección desde estructuras viscerales corresponden de manera aproximada a las de inervación de raíces adyacentes, con algunas excepciones, por el trayecto de nervios sensitivos a órganos que emigran con el desarrollo.

Los mapas de la proyección del dolor de huesos, ligamentos y estructuras musculoesqueléticas vecinas, denominados *esclerotomas*, tienen importancia en neurología y su distribución difiere un poco de los dermatomas. En una sección posterior de este capítulo se exponen datos importantes sobre el dolor referido, así como figuras que comparan los esclerotomas y los dermatomas.

## Asta dorsal

Las fibras aferentes del dolor, después de atravesar el fascículo de Lissauer, terminan en la sustancia gris posterior del asta dorsal, sobre todo en la zona marginal. La mayoría de las fibras termina en el interior del segmento de su entrada en la médula espinal; algunas se extienden en sentido ipsolateral hacia uno o dos segmentos rostrales y caudales adyacentes; por último, algunas se proyectan, por medio de la comisura anterior, hacia el asta dorsal contralateral. Los estudios citoestructurales de Rexed en el gato (la misma organización tiene correspondencia en los primates y quizá también en el ser humano) han demostrado que las neuronas de segundo orden, los sitios de sinapsis de fibras sensitivas aferentes del asta dorsal, están distribuidas en una serie de seis capas o láminas ([fig. 7-1B](#)). Hay fibras mielinizadas finas (A- $\delta$ ) que terminan principalmente en la lámina I de Rexed (capa de células marginales de Waldeyer) y también en la parte más externa de la lámina II; algunas fibras A- $\delta$  del dolor penetran en la sustancia gris dorsal y terminan en la parte lateral de la lámina V. Algunos organismos plantean que la lámina I es el origen de la mitad o más de las fibras espinotalámicas, que se expondrá adelante. Las fibras desmielinizadas (C) concluyen en la lámina II (sustancia gelatinosa). Otras células más que reaccionan a la estimulación cutánea o dolorosa se localizan en las láminas VII y VIII del asta ventral. Estas últimas neuronas reaccionan a los impulsos descendentes procedentes de los núcleos del tronco del encéfalo, lo mismo que a los impulsos sensitivos segmentarios. Desde estas células de terminación, los axones de segundo orden se conectan con células ventrales y laterales del asta en el mismo segmento raquídeo y en otros segmentos adyacentes; están al servicio de los reflejos somáticos y autónomos. El haz principal de fibras de las neuronas secundarias que funcionan en la sensación del dolor se proyecta en sentido contralateral (y en menor extensión en sentido ipsolateral) hacia niveles superiores; esto constituye el fascículo *espinotalámico*, que se revisa más adelante.

Se efectuaron varias observaciones importantes relacionadas con el modo de transmisión y la modulación de los impulsos del dolor en el asta dorsal y el tronco del encéfalo. Los transmisores supuestos en las terminaciones de las aferencias sensitivas primarias A- $\delta$  son aminoácidos excitadores (glutamato, aspartato) y nucleótidos como trifosfato de [adenosina](#) (ATP, *adenosine triphosphate*). También las aferencias A- $\delta$  del dolor, cuando se estimulan, descargan diversos neuromoduladores que participan en la transmisión de la sensación dolorosa. La neurotransmisión más lenta de las neuronas C se relaciona con otras sustancias, la más importante de las cuales es el péptido de 11 aminoácidos conocido como sustancia P (“P” por el polvo extraído del tejido y orina animales por [von Euler y Gaddum en 1931](#)). Se ha demostrado en animales que la sustancia P excita neuronas nociceptivas del ganglio de la raíz y el asta dorsales; más aún, la destrucción de las fibras que funcionan por medio de la sustancia P produce analgesia. En los pacientes con el raro padecimiento llamado neuropatía congénita e insensibilidad al dolor, se observa un notable agotamiento de la sustancia P del asta dorsal.

Se usa el término “opiáceo” para describir a las sustancias exógenas naturales como la [morfina](#), cuyas acciones se asemejan a las de los “opioides” endógenos, que modulan los impulsos dolorosos al ser transmitidos a través del asta dorsal y los núcleos del bulbo y el mesencéfalo. Se ha observado que los opiáceos disminuyen la sustancia P; al mismo tiempo, los reflejos espinales flexores, evocados por el dolor segmentario, se reducen. Se encuentran receptores de opiáceos de tres tipos en las terminaciones aferentes primarias presinápticas y en las dendritas postsinápticas de las pequeñas neuronas de la lámina II. Además, las neuronas de esta lámina, cuando se activan, liberan encefalinas, endorfinas y dinorfinas, las cuales son péptidos opioides endógenos que se unen de manera específica a los receptores opiáceos e inhiben la transmisión del dolor en el asta dorsal. A continuación, se analiza con mayor amplitud la modulación del dolor por los opiáceos y las sustancias endógenas del tipo de la [morfina](#).

## Vías aferentes espinales para el dolor

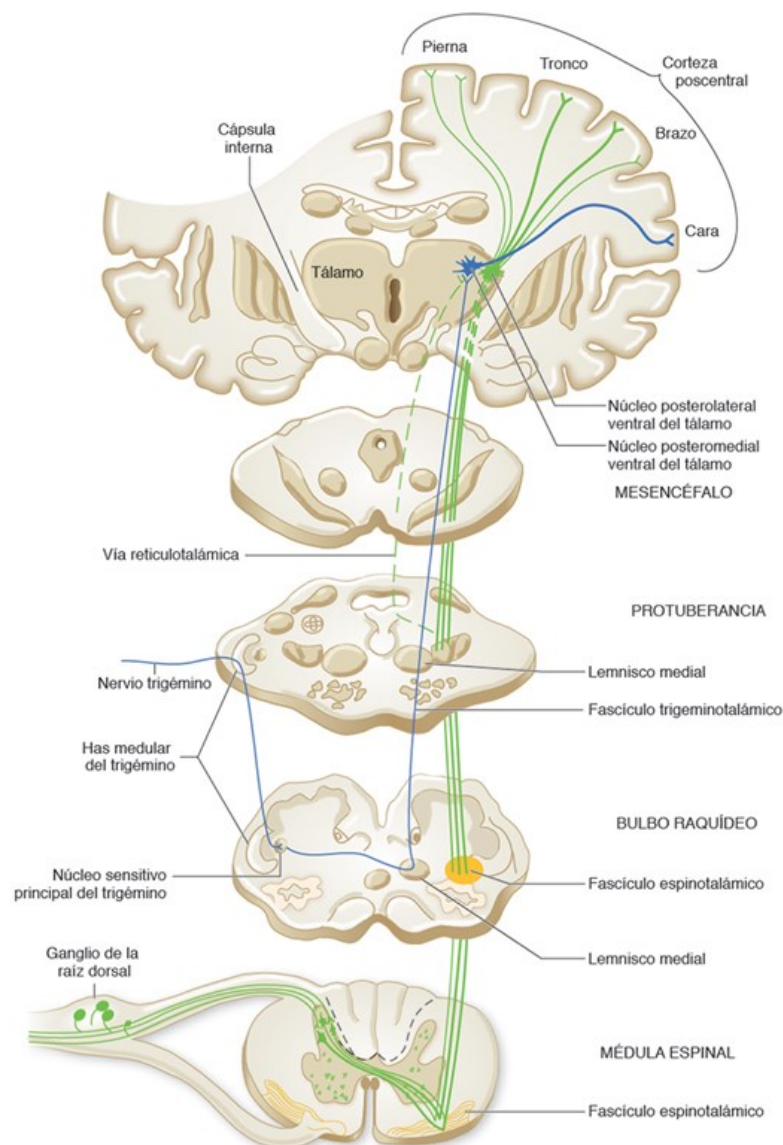
### Fascículo espinotalámico (anterolateral o lateral)

Como se indicó antes, los axones de las neuronas secundarias que conducen la sensación del dolor se originan en las láminas I, II, V, VII y VIII de la sustancia gris espinal. El haz principal de estos axones se decusa en la comisura espinal anterior y asciende por el fascículo anterolateral del lado contrario de la médula como *fascículo espinotalámico* hasta terminar en varias estructuras del tronco del encéfalo y el tálamo ([fig. 7-2](#)). El hecho de que los axones de cada dermatoma se decusen uno a tres segmentos arriba del nivel de la entrada de la raíz tiene consecuencias clínicas. Por esta razón, una lesión aislada de la porción lateral de la médula espinal ocasiona la pérdida de la sensibilidad de dolor y temperatura del tronco *contralateral*, en el nivel de dermatomas que está *dos a tres segmentos por debajo del de la lesión de la médula espinal*. A medida que las fibras ascendentes cruzan la médula espinal, se agregan al lado interno del fascículo espinotalámico (la principal vía aferente del fascículo anterolateral), de donde resulta que las fibras más largas de los segmentos sacros se acomodan en la parte más superficial y las fibras de los segmentos sucesivos más rostrales ocupan de forma progresiva posiciones más profundas ([fig. 7-3](#)).



Figura 7-2.

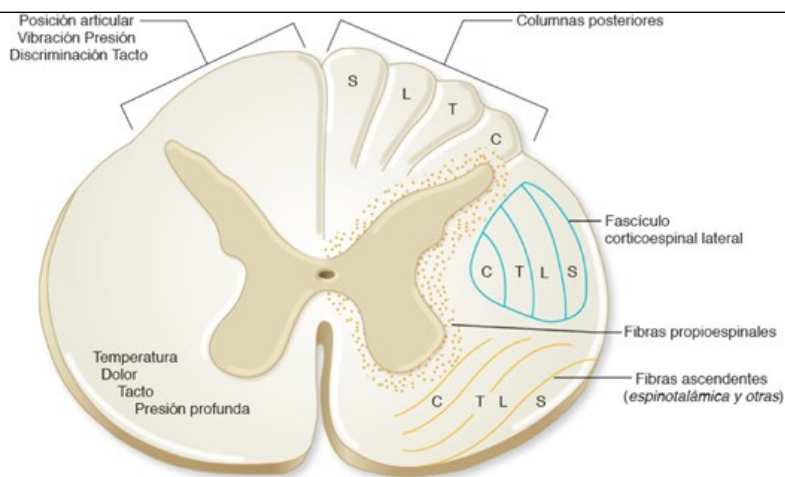
Se muestran el fascículo espinotalámico y el trigeminotalámico (conduce estímulos de dolor y sensibilidad térmica). En la sección inferior, las fibras que forman el fascículo espinotalámico cruzan dos o tres segmentos en sentido rostral a su entrada en la médula, no al mismo nivel que se muestra. Se señalan las ramificaciones de los fascículos anterolaterales ascendentes (fascículo espinotalámico) a núcleos del bulbo, la protuberancia y el mesencéfalo y las terminaciones nucleares del fascículo. Se muestra de forma general la representación de las sensaciones en la corteza, aunque se señala con mayor detalle en la [fig. 8-5](#) y el [cap. 8](#). En la [fig. 8-4](#) se incluye el sistema de lemnisco (columna posterior).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Figura 7-3.

Corte transversal de la médula espinal que ilustra la distribución segmentaria de las fibras nerviosas dentro de los fascículos principales. En el lado izquierdo se indican las “modalidades sensitivas” que parecen mediadas por las dos vías ascendentes principales. C, cervical; L, lumbar; S, sacra; T, torácica. (Adaptada con autorización de Brodal A: Neurological Anatomy, 3a ed. New York, Oxford University Press, 1981.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Esta distribución somatotópica es importante para el neurocirujano que realiza una intervención quirúrgica para aliviar el dolor, ya que la profundidad a la que se corte el funículo regulará el nivel de analgesia obtenido; para el neurólogo, esto proporciona una explicación de la “exposición sacra” del dolor y la sensibilidad térmica generada por lesiones centrales de la médula espinal. Más adelante se describe la terminación de este fascículo, sobre todo en el tálamo.

### Otros fascículos aferentes espinocerebrales

Además del fascículo espinotalámico lateral, la vía de conducción rápida que se proyecta de manera directa al tálamo, el fascículo anterolateral de la médula espinal contiene varios sistemas de fibras de conducción lenta y localización medial. Un grupo de estas fibras se proyecta directamente hacia la porción reticular central del bulbo raquídeo y el mesencéfalo y a continuación hacia los núcleos mediales e intralaminar del tálamo; este grupo de fibras se conoce como vía *espinorreticulotalámica* o *paleoespinotalámica*. A la altura del bulbo raquídeo, estas fibras hacen sinapsis en el núcleo gigantocelular; en sentido más rostral, se conectan con los núcleos de la región parabraquial, la formación reticular del mesencéfalo, la sustancia gris periacueductal y el hipotálamo. Una segunda vía de ubicación más medial asciende hacia la sustancia reticular del tronco del encéfalo por una serie de enlaces interneuronales cortos. No está claro si estas fibras espinorreticulares son colaterales de los fascículos espinotalámicos, como señaló originalmente Cajal, o si representan un sistema independiente, como parecen indicar los datos más recientes. Es probable que ambas afirmaciones sean correctas. Hay también una tercera vía espinotalámica directa en el fascículo anterolateral.

Se atribuye a estas vías la conducción del dolor difuso y mal localizado que se origina en los tejidos profundos y viscerales (intestino, periostio y peritoneo). [Melzack y Casey](#) han propuesto que este sistema de fibras (a las que denominaron *paramedianas*), con su proyección difusa a través del tronco del encéfalo y el tálamo hasta llegar a los lóbulos límbicos y frontales, se encarga de los aspectos afectivos del dolor, es decir, las sensaciones desagradables generados por éste. Es evidente que dichas vías espinorreticulotalámicas siguen induciendo la experiencia psíquica del dolor, incluso cuando se interrumpen las vías espinotalámicas directas. Además, las vías del *dolor visceral* del esófago, estómago, intestino delgado y porción proximal del colon discurren a lo largo del nervio vago y terminan en el núcleo del fascículo solitario (NTS, *nucleus tractus solitarius*) antes de proyectarse al tálamo, como se describe más adelante. Otras vísceras abdominales continúan activando el NTS después de la lesión del nervio vago en animales, por lo que es probable que pasen por el plexo esplácnico. No obstante, es la vía lateral que se proyecta hacia el núcleo ventroposterolateral (VPL) del tálamo y desde ahí hacia sitios definidos de la corteza sensitiva, la que se encarga de los aspectos *sensitivos discriminativos* del dolor, esto es, los procesos subyacentes a la localización, la calidad y, posiblemente, la intensidad del estímulo nocivo.

Debe insistirse en que los datos mencionados relacionados con las células de terminación de los estímulos nociceptivos cutáneos y las células originadas en las vías espinales aferentes ascendentes se obtuvieron de estudios efectuados en animales (entre ellos monos). En el ser humano no se han identificado por completo las células de origen de las fibras largas del fascículo espinotalámico directo.

La información sobre esta vía en el ser humano se obtuvo del estudio de material de necropsia y de la exploración de pacientes sometidos a cordotomía anterolateral por dolor resistente al tratamiento. Lo que puede señalarse de importancia clínica es que el corte unilateral del cordón anterolateral origina la pérdida relativamente completa del dolor y la sensibilidad térmica en la mitad contraria del cuerpo que llega a un nivel que está dos o tres segmentos por debajo de la lesión, como se explicó antes. Después de un periodo variable, suele recuperarse la sensación del dolor, a la

que tal vez conducen vías que se encuentran fuera de los cuadrantes anterolaterales de la médula espinal y que incrementan de manera gradual su capacidad para conducir los impulsos del dolor. Uno de éstos es un haz polisináptico longitudinal de fibras mielinizadas pequeñas situadas en el centro del asta dorsal (fascículo intracornal dorsal); otro más está constituido por axones de células de la lámina I que avanzan por la parte dorsal del funículo lateral.

## Extremo talámico de las fibras del dolor

Las fibras espinotalámicas terminan en los núcleos posteriores ventrales y de ellos los más importantes son los ventroposterolaterales (VPL) y ventroposteromediales (VPM). Ellos envían proyecciones a las áreas parietales y de otro tipo en la corteza, además de encargarse de las funciones discriminadoras relacionadas con el dolor. El contingente medial termina sobre todo en el complejo intralaminar de núcleos y en el núcleo submedio. Se ocupan de aspectos menos específicos del dolor como la sensación de alerta y el estado de vigilia. Las fibras espinoreticulotalámicas indirectas también se proyectan hacia los núcleos talámicos intralaminares y se superponen con las terminaciones de la vía espinotalámica directa. Las proyecciones provenientes de los núcleos de la columna dorsal, que tienen influencia moduladora sobre la transmisión del dolor, se incorporan primordialmente al grupo ventroposterior de los núcleos talámicos. Cada uno de los grupos nucleares talámicos posee una proyección cortical definida y parece desempeñar una función diferente en la sensación del dolor (véase más adelante).

Una conclusión práctica a la que se llega con estos estudios anatómicos y fisiológicos es que, en el tálamo, las fibras y las estaciones celulares que transmiten los impulsos nociceptivos no se organizan en sitios precisos. En general, las pruebas neurofisiológicas indican que a medida que se asciende desde un nervio periférico por los niveles espinal, bulbar, mesencefálico, talámico y límbico, disminuye la previsibilidad de la reacción neuronal a los estímulos nocivos. Por lo tanto, no debe sorprender que los procedimientos neuroquirúrgicos para interrumpir las vías aferentes tengan cada vez menos resultados a niveles progresivamente más elevados del tronco del encéfalo y el tálamo.

## Proyecciones talamocorticales

El complejo del grupo ventroposterior del núcleo se proyecta hacia dos zonas corticales principales: la corteza primaria sensitiva (poscentral) (un número pequeño termina en la corteza precentral) y el banco superior de la cisura de Silvio. La proyección talámica a la corteza sensitiva primaria, que se distribuye principalmente siguiendo la circunvolución poscentral del lóbulo parietal anterior, se muestra en la [fig. 8-6](#) (el “homúnculo sensitivo”). La representación cortical permite la localización exacta del sitio de origen de un estímulo doloroso, pero ocasionaría en una simplificación excesiva si se planteara que las proyecciones talámicas terminan sólo en dicha región. Estas áreas corticales se describen con mayor amplitud en el [cap. 8](#), pero se les menciona aquí porque se relacionan en especial con la recepción de estímulos táctiles y propioceptivos, al igual que todas las funciones sensitivas discriminativas, entre ellas el dolor. Desde luego, la estimulación de éstas (o de cualquier otra) no produce dolor en un ser humano alerta normal, por lo que es incierta la extensión a la que los estímulos térmicos y dolorosos activan cualquiera de las áreas corticales.

Los núcleos intralaminares, que también se proyectan hacia el hipotálamo, los núcleos amigdalinos y la corteza límbica, median probablemente la excitación y los aspectos afectivos del dolor y las respuestas autónomas. No se conoce bien la localización talámica y cortical cerebral de la *sensibilidad visceral*. Sin embargo, se han demostrado potenciales evocados cerebrales y el incremento del flujo sanguíneo cerebral (mediante estudios de tomografía de emisión de positrones [PET, *positron emission tomography*]) en el tálamo y las circunvoluciones precentral y poscentral de pacientes sometidos a distensión rectal con balón ([Silverman et al.](#); [Rothstein et al.](#)).

## Sistemas descendentes moduladores del dolor

La identificación de un sistema de fibras descendentes y estaciones de paso que modulan la actividad en las vías nociceptivas ha constituido un aporte importante para conocer el dolor. El sistema de control endógeno del dolor que ha sido estudiado más ampliamente proviene de la corteza frontal y el hipotálamo y envía proyecciones a neuronas de la región periacueductal del mesencéfalo, para seguir hasta la porción ventromedial del bulbo. A partir de ahí desciende en la parte dorsal del fascículo lateral de la médula espinal, hasta los cuernos posteriores (láminas I, II y V; véase análisis posterior bajo el título “[Mecanismos endógenos para controlar el dolor](#)”). Se originan otras varias vías descendentes, noradrenérgicas y serotoninérgicas en el locus cerúleo, núcleo del rafe dorsal y núcleo reticular gigantocelular, que son también modificadores importantes de la respuesta nociceptiva. Se analiza con más profundidad la importancia clínica de estas vías moduladoras del dolor, todavía en investigación.

## ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL DOLOR

Los estímulos que activan a los receptores del dolor varían con el tejido. El estímulo adecuado para la piel es el que tiene el potencial de lesionar los tejidos, es decir, pinchazo, corte, trituración, quemadura y congelación. Estos estímulos son ineficaces cuando se aplican al estómago y el intestino, sitios en los que el dolor se produce a causa de ingurgitación o inflamación de la mucosa, distensión o espasmo del músculo liso y tracción sobre la inserción mesentérica. En el músculo esquelético, el dolor se debe a isquemia (ésta es la base de la claudicación intermitente), necrosis, hemorragia e inyección de soluciones irritantes, así como a lesiones de las vainas de tejido conjuntivo. La contracción prolongada del músculo esquelético suscita un tipo de dolor sordo. La isquemia es también la causa más notoria de dolor en el músculo cardíaco. Las articulaciones son insensibles a los pinchazos, los cortes y la cauterización, pero la inflamación y la exposición a solución salina hipertónica pueden desencadenar dolor en la membrana sinovial.

El estiramiento y el desgarro de los ligamentos que rodean a una articulación ocasionan dolor grave. Las lesiones del periostio provocan dolor, pero tal vez ninguna otra sensación. Los vasos sanguíneos son origen de dolor cuando los atraviesa una aguja o participan en un proceso inflamatorio. El dolor puede provenir de la distensión de arterias o de venas, como se observa en la oclusión trombótica o embólica; otros mecanismos, sobre todo de la cefalea, comprenden la tracción ejercida en arterias o en la inflamación de las estructuras meníngeas que las sostienen. El dolor secundario a lesiones intraneurales procede, probablemente, de las vainas de los nervios. Al sufrir compresión, las raíces nerviosas y los ganglios sensitivos (p. ej., a causa de un disco intervertebral roto) originan dolor. En el [cap. 9](#) se expone el tema de la cefalea y sus orígenes.

Cuando se dañan los tejidos, se descargan enzimas proteolíticas que actúan de forma local sobre las proteínas hísticas para liberar sustancias que excitan nociceptores periféricos. Estas sustancias generadoras de dolor (sobre todo histamina, prostaglandinas, serotonina y polipéptidos similares, lo mismo que iones de potasio) desencadenan dolor cuando se inyectan por vía intraarterial o por vía intradérmica. Otras sustancias inductoras de dolor, como las cininas, se liberan en las terminaciones nerviosas sensitivas o se transportan por la circulación. Además, tales sustancias pueden incrementar la permeabilidad vascular local.

Además, la estimulación directa de los nociceptores hace que se descarguen polipéptidos mediadores que incrementan la percepción del dolor. El mejor estudiado de estos polipéptidos es la sustancia P, que se libera en las terminaciones nerviosas de las fibras C de la piel durante la estimulación nerviosa periférica. Produce eritema porque dilata los vasos cutáneos y edema por la liberación de histamina desde los mastocitos; también actúa como quimiotáctico para leucocitos. Esta reacción, que [White y Helme](#) denominaron *inflamación neurógena*, es mediada por potenciales de acción antidrómicos provenientes de las células nerviosas pequeñas situadas en los ganglios espinales y es la base del *reflejo axónico* de Lewis. Esta reacción se encuentra suprimida en ciertas enfermedades de los nervios periféricos y se puede estudiar con medios electrofisiológicos como ayuda para la localización clínica.

La vía final de activación de los nervios sensitivos consiste en abrir los diversos conductos que se expresan en la superficie de las terminaciones y axones sensitivos, como se expuso en la sección anterior.

## Percepción del dolor

El *umbral o límite de percepción del dolor*, es decir, la menor intensidad de un estímulo que el sistema nervioso identifica como dolor, es aproximadamente el mismo en todas las personas. La inflamación disminuye el umbral de percepción del dolor por un proceso llamado *sensibilización*. El umbral del dolor aumenta, desde luego, con anestésicos locales, analgésicos de acción central y por ciertas lesiones del sistema nervioso. Tienen importancia también otros mecanismos distintos de la disminución o la elevación del umbral del dolor. Los placebos aplacan el dolor en 33%, aproximadamente, de pacientes en quienes han sido estudiados tales efectos (consúltese los comentarios sobre el placebo). La distracción y la sugestión que apartan la atención del origen del dolor reducen la consciencia del mismo y la respuesta a él, pero no el umbral de su percepción. Las emociones intensas (miedo o ira) suprimen el dolor, tal vez porque activan el sistema noradrenérgico descendente descrito antes. La experiencia del dolor parece disminuir en los estados maníacos e intensificarse en caso de depresión. En general, los pacientes ansiosos tienen el mismo umbral al dolor que los sujetos normales, pero su reacción puede ser excesiva o anormal. Los umbrales del dolor de los sujetos con lobotomía frontal persisten también sin cambios, pero reaccionan a los estímulos dolorosos sólo de manera breve o por casualidad, en el mejor de los casos. Más adelante se expondrá parte de la terminología sobre la percepción del dolor anormal.

La percepción consciente del dolor ocurre sólo cuando los impulsos dolorosos llegan al nivel talamocortical. No obstante, no han podido dilucidarse las funciones precisas del tálamo y de las áreas sensitivas corticales en este proceso mental. Se creyó que el reconocimiento de un estímulo nocivo era una función del tálamo y que se necesitaba la corteza parietal para que pudieran percibirse intensidad, localización y otros aspectos discriminativos de las sensaciones. Esta separación tradicional de la sensación (en este caso, percepción del dolor) y la percepción (percatarse de la naturaleza del

estímulo doloroso) se ha abandonado en favor del concepto de que sensación, percepción y diversas reacciones conscientes e inconscientes a un estímulo doloroso constituyen un proceso indivisible. No puede dudarse que es la corteza cerebral la que controla la reacción del paciente al dolor. También es probable que la corteza suprima o modifique de alguna otra manera la percepción del dolor; por ejemplo, se ha demostrado que la transmisión central en el fascículo espinotalámico se puede inhibir mediante la estimulación de las áreas sensitivas motoras de la corteza cerebral. Como se indicó antes, se ha trazado un buen número de sistemas de fibras descendentes hasta las láminas del asta dorsal en los cuales se origina este fascículo.

Los estudios de imágenes funcionales realizados por [Wager et al.](#), han aportado información sobre el conjunto de regiones cerebrales que se activan con los estímulos dolorosos. Además de las regiones sensitivas talámicas y parietales esperadas, se observó una participación prominente del hipotálamo y las cortezas insular y del cíngulo, en proporción con la intensidad del estímulo. Estos investigadores intentan crear una “firma del dolor” en las imágenes que en el futuro permitieran una valoración objetiva de la respuesta al dolor. Además, el dolor físico de sus experimentos podría diferenciarse del dolor social y emocional.

## Mecanismos endógenos para controlar el dolor

La contribución más importante a la comprensión del dolor ha sido el descubrimiento de un sistema de analgesia neuronal que se puede activar con la administración de opiáceos o mediante sustancias encefálicas naturales que comparten propiedades farmacológicas de los opiáceos. [Reynolds](#) fue el primero en demostrar este sistema endógeno, aunque observó que la estimulación de la sustancia gris periacueductal ventrolateral en la rata producía analgesia profunda sin alterar la conducta o la actividad motora. Más tarde, se demostró que tenía el mismo efecto la estimulación de estos sitios aislados en las regiones medial y caudal del diencefalo y de los núcleos bulbares rostrales (de manera notable el rafe magno y la región paragigantocelular). Bajo la influencia de esta estimulación eléctrica, el animal podía someterse a un procedimiento quirúrgico sin anestesia y desplazarse de manera normal a pesar de la administración de estímulos nocivos. La investigación reveló que el efecto de la analgesia producida por la estimulación (SPA, *stimulation-produced analgesia*) consiste en inhibir las neuronas de las láminas I, II y V del asta dorsal, es decir, las neuronas activadas por los estímulos nocivos. En el ser humano, la estimulación de la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo mediante electrodos implantados de manera estereotáxica produjo también un estado de analgesia. Otros sitios en los que es eficaz la estimulación eléctrica para suprimir las reacciones nociceptivas son la parte rostroventral del bulbo raquídeo (núcleo del rafe medio y formación reticular adyacente) y el tegmento pontino dorsolateral.

Estos efectos se relevan en la sustancia gris del asta dorsal por una vía que discurre por el funículo dorsolateral de la médula espinal. Las vías ascendentes provenientes del asta dorsal que transportan los impulsos somáticos nocivos también son importantes para activar la redicilla moduladora.

Los opiáceos actúan también a niveles presináptico y postsináptico sobre las neuronas de las láminas I y V del asta dorsal, lo que anula los impulsos dolorosos aferentes transmitidos por las fibras A-δ y C, como se expuso antes. Más aún, estos efectos se pueden corregir con [naloxona](#), un antagonista de los opiáceos. Resulta interesante que la [naloxona](#) pueda reducir algunas formas de analgesia producida por estimulación. [Levine et al.](#), demostraron que la [naloxona](#) no sólo aumenta el dolor clínico, sino que también interfiere en el alivio del dolor que produce el placebo. Estas observaciones sugieren que los efectos beneficiosos misteriosos de los placebos se pueden deber a la activación de un sistema endógeno que reduce el dolor mediante la liberación de opioides endógenos supresores del dolor, o *endorfinas* (véase más adelante). El dolor prolongado y el miedo son los activadores más poderosos de este sistema modulador mediado por opioides endógenos. Es probable que el mismo sistema trabaje bajo diversas condiciones estresantes; por ejemplo, algunos soldados heridos en batalla casi no necesitan medicación analgésica (“analgesia inducida por el estrés”). Los opiáceos también actúan en diversas estructuras del tronco del encéfalo, en sitios que corresponden a los productores de analgesia cuando se estimulan por medios eléctricos, y que se ajustan en general a las áreas en las cuales se localizan las neuronas con receptores para las endorfinas.

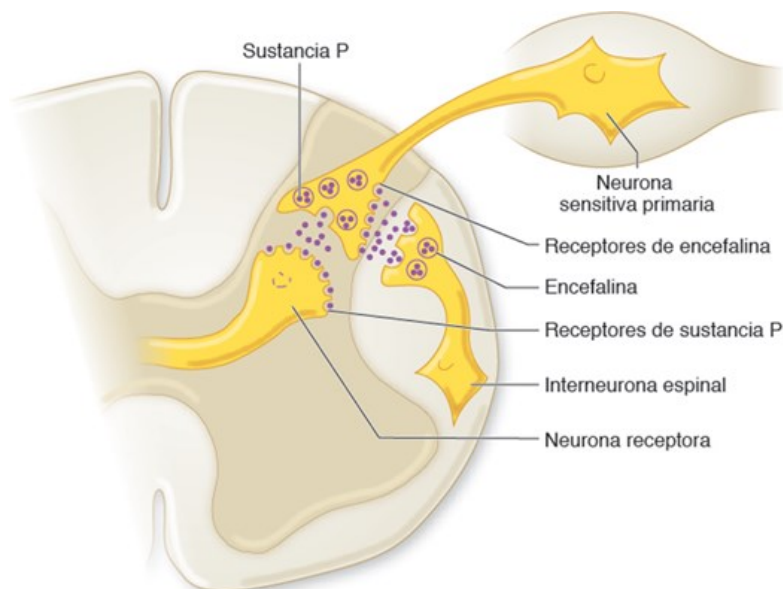
Poco después del descubrimiento de receptores específicos de los opiáceos en el sistema nervioso central (SNC), se identificaron diversos péptidos naturales que tenían un efecto analgésico potente comprobado y se fijaban de manera específica en los receptores de opiáceos. Estos compuestos endógenos del tipo de la [morfinina](#) se conocen con el término genérico de *endorfinas*, que significa “morfinas interiores”. De estos compuestos, los estudiados con más profundidad son la endorfina β, una secuencia peptídica de la hormona hipofisaria lipotropina β, y otros dos péptidos, *encefalina* y *dinorfina*. Se observan en mayor concentración respecto de los receptores de opiáceos en el mesencéfalo. En la médula espinal los receptores de opiáceos son, en esencia, receptores de encefalina. La [fig. 7-4](#) ilustra la teoría de las funciones de la encefalina (y la sustancia P) en el punto de entrada de las fibras del dolor en la médula espinal. Elementos diferentes del sistema sensitivo producen y liberan cada uno de los péptidos anteriores. Hay un



subgrupo de interneuronas del asta dorsal que contiene también encefalina; éste se halla en contacto con las neuronas del fascículo espinotalámico. Snyder resumió gran parte de las primeras investigaciones importantes en este terreno.

Figura 7-4.

Mecanismo de acción de la encefalina (endorfina) y la morfina sobre la transmisión de los impulsos dolorosos procedentes de la periferia hacia el SNC. Las interneuronas espinales que contienen encefalina hacen sinapsis con las terminaciones de las fibras del dolor e inhiben la descarga del supuesto transmisor, la sustancia P. Como resultado, la neurona receptora en el asta dorsal recibe menos impulsos excitadores (dolorosos) y transmite menos impulsos dolorosos hacia el encéfalo. La morfina se fija en los receptores de encefalina desocupados y reproduce los efectos supresores del dolor del opiáceo endógeno encefalina.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En consecuencia, parecería que los efectos centrales de un trastorno doloroso dependen de muchos sistemas ascendentes y descendentes que emplean diversos transmisores. El planteamiento anterior podría explicar algunos aspectos de la adicción a opiáceos y también las molestias que surgen cuando se deja de consumir un fármaco. De hecho, se sabe que algunos de los péptidos mencionados, además de aliviar el dolor, suprimen los síntomas de abstinencia.

Debe señalarse que los sistemas descendentes de control del dolor contienen probablemente enlaces noradrenérgicos, serotoninérgicos y también opiáceos. Como se mencionó, se ha identificado el origen de una vía descendente que contiene noradrenalina en el locus cerúleo en la porción dorsolateral de la protuberancia, hasta la médula espinal, y su activación bloquea las neuronas nociceptivas medulares. La parte rostroventral del bulbo raquídeo contiene gran número de neuronas serotoninérgicas. Las fibras descendentes desde este último sitio inhiben las células del asta dorsal relacionadas con la transmisión del dolor, lo que tal vez ofrece una base teórica para el empleo de ciertos agonistas de la serotonina en los pacientes que experimentan dolor crónico.

Por último, se advierte una remodelación de los tipos y densidades (número) de los receptores superficiales en las astas posteriores como resultado de lesión de nervios. Dichos cambios alteran los efectos de los sistemas moduladores sensitivos en las vías del dolor. Lo anterior asume importancia en estados de dolor crónico después de daño somático y nervioso, como se expondrá en las siguientes secciones.

## ASPECTOS CLÍNICOS Y PSICOLÓGICOS DEL DOLOR

### Terminología

A menudo se emplean varios términos de forma indistinta en relación con la alteración de la sensibilidad y el dolor, pero cada uno de ellos tiene un significado específico (cuadro 7-2). La *hiperestesia* es un término general para el incremento de la sensibilidad cutánea. El de *hiperalgesia* se refiere a



un aumento de la sensibilidad y una disminución del umbral a los estímulos dolorosos. La inflamación y las quemaduras cutáneas son causas comunes de hiperalgesia. El término *hipalgesia*, o *hipoalgesia*, alude al estado opuesto, esto es, a una sensibilidad atenuada y un mayor umbral a los estímulos dolorosos. Un defecto demostrable en la percepción del dolor (es decir, un umbral elevado) en la parte afectada, vinculado con un incremento de la reacción al estímulo una vez que se percibe, se refiere algunas veces como *hiperpatía* (un poco diferente que el de hiperalgesia). En estas circunstancias existe una reacción excesiva a todos los estímulos, incluso los que casi nunca inducen dolor (como el tacto simple), un síntoma llamado *alodinia*. El dolor alodínico producido puede tener características fuera de lo común, es difuso, se modifica con la fatiga, emoción, etc., y a menudo se mezcla con otras sensaciones. El mecanismo de estas anomalías no es claro, pero tanto la hiperpatía como la alodinia son características comunes del dolor neuropático o neurógeno, esto es, dolor generado por una neuropatía periférica. Estas características se ejemplifican en la *causalgia*, un tipo especial de dolor quemante que resulta de la interrupción de un nervio periférico (véase “[Causalgia y distrofia simpática refleja](#)”).

Cuadro 7-2

#### NOMENCLATURA EN LA DESCRIPCIÓN DEL DOLOR Y LAS SENSACIONES ANORMALES (VÉASE TAMBIÉN EL CUADRO 8-2)

*Disestesia*: cualquier sensación anormal descrita como desagradable por el paciente

*Hiperalgesia*: reacción dolorosa intensificada, a partir de un estímulo normalmente doloroso; suele incluir aspectos aditivos con la repetición del estímulo de intensidad constante y sensación residual

*Hiperpatía*: reacción anormalmente dolorosa y demasiado intensa a un estímulo doloroso; vinculada con hiperalgesia

*Hiperestesia (hipestesia)*: percepción demasiado intensa de un estímulo táctil

*Alodinia*: percepción anormal del dolor, nacido de un estímulo mecánico o térmico que de manera normal es indoloro; por lo común tiene elementos de retraso en la percepción y de la sensación residual

*Hipoalgesia (hipalgesia)*: disminución de la sensibilidad e incremento del umbral a estímulos dolorosos

*Anestesia*: disminución en la percepción de todas las sensaciones, en particular las táctiles

*Palanestesia*: pérdida de percepción de la vibración

*Analgesia*: pérdida de la percepción del estímulo doloroso

*Parestesia*: sensación positiva espontánea de cosquilleo que no es desagradable; casi siempre se describe como “hormigueo”.

*Causalgia*: dolor urente en la distribución de uno o más nervios periféricos

## Dolor cutáneo y sensibilidad profunda

Como se señaló antes, las terminaciones nerviosas de cada tejido se activan por mecanismos diferentes y el dolor resultante se caracteriza por su calidad, localización y atributos temporales. El *dolor cutáneo* es de dos tipos: punzante, que se evoca de inmediato con la penetración de la piel con la punta de una aguja, y urente o quemante, que sobreviene uno a dos segundos después. En conjunto constituyen la “doble respuesta” de Lewis. Ambos tipos de dolor dérmico se pueden ubicar con precisión. La compresión de nervios cuando se aplica un torniquete a una extremidad anula el dolor punzante antes que el dolor urente, porque las fibras de grueso calibre son más susceptibles a la presión. Se considera que el primer dolor (rápido) lo transmiten las fibras A-δ de mayor calibre, y el segundo (lento), que es un tanto más difuso y de mayor duración, las fibras C desmielinizadas más delgadas.

El *dolor profundo* originado en las estructuras viscerales y musculoesqueléticas suele ser de calidad sorda; si es intenso puede ser agudo y penetrante (terebrante). En ocasiones se produce un tipo quemante de dolor, la “pirosis” de la irritación esofágica, y de manera excepcional en angina de pecho. El dolor se percibe como profundo en relación con la superficie corporal. El dolor es difuso y mal localizado; no se reconocen con claridad los límites de la zona dolorosa, quizá por la escasez relativa de terminaciones nerviosas en las vísceras. El dolor visceral origina otras dos sensaciones. En primer lugar, hay hipersensibilidad en sitios superficiales muy distantes (“hiperalgesia referida”), y, en segundo lugar, mayor sensibilidad al dolor en el mismo órgano y en otros cercanos (“hiperalgesia visceral”). Ello representaría una reiteración de las primeras observaciones de Head, expuestas en párrafos anteriores, de las “zonas de Head” comentadas, en que hay superposición de las sensibilidades somática y visceral, como se expone más adelante. El concepto de hiperalgesia visceral ha recibido mucha atención en diversos síndromes de dolor, en concreto en la transición del dolor de agudo a crónico, sobre todo en la cefalea.

## Dolor referido

La localización del dolor profundo de origen visceral plantea diversos problemas. El dolor profundo no tiene demarcación precisa y su sitio está lejos de la estructura visceral afectada. Tiende a referirse no sólo a la piel que cubre a las vísceras de las que nace, sino también a otras áreas de piel inervadas por el mismo segmento medular (o segmentos). Dicho dolor, que se proyecta a un sitio fijo determinado lejos de su origen, recibe el nombre de *referido*. Esta explicación aparente del sitio de proyección es que las fibras aferentes de dolor finas, provenientes de estructuras profundas, se proyectan en muy diversas neuronas de la lámina V en el asta dorsal, al igual que lo hacen las aferentes cutáneas. Es probable que el fenómeno del dolor referido lo explique la convergencia de las aferencias profundas y cutáneas en las mismas células del asta posterior, acoplada con el hecho de que las aferencias cutáneas son mucho más numerosas que las viscerales y tienen diversas conexiones con el tálamo.

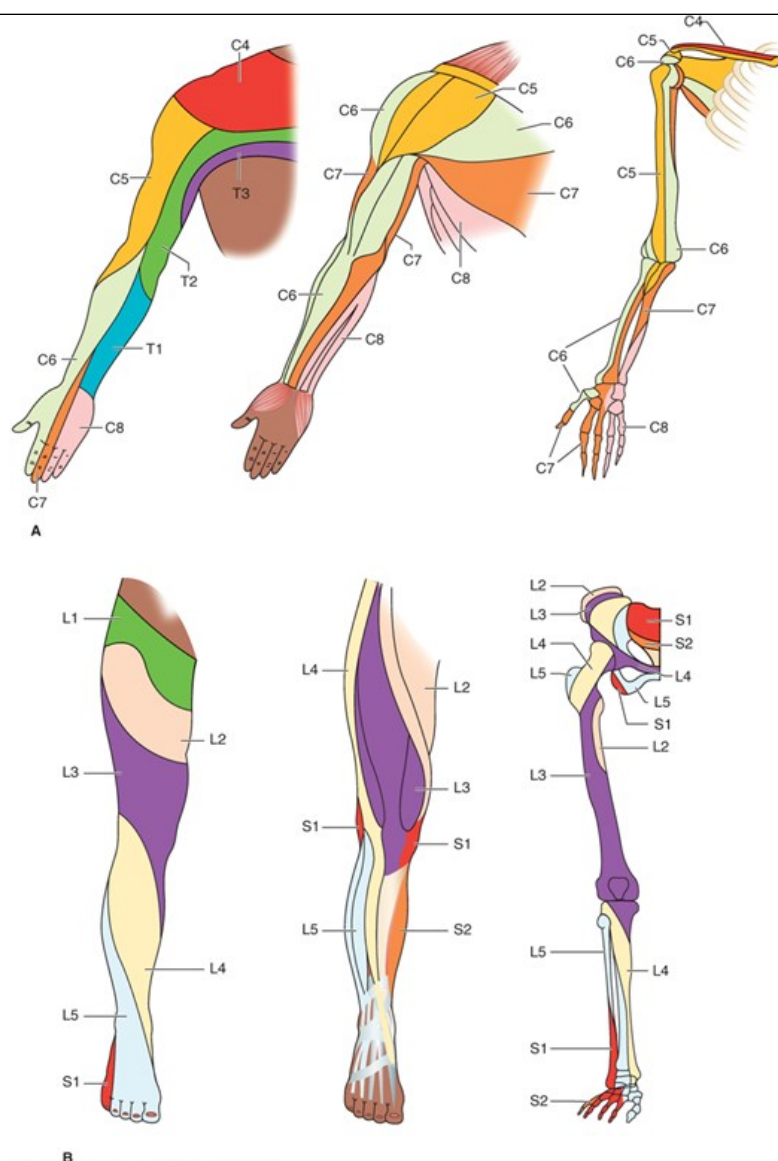
Como los receptores y los nervios nociceptivos de cualquier estructura visceral o esquelética se pueden proyectar sobre las astas dorsales de varios segmentos espinales o del tronco del encéfalo adyacentes, el dolor procedente de estas estructuras puede distribuirse con bastante amplitud.

Por ejemplo, las fibras aferentes que proceden de las estructuras cardíacas, las cuales se distribuyen por los segmentos T1 a T4, se pueden proyectar de manera superficial hacia el borde interno del brazo y el borde cubital de la mano y el brazo (T1 y T2), lo mismo que hacia el precordio (T3 y T4). Una vez activadas las neuronas sensitivas de este grupo situadas en las astas dorsales de la médula espinal, los estímulos nocivos adicionales pueden incrementar la actividad de todo el campo sensitivo ipsolateral y, en menor grado, también del contralateral.

[Kellgren](#) denominó “esclerotomas” a las regiones de proyección del dolor que nace en los huesos y ligamentos vecinos. Su esquema cartográfico de los patrones del dolor referido se obtuvo de estudios en que se inyectó solución salina hipertónica a músculos y ligamentos interespinales. A pesar de que hay superposición de dermatomas y esclerotomas, sus patrones exactos difieren un poco, como se observa en la [fig. 7-5](#), tomada de [Inman y Saunders](#). Las proyecciones de los esclerotomas ayudan a los neurólogos a analizar el origen de dolores poco comunes del cráneo, la columna y las extremidades ([caps. 9 y 10](#)).

**Figura 7-5.**

Mapas de esclerotomas, elaborados por [Inman y Saunders](#), con autorización. Las proyecciones del dolor desde estructuras óseas y periósticas, como los ligamentos, se identificaron gracias a la inyección de solución salina hipertónica o ácido fórmico en las extremidades superiores (A) e inferiores (B) y también se señalan en los artículos de [Kellgren](#). Se pueden comparar con los mapas de dermatomas de las [figuras 9-1, 9-2 y 9-3](#).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Otra peculiaridad de la localización es la *referencia anormal*, definida como la alteración del estado fisiológico de las reservas neuronales en los segmentos adyacentes de la médula espinal. Por ejemplo, la artritis cervical o la colecistopatía, que causan malestar de grado bajo por activación constante de sus neuronas segmentarias particulares, pueden inducir un cambio del dolor cardíaco en sentido cefálico o caudal a partir de su localización habitual. Cualquier dolor, una vez que es crónico, puede extenderse con bastante amplitud en dirección vertical por un lado del cuerpo. Por otra parte, los estímulos dolorosos provenientes de un sitio distante ejercen un efecto inhibitor sobre los reflejos nociceptivos segmentarios de flexión en la pierna, demostrado por [DeBroucker et al.](#)

Otra peculiaridad clínica más del dolor segmentario es la reducción de la fuerza de la contracción muscular que puede ocasionar (conocida como parálisis refleja o debilidad algésica). Suele usarse el término “antalgia” para describir los intentos de evitar el dolor con el movimiento, en particular la marcha antálgica, que nace de trastornos de discos lumbares, de la columna o la cadera.

## Dolor crónico

Uno de los aspectos más desconcertantes en el estudio del dolor es la forma en que surgen los síndromes crónicos. Se han planteado algunas teorías, pero ninguna de ellas explica satisfactoriamente todos los fenómenos observados clínicamente. Una hipótesis indica que, en un nervio lesionado, las yemas desmielinizadas de las fibras A-δ y C se tornan capaces de excitación ectópica espontánea y descarga residual y son susceptibles de activación efáptica. El segundo planteamiento provino de la observación de que los nervios lesionados también son sensibles a catecolaminas aplicadas de

manera local o por vía intravenosa por una abundancia grande de receptores adrenérgicos en las fibras en regeneración. Se cree que estos mecanismos constituyen la base de la causalgia (dolor persistente urente y sordo en el área de un nervio con lesión parcial y fuera de esa zona) y la distrofia simpática refleja asociada; cualquiera de estos mecanismos podría explicar el alivio logrado con el bloqueo simpático. Este tema se aborda con mayores detalles en relación con las lesiones de nervios periféricos (véanse “Dolor de nervio periférico” y el [cap. 43](#)).

Un tercer mecanismo propuesto es a través de las estructuras centrales sensoriales, como las neuronas sensitivas en las astas dorsales de la médula espinal o el tálamo; pueden volverse hiperactivas de manera autónoma si se bombardean con impulsos dolorosos (y se conservan en ese estado quizá por acción de aminoácidos excitadores); pueden permanecer así después que se interrumpen las vías periféricas. Se ha demostrado que las lesiones de nervio periférico inducen trastornos duraderos del procesamiento central (médula espinal) ([Fruhstorfer y Lindblom](#)). Por ejemplo, el arrancamiento de nervios o raíces nerviosas puede ocasionar dolor crónico incluso en zonas analgésicas (analgesia dolorosa o “dolor de desaferentación”). En animales desaferentados de manera experimental, las neuronas de la lámina V comienzan a emitir descargas irregulares en ausencia de estimulación. Después, la descarga anormal desaparece en la médula espinal, pero puede registrarse aun en el tálamo. De aquí que en estados dolorosos como la causalgia, el dolor de la médula espinal y el dolor fantasma no desaparezcan sólo con el corte de nervios o fascículos raquídeos.

Es probable que los cambios estructurales en la médula espinal, del tipo mencionado antes, puedan producir un estímulo persistente de las vías dolorosas. [Indo et al.](#), revisaron los cambios moleculares en la médula espinal que podrían causar la persistencia del dolor después del cese de un episodio doloroso. Aún no se resuelve si el tratamiento temprano del dolor podría prevenir la cascada de fenómenos bioquímicos que permite la propagación y la persistencia del dolor en trastornos como la causalgia, pero la experiencia de la mayoría de los expertos clínicos en dolor es que el tratamiento presintomático de determinados trastornos dolorosos (p. ej., herpes zoster) reduce el riesgo de un síndrome doloroso crónico. Ninguno de estos fenómenos puede explicar de manera suficiente la formación del dolor crónico en ausencia de un estímulo doloroso persistente.

El dolor tiene otros atributos únicos. No parece ser sujeto de adaptación negativa, es decir, el dolor puede persistir en tanto prosiga el estímulo, en tanto que otros estímulos somáticos, si se aplican de manera continua, pronto dejan de percibirse. Además, la estimulación prolongada de los receptores del dolor los sensibiliza y los hace reaccionar incluso a grados inferiores de estimulación, como el tacto (alodinia).

## Reacción emocional al dolor

Otra característica notable del dolor es la sensación o afecto intensos de que está dotado, casi siempre desagradables. Como el dolor tiene este elemento afectivo, los factores psicológicos adquieren gran importancia en todos los estados dolorosos persistentes. Es interesante que, a pesar de este aspecto afectivo poderoso del dolor, resulte difícil recordar con precisión, o volver a experimentar con ayuda de la memoria, un dolor agudo sufrido anteriormente. Además, en la tolerancia del paciente al dolor y su capacidad para experimentarlo sin queja influyen la cultura y la personalidad. Algunos individuos, en virtud de su capacitación, hábitos y temperamento flemático, se conservan estoicos cuando se enfrentan al dolor, mientras que otros reaccionan de la manera contraria. En otras palabras, se advierten variaciones inherentes de una persona a otra; estas variaciones determinan la respuesta del sistema límbico al dolor y su manifestación. En este sentido es importante destacar que el dolor pudiera ser el síntoma inicial o predominante de una enfermedad depresiva ([cap. 48](#)). Este tema de la dimensión afectiva del dolor lo revisó en detalle [Price](#), pero hay que aceptar que los modelos planteados son en gran medida teóricos.

Sin embargo, hay que señalar que, en los estudios de imágenes funcionales, las regiones del cerebro activadas con el dolor físico producido de manera experimental se superponen con las que experimentan el dolor emocional, como informaron [Wager et al.](#)

Por último, deben comentarse los efectos devastadores del dolor crónico sobre la conducta. Según Ambroise Paré, cirujano francés del siglo xvi, “no hay nada que agote tanto las fuerzas como el dolor”. El dolor continuo aumenta la irritabilidad y la fatiga, trastorna el sueño y altera el apetito. Los sujetos con dolor pueden parecer irracionales sobre su enfermedad y exigir demandas irracionales a sus familiares y médicos. Característicamente también hay falta de voluntad para participar o continuar con alguna actividad que mejore el dolor. Se apartan de la corriente principal de los asuntos de la vida diaria a medida que sus pensamientos y lenguaje están dominados por el dolor. Una vez que una persona queda sometida a la tiranía del dolor crónico, se añaden prácticamente siempre síntomas depresivos. La identidad completa de una persona puede estar dominada por una mezcla de dolor y depresión (*l'homme douloureux*). Por lo general, determinar cuál es la causa y cuál el efecto es un ejercicio inútil.

## ATENCIÓN DEL PACIENTE CON DOLOR COMO SÍNTOMA PREDOMINANTE

Se comprende rápidamente a los individuos en quienes no todo el dolor es la consecuencia de una enfermedad grave. Todos los días las personas sanas de todas las edades tienen dolores que deben considerarse parte de la experiencia sensitiva normal. Por mencionar algunos, existen los “dolores del crecimiento” presumiblemente de origen óseo y articular de los niños; el dolor momentáneamente intenso en un ojo o en las regiones temporal u occipital (dolor punzante o de “picahielo”), cuyo ataque tan repentino plantea la sospecha de un aneurisma intracraneal roto; inexplicables pinchazos de dolor instantáneo en otra parte; el malestar más persistente en la parte carnosa del hombro, la cadera o una extremidad que cede de manera espontánea o lo hace como reacción a un cambio de postura; el malestar precordial fluctuante de origen gastrointestinal que sugiere una cardiopatía; el “pinchazo en un lado del tórax” al hacer una inspiración profunda a causa de una contracción intercostal o diafragmática durante el ejercicio. Estos “dolores normales”, como deben llamarse, tienden a ser breves y desaparecer con el mismo misterio con que aparecieron. La persona se percata de ellos sólo cuando un médico inquisitivo hace consciencia de ellos o cuando los experimenta el paciente proclive a la preocupación excesiva y la introspección. Este tipo de dolor debe distinguirse siempre del dolor por enfermedad.

En todos los casos en que el dolor, por su intensidad, duración y circunstancias en que ocurre, parece ser anormal o constituye la mayor queja o uno de los síntomas principales, el médico debe tomar una decisión preliminar respecto de su mecanismo y origen. Esto se logra mediante la anamnesis pormenorizada del paciente, durante la cual el médico busca con mucho cuidado las características principales del dolor en términos de lo siguiente:

- Sitio
- Forma y momento de comienzo
- Signos acompañantes, como náusea, espasmos musculares y otros
- Características y atributos de tiempo-intensidad
- Duración
- Intensidad
- Factores que lo estimulan y que lo alivian

Junto con la exploración física, incluidas maniobras creadas para reproducir y aliviar el dolor, además de procedimientos diagnósticos auxiliares, este conocimiento permite al médico identificar la fuente de la mayoría de los dolores y las enfermedades de las que forman parte. Sin embargo, a menudo es difícil valorar la gravedad del dolor de manera confiable. Los grados extremos de dolor se manifiestan con el proceder del paciente, pero los grados menores pueden estimarse por la medida en que ha interferido en el sueño, el trabajo y otras actividades del individuo o por la necesidad de éste de reposar en cama. Algunos médicos encuentran de utilidad, sobre todo cuando quieren cuantificar los efectos de los analgésicos, emplear una “escala del dolor”, es decir, hacer que el paciente califique la intensidad de su dolor sobre una escala que va del cero (sin dolor) al 10 (el peor dolor) o para graficarlo sobre una línea (la Escala del Dolor Análoga Visual [*Visual Analog Pain Scale*]). Al respecto, la experiencia de los autores es que el esfuerzo de cuantificar el dolor a menudo es inútil para el análisis neurológico, ya que los pacientes rara vez califican su dolor como trivial cuando ya decidieron consultar al médico a causa del problema. Para la mayoría de los pacientes, el dolor que amerita consulta médica es, por definición, intenso. Esta estrategia general se aplica todos los días en la práctica de la medicina general.

Una vez eliminados los dolores causados por las enfermedades más frecuentes y fácilmente reconocibles de cada sistema orgánico, persiste un número considerable de dolores crónicos agrupados en una de cuatro categorías: 1) por una enfermedad médica indefinida, cuya naturaleza no ha podido describirse aún con procedimientos diagnósticos; 2) dolor relacionado con la afectación de los sistemas nerviosos central o periférico (es decir, neurógeno o neuropático); 3) atribuible a padecimientos psiquiátricos, y 4) de causa no identificada.

## Dolor ocasionado por una enfermedad médica no diagnosticada

En este caso, el origen del dolor suele ser periférico y se debe a una lesión que irrita y destruye terminaciones nerviosas. Así, el término *dolor nociceptivo* se usa con frecuencia, pero es ambiguo. Por lo general, significa la afectación de estructuras que presentan la terminación de las fibras del dolor. El cáncer es el ejemplo más común. Pueden ser dolorosas en extremo las metástasis óseas, tumores en riñón, páncreas o hígado, implantes de tumor peritoneal, invasión de los tejidos peritoneales o del hilio pulmonar e infiltración de nervios de los plexos braquial o lumbosacro y, en tales casos, el origen del dolor permanece incierto durante un tiempo prolongado. Algunas veces es necesario repetir todos los procedimientos diagnósticos después de un intervalo de algunos meses, aunque al principio fueran negativos. Con la experiencia, se aprende a no establecer un

diagnóstico con datos insuficientes. El tratamiento se centra en el alivio del dolor y al mismo tiempo se anima a la persona a colaborar en un programa de observación.

## Dolor neurógeno o neuropático

Estos términos se emplean casi siempre de manera indistinta para referirse al dolor originado en la estimulación directa del propio tejido nervioso, central o periférico, y son exclusivos del dolor ocasionado por estimulación de las fibras C sensibilizadas por lesiones de otras estructuras corporales (esto es, el dolor nociceptivo descrito antes).

Se ha relacionado el término “neuropático” al dolor que nace en el sistema nervioso periférico. Esta categoría incluye diversos trastornos que afectan a uno o múltiples nervios, de manera notable la neuralgia del trigémino y los secundarios a herpes zoster, diabetes y traumatismo; neuromas y neurofibromas, varias polineuropatías de tipos diversos; irritación radicular por prolapso de disco y aracnoiditis espinal. El dolor neurógeno de origen central incluye el síndrome de dolor talámico de Dejerine-Roussy y lesiones medulares, así como el infarto del lóbulo parietal como en los casos descritos por [Schmahmann y Leifer](#). Como regla, las lesiones de la corteza cerebral y la sustancia blanca no se asocian a dolor, pero sí a hipalgesia. [Schott \(1996\)](#) ha revisado las características clínicas que distinguen al dolor central. En los capítulos correspondientes se analiza cada una de las enfermedades particulares que originan dolor neuropático, pero las siguientes observaciones se aplican a la totalidad de este grupo.

Los calificativos con que se describe al dolor neuropático varían y suelen ser múltiples (algunos son urentes, punzantes, sordos o lancinante). De manera invariable hay un vínculo con uno o más de los síntomas como hiperestesia, hiperalgesia, alodinia e hiperpatía. En muchos casos las sensaciones anormales coexisten con un déficit sensitivo y una disfunción local del sistema autónomo. Además, el dolor crónico de alguna lesión neuropática no cede tan fácilmente a los tratamientos, en comparación con el dolor agudo. A continuación, se presentan los principales tipos de dolor neurógeno.

### Dolor de nervio periférico

Los estados de dolor inducidos en los nervios periféricos, a los que es aplicable de manera más estricta el término *neuropático*, superan con gran ventaja a los producidos por enfermedad de médula espinal, tronco del encéfalo, tálamo y encéfalo. Aunque el dolor se localiza en un territorio sensitivo e inerva un plexo nervioso o una raíz nerviosa, muchas veces se irradia a las zonas adyacentes. En ocasiones el inicio del dolor es inmediato tras la lesión; más a menudo aparece en algún momento durante la evolución o la remisión del trastorno. La neuropatía puede ser manifiesta y expresarse con los cambios sensitivos, motores, reflejos y vegetativos ordinarios, o bien estos cambios pueden ser imperceptibles con las pruebas estándar. En este último caso, se utiliza con frecuencia el término *neuralgia*.

Los mecanismos planteados para explicar el dolor de nervios periféricos son heterogéneos y difieren de los trastornos del sistema nervioso central. Algunas de las ideas principales se mencionaron en la primera sección sobre dolor crónico. Un mecanismo sería la hipersensibilidad de denervación, descrito primero por Walter Cannon, quien advirtió que cuando un grupo de neuronas son privadas de su inervación natural, se tornan hiperactivas. Otros autores se orientan a una disminución del número de algunos tipos de fibras y nervios que se distribuyen en una zona causálgica, lo cual, en su opinión, sería el origen del dolor urente, pero la comparación del número de nervios en el caso de neuropatías dolorosas y las no dolorosas no ha sido siempre diferente. Por ejemplo, [Dyck et al.](#), en un estudio de neuropatías axónicas dolorosas, al compararlas con las no dolorosas, concluyeron que no había diferencia entre unas y otras en términos del tipo de degeneración de fibras. Asimismo, la aparición de la generación de impulsos ectópicos en toda la superficie de los axones lesionados y la posibilidad de activación efáptica de axones sin mielina, al parecer cobraría valor, en particular en algunos estados causálgicos. [Asbury y Fields](#) plantearon como mecanismo que explicara el dolor de algún tronco nervioso la estimulación de los *nervi nervorum* de los troncos de mayor calibre por una lesión intraneural en expansión o por algún cambio vascular. La aparición de yemas en los axones simpáticos adrenérgicos en reacción a una lesión del nervio, como se menciona antes, sería una explicación manifiesta de la anulación del dolor causálgico por medio del bloqueo simpático; lo anterior respaldó el surgimiento del término *dolor simpáticamente sostenido*, para señalar algunos casos de causalgia, como se expone más adelante.

Las yemas axónicas en regeneración, como en el caso de un neuroma, son también hipersensibles a los estímulos mecánicos. En un nivel molecular, se ha demostrado que en el sitio del neuroma se acumulan los conductos del sodio, así como en todo el trayecto del axón después de lesionarse el nervio; lo anterior origina actividad ectópica y espontánea de las neuronas sensitivas y sus axones. El desencadenamiento de impulsos se ha demostrado en seres humanos después de lesión de nervios; dicho mecanismo coincide con el alivio del dolor neurógeno por medio de fármacos antiepilépticos que bloquean los conductos del sodio. Según algunos autores, la actividad espontánea de las fibras C nociceptivas origina el dolor



urente; otros piensan que la estimulación de las fibras mielinizadas A de grueso calibre produce el dolor disestésico inducido por estímulos táctiles. La respuesta anormal a la estimulación también recibe la influencia de la sensibilización de las vías centrales del dolor, tal vez en las astas dorsales de la médula espinal, como lo señala la revisión de [Woolf y Mannion](#). Según expertos, la hiperalgesia y la alodinia son resultado de dicho mecanismo medular. También se han hecho algunas observaciones en cuanto a los mecanismos neuroquímicos que pudieran explicar tales cambios, pero ninguna las explica de manera definitiva y congruente. Es probable que en cualquier neuropatía intervengan varios de los mecanismos comentados.

Las pruebas de que el conducto del sodio genera dolor de origen nervioso se han obtenido de una enfermedad extraordinaria llamada “trastorno doloroso extremo y paroxístico”, conocido también como “síndrome familiar de dolor rectal”. En este caso, la mutación del gen del conducto del sodio, *SCN9A*, origina el comienzo pronto de cambios paroxísticos autonómicos y crisis de dolor profundo urente y muy intenso, en el recto, los ojos, o la mandíbula, o de manera difusa, como lo han descrito [Fertleman et al.](#) Se están descubriendo estados dolorosos similares, pero más difusos, como la eritromelalgia y otros trastornos dolorosos, relacionados con mutaciones similares en el conducto del sodio activado por voltaje y, lo que resulta más impresionante, por la ausencia congénita de la capacidad de experimentar dolor debido a una pérdida de la mutación funcional en un gen del conducto del sodio y una mutación en el gen del receptor para tirosina cinasa. [Fischer y Waxman](#) publicaron un resumen de las mutaciones en el gen del conducto del sodio y sus manifestaciones clínicas. Se ha señalado la intervención de los conductos de potasio en casos de dolor intenso; se identificó IgG contra algunos componentes de los conductos de potasio regulados por voltaje (VGKC, *voltaje gated potassium channels*) en una serie de pacientes con dolor neuropático acompañado frecuentemente de hiperhidrosis, descrito por [Klein et al.](#) Sugirieron que eran útiles los fármacos para supresión inmunitaria y antiepilépticos, aunque sus planteamientos necesitan corroborarse.

### Causalgia y distrofia simpática refleja (síndrome del dolor regional complejo)

La *causalgia* es el nombre que Weir Mitchell aplicó a un tipo raro de neuralgia periférica como consecuencia de traumatismo (salvo en épocas de guerra) e interrupción parcial de los nervios mediano o cubital y con menor frecuencia los nervios ciático o ciático poplíteo externo (véase también “[Dolor crónico](#)” más adelante y los comentarios del [cap. 43](#), Enfermedades de los nervios periféricos). Se caracteriza por dolor intenso y persistente en la mano o el pie, más pronunciado en los dedos, la palma de la mano o la planta del pie. El dolor es urente e irradia a menudo fuera de la región del nervio lesionado. Las zonas adoloridas son extraordinariamente sensibles al contacto, de modo que el individuo no soporta la presión de la ropa o de corrientes de aire; los síntomas causálgicos se intensifican con elementos como calor y frío, ruidos ambientales, incluso estímulos emocionales. El sujeto conserva protegida e inmóvil la extremidad afectada, a menudo cubierta por un lienzo humedecido con agua fría. Signos acompañantes habituales son anomalías sudomotoras, vasomotoras y más tarde tróficas.

El término *distrofia simpática refleja* (RSD, *reflex sympathetic dystrophy*) se ha utilizado para incluir varios aspectos adicionales del dolor continuo después de una lesión en la extremidad en ausencia de daño evidente en los nervios adyacentes. La nomenclatura actual para este síndrome es *síndrome de dolor regional complejo tipo 1* (CRPS 1, *complex regional pain syndrome type 1*), pero también se ha utilizado una gran cantidad de términos (p. ej., atrofia ósea de Sudeck, causalgia menor, síndrome de hombro-mano, algodistrofia o algoneurodistrofia). También puede ocurrir después de lesiones no traumáticas de los nervios periféricos o incluso lesiones del SNC (“mimocausalgia”). Las características adicionales, más allá del dolor, son adelgazamiento de la piel, aumento de la temperatura de la superficie cutánea, crecimiento ungüeal deficiente, adelgazamiento del hueso subyacente e interrupción general del control térmico y vascular. La piel de la parte afectada está húmeda, caliente o fría y pronto se vuelve brillante y lisa, en ocasiones con descamación, sin pelo y con cambios de coloración. El *síndrome de dolor regional complejo tipo 2* (CRPS 2), que también se conoce como *causalgia*, representa el mismo síndrome, excepto que se puede identificar un antecedente de lesión directa a un nervio periférico.

Se han planteado diversas teorías para explicar el síndrome causálgico. Durante muchos años se le atribuyó a un cortocircuito de impulsos que es resultado de la conexión artificial entre las fibras aferentes somáticas de dolor y simpáticas eferentes en el sitio de la lesión del nervio. La demostración de que el dolor causálgico podía desaparecer cuando se agotaban los neurotransmisores en las terminaciones adrenérgicas simpáticas, desplazó el supuesto sitio de interacción simpáticas-aferentes a las terminaciones nerviosas y sugirió que la excitación cruzada anormal era de tipo químico y no eléctrico. Una explicación más aceptada en años recientes es que surge sensibilidad adrenérgica anormal en los nociceptores lesionados y que los neurotransmisores simpáticos circulantes o secretados en el sitio afectado desencadenan la actividad aferente dolorosa. Otra teoría plantea que un periodo sostenido de bombardeo de impulsos dolorosos sensitivos provenientes de una región origina la sensibilización de las estructuras sensitivas centrales. Según los partidarios de tal idea, la causalgia de este tipo reaccionaría de manera favorable, aunque sólo de modo temporal, al bloqueo con [procaína](#) de los ganglios simpáticos apropiados y a la larga a la simpatectomía regional. El enfriamiento prolongado y la inyección intravenosa de algún fármaco bloqueador simpático como la guanetidina en la extremidad afectada (con la circulación venosa bloqueada durante varios minutos) podrían aliviar el dolor durante días o semanas. El goteo de soluciones epidurales, en particular de analgésicos o [ketamina](#), el goteo

intravenoso de bisfosfonatos y los estimuladores de la médula espinal y componentes intratecales, constituyen otras formas de tratamiento, pero ninguno totalmente satisfactorio o de larga duración (véase [Kemler et al.](#)). Schott (1986, 2001) y Schwartzman, así como McLellan, hicieron una revisión crítica de la participación de los sistemas nerviosos central y simpático en el dolor causálgico.

El lector puede percatarse de las semejanzas entre dichas explicaciones y las otras planteadas para todas las formas de dolor crónico expuestas.

Investigaciones recientes comenzaron a definir los cambios moleculares que suceden en las neuronas sensitivas y en la médula espinal en el dolor crónico del tipo mencionado. Se ha dicho que participan alteraciones de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), la inducción de la síntesis de ciclooxigenasa y prostaglandina y los cambios en la inhibición gabaérgica en las astas dorsales (Woolf).

Los autores no hallan explicación al síndrome de causalgia-distonía (Bhatia et al.), en que se injerta una postura distónica fija en un sitio de dolor causálgico. A veces no eran frecuentes en los casos publicados signos clínicos de elementos causálgicos y distónicos del síndrome. El grado de lesión a menudo era insignificante o inexistente y no había signos de lesión neuropática. Como dato destacable, la causalgia y la distonía se propagan de los sitios iniciales en que surgen hasta zonas muy dispares de las extremidades y el cuerpo. El síndrome no mejora con ningún tipo de tratamiento, aunque algunos pacientes se han recuperado de manera espontánea. Otro tipo interesante de causalgia y distrofia simpática refleja surge después de trombosis venosa profunda de una pierna; en las publicaciones se le conoce como “algodistrofia”; puede ser similar a los cambios de hombro y mano izquierdos que aparece meses después de un infarto del miocardio (“síndrome de algodistrofia del miembro superior”).

En gran medida el tratamiento de la distrofia simpática refleja es insatisfactorio, aunque se esperaría un cierto grado de mejoría si el tratamiento se comienza de inmediato y se moviliza la extremidad. En los siguientes párrafos se exponen las alternativas de tratamiento.

### Dolor neurógeno central

Hay varias configuraciones de lesiones centrales que dañan el sistema sensitivo y causan dolor intenso. La desaferenciación de las neuronas secundarias en las astas posteriores o de las células del ganglio sensitivo que terminan en ellas puede hacer que las células con desaferenciación se vuelvan sostenidamente activas y, si se estimulan con un microelectrodo, reproduzcan el dolor. En el sujeto que ha sufrido sección transversal de la médula espinal puede haber dolor intolerable en las regiones que están por debajo del nivel de la lesión. Éste se puede exacerbar o activar por movimientos, fatiga o descargas emocionales que se proyectan hacia áreas desconectadas de las estructuras suprasegmentarias (similar al dolor fantasma de la parte faltante de una extremidad amputada). En dichos casos y en las raras ocasiones de dolor resistente al tratamiento de las lesiones bulbares o pontinas laterales, parece una explicación probable la pérdida de los sistemas inhibidores descendentes. Esto podría explicar también el dolor del síndrome talámico de Dejerine-Roussy, descrito en el siguiente capítulo. Otras posibilidades son la alteración de la sensibilidad y la hiperactividad de las neuronas centrales.

En los escritos de Scadding, Woolf y Mannion pueden encontrarse más detalles relacionados con el tema del dolor neuropático.

### Dolor relacionado con enfermedades psiquiátricas

No es raro que los pacientes con depresión experimenten dolor como síntoma predominante. Además, como ya se insistió, la mayoría de los sujetos que experimenta dolor crónico está deprimida. Wells et al., en un estudio que incluyó un gran número de personas con depresión y dolor crónico, corroboraron de manera convincente esta impresión clínica. Fields (1991) plantea una explicación teórica a la sobreposición del dolor y la depresión. En estos casos se afronta un problema clínico difícil en extremo: determinar si el estado depresivo es primario o secundario. En el síndrome clínico se entremezclan quejas de debilidad y fatiga, depresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo, irritabilidad, palpitaciones y otras más, lo cual atestigua el predominio del trastorno psiquiátrico. En algunos casos, los criterios diagnósticos de la depresión citados en el [cap. 48](#) proporcionan cierta información, pero en otros es imposible determinarlos y quizá no sea necesario, ya que la depresión y el dolor a menudo son coincidentes. El tratamiento empírico con antidepresivos o, cuando esto falla, con terapia electroconvulsiva, es una manera de resolver el dilema.

El dolor resistente al tratamiento también puede ser el principal síntoma de la somatización y reacciones de conversión. Los médicos experimentados están familiarizados con el paciente que se ha sometido a múltiples procedimientos quirúrgicos para corregir molestias dolorosas (la llamada enfermedad de Briquet). La identificación y tratamiento de este grupo de trastornos se describe en el [cap. 47](#).

El deseo de compensación (p. ej., compensación laboral, estado de discapacidad) casi siempre se acompaña de molestias persistentes de cefalea, dolor cervical (lesiones por latigazo), dolor lumbar y otros trastornos dolorosos. En ocasiones surge la posibilidad de fractura de disco intervertebral y

quizá se efectúen laminectomía y fusión raquídea (a veces más de una vez) con base en diagnósticos radiológicos dudosos. El retraso prolongado del establecimiento de un litigio con la supuesta finalidad de identificar la gravedad de la lesión sólo incrementa los síntomas y prolonga la incapacidad. Las profesiones médica y legal no cuentan con un criterio preciso ante estos problemas y con frecuencia interactúan con distintos fines. Los autores han observado que sirven para los mejores intereses de todos los participantes la valoración franca y objetiva de la lesión, la evaluación del problema psiquiátrico y la recomendación de resolver las reclamaciones legales lo antes posible. Aunque la sugestión excesiva y el alivio del dolor con placebos y otras medidas pueden reforzar la convicción del médico de que hay un factor prominente de histeria o simulación (cap. 47), es difícil interpretar estos datos.

Debe considerarse la posibilidad de drogadicción como el motivo para acudir a consulta médica y quejarse de dolor intenso. Es imposible valorar el dolor en individuos dependientes a los estupefacentes, ya que sus quejas están entrelazadas con su necesidad del fármaco. El temperamento y el estado de ánimo deben evaluarse con cuidado; el médico debe recordar que el paciente deprimido a menudo niega sentirse disfórico, incluso en ocasiones sonríe. El consumo de alcohol como automedicación para el dolor casi siempre indica un trastorno depresivo o dependencia alcohólica crónica. Cuando no es posible identificar una enfermedad médica, neurológica o psiquiátrica, el médico puede resignarse a tratar el estado doloroso con fármacos no narcóticos y valoraciones periódicas. Aunque esta estrategia no es del todo satisfactoria, es preferible a la prescripción de opioides excesivos o a someter al paciente a una cirugía innecesaria.

### Dolor crónico de causa no determinada

El dolor en el tórax, abdomen, flanco, espalda, cara, cabeza u otra zona corporal que no puede adjudicarse a alguna anomalía visceral puede generar problemas clínicos complicados. En la mayoría de los casos ya se descartaron causas neurológicas ocultas, como un tumor en la médula espinal o un neuroma, mediante exámenes repetidos y procedimientos de imágenes. No se puede distinguir un trastorno psiquiátrico al cual se le atribuyan los síntomas y conducta de la persona. Aun así, el enfermo se queja de manera continua de dolor, está incapacitado y gasta mucha energía y dinero en busca de atención médica.

En tal situación, algunos médicos y cirujanos, en vez de reconocer su incompetencia, recurren a medidas extremas como toracotomía exploradora, laparotomía o laminectomía. En otros casos intentan aliviar de manera imprudente el dolor y evitar la farmacodependencia mediante sección de las raíces y los fascículos raquídeos, a menudo con el resultado de que el dolor pasa a un segmento adyacente o a otra parte del cuerpo.

En este tipo de pacientes se benefician de consultas frecuentes con el mismo médico. Deben revisarse todos los hechos médicos y repetir los exámenes clínicos y de laboratorio si ha pasado cierto tiempo desde que se efectuaron por última vez. Se sabe que plantean dificultades diagnósticas los tumores situados en el hilio pulmonar o mediastino, espacios retrofaríngeo, retroperitoneal y paravertebral, o útero, testículo, riñón y próstata; muchas veces pasan inadvertidos durante muchos meses. Más de una vez, se ha atendido a un paciente por meses antes de que salga a la luz un tumor renal o pancreático. El neurofibroma que produce dolor en un sitio inusual, p. ej., a un lado del recto o la vagina, es otro tipo de tumor que puede dificultar el diagnóstico durante un tiempo prolongado.

El dolor neurológico se acompaña casi invariablemente de trastornos de la sensibilidad cutánea y otros signos neurológicos, cuya identificación facilita el diagnóstico; no obstante, quizá se prolongue demasiado la aparición de los signos neurológicos, p. ej., en la neuritis braquial. No se ha definido si es recomendable una mayor investigación de las anomalías de los conductos de sodio y potasio en casos de dolor intenso idiopático, especificado, que se mencionaron. La atribución frecuente de tales dolores a una neuropatía inespecífica de fibras finas pudiera ser válida, pero necesita mayor investigación.

Debido a la complejidad y dificultad en el diagnóstico y el tratamiento del dolor crónico, la mayoría de los centros médicos ha establecido clínicas de dolor. En estos lugares un equipo de internistas, anestesiólogos, neurólogos, neurocirujanos y psiquiatras revisa a cada paciente en términos de la farmacodependencia, padecimientos neurológicos y problemas psiquiátricos. Para obtener buenos resultados se trata cada aspecto del dolor crónico y se aborda el problema del individuo, en lugar de tratarlo de forma genérica, con énfasis en aumentar la tolerancia del paciente al dolor mediante biorretroalimentación, meditación y técnicas relacionadas; con el uso de procedimientos analgésicos especiales (descritos más adelante en el capítulo); con el establecimiento de un régimen de fármacos para el dolor que no cause una exageración del dolor por rebote entre las dosis; y mediante el control de la enfermedad depresiva.

### Trastornos raros e inusuales de la percepción del dolor

Las lesiones de las regiones parietooccipitales de uno de los hemisferios cerebrales ejercen en ocasiones efectos peculiares sobre la capacidad del

sujeto para percibir el dolor y reaccionar en consecuencia. Con el título de *hemiagnosia al dolor*, Hecaen y Ajuriaguerra describieron varios casos de parálisis del lado izquierdo por una lesión parietal derecha, la cual causaba al mismo tiempo hipersensibilidad a los estímulos nocivos. Cuando se realizaron punciones en el lado afectado, el individuo, después de un retraso, se agitaba, gritaba y parecía angustiado, pero no realizaba ningún esfuerzo para repeler o retirar el estímulo doloroso con la otra mano. Por el contrario, si se pinchaba el lado sano, el paciente reaccionaba de manera normal y movía la mano sana hacia el sitio de aplicación del estímulo para eliminarlo. Las respuestas motoras parecían ya no estar guiadas por la información sensitiva de un lado del cuerpo.

Hay también dos variedades de individuos singulares, quienes desde el nacimiento son por completo indiferentes al dolor (“insensibilidad congénita al dolor”) o incapaces de sentir dolor (“analgesia universal”). Indo et al., observaron que la primera tiene una mutación en el receptor neural para tirosina cinasa, un receptor para factor de crecimiento nervioso; los del segundo grupo tienen falta congénita de neuronas transmisoras del dolor en los ganglios de la raíz dorsal o tienen una mutación en el conducto del sodio mencionado antes. En el síndrome de Riley-Day (disautonomía congénita, véase cap. 25) se observa una pérdida similar de la sensibilidad al dolor. Se mencionan los síndromes de dolor neuropático supuestamente causados por anomalías de los conductos de sodio.

Otro trastorno peculiar y extraordinario es el fenómeno llamado *asimbolía para el dolor*, en el cual se dice que el paciente, aunque capaz de distinguir los diferentes tipos de estímulos dolorosos entre sí y entre éstos y el tacto, no manifiesta ninguna de las reacciones emocionales, motoras o verbales al dolor. Esta clase de sujeto parece no percatarse en lo absoluto de la naturaleza dolorosa o dañina de los estímulos que se le aplican en cualquier parte del cuerpo, sea en un lado o en el otro. La interpretación de la asimbolía al dolor que se acepta en la actualidad es que representa un tipo particular de agnosia (analgognosia) o apractagnosia (cap. 21), situación en la cual el organismo pierde su capacidad para adaptar sus acciones emocionales, motoras y verbales a la percepción de una impresión nociceptiva. Las lesiones en el lóbulo prefrontal por un accidente cerebrovascular, traumatismo, tumor o, en el pasado, por lobotomía frontal, pueden producir una versión de este síndrome.

## TRATAMIENTO DEL DOLOR

Una vez que se determinan la naturaleza del dolor que sufre el paciente y la enfermedad subyacente, el tratamiento debe incluir cierto tipo de control del dolor. Al principio, desde luego, se concede atención a la enfermedad de base con la finalidad de eliminar el origen del dolor con medidas médicas, quirúrgicas o radioterapéuticas apropiadas. Si es imposible aliviar el dolor porque la enfermedad primaria es resistente al tratamiento, el médico, si lo permiten las circunstancias y el tiempo, ha de intentar el empleo en primer término de las medidas menos intensivas de analgesia, p. ej., analgésicos no narcóticos y antidepresivos o antiepilépticos, antes de recurrir a los narcóticos, a los bloqueos locales de nervios y a las estrategias quirúrgicas para aliviarlo. No todas las situaciones permiten esta estrategia graduada y a veces se necesitan desde el comienzo de la enfermedad grandes dosis de narcóticos, p. ej., para combatir el dolor del cáncer de vísceras y huesos. La misma estrategia gradual es adecuada para tratar el dolor neuropático y el de origen desconocido, excepto que el médico se abstiene de practicar métodos ablativos permanentes que lesionen los nervios de manera irreversible o partes del sistema nervioso central.

El campo del alivio del dolor se ha modificado con la introducción de procedimientos analgésicos que bloquean nervios, alteran la conducción neural o incluyen la administración de fármacos habituales de formas poco tradicionales. Además, algunos métodos especiales o fármacos particulares muestran enorme eficacia como analgésicos, pero pueden aplicarse sólo en situaciones específicas; ellos incluyen neuralgia del trigémino que puede ceder por medio de la descompresión microvascular de una rama del tronco basilar o la lesión controlada del ganglio de Gasser y trastornos distónicos dolorosos que ceden por la inyección de toxina botulínica. Los siguientes comentarios brindan orientación en cuanto a la necesidad de que el médico emprenda el tratamiento del dolor crónico o el neuropático.

### Narcóticos (opioides y opiáceos)

Los antidepresivos y antiepilépticos, que se analizarán en mayor detalle, pudieran ejercer un efecto beneficioso en el dolor, incluso en caso de no haber depresión manifiesta. En particular ocurre así en los casos de dolor neuropático (polineuropatía dolorosa y algunos tipos de dolor radicular). En ocasiones estos agentes no narcóticos son suficientes por sí mismos o combinados con otras modalidades terapéuticas, para controlar el dolor; se puede mantener en espera el empleo de los narcóticos.

Si las medidas anteriores son ineficaces, debe recurrirse a narcóticos más potentes. Los fármacos iniciales de mayor utilidad son la [metadona](#) y fármacos relacionados, en virtud de su eficacia por vía oral y el desarrollo relativamente bajo de tolerancia. Algunas clínicas del dolor prefieren el uso de fármacos de acción más corta como [oxicodona](#) o hidrocodona administradas con mayor frecuencia durante el transcurso del día. Se usan los

fármacos orales de acción más prolongada, pero pueden causar inconvenientes, por la dificultad de ajustar sus dosis. Se usa la vía oral en todos los casos posibles, puesto que es más cómodo para el sujeto que la vía parenteral. Además, el suministro por vía oral se relaciona con menos efectos secundarios, salvo náusea y vómito. Si se vuelve necesaria la administración parenteral, es indispensable cuidar las proporciones entre dosis oral y parenteral necesarias para inducir una analgesia similar. El [cuadro 7-3](#) resume los principales fármacos usados en el tratamiento del dolor.

Cuadro 7-3

**FÁRMACOS DE USO COMÚN PARA TRATAR EL DOLOR CRÓNICO**

NOMBRE GENÉRICO	DOSIS ORAL EN mg <sup>a</sup>	INTERVALO	COMENTARIOS
<b>Analgésicos no opioides</b>			
Ácido acetilsalicílico	650	Cada 6 h	Se cuenta con preparados con cubierta entérica
<a href="#">Paracetamol</a>	650	Cada 4 h	Pocas veces genera efectos secundarios
<a href="#">Ibuprofeno</a>	400	Cada 4-6 h	
<a href="#">Naproxeno</a>	250-500	Cada 12 h	Los efectos tardíos provienen de su vida media duradera
Cetorolaco	10-20	Cada 4-6 h	Útil después de intervenciones y para interrumpir poco a poco el uso de narcóticos. Se puede utilizar por vía intramuscular.
Trisalicilato	1 000-1 500	Cada 12 h	Menores efectos gastrointestinales o plaquetarios que el ácido acetilsalicílico
<a href="#">Indometacina</a>	25-50	Cada 8 h	Son frecuentes los efectos secundarios gastrointestinales
<a href="#">Tramadol</a>	50	Cada 6 h	Producto no narcótico potente con efectos secundarios similares, pero una menor frecuencia de depresión respiratoria
<b>Analgésicos narcóticos</b>			
<a href="#">Codeína</a>	30-60	Cada 4 h	Es frecuente la náusea
<a href="#">Oxicodona</a>	5-10	Cada 4-6 h	En el comercio se le distribuye a menudo en combinación con <a href="#">paracetamol</a> o ácido acetilsalicílico
<a href="#">Morfina</a>	1-2	Cada 4 h	
<a href="#">Morfina</a> de liberación sostenida	90	Cada 12 h	Preparado oral de liberación lenta
Hidromorfina	1-2	Cada 4 h	Reacción más corta que la del sulfato de <a href="#">morfina</a>
Levorfanol	2	Cada 6-8 h	Acción más larga que la del sulfato de <a href="#">morfina</a> ; se absorbe perfectamente después de ingerido
<a href="#">Metadona</a>	10	Cada 6-24 h	La sedación tardía se debe a su vida media larga

Meperidina	75–100	Cada 4 h	Casi no se absorbe después de ingerido; la normeperidina es un metabolito tóxico
Fentanilo	25–100 mcg	Aplicar cada 72 h	Vías parenteral y transcutánea (“parche”)
<b>Antiepilépticos y fármacos similares</b>			
Difenilhidantoinato	100	Cada 6–8 h	Efectos secundarios de somnolencia, ataxia y nistagmo
Carbamazepina	200–300	Cada 8 h	
Gabapentina	300–900	Cada 8 h	
Pregabalina	25–75	Cada 12 h	
<b>Agentes especiales</b>			
Mexiletina	150–200	Cada 4–6 h	Bloqueo cardíaco, <i>taquicardia ventricular polimorfa en entorchado</i>
Ketamina	10–25 mcg/kg/h vía IV	4–6 h Bolo o goteo continuo IV	Disforia, confusión

<sup>a</sup>mg, salvo que se indique lo contrario.

Un esquema útil en el tratamiento del dolor crónico que afecta algunas partes del organismo, como en los individuos con cáncer y metástasis, incluye narcóticos junto con ácido acetilsalicílico, [paracetamol](#) u otros analgésicos. Los efectos antálgicos de tales fármacos son aditivos, lo cual no ocurre con la combinación de narcóticos y benzodiacepinas.

Si la medicación oral no logra controlar el dolor, se vuelve necesaria la administración parenteral de opiáceos. En estos casos se debe empezar con [morfina](#), dihidromorfina o levorfanol a intervalos de 4 a 6 h, por la duración relativamente corta de su acción (sobre todo en comparación con el efecto de la meperidina). También se puede recurrir primero al empleo de parches transdérmicos de sustancias como el [fentanilo](#), que brindan alivio durante 24 a 72 h y que los autores encuentran de especial utilidad para tratar el dolor que produce la invasión tumoral de los plexos braquial o lumbosacro y por neuropatías dolorosas como las debidas a diabetes y amiloidosis sistémica. Son alternativas útiles los preparados de [morfina](#) de acción prolongada.

Si resulta necesario el suministro prolongado de inyecciones de opiáceos, se empieza con la dosis óptima para aliviar el dolor y se administra a intervalos regulares en vez de hacerlo “según sea necesario” para evitar un dolor intercurrente que requiere dosis acumuladas más altas de medicamentos. La administración de [morfina](#) (y otros narcóticos) de esta manera produce un cambio meritorio de actitud entre los médicos porque durante muchos años se creyó que el fármaco debía suministrarse a las dosis más pequeñas posibles, espaciadas entre sí al máximo, y repetirlas sólo cuando reapareciera el dolor intenso. Se ha manifestado que esta manera de administrar el fármaco resulta en malestar innecesario y, en última instancia, necesidad de instituir dosis mayores. En la actualidad, la mayoría de los médicos está consciente de que el miedo a crear dependencia a los narcóticos y el fenómeno esperado de tolerancia creciente deben considerarse frente a la necesidad urgente de aliviar el dolor. El aspecto más pernicioso de la dependencia de sustancias, el de la búsqueda compulsiva de éstas y su autoadministración junto con las conductas sociópatas concomitantes, es raro en estos casos y por lo regular se presenta en personas con antecedentes de dependencia a sustancias o alcoholismo, con depresión como problema primario, o en caso de ciertos trastornos del carácter que se designan laxamente como “proclividad a la adicción”, lo que puede tener factores genéticos. Incluso en los individuos con dolor agudo o posoperatorio intenso, los mejores resultados se obtienen al permitir al paciente determinar la dosis y la frecuencia de su medicación intravenosa, método conocido como analgesia controlada por el paciente (PCA, *patient-controlled analgesia*). También en estos casos es mínimo el peligro de causar adicción.

En numerosas publicaciones se plantean guías para el uso de opioides administrados por vía oral y parenteral en el dolor general y por cáncer;



muchos de ellos comparten planes de estructuración similar. El documento publicado por el [U.S. Department of Health and Human Services en 1994](#) ha tenido gran influencia y se le usa aún como un recurso básico en el tratamiento del dolor de origen canceroso (en la bibliografía se incluye el artículo principal y un informe especial sobre el mismo hecho por [Jacox et al.](#)).

## Fármacos complementarios para el tratamiento del dolor

Los antidepresivos tricíclicos, en especial las formas metiladas ([imipramina](#), [amitriptilina](#) y [doxepina](#)), bloquean la recaptación de serotonina y, por tanto, intensifican la acción de este neurotransmisor en las sinapsis; es factible que faciliten la acción del sistema analgésico opioide intrínseco. Como regla general, el alivio se obtiene con antidepresivos tricíclicos en límite posológico equivalente de 75 a 125 mg/día de [amitriptilina](#), aunque aumenta muy poco el beneficio con dosis más altas. Los antidepresivos inhibidores específicos de la recaptación de serotonina (SSRI, *specific serotonin reuptake inhibitors*) parecen no ser tan eficaces para el tratamiento del dolor neuropático crónico (véase revisión de [McQuay et al.](#)), pero estos fármacos aún no se investigan bien en esta condición clínica.

Ciertos anticonvulsivos ejercen un efecto beneficioso en muchos síndromes dolorosos neuropáticos centrales y periféricos, pero suelen ser menos efectivos para el dolor causálgico ocasionado por la lesión parcial de un nervio periférico. No se conoce con detalle el mecanismo de acción de difenilhidantoinato, [carbamazepina](#), [gabapentina](#), [levetiracetam](#) y otros anticonvulsivos para suprimir el dolor lancinante del tic doloroso, algunas polineuropatías y el dolor que sigue a la lesión de médula espinal y mielitis, pero los productos mencionados se utilizan bastante. Su acción se atribuye al bloqueo excesivo de los conductos del sodio en los axones, con lo que se logra disminuir la actividad provocada y espontánea en las fibras nerviosas. La explicación podría ser mucho más compleja: el dolor quizá nazca de sitios centrales y periféricos independientes, como resumió [Jensen](#). A menudo hay que usar dosis grandes, por ejemplo, más de 2 400 mg de [gabapentina](#) al día, para obtener efecto total, pero a veces el enfermo no tolera por inducir somnolencia y ataxia.

Lo más frecuente es usar una combinación de fármacos para el dolor crónico resistente al tratamiento. Una combinación habitual es la adición de [gabapentina](#) a un opioide, como la [morfina](#); no sorprende que esto haya resultado superior a cualquiera de los fármacos solos en un estudio cruzado en pacientes con neuralgia posherpética y neuropatía diabética que realizaron [Gilron et al.](#)

El [cuadro 7-3](#) resume el empleo de analgésicos (no narcóticos y narcóticos), anticonvulsivos y antidepresivos para tratar el dolor crónico.

## Tratamiento del dolor neuropático

El tratamiento del dolor inducido por la afectación de raíces nerviosas o enfermedad intrínseca de nervios periféricos representa un gran problema para el neurólogo e incluye diversas técnicas utilizadas por un anestesiólogo. Por lo común, en primer lugar, se recurre a uno de los antiepilepticos señalados antes e incluidos en el [cuadro 7-3](#). Los siguientes tratamientos más sencillos son tópicos; si el dolor es regional y es más bien urente, se aplica crema de [capsaicina](#), con el cuidado especial de que no se ponga en contacto con los ojos y la boca. El efecto irritante de tal producto, que libera la sustancia P, al parecer aplaca el dolor en algunos casos. También se obtienen buenos resultados con algunas mezclas “eutéticas” de cremas de anestésicos locales (EMLA, *eutectic mixtures of local anesthetic*) o el gel de [lidocaína](#), que es un producto más sencillo, combinado con cetorolaco, [gabapentina](#) y otros fármacos; estos fármacos se aplican de manera directa en el área afectada, por lo común los pies, en la mañana y en la noche. Hay informes de que los preparados como el de [ketamina](#) tópica mezclada con lecitina de soya para producir un gel con concentración farmacológica de 5 mg/ml, son útiles en el tratamiento de la neuralgia posherpética, según publicaron [Quan et al.](#), en un pequeño estudio con asignación al azar. De forma similar, el ácido acetilsalicílico mezclado con cloroformo en crema hidratante también es muy efectivo para el tratamiento tópico de la neuralgia posherpética. Estas preparaciones pueden proporcionar un alivio significativo en la neuralgia posherpética y algunas neuropatías periféricas dolorosas.

Desde hace mucho se utilizan para combatir el dolor algunos tipos de productos inyectables en la columna vertebral, en el espacio epidural, las raíces o en facetas interarticulares. Las inyecciones de corticoesteroides o mezclas de analgésicos y corticoesteroides en el espacio epidural son útiles en casos escogidos de dolor de raíces de nervios lumbares o torácicos y a veces en neuropatías periféricas dolorosas, pero están por definirse los criterios exactos para emplear tal procedimiento. Los datos de algunas investigaciones con asignación al azar no corroboraron el efecto beneficioso de estos tratamientos a largo plazo, pero han sido útiles en algunos de los pacientes durante varios días o semanas (véase el [cap. 10](#) para un comentario más exhaustivo de tales técnicas). Los bloqueos de la raíz nerviosa con [lidocaína](#) o con anestésicos locales de acción prolongada a veces ayudan a establecer la fuente precisa del dolor radicular. En la experiencia de los autores, su empleo terapéutico principal se circunscribe a la radiculitis torácica por herpes, dolor de pared torácica después de toracotomía y radiculopatía diabética. Se utilizan inyecciones locales de forma

semejante para tratar la neuralgia occipital. La inyección de analgésicos en las facetas interarticulares y alrededor de las mismas y la extensión de dicho procedimiento, así como la ablación por radiofrecuencia de nervios finos distribuidos en la articulación, son igual de controvertidos que las inyecciones epidurales; en muchos estudios no se detecta un beneficio constante. A pesar de estos inconvenientes, los autores consideran que tales procedimientos son útiles si es posible detectar el origen del dolor en alguna alteración de las articulaciones comentadas, como se expone en el [capítulo 10](#).

La solución de [lidocaína](#) intravenosa ejerce un efecto beneficioso corto sobre muchos tipos de dolor, entre ellos las variedades neuropáticas, las cefaleas localizadas y la neuralgia del trigémino y otros dolores faciales; se conoce que puede servir para predecir la reacción a los fármacos de acción más prolongada como su análogo oral, mexiletina, aunque en la experiencia de los autores esta relación resulta errática. La mexiletina se administra con una dosis inicial de 150 mg/día que se aumenta poco a poco hasta un máximo de 300 mg c/8 h al día; se debe usar con gran cautela en personas con bloqueo cardiaco, y en muchos centros clínicos no se le utiliza debido a las anomalías que ocasiona en la conducción cardiaca y casos aislados de arritmia por taquicardia ventricular (polimorfa) en entorchado (*torsade de pointes*) durante su administración y después de ella.

Reducir la actividad simpática dentro de los nervios somáticos mediante inyección directa de los ganglios simpáticos en las regiones afectadas del cuerpo (ganglio estrellado para el dolor del brazo y ganglios lumbares para el de las piernas) ha tenido resultados mixtos en el dolor neuropático, incluidas la causalgia y la distrofia simpática refleja.

Una variante de esta técnica utiliza el suministro intravenoso regional de un fármaco de bloqueo simpático (bretilio, guanetidina, reserpina) en un brazo que se encuentra aislado de la circulación general mediante torniquete. Esto se conoce como “bloqueo de Bier”, en honor de quien desarrolló la anestesia regional para las intervenciones quirúrgicas de una sola extremidad. La aplicación de estas técnicas, así como la administración de [clonidina](#) por varias vías y la fentolamina, fármaco de bloqueo adrenérgico, se basan en el concepto del “dolor sostenido de manera simpática”, lo que significa dolor mediado por la interacción de fibras nerviosas simpáticas y del dolor o por los brotes de los axones adrenérgicos en los nervios lesionados de manera parcial. Dichas formas de tratamiento han sido estudiadas durante muchas décadas y han tenido resultados variables, pero las respuestas más constantes incluyen el bloqueo simpático regional y la dorsalgia resultado de la lesión parcial de un solo nervio (CRPS 1).

Se han probado otros tratamientos con éxito en algunos pacientes con distrofia simpática refleja y otros dolores neuropáticos, pero el médico no debe ser tan optimista acerca de las posibilidades de éxito a largo plazo. Uno de estos tratamientos incluye el uso de bisfosfonatos (pamidronato, alendronato), los cuales han resultado beneficiosos en trastornos óseos dolorosos, como la enfermedad de Paget y las lesiones óseas metastásicas. Se plantea la teoría de que este tipo de fármacos revierte la pérdida ósea consecutiva a la distrofia simpática refleja, pero no se ha dilucidado la forma como se vincula con la analgesia ([Schott, 1997](#)). Como se comenta más adelante, ha tenido aceptación la estimulación eléctrica de las columnas posteriores de la médula por medio de un dispositivo implantado. Otro tratamiento de último recurso es la administración epidural de fármacos en goteo, como la [ketamina](#); a veces produce un efecto duradero en el dolor causálgico.

Por lo común, las estrategias terapéuticas mencionadas se utilizan en sucesión ordenada; casi siempre se necesita alguna combinación de fármacos como antiepilépticos, narcóticos y [clonidina](#), además de alguna técnica anestésica. Sin embargo, la atención y el apoyo constante del neurólogo constituyen el cimiento de la atención al paciente. Se pueden obtener mayores datos en la revisión minuciosa de [Katz](#) sobre el tema.

## Cirugía ablativa en el control del dolor

Sólo cuando fracasan por completo las diversas medicaciones analgésicas (entre ellas los opiáceos) y otras prácticas, como la analgesia o la anestesia regionales, es necesario recurrir a los procedimientos neuroquirúrgicos. Además, se debe tener gran precaución para sugerir un procedimiento de último recurso para el dolor que no tiene una causa establecida, por ejemplo, el dolor de una extremidad que se ha identificado correctamente como causálgico a causa del componente quemante del dolor, pero sin que exista una lesión de nervio.

La técnica menos destructiva comprende la exploración quirúrgica en busca de un neuroma, si alguna lesión intervención quirúrgica anterior seccionó de modo parcial algún nervio periférico. En primer lugar, se practica la resonancia magnética de la región donde se identificaron muchas de las lesiones de ese tipo, pero no hay certidumbre de que se visualicen neuromas tan pequeños; esta ambigüedad es la que justifica la exploración. Otra técnica no destructiva es el implante de un estimulador eléctrico espinal, por lo común junto a las columnas posteriores. Este método, por el cual resurgió el interés, permite sólo el alivio incompleto del paciente y es difícil conservar el aparato en su sitio. No obstante, [Kemler et al., \(2004\)](#) detectaron una disminución sostenida de la intensidad del dolor y una mejoría en la calidad de vida de sujetos con distrofia simpática refleja resistente al tratamiento incluso dos años después de un estudio con asignación al azar. En otros su acción ha sido menos duradera. Es claro que el elemento que mejor asegura la obtención de buenos resultados es la selección cuidadosa de los pacientes, incluyendo un lapso temporal de prueba

con el estimulador externo.

En el apartado de “Tratamiento del dolor” se expuso que no se recomienda la sección de nervios y la rizotomía dorsal como métodos definitivos para aliviar el dolor regional. Sin embargo, en lo tocante a métodos de ablación, los riesgos son grandes y los resultados impredecibles. Por esa razón, los neurocirujanos ya no practican más las intervenciones quirúrgicas mostradas a continuación. Sin embargo, a veces se les realiza contra el dolor resistente al tratamiento producido por el cáncer.

La tractotomía espinotalámica, en que se secciona la mitad anterior de la médula espinal en un lado, hecha a nivel torácico superior, alivia eficazmente el dolor en la pierna contraria y la mitad inferior del tronco, pero muy pocas veces se le practica en la actualidad. Esto se puede efectuar como cirugía abierta o procedimiento transcutáneo en el que se crea una lesión de radiofrecuencia con un electrodo. La analgesia y la termoanestesia pueden durar un año o más, después de lo cual el grado de la analgesia tiende a disminuir y el dolor a reaparecer. Es también posible la cordotomía bilateral, pero implica mayor riesgo de pérdida del control esfinteriano y, a niveles más altos, de parálisis respiratoria. Se conserva indemne casi siempre la fuerza motora a causa de la posición del fascículo corticoespinal en la parte posterior del cordón lateral.

El dolor en brazo, hombro y cuello es más difícil de eliminar con medios quirúrgicos. Se ha practicado con buenos resultados la cordotomía transcutánea cervical alta, con logro de analgesia hasta el nivel de la barbilla. También se efectúa con resultados variables la mielotomía comisural mediante incisión longitudinal de la comisura anterior o posterior de la médula espinal sobre muchos segmentos. Las lesiones en la zona de entrada en la raíz dorsal (DREZ, *dorsal root entry zone*) pueden aliviar el dolor temporalmente en la distribución de una o dos raíces nerviosas. La tractotomía bulbar lateral es otra posibilidad, aunque debe llevarse casi hasta la línea media para que el dolor cervical remita.

En algunos centros clínicos se efectúa todavía la intervención quirúrgica estereotáxica sobre el tálamo para el dolor crónico unilateral; los resultados han sido muy instructivos. Se afirma que las lesiones en el núcleo ventroposterior reducen el dolor y la sensación térmica sobre el lado contralateral del cuerpo, a la vez que dejan al paciente con el sufrimiento o la experiencia afectiva del dolor; las lesiones de los núcleos centromedianos intralaminar o parafascicular resuelven el estado doloroso sin alterar la sensibilidad (Mark). Como estos procedimientos no ofrecen los beneficios esperados por el sujeto, es raro que se practiquen en la actualidad. De igual modo son impredecibles los resultados de las ablaciones corticales. Los pacientes con depresión intensa del humor acompañada de síndrome de dolor crónico se pueden someter a cingulotomía estereotáxica bilateral o su equivalente, la tractotomía subcaudada. Se afirma que son notorios los resultados con estas intervenciones, pero es difícil valorarlos. Se ha descartado virtualmente la leucotomía orbitofrontal por los cambios de personalidad producidos.

A pesar de que no existe una indicación establecida, se han hecho algunas investigaciones sobre la estimulación del área del cíngulo dorsal contra el dolor crónico, y otras formas de estimulación eléctrica y magnética de diversas estructuras encefálicas.

## Métodos no clínicos para el tratamiento del dolor

Se incluyen bajo esta sección ciertas técnicas como la biorretroalimentación, meditación, imaginación, acupuntura, ciertas formas de manipulaciones espinales y estimulación eléctrica transcutánea. Entre los tratamientos más desconcertantes en pacientes con el síndrome del dolor regional complejo o del miembro fantasma, está el tratamiento de espejo en el cual se solicita al paciente que haga movimientos con el brazo adolorido, en tanto que en un espejo se observa el brazo sano (Cacchio et al.).

Cada uno de estos métodos puede ser valioso en el contexto de un programa terapéutico integral para el dolor, casi siempre realizado en una clínica para el dolor como una forma de proporcionar alivio al dolor y sufrimiento, disminuir la ansiedad y desviar la atención del paciente de la parte del cuerpo dolorosa, aunque sólo sea de manera temporal. Los intentos por cuantificar los beneficios de estas técnicas, valorados casi siempre por la reducción de la dosis del fármaco, han tenido resultados mixtos o negativos. En cualquier caso, no es conveniente que los médicos menosprecien estos métodos, dado que las personas bien motivadas y al parecer con estabilidad psicológica informan mejoría subjetiva con algunos de ellos y, en el análisis final, esto es lo que importa en realidad. La psicoterapia tradicional en combinación con el uso de fármacos, y a veces de tratamiento electroconvulsivo, puede ser de gran beneficio en el tratamiento de síntomas depresivos adjuntos, como se revisó con anterioridad (véase “Dolor relacionado con enfermedades psiquiátricas”), pero por lo demás no debe esperarse que cambie la experiencia de dolor.

De forma similar, se ha explorado la utilidad del placebo en diversas ramas de la medicina, predominantemente contra el dolor. Kaptchuk y Miller han indicado en su revisión que el efecto placebo depende de las características del encuentro terapéutico, pero al parecer actúa por medio de mecanismos neurobiológicos corrientes que incluyen los opioides endógenos, como señalan Fields y Levine. Su revisión incluye ejemplos persuasivos de los efectos placebo en la migraña y otros cuadros neurológicos dolorosos.

Cualquiera que sea el tratamiento elegido, médico o quirúrgico, el objetivo debe ser permitir y favorecer el mayor uso y movilización de la extremidad o parte afectada, ya que si se logra esto se habrá aliviado el dolor y disminuido el sufrimiento.

## REFERENCIAS

Asbury AK, Fields HL: Pain due to peripheral nerve damage: an hypothesis. *Neurology* 34:1587, 1984. [PubMed: 6095135]

Benarroch E: Ion channels in nociceptors. *Neurology* 84:1153, 2015. [PubMed: 25713000]

Bhatia KP, Bhatt MH, Marsden CD: The causalgia-dystonia syndrome. *Brain* 116:843, 1993. [PubMed: 8353711]

Cacchio A, DeBlasis E, Neconzone S et al.: Mirror therapy for chronic complex regional pain syndromes type I and stroke. *N Engl J Med* 361:634, 2009. [PubMed: 19657134]

DeBroucker TH, Cesaro P, Willer JC, LeBars D: Diffuse noxious inhibitory controls in man: involvement of the spino-reticular tract. *Brain* 113:1223, 1990. [PubMed: 2397390]

Dyck PJ, Lambert EH, O'Brien PC: Pain in peripheral neuropathy related to rate and kind of fiber degeneration. *Neurology* 26:466, 1976. [PubMed: 177904]

Fertleman CR, Ferrie CD, Aicardi J et al.: Paroxysmal extreme pain disorder (previously familial rectal pain syndrome). *Neurology* 69:586, 2007. [PubMed: 17679678]

Fields HL: Depression and pain: a neurobiological model. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 4:83, 1991.

Fields HL (ed): *Pain Syndromes in Neurology*. Oxford, Butterworth, 1990.

Fields HL: *Pain*. New York, McGraw-Hill, 1987.

Fields HL, Levine JD: Placebo analgesia—a role for endorphins? *Trends Neurosci* 7:271, 1984.

Fischer TZ, Waxman SG: Familial pain syndromes from mutations of the NaV1.7 sodium channel. *Ann N Y Acad Sci* 1184:196, 2010. [PubMed: 20146699]

Fruhstorfer H, Lindblom U: Sensibility abnormalities in neuralgic patients studied by thermal and tactile pulse stimulation. In: von Euler C (ed): *Somatosensory Mechanisms. Wenner-Grenn International Symposium Series*. New York, Plenum Press, 1984, pp 353–361.

Gilron I, Bailey JM, Tu D: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 352:1324, 2005. [PubMed: 15800228]

Goldscheider A: *Ueber den Schmerz in Physiologischer und Klinischer Hinsicht*. Berlin, Hirschwald, 1884.

Head H, Rivers WHR, Sherren J: The afferent nervous system from a new aspect. *Brain* 28:99, 1905.

Hecaen H, Ajuriaguerra J: Asymbolie è la douleur, étude anatomoclinique. *Rev Neurol* 83:300, 1950. [PubMed: 14816907]

Indo Y, Tsurata M, Hayashida Y et al.: Mutations in the TRK/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain and anhidrosis. *Nat Genet* 13:458, 1996. [PubMed: 8696341]

Inman VT, Saunders JB: Referred pain from skeletal structures. *J Nerv Ment Dis* 99:660, 1944.

- Jacox A, Carr DB, Payne RM: New clinical-practice guidelines for the management of pain in patients with cancer. *N Engl J Med* 330:651, 1994. [\[PubMed: 7508094\]](#)
- Jensen TS: Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 6(Suppl A):61, 2002. [\[PubMed: 11888243\]](#)
- Kaptschuk TJ, Miller FG: Placebo effects in medicine. *N Engl J Med* 373:8, 2015. [\[PubMed: 26132938\]](#)
- Katz N: Role of invasive procedures in chronic pain management. *Semin Neurol* 14:225, 1994. [\[PubMed: 7701123\]](#)
- Kellgren JH: On the distribution of pain arising from deep somatic structures with charts of segmental pain areas. *Clin Sci* 4:35, 1939.
- Kemler MA, Barandse GAM, van Kleef M et al.: Spinal cord stimulation in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 343:618, 2000. [\[PubMed: 10965008\]](#)
- Kemler MA, Henrica CW, Barendse G et al.: The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years' follow-up of the randomized controlled trial. *Ann Neurol* 55:13, 2004. [\[PubMed: 14705107\]](#)
- Klein CJ, Lennon V, Aston PA et al.: Chronic pain as a manifestation of potassium channel-complex autoimmunity. *Neurology* 79:1136, 2012. [\[PubMed: 22895588\]](#)
- Lele PP, Weddell G: The relationship between neurohistology and corneal sensibility. *Brain* 79:119, 1956. [\[PubMed: 13342279\]](#)
- Levine JD, Gordon NC, Fields HL: The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 2:654, 1978. [\[PubMed: 80579\]](#)
- Mark VH: Stereotactic surgery for the relief of pain. In: WhiteJC, Sweet WH (eds): *Pain and the Neurosurgeon*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1969, pp 843–887.
- McQuay HJ, Tramer M, Nye BA et al.: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 68:217, 1996. [\[PubMed: 9121808\]](#)
- Melzack R, Casey KL: Localized temperature changes evoked in the brain by somatic stimulation. *Exp Neurol* 17:276, 1967. [\[PubMed: 6019261\]](#)
- Melzack R, Wall PD: Pain mechanism: a new theory. *Science* 150:971, 1965. [\[PubMed: 5320816\]](#)
- Nathan PW: The gate-control theory of pain: a critical review. *Brain* 99:123, 1976. [\[PubMed: 183859\]](#)
- Price DD: Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 288:1769, 2000. [\[PubMed: 10846154\]](#)
- Quan D, Wellish M, Gilden DH: Topical ketamine treatment of post-herpetic neuralgia. *Neurology* 60:1391, 2003. [\[PubMed: 12707455\]](#)
- Rexed B: A cytotectonic atlas of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol* 100:297, 1954. [\[PubMed: 13163236\]](#)
- Reynolds DV: Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 164:444, 1969. [\[PubMed: 4887743\]](#)
- Rothstein RD, Stecker M, Reivich M et al.: Use of positron emission tomography and evoked potentials in the detection of cortical afferents from the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 91:2372, 1996. [\[PubMed: 8931420\]](#)
- Scadding JW: Neuropathic pain. In: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds): *Diseases of the Nervous System: Clinical Neurobiology*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992, pp 858–872.
- Schmahmann JD, Leifer D: Parietal pseudothalamic pain syndrome: Clinical features and anatomic correlates. *Arch Neurol* 49:1032, 1992. [\[PubMed: 1417510\]](#)

Schott GD: Bisphosphonates for pain relief in reflex sympathetic dystrophy. *Lancet* 350:1117, 1997. [PubMed: 9343496]

Schott GD: From thalamic syndrome to central poststroke pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:560, 1996. [PubMed: 8971098]

Schott GD: Mechanisms of causalgia and related clinical conditions. *Brain* 109:717, 1986. [PubMed: 3730812]

Schott GD: Reflex sympathetic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:291, 2001. [PubMed: 11511699]

Schwartzman RJ, McLellan TL: Reflex sympathetic dystrophy: a review. *Arch Neurol* 44:555, 1987. [PubMed: 3495254]

Silverman DH, Munakata JA, Ennes H et al.: Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology* 112:64, 1997. [PubMed: 8978344]

Snyder SH: Opiate receptors in the brain. *N Engl J Med* 296:266, 1977. [PubMed: 12470]

Taub A, Campbell JN: Percutaneous local electrical analgesia: peripheral mechanisms. In: *Advances in Neurology*. Vol 4: *Pain*. New York, Raven Press, 1974, pp 727-732.

Trotter W, Davies HM: Experimental studies in the innervation of the skin. *J Physiol* 38:134, 1909. [PubMed: 16992967]

U.S. Department of Health and Human Services: *Management of Cancer Pain: Clinical Practice Guideline Number 9*. AHCPR Publications No. 94-0592 and 94-0593, Rockville, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, March 1994.

Von Euler US, Gaddum JH: An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J Physiol* 70:74, 1931.

Von Frey M: Untersuchungen Über die Sinnesfunctionen der menschlichen Haut: I. Druckempfindung und Schmerz. *Königl Sächs Ges Wiss Math Phys Kl* 23:175, 1896.

Wager, TD, Atlas LY, Lindquist MA et al.: An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N Engl J Med* 368:1388, 2013. [PubMed: 23574118]

Wall PD, Melzack R (eds): *Textbook of Pain*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1999.

Walshe FMR: The anatomy and physiology of cutaneous sensibility: a critical review. *Brain* 65:48, 1942.

Weddell G: The anatomy of cutaneous sensibility. *Br Med Bull* 3:167, 1945. [PubMed: 21003603]

Wells KB, Stewart A, Hays RD et al.: The functioning and well-being of depressed patients. *JAMA* 262:914, 1989. [PubMed: 2754791]

White D, Helme RD: Release of substance P from peripheral nerve terminals following electrical stimulation of sciatic nerve. *Brain Res* 336:27, 1985. [PubMed: 2408705]

Woolf CJ: Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 140:441, 2004. [PubMed: 15023710]

Woolf CJ, Mannion RJ: Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 353:1959, 1999. [PubMed: 10371588]



Adams y Victor. Principios de neurología, 11e &gt;

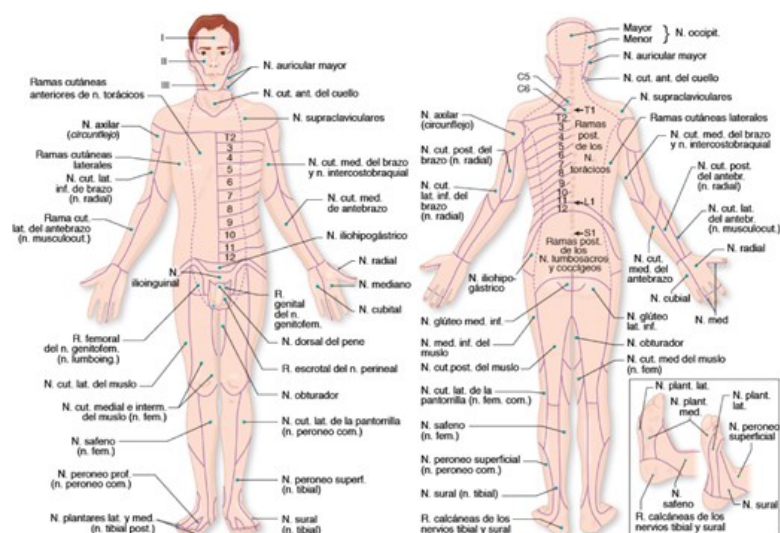
## CAPÍTULO 8: Trastornos de la sensibilidad somática no dolorosos

## INTRODUCCIÓN

En el capítulo anterior se revisa el dolor, sus vías y mecanismos. Existen otras experiencias somatosensitivas que utilizan órganos terminales, vías y mecanismos neurofisiológicos, todos especializados; incluyen los sentidos del tacto, vibración y posición articular, apreciación de la presión profunda y también experiencias sensitivas integradas que dependen de las funciones corticales, las cuales se estudiarán en este capítulo. La diferenciación entre los dos sistemas somatosensitivos amplios es lógica en la medida en que cada uno depende de vías propias en los nervios periféricos, la médula espinal y el encéfalo. Sin embargo, en la práctica clínica son estudiados en paralelo y aportan información complementaria respecto a la localización y la naturaleza de una lesión. El sistema nervioso periférico está organizado en segmentos, y por ello la representación superficial de todas las sensaciones, nociceptivas y no nociceptivas, sigue los contornos de los dermatomas y del mapa de nervios periféricos de la [fig. 8-1](#).

Figura 8-1.

Campos cutáneos de los nervios periféricos. (Tomada con autorización de Haymaker W, Woodhall B: *Peripheral Nerve Injuries*, 2a ed. Philadelphia, Saunders, 1953.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: *Adams y Victor. Principios de neurología*, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La esfera de las experiencias sensitivas táctiles posee la misma amplitud que las que provienen de la vista y el oído. Los receptores que traducen en la piel las fuerzas mecánicas son diversos y perfectamente adecuados para que el encéfalo diferencie entre experiencias sutiles que van desde la contextura del agua hasta la rugosidad de la arena entre los dedos. Además, las funciones sensitivas y motoras son interdependientes, como lo ilustraron de manera impresionante los primeros experimentos en animales de Claude Bernard y Charles Sherrington, en los que se suprimían prácticamente todos los movimientos eficaces de la extremidad al eliminar sólo su inervación sensitiva (corte de las raíces posteriores). La interrupción de otras vías sensitivas y la destrucción de la corteza parietal tiene también un efecto profundo sobre la motilidad. En mayor extensión, la actividad motora humana depende de un arribo constante de impulsos sensitivos (la mayoría de ellos imperceptible de manera consciente). Por lo tanto, la integración sensitiva y motora es necesaria para que funcione normalmente el sistema nervioso, pero las enfermedades pueden afectar una u otras funciones independientemente. Puede haber pérdida o trastorno de la función sensitiva, que llega a representar la manifestación principal de la enfermedad neurológica.

## CONSIDERACIONES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS

Toda la sensación depende de impulsos producidos mediante estimulación adecuada de los receptores y transmitidos hacia el sistema nervioso central por fibras aferentes o sensitivas. Los receptores sensitivos son de dos tipos generales: los situados en la piel, que median la sensación superficial (*exteroceptores*), y los de los órganos somáticos más profundos (*propioceptores*). Los receptores cutáneos son particularmente numerosos y transducen cuatro tipos de experiencia sensitiva: calor, frío, tacto y dolor. Los propioceptores informan al organismo acerca de la posición del cuerpo o las partes de éste, fuerza, dirección y límites de movilidad de las articulaciones (sentido cinestésico), además de la sensación de presión dolorosa e indolora. Se ha descrito una gran variedad de receptores sensitivos a partir del punto de vista histológico, desde terminaciones axónicas libres simples hasta estructuras muy ramificadas y encapsuladas, estas últimas designadas con los nombres de los anatomistas que las describieron por primera vez (véase abajo). A éstas se les llama “dendritas” porque la dirección del flujo de la actividad fisiológica e información sensitiva desde estas estructuras en la periferia se dirige al cuerpo celular.

### Mecanismos de la sensibilidad cutánea

Como se indica en el capítulo previo, se había pensado que cada una de las modalidades primarias de sensibilidad cutánea depende de un órgano terminal con morfología distintiva, cada uno con sus fibras nerviosas periféricas separadas. Se les divide de forma general en mecanorreceptores cutáneos y subcutáneos, los que son de músculos, de articulaciones, los receptores térmicos y los del dolor (nociceptores). Según el esquema planteado por Frey que en gran medida es exacto, aunque se le ha modificado, existe alguna especificidad para cada receptor y tipo de fibra nerviosa, de modo que cada órgano terminal reacciona preferentemente a una modalidad precisa de estímulo sensitivo.

Existen varios *mecanorreceptores cutáneos*: los corpúsculos de Meissner (nombrados en honor de Georg Meissner), el tacto; los discos de Merkel (nombrados en honor de Friedrich Sigmund Merkel), la presión; los penachos de Ruffini (en honor de Ángelo Ruffini), estiramiento cutáneo; y los corpúsculos de Pacini (en honor de Filippo Pacini), la vibración, así como otros más especializados. De forma semejante, algunos receptores se ocupan de la *fuerza* y la *longitud de músculos* y del *ángulo articular*: el huso muscular interno (intrahusal), la distensión y la rapidez de contracción; el órgano tendinoso de Golgi, la longitud muscular; los receptores de la cápsula articular, el ángulo articular; las terminaciones no sensibles de estiramiento, pero que lo son a la fuerza. También, como se menciona en el capítulo anterior, existen terminaciones nerviosas especializadas para la *temperatura* (fría y tibia), que abarcan sus extremos (muy fría y muy caliente) como los bulbos terminales de Krause (nombrados por Wilhelm Krause, conocidos también como bulboides) para el frío intenso; y para el dolor, terminaciones nerviosas que no están vinculadas a un transductor (“terminaciones libres”). Estas últimas también se conocen como “desnudas” porque están rodeadas por células de Schwann, pero no están mielinizadas (cuadro 8-1 y fig. 8-2).

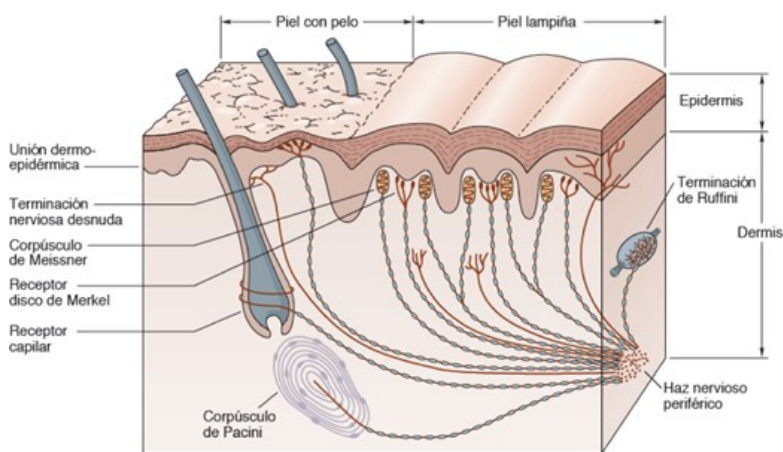
Cuadro 8-1

RECEPTORES SENSITIVOS RESPONSABLES DE LA DETECCIÓN DEL TACTO (VÉASE TAMBIÉN CUADRO 7-1)

TIPO DE RECEPTOR	FUNCIÓN PRINCIPAL	CASI TODOS LOS ESTÍMULOS SENSITIVOS	SITIO	CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS
Merkel	Presión, forma y aspereza sostenidas	Bordes, puntos	Extremo de las glándulas sudoríparas de la epidermis	Campo receptor pequeño y de adaptación lenta
Pacini	Deformación de la piel	Detecta objetos incluso de 200 micras, vibraciones de alta frecuencia (es óptima a 250 Hz)	Dermis profunda	Campo receptor grande y adaptación rápida
Meissner	Tacto leve, vibración de baja frecuencia	Estímulo superficial en movimiento	Papilas dérmicas cerca de la superficie	Campo receptor pequeño, adaptación rápida
Terminaciones de Ruffini	Deformación lateral	Distensión cutánea	Zona mesodérmica y toda la piel	Respuesta sostenida y adaptación lenta

Figura 8-2.

Localización y morfología de los mecanorreceptores en la piel con y sin pelo (lampiña) de la mano de un ser humano. Los receptores se localizan en la piel superficial, en la unión de la dermis y la epidermis, y en un plano más profundo en la dermis y el tejido subcutáneo. Los receptores de la piel lampiña son los corpúsculos de Meissner, situados en las papilas dérmicas; discos de Merkel, situados entre las papilas dérmicas, y las terminaciones nerviosas desnudas. Los receptores de la piel cabelluda son receptores capilares, receptores de Merkel (con una organización un poco distinta respecto de sus contrapartes de la piel lampiña) y las terminaciones nerviosas desnudas. Los receptores subcutáneos, debajo de la piel lampiña o con pelo, incluyen los corpúsculos de Pacini y las terminaciones de Ruffini. Las fibras nerviosas que terminan en las capas superficiales de la piel se ramifican en sus extremos, inervan varios órganos receptores cercanos; las fibras nerviosas de la capa subcutánea inervan un solo órgano receptor. La estructura del órgano receptor determina su función fisiológica. (Reproducida con autorización a partir de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor: Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La teoría de la especificidad, expresada en el apartado anterior, ha sido modificada en relación con algunas modalidades somatosensitivas. Por ejemplo, estímulos táctiles en movimientos o estacionarios activan los discos de Merkel, los corpúsculos de Meissner y terminaciones nerviosas libres.

El concepto de especificidad es válido más bien en relación con los mecanismos periféricos de dolor en la medida en que algunas fibras aferentes primarias como son C y A-δ y sus terminaciones nerviosas libres responden de forma máxima a los estímulos nocivos. Incluso estos receptores que ramifican libremente sus terminaciones y sus denominadas fibras de dolor conducen una gran cantidad de información inocua, es decir, su especificidad como fibras del dolor no debe considerarse absoluta ([cap. 7](#)). [Lele y Weddell](#) descubrieron que con la estimulación adecuada de la córnea podían reconocerse las cuatro modalidades primarias de la sensibilidad somática (tacto, calor, frío, dolor), aunque la córnea contiene sólo terminaciones nerviosas libres finas. En el oído externo, que también es sensible a estas cuatro modalidades, sólo se hallan dos tipos de receptores, los de terminaciones libres y los perifoliculares. La falta de receptores organizados en la córnea y el oído, manifiesta que estos tipos de receptores no son esenciales para el reconocimiento del frío y el calor, como habían postulado von Frey y otros anatomistas.

Son en particular instructivas a este respecto las observaciones de [Kibler y Nathan](#), quienes estudiaron las reacciones de los puntos de calor y frío a los diferentes estímulos. Los puntos de calor y frío son pequeñas zonas de la piel que reaccionan de manera más sostenida a los estímulos térmicos con una sensación de calor o frío. Observaron que la aplicación de un estímulo frío a un sitio caliente originaba una sensación de frío y que un estímulo nocivo aplicado a un punto caliente o frío causaba sólo una sensación dolorosa; advirtieron también que la estimulación mecánica de estos puntos suscitaba una sensación de tacto o presión. Tales observaciones indican que los receptores cutáneos, algunos no distinguibles con facilidad de otros a partir de bases morfológicas, están probablemente dotados de cierto grado de especificidad en el sentido de que cada uno reacciona de manera preferencial (esto es, posee un umbral más bajo) a una forma particular de estimulación.

En estudios fisiológicos se demostró que la calidad de la sensación depende del tipo de *fibra nerviosa* activada y no del tipo de receptor. La microestimulación de fibras sensitivas únicas en un nervio periférico del ser humano despierto desencadena diferentes sensaciones, lo que depende de las que se estimulan. Por otra parte, la frecuencia de estimulación es el elemento que rige la intensidad de la sensación y también el número de unidades sensitivas estimuladas. Dicho en términos diferentes, la frecuencia de los impulsos aferentes (*suma temporal*) se codifica en el encéfalo en términos de magnitud o intensidad de la sensación. Además, conforme aumenta la intensidad de la estimulación, se activan más unidades sensitivas (*suma espacial*).

La *localización* de un estímulo se consideraba antes dependiente de la activación simultánea de unidades sensitivas sobrepuestas. [Tower](#) definió una unidad sensitiva periférica como una célula del ganglio de la raíz dorsal, sus procesos central y distal, y todas las terminaciones sensitivas en el territorio inervado por estos procesos distales (el campo perceptivo de la célula sensitiva). En la pulpa digital, que es tan sensible y en la cual el error de localización es menor de 1.0 mm, hay 240 mecanorreceptores de umbral bajo sobrepuestos por centímetro cuadrado. Se ha demostrado mediante técnicas fisiológicas muy refinadas que la activación de tan sólo una unidad sensitiva basta para localizar el punto estimulado y que el mapa del cuerpo que se encuentra en el lóbulo parietal es capaz, por su organización columnar nodular, de codificar la información mencionada. Cada punto de la piel estimulado puede abarcar más de un tipo de receptor. Un estímulo, con el objeto de conseguir acceso a su receptor, debe pasar por la piel y poseer energía suficiente para transducirse, es decir, despolarizar la terminación nerviosa.

Otra característica de las terminaciones sensitivas es su *adaptación* variable a fuerzas táctiles continuas. El impulso nervioso generado es de tipo graduado, no un fenómeno del todo o nada, como el potencial de acción de los nervios. Este potencial generador periférico mal dilucidado es el encargado de la frecuencia del impulso en el nervio y del grado en el que se sostiene o se disipa (esto es, se adapta al estímulo o se fatiga). Los anatomistas han diferenciado los receptores sensitivos según su morfología, y los fisiólogos con base en el tipo de fibra nerviosa vinculados con ellos, que se expondrán adelante, pero ha surgido una tendencia a diferenciar los receptores en los tipos de umbral bajo o alto y clasificarlos según la rapidez de la adaptación. Los de umbral bajo responden a fuerzas débiles e inocuas y los de umbral alto son principalmente nociceptivos. Los primeros presentan perfiles de adaptación diferentes con base en el hecho de que haya descargas sostenidas durante la deformación (adaptación lenta, predominantemente los discos de Merkel y las terminaciones de Ruffini); corresponden al máximo a los objetos que se desplazan por la piel (adaptación y estimulación rápida en el comienzo y terminación de los estímulos, predominantemente corpúsculos de Meissner y de Pacini). Los receptores de umbral alto se dividen en neuropéptidos y otros marcadores de expresión (consúltese el trabajo de [Abraira y Ginty](#) para mayores detalles de estos puntos).

## Vías sensitivas

### Nervios sensitivos

Como se pudo advertir, cada órgano terminal sensitivo se define plenamente con base en su morfología, en su sensibilidad a un estímulo particular, sus características fisiológicas de umbral y adaptación, y como aspecto singular, el tipo de fibra nerviosa con la que conecta. Las fibras que median la

sensación superficial se localizan en nervios cutáneos sensitivos o nervios mixtos sensitivomotores. En los cutáneos, las fibras desmielinizadas de dolor y autónomas o vegetativas exceden a las mielinizadas en una proporción de 3 o 4:1. Las fibras mielinizadas son de dos tipos: las finas con poca mielina, de tipo A- $\delta$  para el dolor y el frío, como se expuso en el [capítulo 7](#) (véase el [cuadro 7-1](#)), y las más gruesas, de conducción más rápida, A- $\alpha$ , para el tacto y la presión. Las fibras de tipo autónomo desmielinizadas son eferentes (posganglionares) e inervan los músculos piloerectores, glándulas sudoríparas y vasos sanguíneos. Las diferentes velocidades de conducción de estas fibras se revisan en el [capítulo 2](#).

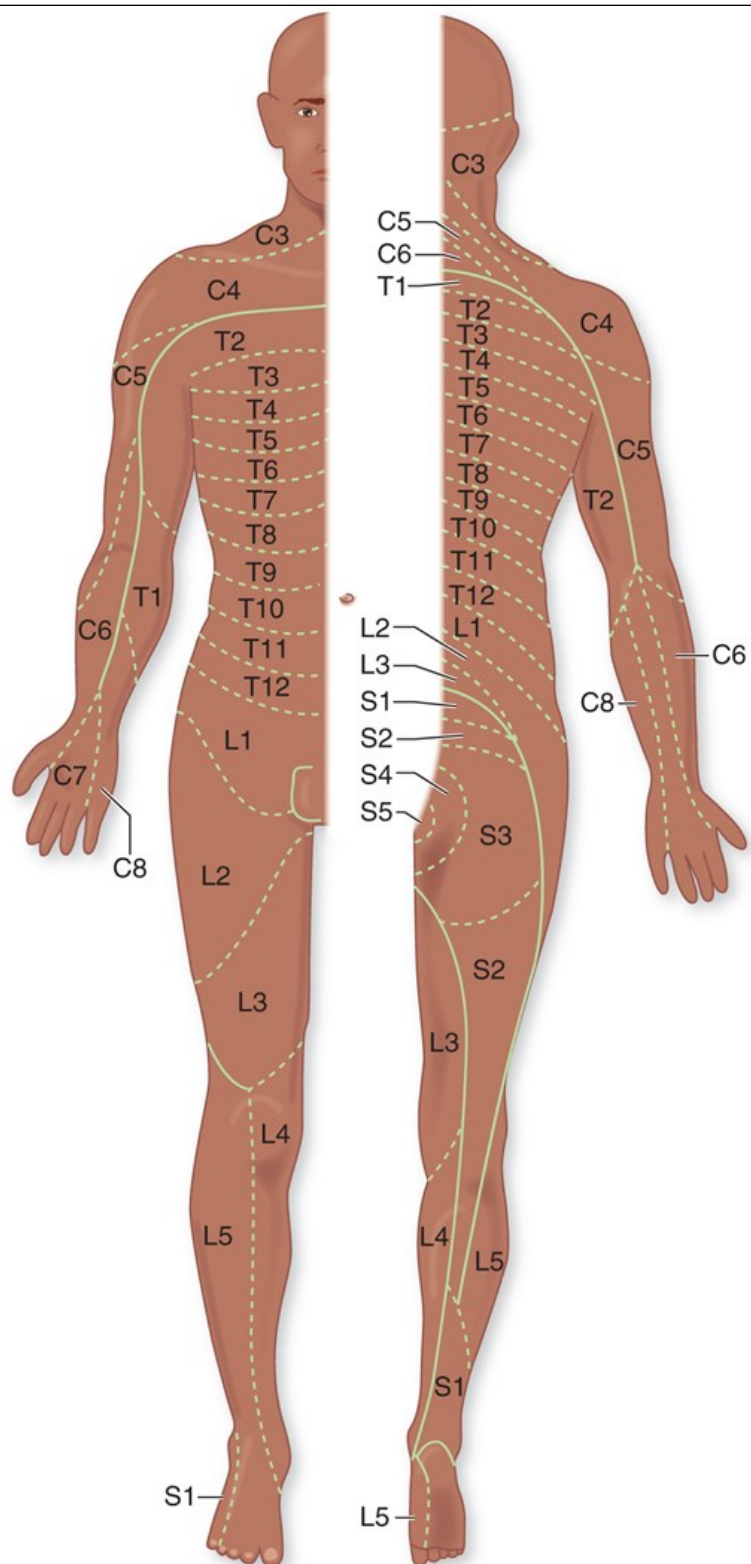
Cada fibra aferente cutánea conecta con algunos receptores del mismo tipo (tacto, dolor o temperatura) distribuidos de modo irregular en la piel y que explican los denominados “puntos sensitivos” mencionados en otro apartado y en el capítulo anterior. Las fibras propioceptivas se encargan de la sensación de presión y, con terminaciones en estructuras articulares, de la sensación de posición y movimiento; permiten al cuerpo distinguir entre forma, tamaño, textura y peso de los objetos. Se cree que las sensaciones de pinchazos, prurito y humedad se originan en combinaciones de varios tipos de receptores. Por ejemplo, el *prurito* es una sensación distintiva que puede separarse con bases clínicas y neurofisiológicas del tacto y del dolor. La sensación de prurito se transmite por fibras C específicas, no por mecanismos del tacto; ya que no puede estimularse el prurito en regiones de analgesia, pero las áreas de anestesia conservan esta sensación. [Greaves y Wall](#) revisaron la fisiopatología del prurito; [Yosipovitch et al.](#), se ocuparon de él con mayor detalle.

### Raíces raquídeas

Los nervios sensitivos están incorporados en plexos (lumbosacro y braquial) divididos a su vez en raíces dorsales. Todas las neuronas sensitivas tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de las raíces dorsales. Las extensiones periféricas de estas células constituyen los nervios sensitivos; las proyecciones centrales de estas mismas células forman las raíces posteriores (dorsales) y entran a la médula espinal. Cada raíz dorsal contiene todas las fibras provenientes de piel, tejido conjuntivo, músculos, ligamentos, tendones, articulaciones, huesos y vísceras que se encuentran dentro de la distribución de un solo segmento corporal (somita). Esta inervación segmentaria se ha demostrado con amplitud en el ser humano y los animales mediante observación de los efectos de las lesiones que afectan a uno o dos nervios espinales, como en el caso de: 1) herpes zóster, causa de vesículas visibles en el área cutánea correspondiente, 2) los efectos de un prolapso de disco intervertebral, que causa hipoalgesia en una sola zona radicular y 3) sección quirúrgica de varias raíces a cada lado de una raíz intacta. En las [figuras 8-1, 8-3 y 8-4](#) se encuentran mapas de los dermatomas derivados de estos diversos tipos de datos. Debe observarse que hay sobreposición notable entre un segmento dermatómico y el otro, en mayor grado aún respecto del tacto que en relación con el dolor. En cambio, existe menor superposición entre nervios periféricos adyacentes y casi ninguna entre las divisiones del nervio trigémino. Además, los mapas difieren un poco según los métodos que se usen para construirlos. Al contrario de lo que sucede con la mayoría de los diagramas de dermatomas, los de [Keegan y Garrett](#) (basados en la inyección de anestésico local en ganglios de la raíz dorsal individuales) muestran que las bandas de hipoalgesia son longitudinalmente continuas desde la periferia hasta la columna vertebral ([fig. 8-4](#)). Aunque la distribución de las fibras de dolor de las estructuras profundas no se corresponde de manera exacta con la de las fibras de dolor de la piel, también sigue un patrón segmentario. En el [capítulo 7](#) se comentó que las áreas de proyección del dolor referido de las vísceras y estructuras musculoesqueléticas tienen una correspondencia aproximada con los dermatomas superficiales, pero que tienen patrones distintivos llamados esclerotomas ([fig. 7-5](#)).

Figura 8-3.

Distribución de las raíces espinales sensitivas sobre la superficie del cuerpo (dermatomas). (Reproducida con autorización de Sinclair D, *Mechanisms of Cutaneous Sensation*. Oxford, UK: Oxford University Press, 1981).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

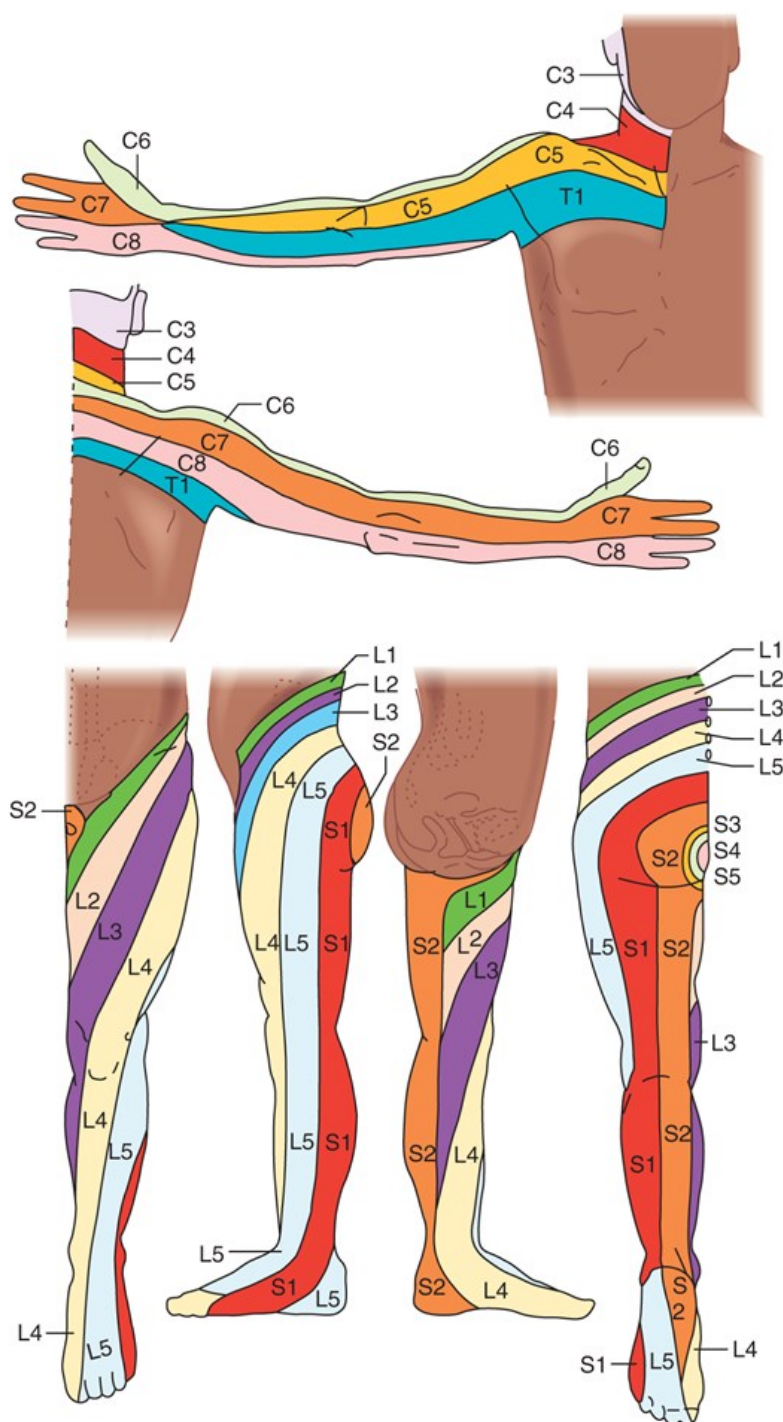
Figura 8-4.

Dermatomas de las extremidades superior e inferior trazadas sobre el tipo de pérdida de la sensación después de lesiones de raíces nerviosas

Downloaded 2020-10-12 2:8 P Your IP is 190.106.205.238



aisladas. (Reproducida con autorización de Keegan y Garrett.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor: Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

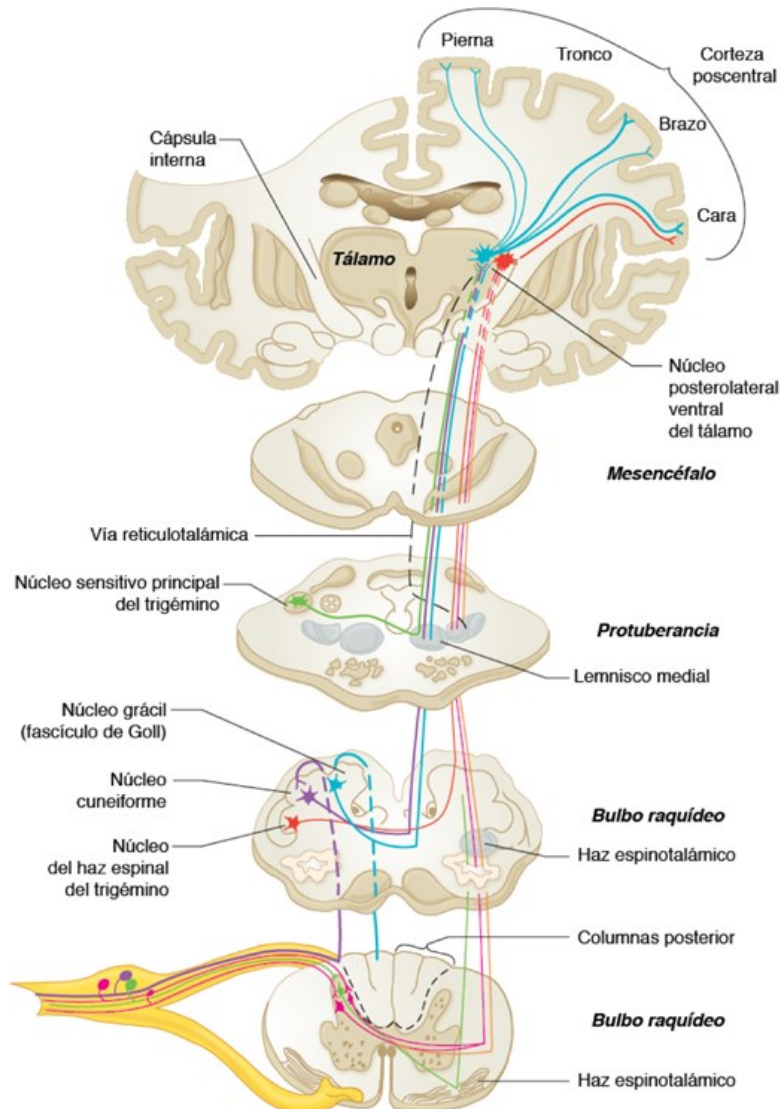
### Zona de entrada a la raíz posterior, astas dorsales y columnas posteriores

En las raíces dorsales, las fibras sensitivas se disponen primero según su función. Las fibras grandes y mielinizadas entran a la médula precisamente en dirección medial al asta dorsal y se dividen en sus ramas ascendentes y descendentes. Las fibras descendentes y algunas de las ascendentes entran a la sustancia gris en el asta dorsal, a pocos segmentos de su entrada y forman sinapsis con las células nerviosas de las astas posteriores, así como con las células grandes del asta ventral, que permiten los reflejos segmentarios. Algunas de las fibras ascendentes trascurren sin interrupciones en las

columnas dorsales del mismo lado de la médula espinal para terminar en los núcleos grácil y cuneiforme en la médula espinal cervical superior y el bulbo raquídeo (fig. 8-5). Los axones centrales de las neuronas sensitivas primarias se unen en las columnas posteriores con otras neuronas secundarias cuyos cuerpos celulares se encuentran en las astas posteriores de la médula espinal. Las fibras de las columnas posteriores asumen una posición medial conforme se agregan de manera lateral nuevas fibras de cada raíz progresivamente más altas, lo que crea las láminas somatotópicas (fig. 7-3).

Figura 8-5.

Principales vías somatosensitivas en que se destaca el sistema columna posterior-de lemnisco (*líneas más gruesas*). Consúltase la figura 7-2 para comparación con el sistema espinotalámico.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

De las fibras largas ascendentes de la columna posterior, activadas por estímulos mecánicos sobre piel y tejidos subcutáneos y por el movimiento de las articulaciones, sólo cerca de 25% (desde la región lumbar) llega a los núcleos gráciles en la médula cervical superior. Las restantes emiten colaterales hacia las astas dorsales de la médula espinal o terminan en ellas, por lo menos en el gato (Davidoff). Se calcula que 20% de las fibras ascendentes se origina en células de las capas de Rexed IV y V de las astas posteriores (fig. 7-1) y que transmiten impulsos desde mecanorreceptores de umbral bajo que son sensibles al movimiento del pelo, a la presión sobre la piel o a los estímulos nocivos. Existen también fibras descendentes en las columnas posteriores, entre ellas fibras provenientes de las células de los núcleos de la columna dorsal.

Las columnas posteriores contienen una parte de las fibras para el sentido del tacto, así como las fibras que median los sentidos de presión, vibración, dirección de los movimientos y posición de las articulaciones, que son necesarios para la integración de la experiencia sensitiva de la estereoesia (reconocimiento de texturas superficiales, forma, números y figuras escritos sobre la piel y discriminación de dos puntos). Las células nerviosas de los núcleos grácil y cuneiforme y de los núcleos cuneiformes accesorios originan una vía aferente secundaria que cruza la línea media en el bulbo raquídeo y asciende como lemnisco medial hasta el tálamo posterior (fig. 8-5). Sin embargo, las vías de las fibras de las columnas posteriores no son las únicas mediadoras de la propiocepción en la médula espinal (véase “[Síndrome de la columna posterior \[dorsal\]](#)” más adelante).

Además de estas vías bien definidas de la columna posterior, existen células en la porción “reticular” de los núcleos de la columna dorsal que reciben fibras secundarias ascendentes provenientes de las astas dorsales de la médula espinal y las columnas posterolaterales. Estas fibras de la columna dorsal se proyectan hacia ciertos núcleos del tronco del encéfalo, el cerebelo y los núcleos talámicos. Muchas otras células de los núcleos del asta dorsal son interneuronas, con efectos excitadores e inhibidores en los reflejos locales o en las neuronas ascendentes primarias. También están bajo la influencia de la corteza sensitivomotora. No se han podido dilucidar las funciones de muchas de las proyecciones extratálámicas de las células de la columna dorsal (Davidoff).

A la médula espinal entran fibras levemente mielinizadas o desmielinizadas, que participan sobre todo en la sensibilidad al dolor, sobre la superficie lateral del asta dorsal y hacen sinapsis con células de tal asta, sobre todo a un segmento o dos desde su punto de entrada en la médula. A su vez, las células del asta dorsal emiten fibras sensitivas secundarias, algunas de las cuales pueden ascender de manera ipsolateral, pero casi todas se decusan y ascienden en los fascículos espinotalámicos (véanse figs. 7-1 y 7-2). Las observaciones basadas en la interrupción quirúrgica del cordón anterolateral indican que las fibras mediadoras del tacto y la presión profunda ocupan la porción ventromedial (fascículo espinotalámico lateral). Además, como se señaló en el [capítulo 7](#), existe un fascículo ascendente de axones sensitivos secundarios que se encuentra en el sistema corticoespinal descendente o en localización medial respecto a éste.

Después que las columnas posteriores terminan en los núcleos grácil y cuneiforme de la zona rostral de la médula cervical y el bulbo, establecen sinapsis con fibras que cruzan la línea media y ascienden para formar los lemniscos mediales en el tronco del encéfalo. El sistema de lemniscos está en posición paramediana, cambia poco su orientación a medida que asciende por el tronco del encéfalo, para terminar por unirse al sistema espinotalámico en la porción rostral del mesencéfalo, hasta terminar en los núcleos talámicos posteriores (véanse fig. 8-5 y 7-2).

### Conexiones del trigémino

El pericarion de neuronas sensitivas ocupadas del tacto, la presión y el dolor, de forma similar a los nervios periféricos, se localizan en el ganglio de Gasser. Las vías que median la sensación cutánea de cara y cabeza (en especial tacto, dolor y temperatura) se transmiten hacia el tronco del encéfalo por el nervio trigémino. Una vez que llegan a la protuberancia, las fibras ocupadas del tacto establecen sinapsis con el núcleo sensitivo trigeminiano principal y las neuronas secundarias cruzan la línea media y se unen al lemnisco medial en su tránsito al tálamo. Un sistema especializado de propiocepción de los movimientos mandibulares (maseteros) nace en los husos musculares, pero su pericarion está en el núcleo mesencefálico del quinto par craneal.

Como se expuso en el capítulo anterior, las fibras del nervio trigémino que transportan estímulos de dolor y temperatura siguen un trayecto hacia abajo y cursan por el bulbo en su parte ipsolateral en la forma del haz trigeminiano espinal descendente, y establecen sinapsis con las del núcleo trigeminiano espinal de orientación vertical junto a dicho haz. Los axones de las neuronas de este núcleo cruzan la línea media y ascienden como el haz trigémino quintotalámico (también llamado de manera imprecisa como lemnisco del trigémino) junto a la parte medial del tracto espinotalámico (fig. 7-2 y 8-5), del cual es el equivalente. Las fibras del dolor y la temperatura, pero no las del tacto, muestran una organización somatotópica en el núcleo del trigémino, de modo que el segmento central de la cara está representado en un plano más rostral y la porción periférica, más caudal, y ello origina la disposición de “piel de cebolla” en las pérdidas sensitivas (véase el [cap. 44](#)).

### Conexiones talamocorticales

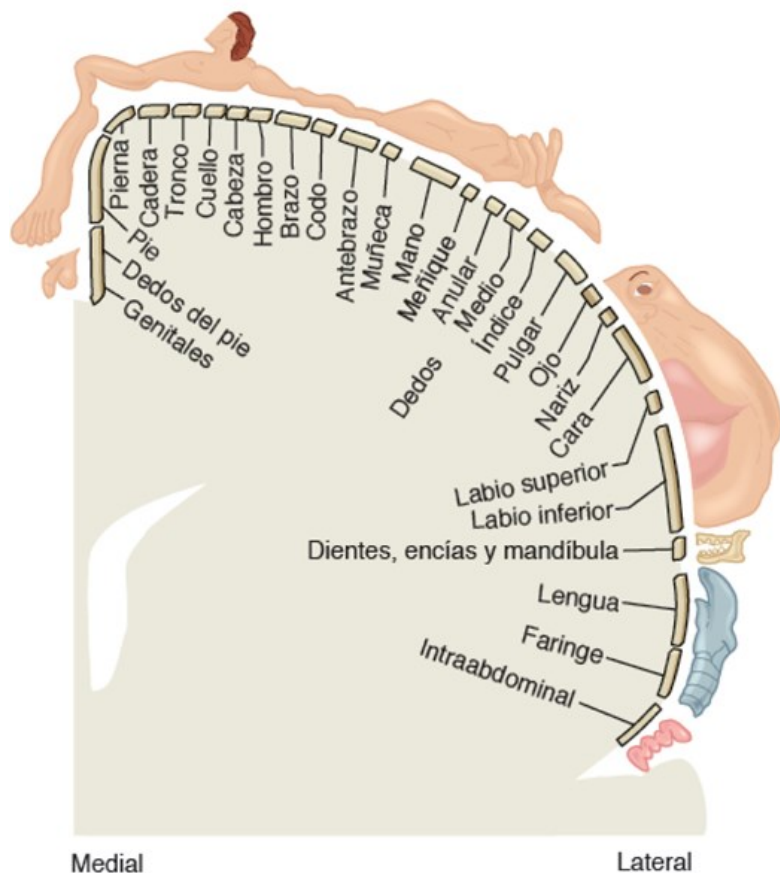
El núcleo talámico posterior ventral recibe fibras de los haces del lemnisco medio, espinotalámico y trigémino (fibras de los núcleos sensitivo principal y trigémino espinal), y se proyecta sobre todo a dos áreas corticales somatosensitivas. La primera área (S1) corresponde a la corteza poscentral o áreas de Brodmann 3, 1 y 2 (véase fig. 3-3). Las aferentes S1 provienen principalmente del núcleo ventral posterolateral (VPL [*ventral posterolateral nucleus*], el final de las fibras del lemnisco medio y espinotalámicas) y del núcleo ventral posteromedial (VPM, el final de las fibras del trigémino), y se distribuyen de manera somatotópica, con la pierna representada en la parte más alta y la cara en la inferior (la cara y la mano están yuxtapuestas). La

fig. 8-6 (“homúnculo sensitivo”) señala la representación cortical de la información sensitiva en la circunvolución poscentral. Al igual que ocurre con la representación motora (fig. 3-4), una zona demasiado grande está dedicada a la localización de dedos de manos, labios y cara.

Figura 8-6.

“Homúnculo sensitivo” o representación cortical de la sensación en la circunvolución poscentral; compárese con la distribución de las áreas corporales en la corteza motora como se muestra en la figura 3-4. (Reproducida con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM: *Principle of Neural Science*, 4a ed. New York, McGraw-Hill, 2000.)

### Homúnculo sensorial



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor: Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La estimulación eléctrica de esta área produce sensaciones de hormigueo, adormecimiento y calor en regiones específicas del lado opuesto del cuerpo. La información transmitida hasta S1 es táctil y propioceptiva y se deriva en particular del sistema de la columna dorsal y el lemnisco medio y se relaciona en especial con la discriminación sensitiva. La segunda área somatosensitiva (S2) se encuentra situada en el banco superior de la cisura de Silvio, junto a la ínsula. La localización de la función es menos definida en S2 que en S1, pero S2 se encuentra también organizada de manera somatotópica, con la cara en ubicación rostral y la pierna en ubicación caudal. Las sensaciones suscitadas por la estimulación eléctrica de S2 son muy parecidas a las de S1, pero, en cambio con esta última, se pueden sentir en ambos lados.

Indudablemente, la percepción de los estímulos sensitivos involucra una porción más grande de la corteza cerebral que las dos áreas definidas antes descritas. Algunas fibras sensitivas se proyectan probablemente hacia la circunvolución precentral y otras hacia el lóbulo parietal. Además, S1 y S2 no tienen función puramente sensitiva; se pueden lograr efectos motores mediante estimulación eléctrica de estas áreas. Se ha demostrado que las neuronas sensitivas de los núcleos VPL, cuneiforme y grácil, así como de las astas dorsales de la médula espinal, reciben proyecciones corticales descendentes, al igual que otras ascendentes. Esta distribución recíproca influye tal vez en el movimiento, transmisión e interpretación del dolor, como se describió en el cap. 7.

Ante el hecho de que están situadas a la manera de estaciones de paso en un sistema serial, en caso de daño del tálamo y las proyecciones subcorticales, no llegan al plano consciente las sensaciones como las del dolor, el tacto, la presión y los extremos de temperatura. El daño de la corteza sensitiva permite una moderada apreciación de la experiencia sensitiva contralateral, pero degrada su localización precisa, así como la capacidad en la persona para hacer otras discriminaciones sensitivas finas. Dicha aplicación clínica de tal cuadro se expone en detalle al tratar los síndromes sensitivos, más adelante.

A partir de este breve recuento de los diversos conductos de la información sensitiva, es inevitable concluir que en cada nivel existe la posibilidad de controlar la retroalimentación desde los niveles superiores. La mayoría de los estímulos externos y algunos de los internos son muy complejos e inducen actividad en más de un sistema sensitivo. En cada sistema se presenta suficiente redundancia para permitir que los elementos menos usados compensen los déficits provocados por la enfermedad.

### Terminología de los signos y síntomas sensitivos

Hay algunos términos adicionales que requieren definición, ya que se encuentran en discusiones sobre la sensibilidad ([cuadro 7-2](#)). Algunos de ellos, relacionados con la sensación dolorosa, se mencionaron en el [cap. 7](#). Según la información experimental, las fibras de tacto, presión, temperatura y dolor con daño parcial, se vuelven hiperexcitables y generan impulsos ectópicos a lo largo de su trayecto, ya sea de manera espontánea o como respuesta a una serie de impulsos inducidos por estímulos ([Ochoa y Torebjork](#)). Estas sensaciones anormales se denominan *parestesias*, o *disestesias* si son graves o molestas, como se indica en el [cuadro 8-2](#). Otro síntoma sensitivo positivo es la *alodinia*, término que se refiere al fenómeno en el que un estímulo indoloro, como el tacto, induce dolor.

Cuadro 8-2

#### ORIGEN DE SENSACIONES ABERRANTES

SÍNTOMAS	ESTRUCTURAS AFECTADAS
Parestesias, hormigueo, zumbido	Fibras gruesas (en nervios o columnas posteriores)
Ardor, calor, frío	Fibras finas
Dolor punzante	Combinación de fibras finas y gruesas
Seudocalambre	Un tipo de parestesia quizá relacionado con disfunción de fibras gruesas
Constricción por banda	Sistema lemniscal de la médula
Dolor lancinante	Neuropatía de fibras finas y radiculopatía
Hiperalgnesia	Daño parcial de nervios periféricos

La *anestesia* se refiere a la pérdida completa y la *hipoestesia* a la pérdida parcial de todas las formas de sensibilidad. La pérdida o alteración de sensaciones cutáneas específicas puede indicarse con el prefijo o sufijo adecuados; por ejemplo, *termoanestesia* o *termohipoestesia* (pérdida y reducción de la sensación de la temperatura), *analgesia* (pérdida de la sensación dolorosa), *hipoalgnesia* (disminución en la sensibilidad al dolor), *anestesia táctil* y *palanestesia* o *apalestesia* (pérdida de la sensación vibratoria). El término *hiperestesia*, como se explicó en el [capítulo 7](#), se refiere a un incremento de la sensibilidad a diversos estímulos y por lo general se usó en relación con la sensibilidad cutánea. Representa un incremento de la actividad del aparato sensitivo. En determinadas situaciones (p. ej., quemadura solar), parece ocurrir un aumento de la sensibilidad de los receptores cutáneos, pero casi siempre la presencia de hiperestesia altera un defecto sensitivo subyacente. La exploración cuidadosa demuestra una elevación del umbral a estímulos táctiles, dolorosos o térmicos, pero una vez que el estímulo se percibe, puede tener una calidad muy dolorosa o desagradable (*hiperpatía*). Algunos médicos usan este último término para aludir a una respuesta exagerada a un estímulo doloroso (hiperalgesia que es sutilmente distinta de hiperpatía, la cual denota la reacción anormalmente dolorosa a un estímulo algésico; [cuadro 8-2](#)).



En la *aloestesia* o *alestesia*, el sujeto experimenta un estímulo táctil o doloroso aplicado en el sitio de la pérdida hemisensitiva, en un sitio correspondiente en el lado contrario o en un punto distante del mismo lado. Este fenómeno se observa con frecuencia en lesiones del putamen del lado derecho (por lo general una hemorragia) y con lesiones anterolaterales de porción cervical de la médula; es probable que dependa de la existencia de una vía espinotalámica ipsilateral directa (véanse los estudios originales de [Ray y Wolff](#)).

## EXAMEN DE LA SENSACIÓN

La mayoría de los neurólogos concordaría en que las pruebas de la sensibilidad constituyen la parte más difícil de la exploración neurológica. En cierto sentido, los procedimientos de prueba son relativamente burdos e insuficientes y muy distintos a los modos naturales de estimulación con los que está familiarizado el paciente. También cabe señalar que muy pocos diagnósticos se efectúan solamente con base en la exploración sensitiva; más a menudo el ejercicio sirve simplemente para complementar la exploración. Siempre se encuentran algunas dificultades para valorar la reacción a los estímulos sensitivos, puesto que ésta depende de la interpretación que el sujeto haga de sus experiencias sensitivas. Lo anterior, a su vez, depende de la percepción general y de la capacidad de reacción del individuo y su habilidad para colaborar, así como un grado de sugestión. Los niños, en virtud de sus respuestas simples y directas, son mejores testigos que los individuos más sofisticados que puedan analizar sus sentimientos e informar minuciosamente las diferencias pequeñas e insignificantes de la intensidad del estímulo.

Con bastante frecuencia, no se llega a demostrar ninguna pérdida sensitiva objetiva a pesar de los síntomas que sugieren la presencia de una anomalía de este tipo. Sólo raras veces ocurre lo contrario, es decir, en ocasiones se descubre un déficit de la sensibilidad cuando el paciente nunca ha referido síntomas. Los síntomas sensitivos de la naturaleza de las parestesias o las disestesias pueden generarse a lo largo de axones de nervios no enfermos lo suficiente para trastornar o reducir la función sensitiva; en el último caso, la pérdida de la función puede haber sido tan leve y gradual, que pasó inadvertida.

### Generalidades

Antes de continuar con las pruebas sensitivas, el médico debe interrogar a sus pacientes en relación con sus síntomas, lo que plantea también problemas particulares. Los sujetos experimentan trastornos de la sensación que pueden ser distintos respecto de lo que han experimentado con anterioridad y cuentan con pocas palabras para describir lo que sienten. Quizá aseguren que una extremidad se siente “dormida” y “muerta” cuando, en realidad, lo que quieren señalar es debilidad. A veces, se identifica de modo casi accidental la pérdida de la sensación, es decir, ausencia de dolor al tacto con un objeto lo bastante caliente como para producir ampollas, o no percibir prendas de vestir y otros objetos en contacto con la piel. Lo más frecuente es que la enfermedad induzca experiencias sensitivas nuevas y no naturales, como una banda de constricción, sensación de que un pie está atrapado en cemento, dolores lancinantes, una sensación antinatural cuando se frota la piel, una sensación de caminar sobre guijarros, etcétera. Incluso movimientos musculares adventicios pueden ser señalados como una experiencia sensitiva similar a las parestesias u otras sensaciones.

Si los nervios, las raíces sensitivas o los fascículos raquídeos están lesionados o interrumpidos de modo parcial, el individuo puede quejarse de hormigueo o pinchazos (“como la inyección de Novocaína” o como la sensación de una extremidad que ha “quedado dormida”, coloquialismo frecuente para la compresión de un nervio), sensaciones similares a calambres o dolor quemante o cortante que se produce de manera espontánea o como reacción a la estimulación.

La descripción clínica de una sensación puede revelar las acciones de las fibras sensitivas particulares que intervienen en ella ([cuadro 8-1](#)). Se sabe que la estimulación de las fibras táctiles origina una sensación de hormigueo y zumbido; los propioceptores musculares, unseudocalambre (sensación de calambre sin que haya en realidad contracción muscular); las fibras térmicas, de calor (incluido ardor) y frío, y las fibras A- $\delta$ , sensación punzante y dolor. La parestesia originada por descargas ectópicas en las fibras sensitivas grandes puede inducirse por compresión nerviosa, hipocalcemia, hipomagnesemia, ciertos medicamentos (la niacina, en particular) y diversas enfermedades de los nervios. Las sensaciones en banda en una extremidad o el tronco son resultado de la disfunción de las fibras sensitivas grandes, ya sea en la periferia o en su continuación en las columnas posteriores. Algunos síntomas sensitivos sugieren una localización anatómica de alguna enfermedad de nervios; p. ej., los dolores lancinantes que irradian al dorso o al cuello denotan la presencia de una afección de raíces o, con menor frecuencia, de ganglios sensitivos.

La presencia de parestesias persistentes debe despertar la sospecha de que existe una lesión que abarca vías sensitivas en los nervios, médula espinal o estructuras superiores. Muy a menudo hay afección de fibras gruesas en nervios periféricos o columnas posteriores. Desde luego, pueden carecer de importancia las parestesias evanescentes. Toda persona ha tenido la experiencia de descansar una extremidad, de tal forma que se comprimen los nervios cubital, ciático o peroneo y, por tanto, de que se “duerma” esa extremidad. Esto se debe a la interrupción por compresión del transporte



axónico y no a la isquemia del nervio u otros componentes de la extremidad, como suele interpretarse. La hiperventilación de la ansiedad puede producir parestesias de los labios y las manos (en ocasiones unilaterales) por disminución del  $\text{CO}_2$  y, por consiguiente, del calcio ionizado; puede sobrevenir también tetania con espasmos carpopédicos. Sin embargo, las experiencias sensitivas mencionadas son transitorias y es importante no confundirlas con las parestesias persistentes, aunque a menudo fluctuantes, de enfermedades estructurales del sistema nervioso. Las parestesias acrales y periféricas graves con alteración funcional de las sensaciones de calor y frío son características de ciertas intoxicaciones neurotóxicas con mariscos (*ciguatera*) y algunas toxinas, como el mercurio.

También es importante comentar las parestesias vibratorias que aparecen en unos cuantos pacientes. Un médico consciente describió la sensación de una especie de “zumbido” de baja frecuencia y gran amplitud, por completo diferente de las parestesias punzantes más frecuentes, el ardor, la insensibilidad, entre otros síntomas. Se tiene la impresión de que las sensaciones en cuestión casi siempre son manifestación de un trastorno central de tipo sensitivo, en un caso quizá atribuible a las columnas posteriores y en otro a un ataque del cerebro. Más allá de lo mencionado, es poco lo que se sabe de tal síntoma.

### Efecto de la edad sobre la función sensitiva

Un tema de gran relevancia en la exploración de la sensibilidad es la alteración progresiva de la percepción sensitiva que ocurre conforme avanza la edad. Esto requiere que los umbrales sensitivos, en particular en los pies y piernas, siempre se deben valorar en relación con los estándares etarios. El efecto del envejecimiento es más evidente respecto del sentido de la vibración, pero la propiocepción, tacto y dolor rápido también se atenúan con la edad. Además, se reducen los reflejos de sudación y vasomotor. Estos cambios, que se revisan ampliamente en el [capítulo 28](#), se deben con toda probabilidad a la pérdida neuronal en los ganglios de la raíz dorsal y se reflejan en una disminución progresiva de las fibras en las columnas posteriores. Los receptores cutáneos y órganos especiales de los sentidos (gusto, olfato) también se desvanecen con la edad. Por otra parte, es demasiado fácil atribuir las pérdidas sensitivas sólo al envejecimiento, aunque tal actitud no considera trastornos importantes, algunos tratables.

### Exploración de la función sensitiva

Los detalles con los que se somete a prueba la sensación dependen de la situación clínica. Si el paciente no manifiesta ninguna queja sobre su sensibilidad, es suficiente someter a prueba los sentidos de vibración y posición en los dedos de las manos y los pies, así como la percepción de los pinchazos de alfiler sobre extremidades, y determinar si los datos observados son los mismos en las partes simétricas del cuerpo. En ocasiones la investigación burda de esta clase puede identificar defectos sensitivos que el sujeto no había advertido. Están indicadas pruebas más específicas si el paciente se queja de problemas relacionados con el sistema sensitivo o si se reconocen atrofia o debilidad localizada, ataxia, cambios tróficos de las articulaciones o úlceras indoloras.

Es importante mencionar otras reglas generales. Es más fácil para el paciente percibir el límite de una zona anormal de sensación si el explorador realiza su revisión de un área de menor sensación al área normal. No se debe efectuar exploración de la sensibilidad en presencia de fatiga puesto que la persona que no presta atención es un mal testigo. Además, el examinador no debe sugerir síntomas al individuo. Después de explicarle en los términos más simples lo que se requiere, el médico impone tan pocas preguntas y observaciones como pueda. Por lo tanto, no se debe preguntar a los pacientes “¿siente usted esto?” cada vez que tiene lugar el contacto; se les pide tan sólo que digan “sí” o “pinchazo” cada vez que se les toque o sientan dolor. Deben evitarse los pinchazos repetitivos en una pequeña área de piel, ya que esto volverá inaparente la hipoalgesia sutil debido al fenómeno de la suma temporal descrito antes. En pacientes que pudieran interpretar en demasía los ligeros cambios en un pinchazo, la diferenciación entre calor y frío a menudo aporta más información que la diferenciación entre “agudo” y “romo”. El paciente no debe observar la parte que se examina. Si se le pide, un paciente cooperador puede usar un alfiler o la punta de sus dedos para delinear una zona analgésica o anestésica, o para determinar si existe una pérdida gradual de la sensibilidad en las partes distales de una pierna o brazo. Por último, los datos del examen sensitivo deben registrarse de manera exacta, ya sea narrativa o gráfica con sombreado de las regiones afectadas en una figura impresa del cuerpo, o en un bosquejo de una mano, pie, cara o extremidad.

Más adelante se describen los métodos habituales de cabecera para explorar la función sensitiva. Estas pruebas suelen ser suficientes para la mayoría de los propósitos clínicos. Para la investigación clínica y los estudios de la fisiología del dolor, que requieren detección de valores limítrofes y cuantificación de la alteración sensitiva, se dispone de una extensa variedad de instrumentos. [Dyck et al.](#), describieron su uso.

### Exploración de la sensibilidad táctil

La valoración por lo común se hace con un filamento de algodón o por tacto leve de un dedo. Los sujetos reconocen primero la naturaleza del estímulo mediante su aplicación a una parte normal del cuerpo. Así y con los párpados cerrados, se les pide que indiquen si perciben como “natural” la sensación o que indiquen afirmativamente cada vez que sientan que les tocan otras partes del cuerpo. El individuo que simula una pérdida sensitiva puede decir “no” como reacción a un estímulo táctil. Las áreas queratinizadas de la piel, como las plantas de los pies y las palmas de las manos, requieren un estímulo más pesado que otras áreas, y las zonas que contienen pelo uno más ligero a causa de las numerosas terminaciones nerviosas que rodean a los folículos. El paciente es más sensible al estímulo de contacto móvil de cualquier clase y menos al estático. Un refinamiento de utilidad es la aplicación hábil de los dedos en movimiento del examinador o del propio paciente, lo cual ayuda a delimitar una zona de pérdida táctil, como demostraron originalmente Trotter y Davies.

Es posible efectuar pruebas más precisas mediante un cabello de von Frey. Por este método se puede aplicar un estímulo de fuerza constante, con determinación del umbral para la sensación táctil, al medir la fuerza requerida para doblar un cabello de longitud conocida. Pueden surgir áreas falsas de hipoestesia cuando una serie de estímulos táctiles produce un decremento en la sensibilidad, ya sea por adaptación del órgano terminal o porque la sensación inicial dura más que el estímulo y parece diseminarse.

## Prueba de la percepción del dolor

Este sentido se valora de modo más eficiente con pinchazos de alfiler, aunque se puede inducir con gran diversidad de estímulos nocivos. Los pacientes deben comprender que tienen que informar la sensación de pinchazo, y no simplemente la sensación de contacto o presión de la punta del alfiler. Si se aplican los pinchazos con rapidez en una zona, su efecto se puede sumar y puede ocurrir una elevación de la percepción del dolor; por lo tanto, deben aplicarse con un ritmo aproximado de uno por segundo y no sobre el mismo sitio. Es importante eliminar las diferencias pequeñas de intensidad. Un enfoque eficaz es orientar a la persona a que compare la sensación de pinchazo con alfiler en dos áreas en una escala de uno a 10; por lo común, no tiene importancia un señalamiento de “ocho o nueve” en comparación con “10”.

Cuando se utiliza un alfiler ordinario es casi imposible aplicar cada estímulo con la misma intensidad. A veces es más efectiva una rueda de alfileres (rueda de Wartenberg) porque permite aplicar una presión más constante, pero el riesgo de una infección transmitida por la sangre de un paciente a otro ha hecho que se abandone este método. Con fines de investigación, se puede superar tal dificultad por el uso de un algesímetro que aplica estímulos con intensidad constante, o dispositivos que usan láseres para generar puntos graduados de intensidad calórica en la piel. En el laboratorio clínico se cuantifica mejor la sensación transmitida por fibras finas, por la aplicación de estímulos térmicos, mediante un dispositivo computarizado, como se describirá más adelante.

Si se encuentra una zona en la que están disminuidas o ausentes las sensaciones de tacto o dolor, deben marcarse sus límites para saber si tiene una distribución nerviosa segmentaria o periférica o si se pierde por debajo de cierto nivel en el tronco. Como ya se dijo, estas zonas se demarcan con mayor precisión desde la región en que está trastornada la sensación, hasta la región normal. Los cambios se pueden confirmar mediante deslizamiento ligero de la punta de un alfiler sobre las partes en cuestión. Las áreas con disminución de la sensibilidad a los pinchazos pueden confirmarse con la exploración de la sensibilidad térmica.

## Prueba de la sensibilidad térmica

Una manera rápida, pero muy general, de valorar la pérdida de sensibilidad térmica (o de confirmar una zona de hipoalgesia detectada antes) es calentar un lado de un diapasón mediante frotamiento enérgico contra la palma para aplicar ambos extremos a la piel del paciente de manera alterna y preguntarle cuál lado está más frío (o tibio). Una ventaja de este tipo de prueba es ofrecer al paciente una elección binaria de respuesta “tibio” o “frío”. Esto es suficiente para la mayor parte de exploraciones en la cabecera del paciente.

Si se necesita un estudio más cuidadoso, primero se descubre la piel para exponerla al aire ambiental por un lapso corto antes de efectuar la exploración. Los objetos para la prueba deben ser grandes, en circunstancias óptimas, dos tubos de ensayo con tapón que contengan agua caliente (45°C) y fría (20°C). Para este fin es adecuado y más práctico el uso de agua tibia y fría proveniente de un grifo. El operador aplica de manera sucesiva la cara lateral de cada tubo a la piel unos segundos y pide al paciente que indique si percibe que el tubo es “menos caliente” o “menos frío” en comparación con la zona normal. La persona normal detecta una diferencia de 1°C, o incluso menos, en los límites de 28 a 32°C; en el espectro del calor, se pueden identificar diferencias entre los 35 y 40°C, y en el espectro del frío entre 10 y 20°C. Si la temperatura del objeto de prueba es menor de 10°C o por arriba de 50°C, las sensaciones de frío o calor se han de confundir con las de dolor. Esta técnica ha sido sustituida en gran medida por aparatos electrónicos comerciales que generan una serie de estímulos térmicos levemente distintos, en sucesión, desde una sonda colocada en el

dedo de la mano o del pie. Se utilizan algoritmos especiales para el orden y magnitud de los cambios térmicos y para saber si los señalamientos del sujeto son congruentes y válidos. Los resultados se señalan como una “diferencia apenas perceptible” (JND, *just noticeable difference*) entre las temperaturas o intensidades del dolor.

## Pruebas del dolor por presión profunda

Es posible calcular la percepción de esta modalidad de manera sencilla con un pellizco suave o la presión profunda sobre tendones, músculos o prominencias óseas. A menudo el dolor puede inducirse con presión profunda, incluso si la sensibilidad superficial está disminuida; por el contrario, en algunas enfermedades como la neurosífilis tabética, la pérdida del dolor por presión profunda, puede ser más llamativa que la pérdida de la sensación dolorosa superficial. Esta exploración incómoda puede omitirse en los casos neurológicos sistemáticos. En sentido estricto, la del dolor profundo es una sensación propioceptiva debajo de la superficie cutánea, pero las vías sensitivas son espinotalámicas y están más relacionadas con el dolor.

## Exploración de la sensibilidad propioceptiva

La consciencia de la posición y movimientos de las extremidades, dedos de las manos y los pies procede de receptores situados en los músculos, tendones (órganos tendinosos de Golgi, de acuerdo con [Roland y Ladegaard-Pederson](#)) y articulaciones, tal vez facilitada por la activación de receptores cutáneos ([Moberg](#)). Por lo general, se afectan las dos modalidades que conforman la propiocepción, o sea la sensación de movimiento y la de posición, aunque no existen situaciones clínicas en las que se pierda la percepción de la posición de una extremidad o de los dedos mientras se conserva la percepción del movimiento pasivo o activo (cinestesia) de estas partes. Lo opuesto sí ocurre, aunque es poco común. Sin embargo, la impresión de los autores es que dentro de los límites de lo que se realiza en la exploración directa del paciente, ellos perciben con mayor facilidad el movimiento articular (artrestesia), que la posición articular estática o la postura (estatognosis).

La percepción de movimiento pasivo se prueba primero en los dedos de manos y pies en la medida que el defecto, cuando está presente, se manifieste al máximo en esos sitios. Es importante sujetar el dedo por los lados, perpendicular al plano de movilidad; de otra manera, la presión aplicada por el examinador para desplazar el dedo puede hacer que la persona identifique la dirección del movimiento. Esto se aplica también en las pruebas de los segmentos más proximales de la extremidad. Además, debe instruirse al individuo para que notifique si cada movimiento es “hacia arriba” o “hacia abajo”. Es de utilidad demostrar la prueba con un movimiento amplio y fácilmente identificado, pero una vez que el paciente tiene la idea clara deben determinarse los cambios más pequeños perceptibles. La parte sometida a prueba debe moverse con rapidez. En condiciones normales, se reconoce un grado muy ligero de movimiento en los dedos de las manos (de apenas 1° o 2° de un arco). La prueba debe repetirse las veces necesarias para limitar la casualidad.

La percepción defectuosa del movimiento pasivo se juzga al establecer comparaciones con una extremidad normal o, si la percepción es defectuosa en ambos lados, con base en lo que el examinador considera normal, según lo aprendido en su experiencia. **El deterioro ligero puede identificarse mediante una lentitud de reacción o, si el dedo se desplaza con mucha lentitud, al no percatarse el paciente o no estar seguro de que ocurrió un movimiento; o bien, después que se desplaza el dedo en la misma dirección varias veces, la persona puede juzgar erróneamente el primer movimiento en la dirección opuesta; en otros casos, una vez que el examinador mueve el dedo gordo del pie, el individuo puede realizar un número de pequeños movimientos voluntarios de dicho dedo, en un intento aparente por identificar su posición o la dirección del movimiento. La falta de atención también puede ocasionar algunos de estos errores. Si hay trastorno del sentido de la posición articular en un sitio distal, se puede valorar la articulación proximal siguiente. La falta del sentido de posición en las piernas se demuestra haciendo que se desplace una extremidad desde su posición original y solicitándole al paciente, con los ojos cerrados, que coloque la otra pierna en la misma posición o que apunte con ésta hacia el dedo gordo de la otra. Lo anterior también es válido para el brazo y la mano.**

**Si la propiocepción está alterada en las estructuras axiales, el paciente es incapaz de mantener el equilibrio con los pies juntos y los ojos cerrados (*signo de Romberg*). Esta prueba a menudo se interpreta de manera imprecisa. En la posición de Romberg, incluso una persona sana que cierra los ojos se balanceará un poco; el paciente que carece de equilibrio por ataxia cerebelosa o algún otro trastorno motor se balanceará mucho más si se eliminan las referencias visuales. Sólo una discrepancia notable en el equilibrio con los ojos abiertos y cerrados califica como signo de Romberg. La indicación más cierta de la alteración es la necesidad de dar un paso a un lado o hacia atrás para evitar la caída. Los grados ligeros de inestabilidad en un paciente ansioso o sugestionable pueden resolverse si se desvía su atención; p. ej., al pedirle que toque su nariz de manera alterna con los dedos índices mientras permanece de pie con los ojos cerrados, o que siga el dedo del examinador con los ojos. Los pacientes con problemas reales en la propiocepción se balancean cuando desvían la mirada del piso y su inestabilidad aumenta todavía más cuando cierran los ojos. El paciente con**

inestabilidad facticia casi siempre se mantiene estable cuando mira al techo o a un objeto distante, pero al cerrar los ojos se muestra muy inestable. Es importante recordar que cualquier defecto en la propiocepción (p. ej., neuropatía periférica, mielopatía o vestibulopatía) genera el signo de Romberg, aunque cuando Moritz Romberg lo describió estaba dedicado al diagnóstico de la tabes dorsal.

Es posible identificar las anomalías del sentido de posición mientras la persona estira los brazos y cierra los ojos. El brazo afectado efectúa movimientos errantes a partir de su posición original; si se separan entre sí los dedos de la mano, pueden experimentar una serie de posturas cambiantes (movimientos de “tocar el piano” o pseudoatetosis); cuando intenta tocarse la punta de la nariz con el dedo índice, el paciente puede equivocar el blanco repetidamente, pero corrige su ejecución cuando tiene los ojos abiertos.

## Prueba de la sensibilidad vibratoria

Ésta es una sensación compuesta que incluye alteraciones rápidas en el sentido de presión profunda, pero en la práctica clínica diaria se le puede considerar como una sola modalidad útil. La única estructura cutánea capaz de registrar estímulos de esta frecuencia es el corpúsculo de Pacini. La conducción de la sensibilidad vibratoria depende de fibras que ascienden sobre todo en las columnas dorsales de la columna. Por consiguiente, rara vez se altera por lesiones de nervios individuales, pero se altera en pacientes con enfermedad de múltiples nervios periféricos, las columnas dorsales, el lemnisco medio y el tálamo. La sensación vibratoria y de posición casi siempre se alteran en trastornos similares, aunque una de ellas (casi siempre la vibratoria) puede experimentar una afección desproporcionada. Con la edad, la vibración es la sensación que disminuye más a menudo, sobre todo en los dedos de los pies y los tobillos (véase más adelante).

La sensación vibratoria se valora mediante la colocación de un diapasón de baja frecuencia y larga duración (casi siempre de 128 Hz) sobre las prominencias óseas; es preciso confirmar que el paciente responda a la vibración, no sólo a la presión con el diapasón, y que no intente escucharlo. Existen diapasones cuantitativos con una escala de 0 a 8, pero para la mayoría de las aplicaciones clínicas es suficiente comparar el punto valorado con una parte normal del paciente o del examinador. El examinador puede detectar la vibración después que ésta cesa para el paciente si coloca la parte dorsal de la articulación interfalángica distal de un dedo bajo el mango del diapasón. Otra opción es permitir que el diapasón vibre hasta el momento en que ya no se perciba la vibración, momento en el cual el diapasón se traslada con rapidez a la parte correspondiente del examinador y se percibe el tiempo hasta la extinción. Existe un pequeño grado de acomodación al estímulo vibratorio, por lo que las ligeras asimetrías detectadas con el paso rápido de una parte del cuerpo a la correspondiente del otro lado deben interpretarse en consecuencia. La percepción de la vibración en la rótula después que desapareció en el tobillo o en la espina iliaca anterior después que desaparece en la rodilla, es indicación de una neuropatía periférica dependiente de la longitud. El nivel aproximado de la pérdida de sensibilidad al pinchazo en una lesión medular puede confirmarse con la prueba de sensibilidad vibratoria en las crestas iliacas y las apófisis dorsales vertebrales sucesivas. Al igual que se hace con las pruebas para la temperatura y el dolor, se cuenta con dispositivos mecánicos que cuantifican el sentido de la vibración.

## Prueba de discriminación (sensibilidad cortical del lóbulo parietal cortical)

El daño a la corteza sensitiva del lóbulo parietal o a las proyecciones talamocorticales produce un tipo particular de trastorno (una incapacidad para la discriminación sensitiva y para integrar la información sensitiva espacial y temporal) (véanse más detalles en “Pérdida sensitiva causada por lesiones del lóbulo parietal” y en el [cap. 21](#)). Las lesiones en estas estructuras casi siempre alteran la percepción sensitiva compleja, pero dejan relativamente intactas las modalidades primarias (sensibilidad al tacto, dolor, temperatura y vibración). La integridad de las funciones sensitivas discriminadoras sólo puede valorarse si antes se establece que las modalidades sensitivas primarias de las que dependen (sobre todo el tacto) son normales. Si se sospecha una lesión cerebral, la función discriminadora debe valorarse mejor con las siguientes maniobras.

### Discriminación entre dos puntos

La capacidad para distinguir dos puntos entre sí se valora con un compás o un dispositivo semejante, cuyas puntas deben ser romas y aplicadas de manera simultánea e indolora. La distancia a la que los estímulos pueden reconocerse como un par separado varía, pero se aproxima a 1 mm en la punta de la lengua, 2 a 3 mm en los labios, 3 a 5 mm en las puntas de los dedos, 8 a 15 mm en la palma, 20 a 30 mm en las caras dorsales de manos y pies, y 4 a 7 cm en el tronco. Es característico que el sujeto con una lesión de la corteza sensitiva confunda los dos puntos con uno solo, aunque algunas veces ocurre lo contrario.

### Localización cutánea y dibujo de figuras (grafestesia)

La localización de los estímulos cutáneos táctiles o dolorosos se somete a prueba mediante contacto de varios puntos sobre el cuerpo y al solicitarle al paciente que coloque la punta del dedo índice sobre el punto estimulado o sobre el punto correspondiente de la extremidad del examinador. La identificación de números o letras trazados en la piel tiene que ser mayor de 4 cm en la palma (con un lápiz o un objeto similar) o la dirección de una línea a través de la piel depende de la localización de estímulos táctiles, pero los dos pueden estar disociados. En condiciones normales, se pueden identificar números trazados que miden tan sólo 1 cm sobre el pulpejo de los dedos si se trazan con la punta de un lápiz afilada. Estas pruebas son también útiles para evaluar la función de la columna posterior.

### Percepción de textura, tamaño y forma

La percepción de la textura depende sobre todo de las impresiones cutáneas, pero la identificación de las formas y tamaños de los objetos se basa también en la experiencia sensitiva de receptores más profundos. La falta de reconocimiento de la forma es a menudo una manifestación de enfermedad cortical, pero se produce un defecto clínico semejante si se interrumpen los fascículos que transmiten la sensación propioceptiva y táctil por lesiones de la médula espinal y el tronco del encéfalo (y, desde luego, de los nervios periféricos). Este tipo de defecto sensitivo se denomina *estereoaestesia* (véase más adelante, en “[Síndrome de la columna posterior \[dorsal\]](#)”) y hay que distinguirlo de la *astereognosia*, que indica incapacidad para identificar un objeto por palpación, aunque se hallen intactos los otros sentidos (tacto, dolor, temperatura y vibración). En la práctica es raro encontrar astereognosia pura y el término se utiliza cuando el trastorno de la sensación superficial y vibratoria en las manos parece ser de intensidad insuficiente para explicar el defecto de la identificación táctil de los objetos. Definida de esta manera, la astereognosia es derecha o izquierda y, con las calificaciones que se mencionan más abajo, es el efecto de la lesión en el hemisferio opuesto que incluye la corteza sensitiva, en particular a nivel de S2, o las proyecciones talamoparietales.

La concepción tradicional, según la cual la sensación somática se representa sólo en el lóbulo parietal contralateral, no es absoluta. A partir de lo señalado por Oppenheim en 1906, se han publicado informes esporádicos de individuos que manifestaron astereognosia bilateral o pérdida de la sensación táctil como resultado de una lesión cerebral, al parecer unilateral. [Semmes et al.](#), verificaron lo correcto de estas observaciones al someter a prueba a los pacientes de una gran serie que experimentaban lesiones traumáticas que involucraba al hemisferio cerebral derecho o izquierdo. Observaron que el trastorno de la sensación (en particular de la sensación discriminativa), después de las lesiones de los lados, derecho e izquierdo, no era estrictamente equivalente; se identificó una propensión a trastornarse tanto de la mano izquierda como de la derecha a causa de lesión de la región sensitivomotora izquierda, en tanto que sólo la mano izquierda tendió a verse afectada cuando la lesión se produjo en la región sensitivomotora derecha. [Carmon](#) y también [Corkin et al.](#) (1965), corroboraron asimismo estas observaciones, con calificaciones menores, al investigar los efectos sensitivos de las resecciones corticales en los sujetos con epilepsia focal. Por consiguiente, parece que ciertas funciones sensitivas somáticas se encuentran mediadas no sólo por el hemisferio contralateral, sino también por el ipsolateral, aunque la contribución del primero es, sin duda alguna, la más importante.

[Carmon y Benton](#) han puesto en duda el concepto tradicional de la dominancia hemisférica izquierda en relación con la percepción táctil; estos investigadores observaron que el hemisferio derecho es de particular importancia para percibir la dirección de los estímulos táctiles. Asimismo, [Corkin et al.](#), comprobaron que los pacientes con lesiones del hemisferio derecho manifiestan una incapacidad sostenidamente mayor de aprender la trayectoria táctil de un laberinto en comparación con los que tenían lesiones del lado izquierdo, lo que señala un dominio relativo del hemisferio derecho en la mediación del funcionamiento táctil que incluye un componente espacial. En realidad, el fenómeno de la desatención o la extinción sensitiva es más acentuado en caso de lesiones del lóbulo parietal derecho, en comparación con el izquierdo, y es informativo al máximo si están indemnes las áreas corticales sensitivas primaria y secundaria. A continuación, y también en el [capítulo 21](#), se consideran más a fondo estos aspectos.

Por último, debe efectuarse una distinción entre la astereognosia y la agnosia táctil. Algunos autores (p. ej., [Caselli](#)) definen la agnosia táctil como un padecimiento unilateral estricto, derecho o izquierdo, en el cual la alteración del reconocimiento táctil del objeto queda al descubierto por un trastorno de las modalidades sensitivas primarias. Esta anomalía se designaría, según otros, como una forma pura de astereognosia (véase antes). En opinión de los autores, la *agnosia táctil* es un trastorno en el que la lesión de un lado por detrás de la circunvolución poscentral del lóbulo parietal *dominante* resulta en la incapacidad para reconocer un objeto por tacto en *ambas* manos. Según este criterio, la agnosia táctil es una anomalía de la percepción de los estímulos y de la traducción de éstos en símbolos equivalentes al defecto en la designación de las partes del cuerpo, la visualización de un plano o una trayectoria o la comprensión del significado de una palabra escrita o hablada (agnosia verbal, visual o auditiva). En el [capítulo 21](#) se analizan éstas y otras agnosias.

## SÍNDROMES SENSITIVOS

## Interrupción de un solo nervio periférico

La región de la pérdida sensitiva después del corte completo de un nervio sensitivo mixto corresponde con la distribución de sus fibras en la piel (Cuadro 8-3). Esto constituye la base de un mapa sensitivo mostrado en la fig. 8-1. Es posible comparar lo anterior, con los perfiles de pérdida sensitiva causada por corte de raíces nerviosas mostrado en el mapa de dermatomas (fig. 8-3) totalmente predecible, pero cuyos límites son menos definidos. El corte de un nervio mixto debilita a los músculos en que se distribuye, y es posible identificar el síndrome completo, gracias a la combinación de tales características.

Cuadro 8-3

### SIGNOS DE LOS SÍNDROMES SENSITIVOS PERIFÉRICOS Y DE MÉDULA ESPINAL EN LA EXPLORACIÓN

#### *Polineuropatía*

- Pérdida sensitiva distal simétrica
- La pérdida sensitiva puede afectar preferentemente una modalidad
- Arreflexia o hiporreflexia
- Debilidad, si está presente, simétrica

#### *Polirradiculopatía*

- Pérdida sensitiva y motora asimétrica
- Hay ataque diferencial de zonas proximales y distales de extremidades
- La pérdida refleja se limita a la región de las raíces afectadas

#### *Ganglionopatía*

- Afecta todas las modalidades sensitivas
- Hay ataque de las porciones proximales del cuerpo
- Ataxia (de tipo sensitivo) como signo destacado

#### *Síndrome tabético*

- Pérdida notable del sentido de vibración y posición en los pies, con ataxia sensitiva.
- Signo de Romberg
- Deformidades articulares secundarias (Charcot)
- Arreflexia en la enfermedad radicular; conservación de los reflejos en caso de afección de la columna posterior

#### *Mielopatía*

- Lesión transversa completa; pérdida de todas las modalidades sensitivas por debajo del nivel de la lesión
- Siringomielia: pérdida del sentido del dolor y térmico con conservación del sentido del tacto y posición articular/vibración en una región restringida de cuello, cabeza (promontorio), brazos y manos
- Síndrome de arteria espinal anterior: pérdida del sentido del dolor con conservación de los sentidos de vibración y articular por debajo del nivel de la lesión
- Columna posterior: igual que en la tabes, pero no se pierden los reflejos
- Hemimédula (Brown-Séquard): pérdida del sentido del dolor en la mitad contraria a la lesión y que comienza varios niveles abajo; la pérdida del sentido de vibración y de posición articular se manifiesta en el lado de la lesión y por debajo de ella.

(Véase fig. 8-7 y también el cap. 43)

Si se encuentra afectada una gran zona de la piel, el defecto sensitivo consiste, de manera característica, en una porción central, en la cual se pierden todas las formas de sensación cutánea, rodeada por una zona de pérdida parcial que se vuelve menos notable conforme se avanza del centro a la periferia. Después de la sección de un nervio cutáneo, el área de pérdida de la sensibilidad siempre es menor que su distribución anatómica a causa de la sobreposición de nervios adyacentes. Después de un lapso particular, el área de pérdida táctil es mayor que la que corresponde a la de analgesia, porque es más rápida la proliferación colateral desde fibras vecinas en el caso de las terminaciones libres de nervios finos que transportan sensaciones dolorosas en comparación con lo que corresponde a las fibras del tacto. Aún más, se advierte una superposición mayor de los campos sensitivos adyacentes del dolor. A lo largo del borde de la zona hipoestésica, la piel se vuelve demasiado sensible (hiperestésica); el contacto ligero



puede percibirse como escozor y un poco doloroso. Según [Weddell](#), las disestesias son atribuibles a la mayor sensibilidad de las fibras colaterales en regeneración que avanzan desde las fibras de dolor sanas circundantes hacia la región desnervada. Después de cortar los nervios totalmente cutáneos, permanecen intactas las percepciones de presión profunda y movimiento pasivo porque dichas modalidades son mediadas por fibras que provienen de estructuras subcutáneas.

Los tipos particulares de lesiones tienen distintos efectos en las fibras nerviosas sensitivas. La *compresión* de un nervio elimina sobre todo la función de las fibras del tacto grueso y presión, y deja intacta la función de las pequeñas fibras del dolor, temperatura y autónomas; la *lidocaína* tiene el efecto contrario. Los efectos de la presión sostenida en un nervio incluso durante 30 min ocasionan parestesias en cuestión de minutos, seguidas de pérdida sensitiva, en primer lugar el tacto y la vibración; después la del frío y el dolor rápido, calor y dolor lento, en ese orden y se propagan de forma centrípeta. Los estudios fisiológicos confirmaron la teoría de [Lewis et al.](#), según la cual la compresión bloquea la función de las fibras nerviosas en orden relacionado con su tamaño. La liberación del manguito produce parestesias poscompresión, en las cuales se reconoce un incremento espontáneo a lo largo de las fibras nerviosas mielinizadas, desde sitios ectópicos localizados a cierta distancia del sitio de la compresión. En un lapso de segundos de haberse liberado el manguito, sobreviene una serie de sensaciones de hormigueo, picor y de calambres que llegan a su intensidad máxima en 90 a 120 s, y que se disipan con lentitud ([Lewis et al.](#)). La función sensitiva se recupera en orden inverso en relación con la forma en que se perdió. Las descargas espontáneas y ectópicas similares explican el predominio de los síntomas parestésicos muy al principio en las neuropatías desmielinizantes agudas, incluso antes que apareciera la pérdida sensitiva o el adormecimiento. Es importante destacar que estos signos de compresión no provienen de isquemia nerviosa, como suele afirmarse, sino que son resultado de cambios fisiológicos reversibles en la mielina y en axones subyacentes.

Ejemplos de la susceptibilidad de un nervio dañado a la presión son ciertas maniobras habituales para la provocación de fenómenos sensitivos positivos, como el *signo de Tinel*, que consiste en hormigueo a la percusión de un nervio periférico en regeneración, y el *signo de Phalen*, que se caracteriza por parestesias en el territorio del nervio mediano al flexionarse la muñeca. En el caso de un nervio seccionado, la regeneración del extremo proximal se inicia en un plazo de días. Las yemas finas y en regeneración son extraordinariamente sensibles a la estimulación mecánica que produce hormigueo o signo de Tinel.

## Afección de múltiples nervios (polineuropatía)

Al igual que ocurre con casi todas las polineuropatías que afectan nervios mixtos, los cambios sensitivos se acompañan de grados variables de pérdida motora y refleja ([cuadro 8–3](#)). Por lo común, la deficiencia sensitiva es moderadamente simétrica y sus síntomas predominantes son insensibilidad y parestesias. Hay muchos tipos de polineuropatías; los axones más largos y gruesos son los más afectados (neuropatía axónica que “depende de la longitud”) y, por ello, la pérdida sensitiva comienza en los pies y las piernas y es más intensa en ellos; en caso de afección de las extremidades superiores, las manos. Conforme evoluciona la polineuropatía, “asciende” el límite de la pérdida sensitiva y ello denota que se desplaza en sentido proximal en las extremidades. El término *guante y media*, utilizado a menudo para describir la distribución de la pérdida sensitiva en la polineuropatía, atrae la atención hacia un patrón predominantemente distal de ataque, pero no indica que el cambio de la sensación normal a la deteriorada, de modo característico, sea gradual. (En cambio, en la pérdida sensitiva psicógena, el margen entre la sensibilidad normal y la ausente casi siempre es nítido.) El abdomen, tórax y cara están indemnes, con excepción de los casos más graves, en los cuales pueden encontrarse cambios de la sensibilidad sobre la región púbica y alrededor de la boca.

En trastornos que afectan los axones, las principales características son insensibilidad y pérdida de las sensaciones de dolor y temperatura. Cuando la neuropatía es primordialmente desmielinizante, en vez de axónica, las parestesias son una manifestación temprana. La pérdida de la sensibilidad suele afectar todas las modalidades de la sensación, aunque es difícil igualar los grados de trastorno de los sentidos de dolor, tacto, temperatura, vibración y posición, pues una modalidad puede estar al parecer indemne fuera de proporción respecto de las otras. Esta característica clínica puede explicarse por el hecho de que la enfermedad de los nervios periféricos daña de manera selectiva las fibras sensitivas de tamaño diferente. Por ejemplo, la degeneración axónica o la desmielinización de las grandes fibras cinestésicas produce pérdida de los sentidos vibratorio y de posición, y deja relativamente indemnes los sentidos de dolor, temperatura y, en cierto grado, percepción táctil. La polineuropatía mencionada, si es extrema, origina movimientos pseudoatetoides en los dedos extendidos de manos o pies; también puede originar ataxia sensitiva que proviene de la afección de nervios de grueso diámetro destinados a los haces espinocefalosos.

A diferencia de ello, el ataque de axones mielínicos y amielínicos de fino calibre afecta el dolor, la temperatura y la sensación de tipo autónomo con conservación de los sentidos propioceptivo, de vibración y táctil, produciendo un síndrome llamado “seudosiringomielia”, dado que estimula el dolor disociado proveniente de la pérdida sensitiva táctil, observado en enfermedades de la médula espinal (consúltese más adelante “Síndromes

sensitivos de la médula espinal”). La analgesia duradera puede ocasionar úlceras tróficas y articulaciones de Charcot. Estos perfiles de pérdida y también los producidos por las plexopatías y la mononeuritis múltiple se exponen con mayor detalle en el [capítulo 43](#).

## Afección de raíces nerviosas (radiculopatía y polirradiculopatía)

La inervación superficial de las raíces sensitivas constituye uno de los medios de orientación más útiles y fiables para la localización neurológica, y los dermatomas son conocidos por todos los médicos ([fig. 8-1](#), [8-3](#) y [cuadro 8-3](#)). En virtud de la sobreposición considerable de las raíces adyacentes, la sección de una sola raíz sensitiva no produce pérdida completa de la sensación en alguna zona particular de la piel. No obstante, la compresión de una sola raíz sensitiva cervical o lumbar (p. ej., por una hernia del disco intervertebral) puede causar una alteración segmentaria de la sensibilidad cutánea. Cuando dos o más raíces contiguas se han dividido por completo, se puede demostrar una zona de pérdida de la sensibilidad rodeada por una estrecha región de pérdida parcial de la sensibilidad, en la cual puede o no ser evidente una elevación del umbral acompañada por sensibilidad excesiva (hiperpatía). Por razones aún no definidas, la pérdida sensitiva parcial por lesiones radicales es más fácil de demostrar mediante el uso de un estímulo doloroso respecto de uno táctil o de presión.

La enfermedad de las raíces nerviosas a menudo causa “descargas de dolor” (lancinante) y sensación de ardor que se proyecta hacia abajo del curso de sus nervios sensitivos. Los ejemplos comunes son la ciática, por la compresión de las raíces lumbares inferiores o sacras superiores y el dolor agudo que se irradia desde el hombro y avanza hacia la porción superior del brazo por la protrusión de un disco cervical.

Cuando se afectan varias raíces (*polirradiculopatía*) por un proceso infiltrativo, inflamatorio o compresivo, el síndrome es más complejo y necesita diferenciarse de la polineuropatía. Los signos característicos de la polirradiculopatía, además del dolor típicamente, incluyen la debilidad muscular asimétrica que abarca zonas proximal y distal de forma diferente en cada extremidad, y un perfil de pérdida sensitiva compatible con la distribución de varias raíces y no necesariamente las contiguas. Desde otro ángulo, la distribución de los déficits sensitivo y motor no sigue el perfil esperado de múltiples nervios periféricos aislados y no muestra la distribución de una polineuropatía generalizada que depende de su longitud. Los detalles se revisan en el [capítulo 43](#).

## Afección de los ganglios de la raíz dorsal (neuronopatía sensitiva, ganglionopatía)

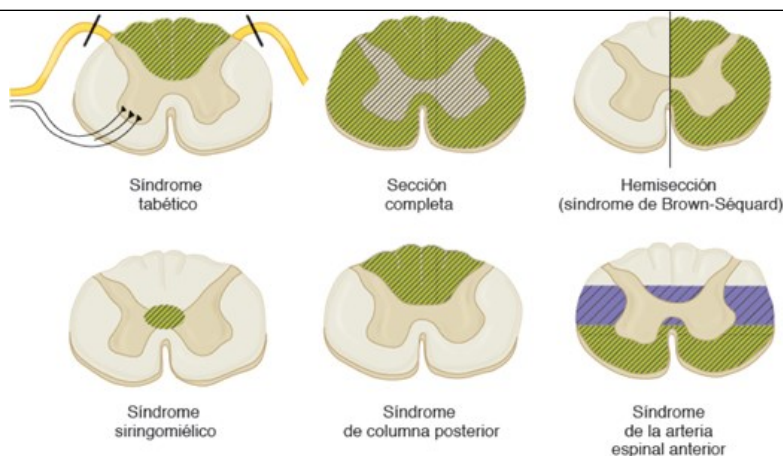
La afección amplia de los ganglios sensitivos (raíz dorsal) ocasiona muchos de los mismos defectos sensitivos producidos en las raíces posteriores (véase el apartado de “[Síndrome tabético](#)”), pero surgen hipestesia e hipalgesia más intensas en zonas proximales del cuerpo como la cara, la mucosa de la boca, la piel cabelluda, el tronco y los genitales ([cuadro 8-3](#)). La propiocepción está disminuida o suprimida en las partes corporales distales y hasta cierto grado en las proximales, lo que provoca también ataxia, algunas veces muy notable, y pseudoatetosis. Estas últimas características, quizá más que otras, son propias de una ganglionopatía y hacen que la persona no pueda utilizar sus extremidades a pesar de que conserva su potencia. Se pierden los reflejos tendinosos. Con frecuencia se reconocen signos de disautonomía, pero la fuerza se conserva por completo. La identificación de esta pauta inusual de pérdida pansensitiva tiene importancia diagnóstica considerable, ya que considera varias enfermedades subyacentes que de otra manera podrían pasar inadvertidas; tales enfermedades se describen en el [capítulo 43](#). Las principales causas de este síndrome son un trastorno paraneoplásico, enfermedad del tejido conectivo, en particular el síndrome de Sjögren, exposición a tóxicos e inflamación idiopática.

## Síndrome tabético

El síndrome tabético caracterizado por la *tabes dorsal*, consiste en ataxia sensitiva y desequilibrio profundo con positividad de la prueba de Romberg como resultado de la pérdida propioceptiva ([cuadro 8-3](#) y [fig. 8-7](#)). Alcanza su forma extrema cuando los pies golpetean y tropiezan al apoyarse en el suelo. Se le considera un subtipo de polirradiculopatía o ganglionopatía, pero también se le incluye dentro de las enfermedades de la médula espinal, porque el mismo trastorno proviene de enfermedades que afectan las columnas posteriores. Aún más, los trastornos que afectan la raíz o el ganglio mencionados originan degeneración walleriana de las columnas posteriores. En el pasado se le vinculaba siempre con la neurosífilis, pero se observa también en la diabetes mellitus y otras enfermedades que afectan las raíces posteriores o los ganglios de las raíces dorsales, como las ganglionopatías paraneoplásicas.

Figura 8-7.

Sitios de lesiones causativas de síndromes característicos de la médula espinal (las áreas sombreadas indican las regiones del daño). La figura inferior derecha muestra la extensión variable del daño en la médula media-axial, pero nunca con afección de las columnas posteriores.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Además de la ataxia sensitiva, las molestias frecuentes son entumecimiento o parestesia y dolores “fulgurantes” o lancinantes; en la exploración se encuentran arreflexia e hipotonía sin debilidad muscular significativa. La pérdida sensitiva puede afectar sólo la sensibilidad a la vibración y la posición en las extremidades inferiores, aunque en casos graves se afecta la sensibilidad al dolor superficial o profundo, o al tacto. En este caso, la pérdida de los reflejos tendinosos profundos distingue al síndrome de la raíz sensitiva respecto de una lesión en las columnas posteriores. La tabes afecta mucho más a menudo los pies y piernas que los brazos y el tronco. El signo de Romberg es prominente, como se notó antes. En casos extremos, están asociados atonía vesical con retención urinaria, así como cambios tróficos en las articulaciones (articulaciones de Charcot) y crisis de dolor abdominal (“gástrico”).

Los casos con ausencia congénita de toda sensibilidad cutánea por la falta de desarrollo de las pequeñas células de los ganglios sensitivos pueden causar el síndrome tabético; esto se describe en el [cap. 7](#). Un defecto semejante, aunque parcial, puede observarse en el síndrome de Riley-Day ([cap. 25](#)). Se observan también otras formas de polineuropatía hereditaria que causan insensibilidad universal.

## Síndromes sensitivos de la médula espinal

### Síndrome sensitivo raquídeo completo

En caso de interrupción transversal completa de la médula espinal, las pérdidas más llamativas se refieren a la parálisis y a la pérdida de todas las formas de sensación por debajo del nivel que corresponde a la zona lesionada (véase también el [cap. 42](#)) ([fig. 8-7](#)). Puede haber una zona estrecha de hiperestesia a la altura del borde superior de la zona anestésica. La pérdida de la sensibilidad al dolor, temperatura y tacto comienza uno o dos segmentos por debajo del nivel de la lesión; la sensibilidad vibratoria y de posición tienen niveles menos discretos, pero pueden detectarse con un examen cuidadoso. La pérdida de la sensibilidad (y motora) en las lesiones de la médula espinal que abarca tanto a la sustancia gris como a la sustancia blanca, se expresa en patrones correspondientes a los segmentos corporales o dermatomas. Éstos se ilustran en las [figuras 8-3 y 8-4](#), y son más precisos en el tronco, donde cada nervio intercostal presenta distribución transversal.

Además, es importante recordar que durante la evolución subaguda y crónica de una lesión transversal de la médula espinal puede haber mayores discrepancias entre el nivel de la lesión y el de la pérdida de la sensibilidad; esta última asciende a medida que progresa la lesión. Dicha característica se puede comprender si se concibe una lesión que evoluciona de la periferia al centro de la médula espinal y que afecta primero a las fibras más externas que transmiten la sensación de dolor y temperatura desde las piernas. Por el contrario, una lesión que avanza del centro de la médula afectará estas modalidades en el orden contrario, con un patrón de *respeto sacro*, lo que significa que la sensibilidad de las nalgas y la región anal se conserva, pero desaparece en el tronco y piernas.

### Hemisección de la médula espinal (síndrome de Brown-Séquard)

La enfermedad puede estar confinada o predominar en un lado de la médula espinal; se afectan las sensaciones de dolor y térmica en el lado opuesto del cuerpo y se altera la sensación propioceptiva en el mismo lado de la lesión. Tal distribución es resultado de la pérdida de las sensaciones de dolor y temperatura correspondientes al haz espinotalámico contrario, y la pérdida del sentido del tacto y propiocepción que corresponde a la columna posterior ipsilateral. En la práctica es frecuente identificar un síndrome parcial de Brown-Séquard, aunque rara vez surge en su forma completa. La

pérdida de la sensación de dolor y temperatura se inicia uno o dos segmentos por debajo de la lesión. El síndrome se completa con parálisis motora espástica acompañante en el lado de la lesión (fig. 8-7). No se afecta la sensación táctil, porque las fibras de un lado del cuerpo están distribuidas en fascículos (columnas posteriores, fascículos espinotalámicos anterior y lateral) en ambos lados de la médula.

### Síndrome siringomiélico (lesión de la sustancia gris central)

Debido a que las fibras que conducen las sensaciones de dolor y temperatura cruzan la médula espinal en la comisura anterior, la lesión de extensión vertical considerable en esta localización anula, de manera característica, estas modalidades en uno o ambos lados sobre varios segmentos (dermatomas), aunque queda incólume la sensación táctil (fig. 8-7). Este tipo de *pérdida disociada de la sensibilidad* suele ocurrir con una distribución segmentaria y como la lesión afecta a menudo otras partes de la sustancia gris, de manera habitual hay también grados variables de amiotrofia segmentaria y pérdida de los reflejos. Si la lesión se extiende hasta la sustancia blanca, se unen los signos de los fascículos corticoespinal, espinotalámico y de la columna posterior. La causa más frecuente de las lesiones de este tipo en la región cervical es el desarrollo de siringomielia; causas menos frecuentes son tumor, traumatismo y hemorragia intrabulbares. Antes se aludió al síndrome *seudosiringomiélico* en relación con neuropatías de fibras pequeñas que simulan siringomielia.

### Síndrome de la columna posterior (dorsal)

Las parestesias en la forma de sensaciones de hormigueo y pinchazos o de constricción de una banda o cinto son señalamientos frecuentes en casos de ataques de la columna posterior. En algunas situaciones, como signo adicional, puede haber una sensación difusa ardorosa y desagradable en respuesta al pinchazo de alfiler. Se produce la pérdida del sentido de vibración y posición por debajo del nivel de la lesión, pero es poca la alteración en la percepción del dolor y la temperatura y por lo común se conservan indemnes. Las lesiones de la columna posterior provienen de la interrupción de las proyecciones centrales de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal, razón por la cual es difícil diferenciar de algún cuadro que ataque fibras gruesas en raíces sensitivas (el síndrome tabético expuesto antes); sin embargo, los reflejos tendinosos permanecen intactos en el primer caso y quedan eliminados en la tabes. En algunas enfermedades que afectan las columnas dorsales puede haber afección predominante de la sensación vibratoria, en tanto que el sentido de otras posiciones muestra mayor menoscabo.

En el caso de las lesiones de la columna posterior, sólo muy pocas han sido corroboradas en los estudios cadavéricos, no se pierde la sensación del tacto o se recupera después de una lesión aguda, pero el paciente ya no tiene sentido del movimiento y posición de las zonas del cuerpo por debajo de la lesión. Nathan et al., confirmaron que las lesiones de las columnas posteriores ocasionan sólo leves defectos en las sensaciones de tacto y presión. Sin embargo, la lesión combinada de las columnas posteriores y los haces espinotalámicos originan pérdida total de la sensibilidad al tacto y la presión en las zonas por debajo de la lesión. Si la lesión se produce en un punto alto de la región cervical, hay torpeza y dificultad para palpar los objetos e incapacidad de reconocer sus características por tacto (agrafestesia), a pesar de que esté relativamente sin alteración la sensación de tacto y presión. Puede haber perturbaciones poco comunes del tacto y la presión que se manifiestan por la labilidad del umbral, persistencia de la sensación después de eliminar el estímulo y, a veces, alucinaciones táctiles y posturales.

La pérdida de las funciones sensitivas que surge después de una lesión de la columna posterior (como deficiencia en la discriminación de dos puntos; trazado de una figura; detección de la forma, el tamaño, el peso y la textura de objetos, y la capacidad para detectar la dirección y velocidad de un estímulo móvil por la piel) puede simular una lesión "cortical" parietal (véase "*Pérdida sensitiva a causa de lesiones del lóbulo parietal*" más adelante), pero difiere en que el sentido vibrátil también se pierde en los síndromes de médula espinal.

Hay que reconocer que no todas las fibras propioceptivas ascienden a los núcleos grácil y cuneiforme; algunas fibras propioceptivas salen de las columnas posteriores en la región lumbar y establecen sinapsis con neuronas secundarias en la sustancia gris raquídea y ascienden en el funículo posterolateral ipsolateral. Sólo las fibras cutáneas continúan hasta los núcleos grácil y cuneiforme.

Las causas usuales del síndrome de la columna posterior son esclerosis múltiple, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, deficiencia de **cobre**, tabes dorsal e infección por VIH y virus linfotrópico T humano (HTLV, *human T-lymphotropic virus*) tipo 1.

### Mielopatía anterior (síndrome de la arteria espinal anterior)

En caso de infarto de la médula espinal en la zona irrigada por la arteria espinal anterior, o de otras lesiones destructivas que afectan predominantemente la porción ventral, como sucede en algunos casos de mielitis, se presenta pérdida de la sensación del dolor y la temperatura por

debajo del nivel de la lesión, pero sensación propioceptiva indemne relativa o absoluta. Los fascículos corticoespinales y la sustancia gris ventral se hallan también dentro del área de distribución de la arteria espinal anterior, y por dicha razón la parálisis espástica es una característica notable de este síndrome ([fig. 8-7](#)).

## Trastornos de la sensación secundarios a lesiones del tronco del encéfalo

Un aspecto característico de las lesiones bulbares es la ocurrencia, en muchos casos, de un trastorno cruzado de la sensibilidad, es decir, pérdida de la sensación de dolor y temperatura en un lado de la cara y en el lado opuesto del cuerpo. Esto se explica por la afección del fascículo trigémino descendente, o de su núcleo, y del fascículo espinotalámico lateral cruzado en un lado del tronco del encéfalo y casi siempre se debe a infarto bulbar lateral (síndrome de Wallenberg). En la parte alta del bulbo raquídeo, puente y mesencéfalo, los haces espinotalámico lateral y trigeminotalámico cruzado, discurren juntos; la lesión a estos niveles produce pérdida de la sensación de dolor y temperatura en la mitad opuesta de la cara y el cuerpo. Las disestesias espontáneas y las térmicas o dolorosas inducidas suelen ser señaladas como una “sensación de quemadura solar”. En la parte alta del tronco del encéfalo, el fascículo espinotalámico y el lemnisco medial se vuelven confluentes, de modo que la lesión situada en un punto apropiado causa pérdida contralateral de todas las sensaciones superficiales y profundas. A menudo se relacionan parálisis de nervios craneales, ataxia cerebelosa o parálisis motora, como se indica en la revisión de accidente cerebrovascular en esta región ([cap. 33](#)). En otras palabras, es poco factible que una lesión a cualquier altura del tronco del encéfalo origine una perturbación sensitiva aislada.

## Pérdida hemisensitiva a causa de una lesión del tálamo

La afección de los núcleos ventrales posterolateral (VPL) y posteromedial (VPM) del tálamo, habitualmente por una lesión vascular, causa pérdida o disminución de todas las formas de sensación en el lado opuesto del cuerpo. El sentido de la posición se afecta con más frecuencia que cualquier otra función sensitiva y por lo regular, pero no siempre, de forma más acentuada que la pérdida del tacto y el piquete de alfiler. En caso de recuperación parcial de la sensación, pueden aparecer en el lado afectado del cuerpo dolor o malestar espontáneo (*síndrome de Dejerine-Roussy; dolor talámico*), a veces de tipo exasperante y, por tanto, cualquier estímulo puede encerrar una cualidad desagradable difusa persistente. Los estímulos térmicos, en especial fríos, los trastornos emocionales, sonidos fuertes e incluso ciertos tipos de música, pueden agravar el estado doloroso. A pesar de la reacción excesiva a los estímulos punzantes, el paciente suele manifestar un umbral elevado del dolor, esto es, se requiere un estímulo más intenso que el normal para inducir la sensación dolorosa (hipoalgesia con hiperpatía). En ocasiones el mismo tipo de síndrome doloroso acompaña a las lesiones de la sustancia blanca del lóbulo parietal o el lemnisco medio, o incluso de las columnas posteriores de la médula espinal.

Es importante destacar que un síndrome hemisensitivo sintomático, por lo común con pocos cambios objetivos, se observa a menudo sin signos manifiestos de daño talámico o de médula espinal; ello se observa sobre todo en mujeres jóvenes, como ha destacado [Toth](#). Varios de los pacientes con este cuadro benigno atendidos por los autores tuvieron migraña y uno, al igual que en la serie de [Toth](#), presentó el síndrome antifosfolípídico, pero son casi inexistentes las relaciones entre todas las entidades en cuestión y se considera que en muchos casos son psicógenos.

## Pérdida sensitiva a causa de lesiones del lóbulo parietal

En el síndrome del lóbulo parietal anterior (síndrome de Verger-Dejerine) están trastornadas sobre todo las funciones sensitivas discriminatorias de la pierna, el brazo y el lado de la cara opuestos, sin anormalidades de las modalidades primarias de la sensación (a menos que la lesión sea profunda). La pérdida de los sentidos de posición y movimiento, el deterioro de la capacidad para localizar estímulos táctiles y dolorosos (topagnosia), la ampliación del umbral entre dos puntos y la astereognosia son los signos más notables, como se describen al comienzo de este capítulo y en el [capítulo 21](#), “Efectos clínicos de lesiones del lóbulo parietal”.

Otra manifestación característica de las lesiones del lóbulo parietal es la *desatención sensitiva, extinción o negación*. Como reacción a las pruebas bilaterales simultáneas de partes simétricas por medio de estímulos táctiles o dolorosos, el individuo puede reconocer sólo el estímulo en el lado sano; en contraste, si se tocan o pinchan la cara y la mano o el pie del lado afectado, solamente se puede notar el estímulo de la cara. Al parecer, las estructuras craneales regulan más la atención que cualesquiera otras partes menos inervadas. Aun así, cada estímulo, cuando se aplica por separado a cada lado o a cada parte del lado afectado, se percibe y localiza de manera apropiada. En la negación sensitiva el paciente ignora un lado del cuerpo y el espacio extrapersonal contralateral a la lesión parietal, que suele encontrarse en el hemisferio no dominante. Las lesiones parietales izquierdas pueden inducir también negación sensitiva (derecha), pero con menor frecuencia y de manera menos profunda. Este tipo de negación sensitiva o extinción de la sensación, que puede ocurrir también de manera ocasional en caso de lesiones de la columna posterior y del lemnisco medio, puede identificarse en personas que no manifiestan síntomas de la sensibilidad. En el [capítulo 21](#) se consideran con mayor profundidad estos fenómenos y

otros aspectos de las lesiones del lóbulo parietal.

El síndrome de Dejerine-Mouzon, otro más del lóbulo parietal, se caracteriza por deficiencia profunda de las modalidades primarias de sensaciones (dolor, temperatura, sentido táctil, pero con indemnidad relativa del sentido de la vibración), en la mitad contraria del cuerpo. La parálisis motora es variable y, con recuperación parcial, puede presentarse una torpeza que semeja la ataxia cerebelosa. Puesto que el trastorno sensitivo simula el ocasionado por una lesión talámica, Foix et al., lo llamaron *seudotalámico*. En pacientes con lesiones parietales corticosubcorticales también se observa hiperpatía de manera semejante a la del síndrome de Dejerine-Roussy (véase antes). Foix et al., atribuyeron el síndrome pseudotalámico a un infarto de la arteria cerebral media; Bogousslavsky et al., lo rastrearón hasta un infarto parietal consecutivo a oclusión de la rama parietal ascendente de la arteria referida. En cada uno de los síndromes del lóbulo parietal que se han mencionado, si se afecta el hemisferio dominante, puede haber afasia, agnosia táctil bimanual o síndrome de Gerstmann; en las lesiones no dominantes puede reconocerse una anosognosia (véase el cap. 21).

En el caso de las lesiones parietales, muchas veces las reacciones del paciente a los estímulos sensitivos son variables. Un error frecuente, como ha destacado Critchley, es atribuir esta anomalía a la histeria (véase la sección “Pérdidas de la sensación por sugestibilidad e histeria”). Una lesión que se confina sólo a una parte de la corteza parietal (los mejores ejemplos son los casos de heridas craneales por proyectil de arma de fuego o fragmentos de granada) puede resultar en pérdida circunscrita de la sensibilidad superficial en una extremidad opuesta, lo que da la impresión de una lesión de raíz o nervio periférico.

### Pérdidas de la sensación por sugestibilidad e histeria

La posibilidad de pérdida de la sensación por sugestión en un paciente es real, como se indicó con anterioridad (Véase también cap. 47). Es posible que los pacientes histéricos se quejen de hemianestesia completa, a veces con los signos histéricos francos de disminución de la audición, vista, olfato y gusto de un lado, además de alteración de la sensibilidad vibratoria sólo sobre la mitad del cráneo y esternón; la mayoría de estas manifestaciones son imposibles desde el punto de vista anatómico. Una prueba frecuente para descubrir esta característica es colocar un diapasón vibratorio a ambos lados de la parte central de la frente. La transmisión de la vibración a través del hueso asegura que la pérdida de sensibilidad de un lado no es posible. También es probable que se refiera anestesia en una extremidad completa o la pérdida de la sensibilidad bien delimitada en una parte de una extremidad que no concuerda con la distribución de un nervio radicular o cutáneo. La mejor forma de hacer el diagnóstico de hemianestesia histérica es inducir los otros síntomas relevantes de la histeria o, cuando esto no es posible, al señalar las discrepancias entre la pérdida sensitiva mostrada por el paciente y la que ocurre como parte de síndromes sensitivos confirmados por elementos anatómicos.

En ocasiones, en un paciente sin otra alteración neurológica o en uno con síndrome neurológico definido, el examinador queda desalentado por signos sensitivos que son del todo inexplicables y discordantes. En tales casos, debe intentarse razonar el diagnóstico al descartar los signos sensitivos o considerarlos reveladores de un segundo trastorno, como un neurofibroma de una raíz nerviosa.

### Diagnóstico de laboratorio de síndromes somatosensitivos

A menudo es posible afirmar los síndromes sensitivos clínicos mediante pruebas electrofisiológicas. En las lesiones de un nervio se enlentece y se reduce la amplitud de la conducción nerviosa sensitiva, pero sólo si la lesión es distal al ganglio sensitivo (o está dentro de éste). Por lo tanto, la pérdida sensitiva grave bajo una pauta neuropática, con conservación de potenciales de acción del nervio sensitivo, indica una radiculopatía. La pérdida o enlentecimiento del reflejo H y las respuestas F corrobora la presencia de lesiones en las partes proximales de los nervios, plexos y raíces. Con el uso de los potenciales evocados somatosensitivos es posible demostrar enlentecimiento de la conducción en los nervios periféricos o las raíces, en las vías de la médula espinal a un punto inferior en el bulbo raquídeo, en el lemnisco medio al tálamo y en la vía del tálamo a la corteza cerebral. En presencia de pérdida sensitiva regional, los potenciales evocados tienen su mayor utilidad para demostrar la afección de la raíz cuando los estudios de conducción nerviosa sensitiva son normales; por lo demás, se usan más a menudo para respaldar el diagnóstico de la esclerosis múltiple, en cuyo caso puede o no haber características sensitivas correspondientes. (Véase cap. 2, que incluye una revisión de las pruebas de potenciales evocados.)

En la práctica rara vez resulta necesario examinar todas las modalidades de la sensación y la percepción. En el caso de las lesiones de un solo nervio periférico, las más informativas son las pruebas de tacto y pinchazo de alfiler. En caso de enfermedad de la médula espinal, los estímulos de pinchazo y térmicos son los más reveladores de lesiones de la columna lateral; las pruebas de los sentidos de vibración, postura y movimiento, en particular del sentido de dirección de un estímulo dérmico, indican con toda seguridad lesiones de la columna posterior. La de menos utilidad es la prueba del tacto. En enfermedades de los ganglios sensitivos puede haber afección corporal total, de las modalidades de sensación que incluyen el tacto, y esto es



válido en el caso de lesiones del tálamo en general, pero, por supuesto, sólo del lado contrario al de la lesión. Por consiguiente, la localización de la enfermedad es la que guía al médico en la selección de las pruebas.

## REFERENCIAS

- Abraira VE, Ginty DD: The sensory neurons of touch. *Neuron* 79:618, 2013. [PubMed: 23972592]
- Bogousslavsky J, Assal G, Regli F: Aphasie afferente motrice et hemi-syndrome sensitif droite. *Rev Neurol* 138:649, 1982. [PubMed: 7156644]
- Carmon A: Disturbances of tactile sensitivity in patients with unilateral cerebral lesions. *Cortex* 7:83, 1971. [PubMed: 5567819]
- Carmon A, Benton AL: Tactile perception of direction and number in patients with unilateral cerebral disease. *Neurology* 19:525, 1969. [PubMed: 4181628]
- Caselli RJ: Rediscovering tactile agnosia. *Mayo Clin Proc* 66:129, 1991. [PubMed: 1994134]
- Corkin S, Milner B, Rasmussen T: Tactually guided maze learning in man: effects of unilateral cortical excision and bilateral hippocampal lesions. *Neuropsychologia* 3:339, 1965.
- Corkin S, Milner B, Rasmussen T: Effects of different cortical excisions on sensory thresholds in man. *Trans Am Neurol Assoc* 89:112, 1964. [PubMed: 4953345]
- Critchley M: *The Parietal Lobes*. London, Arnold, 1953.
- Davidoff RA: The dorsal columns. *Neurology* 39:1377, 1989. [PubMed: 2552351]
- Dyck PJ, O'Brien PC, Johnson DM et al.: Quantitation of sensory abnormality. In: Dyck PJ, Thomas PK, (eds) et al.: *Peripheral Neuropathy*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2005, Chap 43.
- Foix C, Chavany JA, Levy M: Syndrome pseudothalamique d'origine parietale. *Rev Neurol* 35:68, 1927.
- Greaves MS, Wall PD: Pathophysiology of itching. *Lancet* 348:938, 1996. [PubMed: 8843816]
- Keegan JJ, Garrett FD: The segmental distribution of the cutaneous nerves in the limbs of man. *Anat Rec* 102:409, 1948. [PubMed: 18102849]
- Kibler RF, Nathan PW: A note on warm and cold spots. *Neurology* 10:874, 1960. [PubMed: 13755807]
- Lele PP, Weddell G: The relationship between neurohistology and corneal sensibility. *Brain* 79:119, 1956. [PubMed: 13342279]
- Lewis T, Pickering GW, Rothschild P: Centrifugal paralysis arising out of arrested blood flow to the limb, including notes on a form of tingling. *Heart* 16:1, 1931.
- Moberg E: The role of cutaneous afferents in position sense, kinaesthesia and motor function of the hand. *Brain* 106:1, 1983. [PubMed: 6831192]
- Nathan PW, Smith MC, Cook AW: Sensory effects in man of lesions in the posterior columns and of some other afferent pathways. *Brain* 109:1003, 1986. [PubMed: 3096488]
- Ochoa JL, Torebjork HE: Paraesthesiae from ectopic impulse generation in human sensory nerves. *Brain* 103:835, 1980. [PubMed: 6254609]
- Ray BS, Wolff HG: Studies on pain: Spread of pain: Evidence on site of spread within the neuraxis of effects of painful stimulation. *Arch Neurol Psychiatry* 53:257, 1945.

---

Roland PE, Ladegaard-Pederson H: A quantitative analysis of sensations of tension and of kinaesthesia in man. *Brain* 100:671, 1977. [[PubMed: 608116](#)]

---

Semmes J, Weinstein S, Ghent L, Teuber H-L: *Somatosensory Changes after Penetrating Brain Wounds in Man*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1960.

---

Toth C: Hemisensory syndrome is associated with a low diagnostic yield and a nearly uniform benign prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1113, 2003. [[PubMed: 12876246](#)]

---

Tower SS: Unit for sensory reception in the cornea. *J Neurophysiol* 3:486, 1940.

---

Trotter W, Davies HM: Experimental studies in the innervation of the skin. *J Physiol* 38:134, 1909. [[PubMed: 16992967](#)]

---

Weddell G: The multiple innervation of sensory spots in the skin. *J Anat* 75:441, 1941. [[PubMed: 17104873](#)]

---

Yosipovitch G, Greaves MW, Schmetz M: Itch. *Lancet* 361:690, 2003. [[PubMed: 12606187](#)]

---

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 9: Cefalea y otros dolores craneofaciales

### INTRODUCCIÓN

De todos los estados dolorosos que afligen al ser humano, sin duda la cefalea es el que ocurre más a menudo y compite con la dorsalgia como el motivo más frecuente de la búsqueda de atención médica. De hecho, hay tantos casos de cefalea, que se han establecido clínicas especiales para su tratamiento. Además de su frecuencia en la práctica general, muchas cefaleas se deben a enfermedades médicas generales, no neurológicas, y el sujeto es del campo legítimo del médico general. En todo caso, siempre se plantea la interrogante de una afección intracraneal, de modo que es difícil tratar de manera adecuada estos casos sin tener conocimientos sobre medicina neurológica.

Tiene cierto interés el hecho de que sean tantos los dolores que se concentran en la cabeza. Son varias las explicaciones que pueden formularse. Por una parte, la cara y la piel cabelluda tienen mayor cantidad de receptores al dolor que otras partes del cuerpo, quizá para proteger el valioso contenido del cráneo. Además, las cavidades nasal y bucal y los ojos y oídos, todos ellos delicados y muy sensibles, se encuentran en la cabeza y deben quedar por tanto protegidos del mismo modo; cuando se ven afectadas por enfermedad, cada una de estas partes puede inducir dolor a su propia manera. Por último, es mayor la preocupación acerca de lo que ocurre en la cabeza respecto de lo que sucede en otras partes del cuerpo, puesto que la primera da alojamiento al encéfalo y la cefalea plantea con frecuencia el espectro de un tumor u otros padecimientos del contenido cerebral.

Desde el punto de vista semántico, el término *cefalea* debe incluir todos los dolores y molestias localizados en la cabeza, pero en la práctica su aplicación se restringe al malestar que se percibe en la región de la bóveda craneal. Los dolores faciales, linguales y faríngeos se conciben como aspectos un poco diferentes, por lo que se analizan por separado en la parte final de este capítulo y también en el [capítulo 44](#), dedicado a los pares craneales.

### GENERALIDADES

En el capítulo introductorio sobre dolor se hizo referencia a la necesidad, cuando se enfrenta un caso caracterizado por dolor, de determinar su calidad, gravedad, localización, duración y evolución temporal, lo mismo que de identificar los trastornos que lo producen, exacerban o alivian. En el caso de las cefaleas, el diagnóstico por lo común se identifica por los datos detallados del interrogatorio apegado a las pautas mencionadas, y aporta más información que la exploración física o los estudios por imagen. Es poco probable que la exploración física aporte datos útiles, pero conviene destacar algunos aspectos. La auscultación del cráneo puede descubrir un soplo (en caso de malformaciones arteriovenosas grandes) y la palpación puede revelar arterias sensibles, endurecidas o elevadas de la arteritis temporal, zonas sensibles sobre una metástasis craneal, un seno paranasal inflamado o un nervio occipital sensible; la exploración de la flexión cervical puede sugerir meningitis. Sin embargo, aparte de estos casos especiales, aunque el examen de la cabeza misma es necesario, pocas veces indica el diagnóstico.

La *calidad* del dolor cefálico es esencial para el diagnóstico, pero podría ser difícil para el paciente describir la sensación. Cuando se le pide que compare el dolor con alguna otra experiencia sensitiva, puede aludir a cualidades como apretado, compresivo, explosivo, penetrante o pulsátil. La información más relevante que debe obtenerse es saber si la cefalea es pulsátil, lo que por lo general implica migraña, pero no debe olvidarse que los pacientes emplean muchas veces la palabra *pulsátil* para referirse a la cefalea que aparece y desaparece, sin ninguna relación con el pulso, o para denotar la intensidad del dolor.

De manera semejante, las afirmaciones sobre la *intensidad del dolor*, son inherentemente subjetivas, puesto que reflejan tanto el temperamento, la actitud de la persona, y las formas habituales de experimentar y reaccionar al dolor. Un mejor índice de la intensidad es el grado al cual el dolor incapacita al paciente. Rara vez un ataque agudo de migraña permite la ejecución de las tareas diarias. Otro índice general de la gravedad de la cefalea es su propensión a despertar al paciente del sueño o a evitar que duerma, así como las reacciones autonómicas al dolor como diaforesis y taquicardia. Los dolores craneales más intensos son los relacionados con meningitis y hemorragia subaracnoidea, que tienen implicaciones graves, a diferencia de la migraña, cefalea en brotes o tic doloroso, que no las tienen.

La información de la *localización* de la cefalea es de utilidad diagnóstica. En 66% de los ataques, la migraña es unilateral y suele acompañarse de náusea, vómito y gran sensibilidad a la luz, los sonidos y los olores. La inflamación de una arteria extracraneal produce dolor localizado en el sitio del vaso. Las lesiones de senos paranasales, piezas dentarias, ojos y vértebras cervicales superiores inducen un dolor menos localizado, pero que aún se refiere a cierta región, por lo general frente, maxilares o zonas periorbitarias. Las lesiones intracraneales en la fosa posterior causan habitualmente dolor en la región occipitocraneal y son homolaterales en el caso de que la lesión se halle en un lado. Las lesiones supratentoriales suscitan dolor frontotemporal, que también permite aproximarse al sitio en que se encuentra la lesión. La localización puede ser también engañosa. El dolor en las regiones frontales puede deberse a lesiones y mecanismos tan diversos como glaucoma, sinusitis, trombosis de la arteria vertebral o basilar, presión sobre el tentorio o elevación de la presión intracraneal. De manera semejante, la otalgia puede indicar afección del propio oído, aunque con más frecuencia este dolor se refiere desde otras regiones como garganta, músculos cervicales, columna vertebral o elementos de la fosa posterior. El dolor periorbitario y supraorbitario, aunque por lo general indica enfermedad local, puede reflejar disección de la porción cervical de la arteria carótida interna. Las cefaleas

localizadas en la bóveda craneal o las regiones biparietales son poco frecuentes y deben plantear la sospecha de enfermedad de los senos esfenoidales o etmoidales, o bien trombosis del seno venoso sagital superior.

La *forma de comienzo*, las *variaciones* del dolor con el paso del tiempo y la *duración* de la cefalea comparado con los mismos datos para un solo ataque y con el perfil del dolor de cabeza durante un período determinado de años, también son datos útiles. En un extremo, la cefalea de la hemorragia subaracnoidea (a causa de aneurisma roto) ocurre como ataque súbito que alcanza su gravedad máxima en cuestión de segundos o minutos; en cambio, en el caso de la meningitis, puede sobrevenir de manera más gradual, durante varias horas o algunos días. Simulando el inicio rápido, la cefalea intensa de la hemorragia subaracnoidea es un grupo de “cefaleas en trueno” de diversas causas, pero sobre todo debido a trombosis venosa cerebral y síndromes con espasmo vascular. En los individuos migrañosos es más frecuente el dolor intenso y breve que dura unos cuantos segundos en el globo ocular (oftalmodinia) o el cráneo (dolores punzantes o “en picahielo”); la “cefalea de los helados”, a causa del enfriamiento faríngeo, es más común en migrañosos, y es importante sólo por razón de su benignidad.

La migraña (jaqueca) típica aparece en las primeras horas de la mañana o el día, por lo general alcanza el pico de su intensidad en el transcurso de pocos minutos a media hora y dura 4 a 24 h, y en ocasiones más. A menudo desaparece con el sueño. Un paciente con migraña que tiene varios ataques por semana, por lo general presenta una forma crónica de migraña o una combinación de migraña y “cefalea por abuso de analgésicos”, lo que significa que la cefalea regresa una vez que desaparece el efecto del analgésico o rara vez, alguna lesión intracraneal inesperada. En cambio, es característico de una cefalea en brotes la presentación de dolor orbitotemporal unilateral intenso e insoportable, que inicia 1 ó 2 h después de quedarse dormido o a horas predecibles durante el día y que recurre en la noche o el día por un periodo de varias semanas a meses; casi siempre un ataque individual se disipa en 30 a 45 min pero ocasionalmente puede persistir durante varias horas. Las cefaleas causadas por un tumor intracraneal pueden aparecer en cualquier momento del día o de la noche; interrumpir el sueño, variar de intensidad y durar minutos u horas; ello depende del incremento de la presión intracraneal. En el caso de masas en la fosa posterior el dolor tiende a empeorar en la mañana, al despertar la persona. Las cefaleas por tensión pueden persistir con intensidad variable durante semanas a meses o incluso más. Cuando se prolongan, por lo general hay una enfermedad depresiva asociada. En general, las cefaleas se han repetido periódicamente durante muchos años y llegan a ser de tipo migrañoso o tensional.

La relación más o menos constante de la cefalea con determinados episodios biológicos y con algunos factores *precipitantes* o *aggravantes* (o *mitigantes*), llega a tener gran significado para el diagnóstico. Las cefaleas que ocurren con regularidad durante el periodo premenstrual suelen ser generalizadas y leves, pero en estos momentos también pueden presentarse ataques de migraña (migraña espontánea). Las cefaleas que tienen su origen en un padecimiento de la porción cervical de la columna vertebral se distinguen por ser más intensas después de un periodo de inactividad, por ejemplo, después de dormir toda la noche, lo cual además propicia que los primeros movimientos del cuello sean tensos y dolorosos. Las cefaleas (o, con mayor frecuencia, dolor de cara) de las infecciones de los senos nasales pueden aparecer al despertarse o hacia la mitad de la mañana; empeoran de manera habitual al levantarse y con los cambios de la presión atmosférica; también hay dolor a la palpación en la zona media frontal o maxilar superior. Las cefaleas por esfuerzos oculares siguen al uso prolongado de los ojos, por ejemplo, después de largos periodos sostenidos de lectura o exposición a pantallas de video, pero el dolor es transitorio y carece de importancia. En ciertas personas, el alcohol, el ejercicio intenso (como el levantamiento de pesas), el inclinarse, realizar esfuerzos, la tos y la actividad sexual inician un tipo especial de cefalea en estallido que dura de unos cuantos segundos a minutos. Si la cefalea se agrava con el movimiento súbito, con la tos o con un esfuerzo, se sugiere una fuente intracraneal de manera tentativa. La migraña a menudo ocurre horas o un día después de un periodo de actividad intensa y estrés (migraña de “fin de semana” o “de aflojamiento”). Algunos pacientes descubren que su migraña se alivia de manera momentánea con la compresión de la carótida o la arteria temporal superficial del lado doloroso; otros refieren sensibilidad en la carótida cerca del ángulo de la mandíbula durante la cefalea. El dolor que se percibe cuando la piel cabelluda se frota con el peine o al fijar el pelo (alodinia) es frecuente en la migraña, pero puede ser un síntoma de inflamación de las arterias temporales (arteritis temporal). Ciertos fármacos, sobre todo vasodilatadores como nitroglicerina y **dipiridamol**, pero también glutamato monosódico, pueden causar cefaleas. También son bien conocidas las cefaleas que ocurren después de un periodo de consumo excesivo de alcohol (resaca) o después de una concusión. En muchos de estos casos, la propensión para la migraña puede crear susceptibilidad para una cefalea inducida.

## Estructuras craneales sensibles al dolor

La comprensión de la cefalea se ha incrementado con las observaciones realizadas durante las operaciones cerebrales (**Ray y Wolff**). Estas observaciones muestran que sólo ciertas estructuras craneales son sensibles a los estímulos nocivos: 1) piel, tejido subcutáneo, músculos, arterias extracraneales y periostio externo del cráneo; 2) las estructuras delicadas de los ojos, oídos, cavidades nasales y senos paranasales; 3) senos venosos intracraneales y sus grandes tributarias porque son intradurales; 4) partes de la duramadre en la base del cerebro y las arterias dentro de la duramadre, sobre todo las partes proximales de las arterias cerebrales anterior y media, y el segmento intracraneal de la arteria carótida interna; 5) las arterias meníngea media y temporal superficial, y 6) los primeros tres nervios cervicales y los pares craneales a su paso por la duramadre. Es de interés que el dolor es prácticamente la única sensación producida por la estimulación de estas partes de la anatomía. Gran parte de las membranas pia-aracnoides, el parénquima encefálico y el epéndimo y los plexos coroideos son insensibles.

Los sitios de referencia del dolor, provenientes de las estructuras mencionadas, son importantes para conocer la causa de las molestias craneales. El dolor surgido por la distensión de la arteria meníngea media se proyecta hacia la parte dorsal del ojo y la región temporal. El dolor proveniente del segmento intracraneal de la arteria carótida interna y las partes proximales de las arterias cerebrales media y anterior se percibe en el ojo y la región orbitotemporal. Las vías por medio de las cuales los estímulos sensitivos, cualquiera que sea su naturaleza, se transmiten hacia el sistema nervioso central (SNC) son el nervio trigémino, en particular su primera división y, en cierto grado, la segunda, que transmite impulsos desde frente, órbita, fosas anterior y media del cráneo y superficie superior del tentorio. Las ramas esfenopalatinas del nervio facial transmiten impulsos desde la región nasoorbitaria. Los pares craneales noveno y décimo, y los tres primeros nervios cervicales, transmiten impulsos desde la superficie inferior del tentorio y desde toda la fosa posterior. En términos generales la tienda del cerebelo delimita las zonas de inervación del trigémino-vago-

glosofaríngeo. En los [capítulos 7 y 8](#) se describen las conexiones sensitivas centrales que ascienden por la médula espinal cervical y el tronco del encéfalo hasta el tálamo. Las fibras simpáticas provenientes de los tres ganglios cervicales y las fibras parasimpáticas provenientes del ganglio el seno palatino y ótico se mezclan con el trigémino y con otras fibras sensitivas. Esto asume importancia en ciertos síndromes de cefalea que se revisarán más adelante.

Puede haber hipersensibilidad local sobre la piel cabelluda en el sitio del dolor referido. La segunda y la tercera ramas del trigémino transportan impulsos del dolor de piezas dentarias o de la articulación temporomandibular. Con excepción de la porción cervical de la arteria carótida interna, desde la cual el dolor irradia hacia la ceja y la región supraorbitaria, y la parte superior de la columna cervical, desde la que irradia al occipucio, el dolor causado por enfermedad extracraneal no se propaga hacia la cabeza. Sin embargo, hay casos raros de angina de pecho que pueden producir molestia en el vértice craneal o sitios vecinos y, por supuesto, en la mandíbula.

## Mecanismos del dolor craneal

Los estudios de [Ray y Wolff](#) demostraron también que operan relativamente pocos mecanismos en la causa del dolor craneal. De manera más específica, las *lesiones intracraneales que ocupan espacio* producen cefalea sólo en una posición que deforma, desplaza y ejerce tracción sobre los vasos sanguíneos y las estructuras durales en la base del cerebro y esto puede ocurrir mucho antes de que se eleve la presión intracraneal. De hecho, la elevación artificial de las presiones intrarraquídea e intracraneal por inyección subaracnoidea o intraventricular de solución salina estéril no da por resultado cefalea sostenida. Esto significa que la presión intracraneal elevada no produce cefalea, una conclusión cuestionable cuando se considera el alivio de la cefalea que ocurre después de la punción lumbar y de reducir la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) en algunos pacientes, en particular luego de hemorragia subaracnoidea. De hecho, la mayoría de los sujetos con presión intracraneal elevada se quejan de cefalea bioccipital y bifrontal, cuya gravedad fluctúa.

La dilatación de las arterias intracraneales o extracraneales (y posiblemente la sensibilización de estos vasos), cualquiera que sea la causa, tiende a producir cefalea. Las cefaleas que aparecen después de crisis convulsivas e ingestión de alcohol, se deben quizá a vasodilatación cerebral. La nitroglicerina, los nitritos de las carnes frías (“cefalea del *hot-dog*”) y el glutamato monosódico de la comida china llegan a causar cefalea por el mismo mecanismo. Es posible que la cefalea pulsátil o constante que acompaña a la enfermedad febril tenga también un origen vascular; al parecer, el incremento de la pulsación de los vasos meníngeos activa estructuras sensibles al dolor alrededor de la base del encéfalo. La cefalea febril puede ser generalizada o predominar en las regiones frontal u occipital y disminuye en un lado por compresión de la arteria carótida o temporal superficial, y en ambos lados por la compresión de la vena yugular. Como la migraña, se acentúa al sacudir la cabeza. Algunos agentes infecciosos sistémicos, referidos más adelante, tienden a causar cefalea intensa.

Un mecanismo similar puede tener lugar en las cefaleas pulsátiles intensas y bilaterales, relacionadas con elevaciones extremas de la presión sanguínea, como ocurre en el feocromocitoma, en la hipertensión maligna, en la actividad sexual y en pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa. Sin embargo, grados leves o moderados de hipertensión crónica no originan dolor de cabeza, a pesar de la opinión popular en sentido contrario. Las llamadas cefaleas por tos y por ejercicio también pueden provenir de distensión de los vasos intracraneales.

Por muchos años, después de las investigaciones de Harold Wolff, la cefalea de la migraña se atribuyó a la dilatación de las arterias extracraneales. Ahora parece que éste no es un vínculo constante y que la cefalea es de origen tanto intracraneal como extracraneal y que tal vez tenga vínculo con la sensibilización de los vasos sanguíneos y sus estructuras circundantes. También se sugiere que la activación del sistema trigeminovascular (los nervios trigéminos y los vasos sanguíneos que inervan) que induce una respuesta inflamatoria generada por mecanismos neurales locales, “inflamación neurógena”, participa en la cefalea migrañosa. Las teorías anteriores de origen y otras más han sido resumidas por [Cutrer](#) y se exponen con mayor detalle en los apartados siguientes sobre migraña.

En lo que se refiere a *enfermedades cerebrovasculares* que causan dolor de cabeza, las arterias extracraneales temporales y occipitales, cuando las afecta la inflamación de células gigantes (arteritis craneal o “temporal”), pueden causar dolor intenso y persistente, que en primer lugar se localiza en la piel cabelluda y después se vuelve más difuso. La mayor parte de los accidentes causados por oclusión vascular no causan cefalea; sin embargo, con la oclusión o disección de la arteria vertebral, el dolor es posauricular o en la región occipital baja; la trombosis de la arteria basilar causa dolor que se proyecta a la región occipital y algunas veces a la frente, y el ojo y ceja ipsolaterales y la frente son los sitios más comunes del dolor proyectado por la disección de la arteria carótida y el tronco de la cerebral media. En contraste, la expansión o rotura de aneurismas intracraneales de las arterias comunicante posterior o carótida interna distal a menudo causan dolor que irradia al ojo. La cefalea distintiva causada por la rotura de un aneurisma se menciona posteriormente y en una sección separada más adelante en este capítulo.

La *infección* o el *bloqueo de los senos paranasales* se acompañan de dolor sobre los senos maxilar o frontal afectados. Por lo general, este dolor se relaciona con hipersensibilidad de la piel y cráneo en la misma distribución. El dolor proveniente de los senos etmoidales y esfenoidales se localiza en la profundidad en la línea media, por detrás de la raíz nasal o en ocasiones a nivel de la parte más alta de la cúpula craneal (en especial cuando hay enfermedad de los senos esfenoidales). En estos casos el mecanismo abarca cambios de la presión e irritación de las paredes sinusales sensibles al dolor.

En caso de sinusitis frontal y etmoidal el dolor tiende a empeorar al despertarse y cede gradualmente cuando el sujeto está de pie; sucede lo contrario en el caso de la sinusitis maxilar y esfenoidal. Se cree que estas relaciones descubren su mecanismo; el dolor se atribuye al llenado de los senos y el alivio de éste a su vaciamiento, inducido por la posición del *ostium*. Agacharse intensifica el dolor al producir cambios de la presión y ocurre también al sonarse la nariz y durante los viajes en avión, al momento del descenso, porque se eleva la presión relativa dentro del seno bloqueado. Los fármacos simpatomiméticos, como el clorhidrato de *fenilefrina*, que reducen la tumefacción y la congestión, tienden a aliviar el dolor. Sin embargo, éste puede persistir después que desaparecen las secreciones purulentas, tal vez por bloqueo del orificio por membranas abultadas y absorción de aire desde el seno bloqueado denominado *cefaleas por vacío sinusal*.

La *cefalea de origen ocular*, localizada como regla en órbitas, frente o regiones temporales, es de tipo sostenido y suele ocurrir después del empleo prolongado de los ojos en el trabajo de visión cercana. Sin embargo, el dolor craneal se atribuye con demasiada frecuencia a causas oculares, en particular si el aspecto externo de la esclerótica y conjuntiva es normal. Las deficiencias principales en estos casos son hipermetropía y astigmatismo (rara vez miopía), que dan por resultado contracción sostenida de los músculos extraoculares, lo mismo que de los músculos frontales, temporales e incluso occipitales. En la circunstancia infrecuente y demasiado subrayada de un error refractivo como causa de cefalea, la corrección aminora pronto el dolor. La tracción de los músculos extraoculares o el iris durante la cirugía ocular causa dolor. Los pacientes que desarrollan diplopía por causas neurológicas o que se ven obligados a usar un ojo porque el otro se ocluyó con un parche a menudo se quejan de cefalea frontal. Otro mecanismo participa en la *iridociclitis* y el *glaucoma por cierre angular*, en el que la presión intraocular elevada causa dolor sordo constante en la región del ojo, irradiado a la frente. Cuando el glaucoma por cierre angular causa cefalea, la esclerótica siempre está enrojecida. La dilatación pupilar conlleva el riesgo de desencadenar el glaucoma por cierre angular, una situación que puede revertirse con la administración de gotas de [pilocarpina](#) al 1 por ciento.

Las *cefaleas que acompañan la enfermedad de ligamentos, músculos y articulaciones apofisarias de la parte superior de la columna cervical* se refieren al occipucio y nuca del mismo lado, a veces a la sien y la frente. Estas cefaleas se reproducen con la inyección de solución salina hipertónica en los ligamentos, músculos y articulaciones facetarias afectados, y son comparables a las regiones de dolor referido esclerotógeno que se describe en el [capítulo 7](#). Dichos dolores son en especial frecuentes en la vida tardía debido a la frecuencia de los cambios degenerativos de la porción cervical de la columna vertebral y con frecuencia aparecen también después de las lesiones de latigazo cervical u otras formas de flexión, extensión o torsión repentinas de la cabeza sobre el cuello. Si el dolor es de origen artrítico, los primeros movimientos después de haber estado inmóvil durante algunas horas son rígidos y dolorosos. El dolor de la fibromialgia, que se hace evidente como áreas sensibles cercanas a la inserción craneal de los músculos cervicales, es un tema controvertido. No se cuenta con datos patológicos sobre la naturaleza de estas lesiones vagamente palpables y no está claro si en realidad se origina dolor en ellas. Puede representar sólo la hipersensibilidad profunda percibida en la región del dolor referido o el espasmo muscular protector secundario involuntario. El masaje de los músculos y la aplicación de calor e inyección de un anestésico local en los sitios hipersensibles tienen efectos impredecibles, aunque alivian el dolor en algunos casos. La cefalea occipital unilateral se interpreta muchas veces de manera errónea como neuralgia occipital (véase más adelante).

La *cefalea de la irritación meníngea* (casi siempre por infección o hemorragia) por lo general tiene un inicio agudo, la mayor parte de las veces es intensa, generalizada, profunda, constante y se acompaña de rigidez cervical, sobre todo a la flexión anterior. Se adjudica al aumento de la presión intracraneal; en realidad, la extracción de LCR puede producir cierto alivio. Sin embargo, es probable que la dilatación e inflamación de los vasos meníngeos y la irritación química de los receptores de dolor en los vasos grandes y meninges por efecto de agentes químicos, en particular serotonina y cininas plasmáticas, sean factores más importantes en el origen del dolor y el espasmo de los extensores cervicales. En la meningitis de origen químico por la rotura de un quiste epidermoide, por ejemplo, la presión del líquido raquídeo casi siempre es normal, pero la cefalea es intensa. La irritación o inflamación meníngeas también pueden ser crónicas y su manifestación principal es una cefalea constante.

La *hemorragia subaracnoidea* produce un tipo distintivo de cefalea; es muy intensa y de inicio repentino, casi siempre se acompaña de vómito y rigidez cervical. Otras causas de lo que se conoce como “*cefalea en trueno*” se describen más adelante como simuladores de esta enfermedad ([cap. 33](#)). Entre estas causas está un tipo de espasmo vascular cerebral difuso que puede ser espontáneo, resultar de consumo de simpaticomiméticos y por disección vascular extracraneal de las arterias carótida o vertebrales. Otra causa es la trombosis venosa cerebral. También hay variedades de cefalea de esfuerzo, como se menciona más adelante, que causa la cefalea primaria en estallido.

Como se describe en el [capítulo 2](#), la *cefalea por presión baja del LCR espontánea o secundaria a punción lumbar (LP, lumbar puncture)* se caracteriza por dolor constante en las regiones occipital, nuchal y frontal, que aparece durante o unos minutos después de levantarse de la posición horizontal (cefalea ortostática) y se alivia en uno o dos minutos al acostarse. Su causa es la fuga persistente de LCR en los tejidos lumbares a través del trayecto de la aguja o bien, el desgarro de las meninges que puede ser espontáneo o inducido por traumatismo raquídeo. La presión del LCR es baja (a menudo de cero en la posición de decúbito lateral) y la colocación de un “parche sanguíneo” epidural alivia la cefalea. Por lo general, la cefalea de este tipo se incrementa con la compresión de las venas yugulares, pero no se modifica por la obliteración digital de una arteria carótida. Es probable que en la posición erguida, las presiones intrarraquídea baja e intracraneal negativa permitan el desplazamiento caudal del cerebro con tracción sobre las inserciones y senos duros. [Pannullo et al.](#) demostraron este desplazamiento del contenido craneal hacia abajo mediante estudios de imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). La cefalea “espontánea” de baja presión puede ocurrir después de un estornudo, un esfuerzo o una lesión deportiva, quizá por rotura del manguito aracnoideo a lo largo de una raíz nerviosa (véase “[Hipotensión intracraneal espontánea](#)” en el [cap. 29](#)). Menos a menudo, la punción lumbar se complica por rigidez de nuca y dolor sobre el dorso y la región occipital (véase “[Técnica y complicaciones de la punción lumbar](#)” en el [cap. 2](#)); en algunos casos una segunda punción lumbar descubre una ligera pleocitosis, pero no una disminución de la glucosa, una meningitis estéril o química. Esta reacción benigna debe distinguirse de la rara presencia de meningitis causada por la introducción de bacterias a través de una abertura en las meninges que permite el escape de líquido cefalorraquídeo y el ingreso de bacterias.

Las *cefaleas que se agravan al acostarse* o acostarse sobre un lado ocurren en caso de un hematoma subdural agudo o crónico y con algunas tumoraciones cerebrales, sobre todo las de la fosa posterior. Cuando existe, la cefalea del hematoma subdural es sorda y unilateral, se percibe sobre la mayor parte del lado afectado de la cabeza. Las cefaleas generalizadas y nuchales de la hipertensión intracraneal idiopática (seudotumor cerebral) por lo general también se agravan en posición supina ([cap. 29](#)). En todos estos estados con incremento de la presión intracraneal, la cefalea casi siempre se agrava en las primeras horas de la mañana, después de un largo periodo en decúbito. Más adelante se describe la infrecuencia relativa de la cefalea causada por un tumor cerebral.

Las *cefaleas de esfuerzo* (p. ej., las que se asocian con actividad sexual o levantamiento de pesas) suelen ser benignas, pero en ocasiones se relacionan con



feocromocitoma, malformación arteriovenosa u otras lesiones intracraneales, además de la hemorragia subaracnoidea mencionada por rotura de aneurisma. Las mismas premisas son válidas para las cefaleas inducidas por la posición de cuclillas, y de ellas muchas son benignas o, en el peor de los casos, explican la infección sinusal, aunque existen excepciones y una causa conocida sería el hematoma subdural (véase más adelante).

## PRINCIPALES VARIEDADES DE CEFALEA IDIOPÁTICA

El primer objetivo del médico cuando valora a un paciente con dolor craneal es determinar si la cefalea es primaria, en el cual el dolor cefálico es la única enfermedad identificable o bien, si es un dolor craneal secundario. Los principales síndromes primarios son migraña, cefalea tensional, cefalea en brotes o algunas variantes del trigémino-simpáticas de la migraña o del dolor en brotes. Éste tiende a ser crónico, recurrente y no atendido por otros síntomas y signos de neuropatía. Elementos útiles para identificarlos con base en la descripción que hace el enfermo, son: conocimiento detallado de la gran variedad de manifestaciones; perfiles cronológicos y signos acompañantes de cefalea primaria, así como la propensión en muchos de ellos, de aparición familiar. Debe haber pocas dificultades para reconocer las cefaleas secundarias del glaucoma, sinusitis purulenta, hemorragia subaracnoidea y meningitis bacteriana o viral y la cefalea subaguda o más crónica del tumor cerebral, en tanto no se olviden los orígenes de este síntoma. En los capítulos finales de esta obra, en los que se describen las enfermedades subyacentes, hay una descripción más completa de tales variantes de cefalea. Ante cualquier cefalea cuya localización, características del dolor y signos desencadenantes no concuerden con algunos de los tipos primarios, el clínico sospechará de un cuadro que es parte de un trastorno craneal, cervical o sistémico. Sin embargo, en muchos casos después de algunos estudios no se logra identificar dicha causa primaria.

Deben considerarse las siguientes categorías amplias de cefaleas (**cuadro 9-1**). En general, su clasificación y otros tipos de dolor craneofacial se basan en las elaboradas por la *International Headache Society* (véase [Olesen, http://ihs-classification.org/en/](http://ihs-classification.org/en/)).

Cuadro 9-1

### TIPOS COMUNES DE CEFALEA

TIPO	SITIO	EDAD Y SEXO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	TIPO DIURNO	PERFIL DE VIDA	FACTORES PRECIPITANTES	ASPECTOS CONCOMITANTES	TRATAMIENTO
Migraña sin aura (migraña ordinaria)	Fronto temporal	Adolescentes, adultos jóvenes a maduros, en ocasiones niños, más frecuente en mujeres	Pulsátil; peor por detrás de un ojo o en un oído	Al despertarse o más tarde durante el día	Intervalos irregulares, semanas a meses	Luz intensa, ruido, tensión, alcohol	Náusea y vómito en algunos casos	Triptanos, ergotamina, antiinflamatorios no esteroideos
	Unilateral obilateral		Se vuelve dolor sordo y generalizado	Duración: 4–24 h en la mayor parte de los casos, en ocasiones más	Tiende a disminuir durante la madurez y el embarazo	Se alivia en la oscuridad y con el sueño		<a href="#">Propranolol</a> o <a href="#">amitriptilina</a> para la prevención
			Cuero cabelludo sensible					
Migraña con aura (migraña neurológica)	Igual que los anteriores	Igual que los anteriores	Igual que los anteriores	Igual que los anteriores	Igual que los anteriores	Igual que los anteriores	Luces centelleantes, pérdida visual y escotomas	Igual que los anteriores
			Antecedentes familiares frecuentes				Parestesias unilaterales, debilidad, disfagia, vértigo, rara vez confusión	
En brotes (cefalea)	Orbitotemporal	Varones	Intensa, no pulsátil	Por lo	Nocturna o	Alcohol en	Lagrimo	<a href="#">Oxígeno</a> ,

histamínica, neuralgia migrañosa)		adolescentes y adultos (90%)		general nocturna, 1-2 h después de dormirse	diaria durante varias semanas a meses	algunos casos		sumatriptano, ergotamina antes del ataque esperado
	Unilateral			Algunas veces diurno	Recurrencia después de muchos meses o años		Congestión nasal	Corticoesteroides, <a href="#">verapamilo</a> , valproato y <a href="#">litio</a> en casos rebeldes
							Rinorrea	
							Hiperemia de la conjuntiva	
							Ptosis	
Cefalea tensional	Generalizada	Sobre todo en adultos, ambos sexos, más frecuente en mujeres	Presión (no pulsátil), sensación de opresión	Continuas, intensidad variable, por días, semanas o meses	Uno o más periodos de meses a años	Fatiga y tensión nerviosa	Depresión, pesar, ansiedad	Ansiolíticos y antidepresivos
Irritación meníngea(meningitis, hemorragia subaracnoidea)	Generalizada o bioccipital, o bifrontal	Cualquier edad, ambos sexos	Dolor profundo, intenso y sostenido, puede ser peor en el cuello	Evolución rápida: minutos a horas	Una sola crisis	Ninguno	Cuello rígido para la flexión hacia adelante	Para meningitis o hemorragia (véase texto)
							Signos de Kernig y Brudzinski	
Tumor cerebral	Unilateral o generalizada	Cualquier edad, ambos sexos	Intensidad variable	Dura minutos a horas; peor al principio de la mañana, gravedad creciente	Una vez en la vida: semanas a meses	Ninguno	Papiledema	Corticoesteroides
			Puede despertar al paciente			A veces la posición	Vómito	<a href="#">Manitol</a>
			Dolor sostenido				Afectación del estado mental	Tratamiento de los tumores
							Convulsiones	
							Signos focales	
Arteritis temporal	Unilateral o bilateral, por lo general temporal	Más de 50 años, cualquier sexo	Pulsátil, a continuación dolor sordo y quemante persistente; arterias	Intermitente, después continua	Persiste semanas a meses	Ninguno	Pérdida de la visión	Corticoesteroides

			engrosadas e hipersensibles					
							Polimialgia reumática	
							Fiebre, pérdida de peso, aumento en la tasa de eritrosedimentación, claudicación de la mandíbula	

## Migraña

Es un trastorno familiar de frecuencia elevada reconocible por cefalea periódica, casi siempre unilateral y muchas veces pulsátil, que inicia en la infancia, adolescencia o al principio de la vida adulta y recurre con menor frecuencia con el paso de los años.

Se identifican dos síndromes clínicos muy relacionados. El primero se llama *migraña con aura* y el segundo *migraña sin aura* (terminología de la *International Headache Society*). Durante muchos años se hizo referencia al primer síndrome como una migraña *típica o neurológica* y a la segunda como migraña *común*. La relación de la migraña típica con la común es de 1:5. A cualquiera de los dos tipos le pueden preceder cambios premonitorios vagos en el estado de ánimo y apetito (pródromo). La migraña con aura se presenta como un trastorno de la función nerviosa, más a menudo visual, seguido en pocos minutos a horas por una cefalea hemicraneal o, en cerca de un tercio de los casos, bilateral, náusea y algunas veces vómito, que duran horas o incluso hasta un día o más. La migraña sin aura se distingue por la aparición sin previo aviso de una cefalea hemicraneal o, con menor frecuencia, generalizada, con o sin náusea y vómito, que entonces sigue la misma pauta de la migraña con aura. La sensibilidad a la luz, al ruido y a menudo a los olores (fotofobia, fonofobia o sonofobia y osmofobia) ocurre en ambos tipos y con frecuencia se intensifica con el movimiento de la cabeza. Si el dolor es intenso, el paciente prefiere acostarse en una habitación silenciosa, oscura e intenta dormir. El carácter hemicraneal y pulsátil de la migraña son sus rasgos más típicos en comparación con otros tipos de cefalea. Cada paciente tiene proclividad al dolor en un lado u otro del cráneo, pero esto no es exclusivo, por lo que algunos episodios afectan el otro lado.

La naturaleza hereditaria de la migraña típica es aparente por su presencia en varios miembros de la familia en la misma generación o en generaciones sucesivas en el 60 a 80% de los casos; la frecuencia familiar de la migraña común es un poco menor. Los estudios en gemelos y en hermanos no han revelado una pauta mendeliana consistente en la forma típica ni en la común. Ciertas formas especiales de migraña, como la migraña hemipléjica familiar, parecen trastornos monogénicos, pero la participación de estos genes, la mayoría de los cuales codifica conductos iónicos, en la migraña típica y la común, es especulativo.

La migraña, con o sin aura, es un trastorno muy frecuente. Un estudio de [Stewart et al.](#) en Estados Unidos mostró diferencias en la prevalencia de la migraña entre personas de origen caucásico, africano y asiático de alrededor de 20, 16 y 9%, respectivamente, entre mujeres, y de 9, 7 y 4% en los varones (véase también [Lipton et al.](#)). Un tercio de los pacientes con migraña tienen más de tres ataques al mes si no reciben tratamiento, y muchos requieren reposo en cama o limitar mucho sus actividades diarias. La migraña puede comenzar en la infancia, pero por lo general inicia en el adolescente o el adulto joven; en más del 80% de los pacientes, el trastorno comienza antes de los 30 años de edad y el médico debe tener cautela al atribuir a la migraña las cefaleas que aparecen por primera vez después de esta edad, aunque existen excepciones.

En mujeres jóvenes, las cefaleas a menudo tienden a ocurrir durante la menstruación; en cerca del 15% de estas pacientes los ataques son siempre perimenstruales. La *migraña de tipo menstrual* (también llamada *migraña catamenial*), que se expondrá con mayor detalle, según los expertos depende de la supresión de [estradiol](#) (de acuerdo con el estudio de [Somerville](#)). Se sabe ahora que la influencia de las hormonas sexuales en la cefalea es más compleja. Los ataques cesan durante el embarazo en 75 a 80% de las mujeres y en otras continúan con una frecuencia más baja; menos a menudo, los ataques de migraña o los síntomas neurológicos adjuntos aparecen por primera vez durante el embarazo, casi siempre en el primer trimestre.

Aunque la migraña suele atenuar su intensidad y frecuencia con la edad, bien podría empeorar en mujeres posmenopáusicas y la terapéutica con estrógenos puede incrementar o, de manera paradójica, reducir la incidencia de cefaleas. El consumo de pastillas anticonceptivas se relaciona con una mayor frecuencia e intensidad de la migraña y en casos raros se produjo un déficit neurológico permanente (véase [cap. 33](#)).

Algunos pacientes relacionan sus ataques con ciertos alimentos (en particular el chocolate, queso, alimentos grasos, naranjas, jitomates y cebolla) pero dichas relaciones no han resultado válidas en estudios comparativos, y salvo en un ejemplo aislado persuasivo, parece que se les ha dado demasiada importancia. Algunos de estos alimentos son ricos en tiramina, que se ha referido como un factor desencadenante de la migraña. El alcohol, en particular el vino tinto u Oporto, desencadena de manera habitual un ataque en algunas personas; en otras, la cefalea es causada por la exposición a la luz intensa u otros estímulos sensitivos intensos, el golpeteo de la cabeza ("la migraña del futbolista"), o por cambios en la presión barométrica. Un detonante común es la ingestión excesiva de [cafeína](#) o el abandono de su uso.

La *migraña con aura* tiene con frecuencia su inicio poco después de despertar, pero puede presentarse a cualquier hora del día. Durante el día anterior o un poco antes son posibles cambios en el estado de ánimo (algunas veces un incremento súbito de la energía o una sensación de bienestar), hambre o anorexia, somnolencia y bostezos frecuentes. Luego sobreviene de manera abrupta un trastorno de la visión que consiste habitualmente en destellos en forma de luz blanca o plateada o, rara vez, multicromática (fotopsia). Éste puede ir seguido por un alargamiento de la mancha ciega con un borde reluciente (*escotoma centelleante*) con formaciones de líneas brillantes en zigzag (dispuestas como las almenas de un castillo y de allí el término *espectro de fortificación* o *teicopsia*). Son instructivas las descripciones de Lashley y los dibujos sobre sus propias auras durante 10 min (fig. 9-1). Son notables sus descripciones sobre la expansión del movimiento a través del campo visual del escotoma y su aumento de intensidad, conservando una forma consistente pero en expansión.

Figura 9-1.

Ilustración de K. S. Lashley de su propio escotoma en expansión con reforzamiento en los bordes. La "X" indica el punto de fijación. La aberración visual se amplía a lo largo de minutos (indicado por números) y con lentitud se desplaza en sentido periférico (reproducido con autorización de Lashley KS: *Archives of Neurology* 46:331, 1941).



Otros individuos se quejan de visión borrosa, brillante o nublada, como si vieran a través de un vidrio grueso o ahumado o vieran las distorsiones onduladas producidas por la elevación de la temperatura del asfalto. Dichas alucinaciones luminosas se mueven con lentitud a través del campo visual durante varios minutos y pueden dejar una isla de pérdida visual en su estela (escotoma); esta última es homónima (incluye las partes correspondientes del campo visual de cada ojo), lo que apunta a su origen en la corteza visual. Casi invariablemente los pacientes atribuyen tales síntomas visuales a un ojo y no a partes de los campos de ambos órganos. En algunos casos, aunque son atípicos, se describen anomalías oftalmológicas en los vasos que irrigan la retina y el nervio óptico.

Otros *síntomas neurológicos focales*, mucho menos frecuentes que los visuales, incluyen adormecimiento y hormigueo de los labios, la cara y la mano (en uno o ambos lados), confusión ligera del pensamiento, debilidad de un brazo o una pierna, afasia o disartria, vértigo e inestabilidad de la marcha o somnolencia. Sólo uno o unos pocos de estos fenómenos neurológicos se presentan en un paciente particular y tienden a ocurrir en más o menos la misma combinación en cada ataque. Si la debilidad o el entumecimiento se extienden de una parte del cuerpo a otra, o si un síntoma neurológico sigue a otro, lo anterior tiene lugar de manera relativamente lenta en un periodo de minutos (no en segundos, como en una crisis epiléptica, o de manera simultánea en todas las partes afectadas, como en un ataque isquémico transitorio).

Los síntomas visuales o neurológicos duran menos de 30 min, y a veces un poco más. Al ceder, surge una molestia sorda unilateral que poco a poco aumenta de intensidad hasta llegar a la cefalea pulsátil (por lo común aunque no siempre, en el lado de la perturbación cerebral). En el punto máximo del dolor, en término de minutos a 1 h, el paciente percibe la necesidad imperiosa de acostarse y de que disminuya la intensidad de la luz (fotofobia) y de los ruidos (fonofobia). La luz es un estímulo irritante y puede causar dolor de los globos oculares, o se le percibe como un destello brillante, y los olores intensos son desagradables. Puede sobrevenir náusea y, menos a menudo, vómito. La cefalea dura horas y en ocasiones un día o más y es la característica más incapacitante de la enfermedad. Los vasos temporales pueden ser hipersensibles y la cefalea se intensifica con los esfuerzos o las sacudidas del cuerpo o de la cabeza. La presión sobre los vasos de la piel cabelluda o la arteria carótida puede reducir en forma transitoria el dolor mientras que la liberación de la presión lo acentúa.

Entre los ataques, el paciente migrañoso no presenta anormalidades. Antes se pensaba que existía una personalidad migrañosa caracterizada por tensión, rigidez de actitudes y pensamiento, meticulosidad y perfeccionismo. Sin embargo, los análisis adicionales no identificaron un tipo de personalidad particular en el paciente migrañoso. La relación de la migraña con la epilepsia también es tenue, pero la incidencia de convulsiones es un poco más alta en pacientes con migraña y sus familiares que en la población general, y existen síndromes que abarcan ambos trastornos. En encuestas, los trastornos afectivos, en particular los trastornos depresivos y de ansiedad, son más comunes en pacientes con migraña de lo que sería de esperarse.

Algunos pacientes notan que sus ataques de migraña tienden a ocurrir durante el “periodo de liberación”, después de muchos días de trabajo arduo o tensión. Entre los sujetos con migraña existe una representación excesiva de cinetosis o una inestabilidad vaga en la visión o acomodación, sensibilidad a los patrones de franjas, desmayo y síntomas sensitivos fugaces en un lado del cuerpo. Aún más, como ha apreciado [Graham](#), la migraña posee un perfil permanente y afecta a familias, y suele incluir algunas de las manifestaciones siguientes o muchas de ellas: cólicos en la lactancia, cinetosis, dolor abdominal episódico, desmayos, sensibilidad a bebidas alcohólicas, cefaleas inducidas por ejercicio, “cefaleas de sinusitis”, “cefaleas tensionales”, y cefaleas por la menstruación. Todos los cuadros anteriores son marcadores bastantes fiables de la enfermedad y su ausencia en el paciente o sus parientes, debería al menos provocar que el clínico busque otras explicaciones para el dolor craneal.

### Variantes de la migraña

Se conocen muchas variaciones. Como ya se mencionó, no es necesario que las cefaleas sean unilaterales y el aspecto pulsátil puede no ser muy prominente. La cefalea puede ser de inicio excepcionalmente grave y abrupto (“migraña estrepitosa” o “cefalea en trueno”), lo que plantea la posibilidad de una hemorragia subaracnoidea. El interrogatorio cuidadoso de dichos pacientes permite a veces detectar que el dolor en realidad no alcanza rápidamente su punto máximo, sino que evoluciona durante varios minutos. A pesar de todo, solamente por estudio del LCR y técnicas de imagen del cerebro se puede diferenciar este tipo de “cefalea de trueno” de la hemorragia subaracnoidea (véase más adelante).

Una cefalea puede en ocasiones anteceder o acompañar, más que seguir, a las anormalidades neurológicas de la migraña con aura. Aunque es en su forma típica hemicraneal (se dice que la palabra *migraña* deriva del francés *mégrim*, que a su vez proviene del latín *hemicránea* y su forma descompuesta es *hemigranea* y *migranea*), el dolor puede ser frontal, temporal o, con frecuencia, generalizado. Además, el dolor pulsátil no es una característica pura.

Dos de los tres componentes principales pueden estar ausentes (alteración neurológica, cefalea y molestia gastrointestinal). Por ejemplo, conforme avanza la edad existe una tendencia a que la cefalea y la náusea sean menos intensas, para al final dejar sólo la anormalidad neurológica, que se repite cada vez con menor frecuencia. Esto también es muy variable. Una configuración frecuente es un aura visual completa sin la cefalea subsiguiente (migraña sin cefalea, o migraña disociada). Los trastornos visuales son por mucho los más comunes y sus detalles varían con la persona; por frecuencia le siguen el adormecimiento y el hormigueo de labios y dedos de una mano, seguidos por una afasia transitoria o cambio del tono de la voz (voz ronca) y hemiparesia, como ya se dijo. Es raro que haya ceguera o hemianopsia súbita durante la cefalea leve.

Además, hay varias formas especiales de migraña que no conforman el patrón habitual antes mencionado, como se enumera en la siguiente sección.

### Variantes de migraña y migraña en circunstancias especiales

Además de la variabilidad en el patrón de migraña convencional detallada justo antes, existen varios síndromes distintivos que se han asociado con migraña. Se clasifican de esa forma porque tienen las principales características de la cefalea migrañosa recurrente con déficit neurológico reversible o con manifestaciones visuales que son identificables como componentes del aura de la migraña típica. Lo que las hace diferentes de la migraña convencional es la parálisis, estupor, oftalmoplejía o ceguera monocular. Además, los pacientes o sus familiares pueden mostrar migraña típica y una de estas variantes.

#### Migraña con aura del tronco del encéfalo (migraña basilar)

[Bickerstaff](#) describió una forma menos común del síndrome migrañoso con síntomas cerebrales acentuados. Estos individuos, habitualmente niños con un antecedente familiar de migraña, desarrollan primero fenómenos visuales similares a los de la migraña típica, con la excepción de que ocupan la totalidad de ambos campos visuales (puede presentarse ceguera cortical temporal). Se pueden presentar vértigo, bamboleo, incoordinación de las extremidades, disartria y hormigueo en ambas manos y pies y algunas veces alrededor de ambos lados de la boca, pero rara vez surge parálisis. Estos síntomas duran de 10 a 30 min y anticipan la cefalea, que casi siempre es occipital. Algunos pacientes, en la etapa en la que es probable que comience la cefalea, pueden desmayarse y otros presentan confusión o estupor, un estado que puede persistir por varias horas o más. De manera excepcional surge un alarmante periodo de coma o cuádruplejía. Los síntomas se parecen mucho a los consecutivos a la isquemia en el territorio de las arterias basilar y cerebrales posteriores, de allí el nombre de *migraña de la arteria basilar* o *vertebrobasilar*. Los estudios subsecuentes indicaron que la migraña basilar, aunque más común en niños y adolescentes, afecta más o menos por igual a hombres y mujeres en rangos de edad amplios y que la alteración no siempre es benigna y transitoria debido a casos raros con déficits residuales.

El ataque inicial no se identifica con facilidad como enfermedad benigna por lo que es razonable realizar varias formas de estudios de imagen a fin de descartar enfermedad de la arteria basilar y del tronco del encéfalo. A menudo surge el problema del riesgo de causar accidente cerebrovascular por la administración de medio de contraste intraarterial y continúa sin resolverse. Con ataques similares recurrentes, el diagnóstico se vuelve más claro y el uso de estudios de imagen se hace menos necesario.

## Síndrome periódico infantil

Los episodios de vómito cíclico o el dolor abdominal periódico recurrente se han vinculado con migraña como consecuencia de apariciones simultáneas frecuentes de estos síntomas con cefalea o migraña típica en otro momento. La palidez, letargo y cefalea leve son comunes. Esta enfermedad episódica parece ser un problema casi exclusivamente en niños. El resultado de los estudios diagnósticos por lo general son normales pero no puede omitirse la realización de algún tipo de prueba cuando aparece por primera vez este síndrome.

### Vértigo migrañoso

El mareo es un síntoma acompañante común de la migraña y de sus auras. Un síndrome menos definido asocia el vértigo episódico con migraña, principalmente en niños, pero también en algunos adultos con migraña conocida. Los pacientes reportan grados y tipos variables de mareo, que se alteran por patrones visuales muy densos o con patrones y que pueden ser incapacitantes por desequilibrio, aunque la exploración durante un periodo sintomático a menudo suele ser normal. Muchas de estas características concuerdan con ansiedad, pero la ocurrencia episódica de los síntomas y los ataques de migraña intercalados hacen posibles las conexiones. Las pruebas vestibulares realizadas al lado de la cama son normales aunque una proporción de pacientes tienen déficit centrales o periféricos menores en las pruebas de laboratorio más refinadas ([cap. 14](#)). De la misma forma, en el [capítulo 14](#) se revisa una relación débil entre el síndrome de vértigo episódico y migraña en niños, según lo describió [Basser](#).

### Migraña oftalmopléjica

La migraña oftalmopléjica es el término actual de la *International Headache Society* es una “neuropatía oftalmopléjica dolorosa recurrente”, más que una migraña, pero en esta sección se describe en forma más conveniente. Son cefaleas unilaterales recurrentes vinculadas con debilidad de los músculos extraoculares. El cuadro ordinario consiste en parálisis transitoria del tercer nervio con ptosis y afección o no de la pupila; rara vez está dañado el sexto nervio. Este trastorno es más frecuente en niños. Como regla general, el diagnóstico debe establecerse en adultos a menos que ocurran episodios recurrentes en la infancia. La paresia suele persistir durante días o semanas tras la desaparición de la cefalea; después de muchos ataques pueden quedar como permanentes midriasis ligera y, rara vez, oftalmoparesia. Se han encontrado casos de reforzamiento de la porción proximal de la cisterna del tercer par craneal durante y después de una crisis dolorosa. Sin embargo, en adultos el síndrome de cefalea, oftalmoparesia unilateral y pérdida de la visión puede tener causas más graves, incluida arteritis temporal (craneal).

### Migraña retiniana

Otra entidad patológica que se asocia con mayor claridad con la migraña que la variedad oftalmopléjica antes mencionada, es la migraña retiniana u ocular, que se caracteriza por síntomas visuales mon oculares con fosfenos o escotomas (a diferencia de la naturaleza homónima asimétrica que a menudo se reporta como unilateral). La pérdida visual puede ser bastante grave o completa pero es transitoria y suele recuperarse por completo. A menudo, en la experiencia de los autores, no hay cefalea pero si está presente, corresponde a migraña típica, sin dolor ocular. En algunos casos de trastornos visuales mon oculares con escotoma, la exploración durante una crisis puede revelar la atenuación de las arteriolas de la retina, según lo mencionó [Berger et al.](#) A menudo no se identifican cambios en la exploración del fondo de ojo. Posiblemente interviene la circulación retiniana o ciliar. la identificación de este síndrome en personas jóvenes, sanas, puede evitar la realización excesiva de estudios clínicos y tratamientos innecesarios, aunque otras consideraciones diagnósticas incluyen el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y otros estados de hipercoagulabilidad. En personas de edad avanzada, ameritan investigación la enfermedad carotídea y la arteritis de células gigantes.

### Migraña hemipléjica (Migraña hemipléjica familiar)

En la *migraña hemipléjica*, una afección que se observa sobre todo en lactantes y niños (raramente en adultos), hay episodios de parálisis unilateral que pueden persistir después de la cefalea. Otra característica clínica inusual ha sido el edema cerebral masivo unilateral con recuperación, presuntamente en algunos casos desencadenados por traumatismos cefálicos menores.

Se han descrito casos en varias familias en que el trastorno fue consecuencia de la mutación de un conducto iónico (*migraña hemipléjica familiar; hemiplejía alternante de la niñez*). De los loci conocidos, que en conjunto explican aproximadamente la mitad de los casos, el más común se localiza en el código del gen de la subunidad alfa del conducto de calcio de tipo P/Q (CACNA1A). Un segundo locus se sitúa en el gen del conducto (ATP1A2) de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  de la trifosfatasa de [adenosina](#) (*adenosine triphosphatase*, ATPasa), y un subtipo más raro es causado por mutaciones en un gen que codifica la subunidad alfa del conducto de sodio, *SCNA1*. Las alteraciones en los tres loci no explican todos los casos, y ello indica que seguramente hay otras mutaciones que al final terminarán por ser identificadas. Es razonable suponer que muchos casos no familiares de migraña hemipléjica también se deben a estas mutaciones.

Por su naturaleza, dichas canalopatías podrían mostrar puntos comunes genéticos y clínicos con otras enfermedades neurológicas. De hecho, existen rasgos compartidos de algunas de las formas genéticas de la migraña hemipléjica familiar y enfermedades cerebelosas episódicas y degenerativas ([Goadsby, 2007](#)). [Ducros et al.](#) detectaron otras manifestaciones neurológicas en tales familias, que incluyen ataxia cerebelosa persistente y nistagmo en 20% de sus miembros; otros mostraron ataques de coma y hemiplejía, aunque se recuperaron. También notable por la superposición genética se encuentra la ataxia que responde a la *acetazolamida*, que posee una mutación común en el gen CACNA1A y el trastorno cerebrovascular conocido como CADASIL, que se revisa en el [cap. 33](#), que en casos poco comunes en algunas familias se manifiesta con migraña hemipléjica pero con relación con el gen Notch 3 en el mismo cromosoma (19).



Para complicar la situación se encuentra la existencia indudable de migraña esporádica con hemiplejía transitoria que no tiene un rasgo familiar (véase más adelante en la sección [Isquemia cerebral transitoria](#) y [accidente cerebrovascular con migraña](#)). Los síntomas del sistema nervioso que se prolongan aproximadamente por más de 1 h deben obligar a la búsqueda de otras causas de cefalea, aunque a veces no se detecta alguna. Casos de migraña hemipléjica pudieran explicar algunos de los accidentes inexplicables en mujeres jóvenes y adultos de mayor edad, de uno y otros sexos, como se comentará más adelante. El tratamiento de esta enfermedad se revisa con mayor detalle en una sección ulterior de este capítulo.

### Estatus migrañoso

En algunas personas los ataques de migraña, por razones desconocidas, intensifican su frecuencia en el lapso de meses. Cada semana pueden surgir hasta tres o cuatro ataques, de modo que la piel cabelluda siempre está doloroso al tacto. Cuando esto ocurre durante más de la mitad de los días de un mes, la *International Headache Society* denomina a este trastorno como migraña crónica.

Un problema clínico incluso más difícil corresponde a la migraña que se instala como enfermedad debilitante con cefalea continua intensa (estado migrañoso, definido por la *Headache Society* como aquella con más de 72 horas de duración). En el comienzo el dolor es unilateral, más tarde se generaliza y tiene un carácter más o menos pulsátil y discapacitante; desde el comienzo son frecuentes el vómito o la náusea, aunque por lo común ceden. El hecho de que antes no aparecieran cefaleas debe despertar la sospecha de que el problema es mucho más grave. El estado migrañoso a veces surge después de una lesión craneoencefálica o una infección viral, pero en muchos casos no es explicable.

El alivio se busca mediante el aumento en la ingestión de preparaciones de cornezuelo de centeno o agonista de la serotonina, incluso opiáceos, a menudo en cantidad alarmante, pero sólo con alivio temporal, lo que en ocasiones sirve para perpetuar el trastorno mediante un mecanismo de rebote. En el diagnóstico de tales casos persistentes, debe considerarse la posibilidad de migraña complicada con el uso excesivo de fármacos sintomáticos con empeoramiento subsiguiente de la cefalea (“rebote”). Este ciclo podría producir una transformación de la migraña previamente intermitente en cefalea continua de baja intensidad con exacerbaciones migrañosas superpuestas. Otro factor a considerar es algún tipo de adicción a los narcóticos. En casos de estado migrañoso, los autores recomiendan interrumpir los fármacos narcóticos y aplicar varias de las siguientes medidas: hidratación intravenosa, [metoclopramida](#), fármacos antiinflamatorios no esteroideos de acción rápida, [magnesio](#), corticoesteroides, goteo intravenoso de [dihidroergotamina](#) en pacientes selectos (véanse más detalles del tratamiento). Con toda probabilidad, los pacientes que ya han recibido tratamiento fallido con varios medicamentos y que además utilizan agonistas de serotonina (“triptanos”) tienen menos probabilidad de ser de utilidad en etapas avanzadas de la migraña.

### Cefaleas migrañosas con pleocitosis del líquido cefalorraquídeo

Un problema intrigante surge en el paciente con migraña que tiene pleocitosis linfocítica leve en el LCR. En la experiencia de los autores, casi todos estos cuadros resultan ser simples casos de meningitis aséptica que causaron migraña en personas susceptibles. En otros se encuentran unas pocas células en el LCR durante un ataque de migraña sin una explicación obvia; una reacción celular menor de 3 a 10 leucocitos/ml puede ignorarse si no hay fiebre ni signos de meningismo.

Un síndrome más extenso fue descrito por primera vez por [Bartleson, Swanson y Whisnant](#) con el título “un síndrome migrañoso con pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo”. Una serie de casos subsiguiente, publicada por [Berg y Williams](#), introdujeron el acrónimo *HaNDL* (cefalea con déficit neurológico y linfocitosis del líquido cefalorraquídeo). El estudio más extenso fue publicado por [Gomez-Aranda et al.](#) e incluía 50 adolescentes y adultos jóvenes, la mayoría varones, que desarrollaron varios episodios separados de deficiencias neurológicas pasajeras de horas de duración, acompañados de cefaleas semejantes a migraña, a veces con febrícula, pero sin rigidez cervical. La cuarta parte de este grupo tenía un antecedente de migraña y un número similar una infección viral dentro de las tres semanas anteriores a la aparición del problema neurológico. El LCR contenía 10 a 760 linfocitos/mm<sup>3</sup> y las proteínas totales estaban elevadas. Los déficits neurológicos eran sobre todo sensitivomotores, con frecuencia afectando manos y pies, y afásicos; sólo seis individuos presentaron síntomas visuales. Los pacientes se encontraban asintomáticos entre los ataques y en ninguno persistió la enfermedad completa más allá de siete semanas. Se han observado varios casos, todos en varones de edad madura por lo demás sanos y se encontró que los corticoesteroides eran de utilidad.

Es importante descartar reacciones inmunitarias a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos o a las inmunoglobulinas intravenosas, en que se encuentran entre los fármacos que causan meningitis aséptica inexplicada y cefalea, pero por lo general sin características migrañosas.

La causa y la fisiopatología del síndrome *HaNDL* y su relación con la migraña es difícil de dilucidar pero puede tener relación con una presunta inflamación neurógena, que es la base de la migraña y que se revisa más adelante. Es difícil diferenciar entre este síndrome y la meningitis aséptica recurrente de Mollaret y otros síndromes de meningitis crónica, así como el vasoespasmo cerebral o vasculitis (véase “[Meningitis crónica persistente y recurrente](#)” en el [cap. 31](#)).

### Migraña después de lesión céfálica

Además de las formas aguda y crónica de la cefalea postraumática generalizada, el traumatismo craneal de casi cualquier grado puede precipitar migraña en personas propensas a la enfermedad. Una variante de migraña muy problemática ocurre en un niño o adolescente que después de una lesión céfálica trivial o leve puede perder la visión, sufrir cefalea intensa o entrar en un estado de confusión, con conducta beligerante e irracional que dura horas o varios días antes de desaparecer. La posible relación con la migraña hemipléjica familiar y las conductopatías se mencionó antes. Una variante más es la aparición súbita de una parálisis unilateral o afasia después de cada traumatismo craneal menor (los autores han encontrado esta alteración en varias ocasiones en atletas universitarios), pero sin síntomas visuales y una cefalea

ligera o nula. Aunque es frecuente un antecedente familiar de migraña en dichos casos, no se ha presentado hemiplejía en otros miembros de la familia. Enfermedades más engañosas, como la disección de la arteria carótida y el hematoma subdural pueden simular migraña postraumática.

### Migraña en niños pequeños

El diagnóstico de la migraña en niños pequeños representa dificultades particulares dada su limitada capacidad para describirla con precisión. En vez de quejarse de cefalea, el niño luce débil y pálido y sufre dolor abdominal; el vómito es más frecuente que en el adulto y puede presentar fiebre. Los pediatras se refieren a los ataques recurrentes como el “*síndrome periódico*,” como se comentó anteriormente. Otra variante en el niño es el vértigo episódico y el tambaleo (desequilibrio paroxístico) seguido por cefalea, que probablemente es una migraña basilar (véase [Watson y Steele](#)). Además, existen pacientes desconcertantes con episodios de fiebre o trastornos transitorios del estado de ánimo (“equivalentes psíquicos”) y dolor abdominal (*migraña abdominal*) que se atribuyen a la migraña.

Los lactantes y niños pequeños pueden tener ataques de hemiplejía (sin cefalea) cada pocas semanas, primero de un lado y luego del otro. La recuperación normalmente es completa y la arteriografía de un niño fue normal, después de más de 70 ataques. La hemiplejía alternada de la infancia puede terminar en un estado distónico. Es probable que exista relación entre este trastorno y la migraña hemipléjica familiar (véase antes). Una ventaja de considerar dichos ataques como migrañosos radica en que se pueden proteger algunos pacientes de procedimientos diagnósticos innecesarios y de una intervención quirúrgica; pero de la misma forma, se puede retrasar la investigación y tratamiento apropiados.

### Migraña en el embarazo

Existen muchas causas de cefalea durante el embarazo, como se revisa más adelante, pero entre las más frecuentes e importantes se encuentra la migraña. Durante el embarazo, la migraña tiende a disminuir, aunque existen excepciones notables, en especial en el tercer trimestre del embarazo. No es inusual escuchar reportes de auras disociadas de la cefalea durante el embarazo, pero un cambio notable en el patrón de cefalea durante el embarazo debe favorecer que se consideren diagnósticos alternativos como toxemia o trombosis de los senos venosos cerebrales. Sin embargo, la migraña puede hacer su primera aparición durante el embarazo, en particular en el primer trimestre. Las causas de cefalea en un estudio realizado en una sola unidad hospitalaria en mujeres embarazadas, realizado por [Robbins et al.](#), como se detalla más adelante, resaltó que la migraña permanece como la forma más común, seguida de diversos trastornos hipertensivos.

El tratamiento de la migraña durante el embarazo presenta problemas especiales que se revisan con mayor amplitud.

### Isquemia cerebral transitoria y accidente cerebrovascular con migraña

#### Migraña complicada con accidente cerebrovascular

Rara vez los síntomas neurológicos, en vez de ser pasajeros, pueden dejar un déficit prolongado o hasta permanente (p. ej., hemianopsia equilateral), indicativo de un infarto isquémico (Véase también [cap. 33](#)). Un pequeño grupo de esto se atribuyen a infarto migrañoso, más que atribuirse a mecanismos convencionales de accidente cerebrovascular. Se han mencionado, de manera relativamente incierta, la agregación plaquetaria, el edema de la pared arterial, la hipercoagulabilidad sanguínea y el espasmo intenso prolongado de los vasos en la patogenia de la oclusión arterial y el infarto cerebral que complican la migraña ([Rascol et al.](#)).

Además, los ataques de migraña, en particular con síntomas neurológicos prominentes, en lugar de iniciar en la infancia, pueden tener inicio en etapas avanzadas de la vida; [Fisher](#) proporcionó apoyo para la hipótesis de que algunos ataques afásicos, hemianestésicos o hemipléjicos en etapas avanzadas de la vida pueden corresponder a un origen migrañoso (“migraña acompañante de etapas avanzadas de la vida”). Con la anamnesis cuidadosa, muchos de los pacientes con síndromes de isquemia cerebral transitoria podrían mencionar antecedentes de cefalea migrañosa en la juventud.

Los informes de la incidencia de esta complicación varían. En la Clínica Mayo, en un grupo de 4 874 pacientes de 50 años o menores con un diagnóstico de migraña, equivalente de migraña o cefalea vascular, 20 tuvieron infartos vinculados con la migraña ([Broderick y Swanson](#)). [Caplan](#) describió siete pacientes en los que los ataques de migraña se complicaron por accidentes cerebrovasculares en el territorio vertebrobasilar. Un estudio de [Wolf et al.](#) reunió 17 casos de accidente cerebrovascular y migraña. La mayoría tenía un aura prolongada, ya fuera visual, sensitiva o afásica, y más de dos tercios de los accidentes vasculares cerebrales, demostrados por restricción de la difusión en la MRI, se produjeron en el territorio de la circulación posterior y ocurrieron en mujeres jóvenes. No obstante, no hay datos patológicos útiles que permitan interpretar el mecanismo del accidente cerebrovascular relacionado con migraña. La participación incierta, pero posible de los fármacos contra la migraña para causar un accidente cerebrovascular se describe en la sección sobre el tratamiento. Las preparaciones con estrógeno también se han vinculado con el accidente cerebrovascular en algunas mujeres con migraña. La compleja relación entre la accidente cerebrovascular aguda y el uso de triptanos o derivados de la ergotamina para el tratamiento de la migraña se revisa en una sección ulterior.

En niños y adultos jóvenes con la enfermedad mitocondrial llamada MELAS (miopatía mitocondrial con encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a accidente cerebrovascular [*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*]) y en adultos con la rara vasculopatía llamada CADASIL (arteriopatía cerebral dominante autosómica con infartos subcorticales y leucoencefalopatía [*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*]) la migraña puede resultar una característica sobresaliente. Estos temas se revisan más adelante en el [capítulo 33](#).

El problema especial de los trastornos cerebrales focales que se acompañan de espasmo segmentario o difuso, que incluye la forma que surge después de la terapia con

“triptanos” (agonistas de serotonina) y el síndrome de Call-Fleming, se expone en detalle en la sección de tratamiento y en el apartado de “Vasoespasma cerebral difuso y focal” en el capítulo 33.

#### Asociación epidemiológica entre migraña y accidente cerebrovascular

Un conjunto separado de observaciones, en su mayoría epidemiológicas, se refieren al riesgo de accidentes vasculares cerebrales triviales principalmente en mujeres con migraña. Pese a cierta variabilidad en las conclusiones entre los estudios, los metaanálisis han sugerido que existe un incremento del doble de incidencia de por vida de accidente cerebrovascular isquémica en individuos con migraña y ahora (p. ej., [Spector et al.](#)). El riesgo puede incrementarse conforme aumenta la frecuencia de migraña y en particular con el uso de anticonceptivos orales del tabaquismo, que en conjunto podrían conferir un incremento de nueve veces en el riesgo. Por ejemplo, el estudio Northern Manhattan realizado por [Monteith et al.](#), la migraña se asoció con características de accidente cerebrovascular pero sólo en fumadores. Puede haber incremento similar en los eventos cardiovasculares en etapas avanzadas de la vida pero la evidencia para esto es incierta y difícil de separar de los factores de riesgo que causan confusión. Un metaanálisis de casos y controles y de cohorte realizado por [Schurks et al.](#) no pudo demostrar un mayor riesgo de incidentes cardiovasculares. Otros investigadores, también basados en varias bases de datos poblacionales y pocos estudios en pacientes, han llegado a la conclusión contraria ([Bigal et al.](#)) y sugirieron que la mortalidad por cualquier causa es más alta en pacientes con migraña ([Gudmundsson et al.](#)). También existen conexiones emergentes pero tentativas entre las variantes genéticas y los riesgos compartidos para accidente cerebrovascular y migraña.

El problema de los anticonceptivos orales como factor de riesgo para accidente cerebrovascular en pacientes con migraña es un tema más complicado que no se ha resuelto por completo, con excepción de que el riesgo puede ser mayor en mujeres que tienen migraña con aura. Las píldoras anticonceptivas no están prohibidas por completo en mujeres con migraña, aunque varias guías sugieren no utilizar anticonceptivos orales si se presenta migraña con aura. Quizá es recomendable usar compuestos con menor cantidad de estrógeno, ya que las formulaciones con concentraciones altas se han relacionado con coagulación en la circulación venosa.

Por último, desde hace mucho existe una discusión sobre el vínculo entre la migraña y la persistencia de la ventana oval. Unos cuantos médicos en el pasado favorecieron la participación causal y recomendaron el cierre del agujero en un intento por aliviar la migraña, aunque varios estudios fracasaron en apoyar este concepto. La migraña con aura tiene una relación particular con la ventana permeable. Sin embargo, los estudios transversales ([Rundek et al.](#)) con grupo testigo ([Garg et al.](#)) no han confirmado estas relaciones y el problema, aún en discusión, ha perdido interés.

#### Cambios en los estudios de imagen en la migraña

Existen cambios en estudios de imagen en las personas con migraña que sugieren pequeñas lesiones isquémicas. Varios estudios poblacionales transversales, como los de [Kurth et al.](#), [Scher et al.](#) y [Kruit et al.](#), indicaron que los cambios en la MRI de la sustancia blanca profunda y subcortical eran más frecuentes en mujeres con migraña que experimentaban auras que en aquellas sin auras y en la población general. Una elevada frecuencia de cefaleas migrañosas también se relacionó en algunos estudios con un mayor número de lesiones en la sustancia blanca. Algunas series subrayan las lesiones en la sustancia blanca del cerebelo.

Las implicaciones de las pequeñas lesiones ubicuas de la sustancia blanca en la MRI que ahora resultan familiares a los neurólogos todavía no están claras. Las lesiones son causa frecuente de consulta neurológica, a veces por generar la interrogante de la esclerosis múltiple. Varios estudios indican que los sujetos con migrañas que muestran estos cambios no tienen un mayor deterioro cognitivo con el tiempo que el observado en la población general. En la consulta con los pacientes los autores tienden a no resaltar estas lesiones y el riesgo de accidente cerebrovascular, pero puntualizan que deben atenderse de manera asidua los factores de riesgo usuales de accidente cerebrovascular, tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia y alteraciones del ritmo cardiaco.

#### Patogenia de la migraña

Con base en muchas observaciones clínicas e investigaciones, hasta ahora no ha sido posible establecer una teoría unificadora sobre la causa de la migraña. La tensión y otros estados emocionales, que algunos pacientes refieren como precursores de ataques de migraña, son lo suficiente inconsistentes para no ser más que posibles factores agravantes. Está claro que hay un factor genético subyacente, aunque sólo se expresa con un patrón mendeliano identificable en un pequeño número de familias (véase antes). La incógnita ahora es averiguar cómo esta predisposición genética se traduce de manera periódica en un déficit neurológico regional, cefalea unilateral o ambos. Durante muchos años, el conocimiento de la patogenia de la migraña estuvo dominado por los enfoques de Harold [Wolff et al.](#) (según los cuales la cefalea se debía a la distensión y pulsatilidad excesiva de las ramas de la arteria carótida externa). Es cierto que la calidad de punzante, el carácter pulsátil de la cefalea y su alivio por medio de la compresión de la arteria carótida común apoyaban este enfoque, al igual que la antigua observación de [Graham y Wolff](#), de que la cefalea y la amplitud de la pulsación de las arterias extracraneales disminuirían después de la administración intravenosa de ergotamina.

Aún se destaca la importancia de los factores vasculares por los hallazgos más recientes, pero no en la forma prevista por Wolff. Por ejemplo, en un grupo de 11 pacientes con migraña típica, [Olsen et al.](#) advirtieron, con el uso del método de inhalación de *xenón*, una reducción regional de la circulación cerebral durante el periodo en que aparecieron los síntomas neurológicos. Concluyeron que la reducción del flujo sanguíneo era congruente con el síndrome de depresión cortical que se expande, descrito más adelante. En un estudio subsecuente, [Woods et al.](#) describieron a un paciente que durante la tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) tuvo de manera fortuita un ataque de migraña común con visión borrosa. Las complejas mediciones mostraron una reducción del flujo sanguíneo que inició en la corteza occipital y se expandió con lentitud hacia adelante en ambos lados, de una manera muy parecida a como lo hace la depresión cortical (véase más adelante). Cutter et al., con el uso de MRI ponderada de perfusión, corroboraron el hallazgo del menor flujo sanguíneo cerebral occipital durante el aura. No obstante, un estudio que empleó la tomografía computadorizada por emisión de fotón único (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) en 20 pacientes, durante y

después de los ataques de migraña sin aura, no descubrió cambios focales detectables del flujo sanguíneo cerebral; tampoco se observaron cambios después del tratamiento de los ataques con 6 mg de sumatriptano subcutáneo (Ferrari et al., 1995).

Iversen et al. documentaron a través de mediciones ecográficas una dilatación de la arteria temporal superior en el lado de la migraña durante el periodo de cefalea. Se infirió que ocurría la misma dilatación en las arterias cerebrales medias por observaciones con imágenes de Doppler transcraneal. La complicación de infarto cerebral también concuerda con la hipótesis vascular, pero sólo afecta a una diminuta proporción de pacientes. La hipótesis vascular debe considerarse incierta, pero está claro que a menudo existe un decremento en el flujo sanguíneo cortical posterior durante el aura. Lo que todavía no se establece es si los cambios en el flujo sanguíneo son fundamentales o sólo son resultado de una reducción de la actividad cortical. La opinión original expresada por Wolff de que hay un elemento vascular causante del dolor craneal de la migraña tampoco está confirmada.

Es notable la relación entre los cambios vasculares y los síntomas neurológicos en evolución de la migraña. Lashley, quien graficó su propia aura visual (véase fig. 9-1), calculó que la alteración cortical progresaba a un ritmo de 2 a 3 mm/min sobre la superficie cerebral. Comenzaba en el lóbulo occipital y se extendía hacia adelante con lentitud (2.2 mm/min) como una onda de “expansión de la oligoemia” que no respeta los límites arteriales (Lauritzen y Olesen). Estos dos sucesos son intrigantemente similares al fenómeno de “expansión de la depresión cortical” que observó por primera vez Leão en animales de experimentación. Demostró que a un estímulo nocivo aplicado a la corteza de la rata le seguía la vasoconstricción y la difusión lenta de ondas de inhibición de la actividad eléctrica de las neuronas corticales que se movían a una velocidad de cerca de 3 mm/min. Lauritzen y Olesen atribuyeron el aura y la expansión de la oligoemia a la expansión de la depresión cortical y muchos trabajos desde entonces corroboraron esta idea. Sin embargo, estas observaciones se aplican sólo al aura.

Moskowitz ha planteado otra hipótesis, no necesariamente excluyente, que vincula el aura y la fase dolorosa de la migraña por medio de un mecanismo nervioso que nace del nervio trigémino; lo anterior se basa en el hecho de que los vasos afectados, fuera y dentro del cráneo, son inervados por finas fibras amielínicas provenientes del nervio trigémino, que se ocupan de funciones del sistema autónomo y del dolor (el complejo “trigeminovascular”). Tal modelo proporciona una explicación de la migraña en el ganglio trigémino. La activación de tales fibras libera sustancia P, el péptido vinculado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene related peptide*) y otros péptidos al interior de la pared del vaso, que sensibiliza al sistema trigémino a las ondas pulsátiles de los vasos craneales e intensifica su permeabilidad, con lo cual desencadena una respuesta inflamatoria. Las pequeñas moléculas liberadas de las terminaciones nerviosas adyacentes a la corteza inducirían la depresión diseminada en este modelo. Contra la hipótesis mencionada está el dato de que surge cefalea no tanto en el lado contrario del punto en que se genera el aura, y la ausencia de efecto clínico de fármacos que actúan en este modelo experimental. Es muy probable que interactúen mecanismos nerviosos y vasculares.

En parte para abordar la acción de fármacos agonistas de la serotonina (5-HT, *5-hidroxytryptamine*), en la migraña (véase adelante), se han acumulado pruebas en el sentido de que dicho compuesto actúa como mediador humoral en los componentes nerviosos y vasculares migrañosos. La serotonina es generada por las plaquetas al comienzo de la cefalea y ésta disminuye con la inyección de 5-HT. Lo anterior permitió a Humphrey sintetizar el sumatriptano, el cual actúa selectivamente en los receptores 5-HT<sub>1B/D</sub>, de manera que reduce efectos secundarios. El producto en cuestión fue el modelo del cual surgió el gran grupo de los “triptanos”. En fecha reciente, también se ha dicho que participa el óxido nítrico generado por células endoteliales como causa del dolor de la cefalea migrañosa, pero queda por confirmarse la causa de su liberación y la relación que guarda con los cambios en la corriente sanguínea.

Blau y Dexter, así como Drummond, confían en que la presencia o ausencia de cefalea no depende de factores vasculares extracraneales. Los hallazgos de estos autores indican que la oclusión del flujo sanguíneo a través de la circulación de la cabeza o carótida común no alivia el dolor de la migraña en un tercio a la mitad de los pacientes. Lance y Goadsby sugirieron que la vía del trigémino se encuentra en estado de hiperexcitabilidad persistente en individuos con migraña y que son dados de alta en forma periódica, quizá en respuesta a un estímulo hipotalámico que actúa sobre la vía endógena de control del dolor. Esto concuerda con las teorías actuales con respecto al complejo trigémino vascular antes mencionado, así como con la sensibilización central al dolor por estimulación nociva repetida desde una región corporal, lo que podría producir un tipo de alodinia de origen central. Lance y Goadsby han revisado la participación de otros factores de la migraña.

Las observaciones precedentes dejan varias preguntas sin contestar. ¿Se puede concluir que las migrañas, con y sin aura, son enfermedades diferentes, que afectan arterias extracraneales en un caso e intracraneales en otro? ¿Es el cambio circulatorio la causa primaria de la cefalea o es un fenómeno secundario o coincidente? ¿Es la disminución de la actividad neuronal (expansión de la depresión) la causa primaria de los síntomas neurológicos (lo cual es probable) y la cefalea (incierto) y es la disminución del flujo sanguíneo regional secundario a la reducción de la demanda metabólica? ¿Por qué tan a menudo intervienen las porciones posteriores (auras visuales) del cerebro (tal vez debido a la inervación profusa del trigémino de los vasos posteriores)? Aún persisten sin entenderse los mecanismos neurales que inducen estos cambios y las alteraciones precisas por la predisposición genética a la migraña. Por el momento es imposible reconciliar todos los datos mencionados y en consecuencia no hay una explicación completa del mecanismo de la migraña.

## Diagnóstico

La migraña con aura no debe ocasionar dificultad en el diagnóstico si se obtiene una historia clínica adecuada. Muy a menudo los síntomas comienzan por fenómenos “positivos”, como centelleos o parestesias, a diferencia de otros “negativos” como escotomas, insensibilidad, afasia o paresias. Las dificultades surgen si no se considera que un síndrome neurológico que se descubre progresivamente puede ser de origen migrañoso y puede ocurrir sin cefalea. Además, las cefaleas migrañosas recurrentes adquieren muchas formas, algunas de las cuales pueden ser difíciles de distinguir de otros tipos comunes de cefalea, y no siempre se reconoce que las cefaleas migrañosas no tienen que ser intensas ni discapacitantes. Algunos de estos problemas merecen atención debido a su relevancia práctica.

La parte neurológica de la migraña puede semejar una isquemia cerebral transitoria, la epilepsia focal, los efectos clínicos de una hemorragia de evolución lenta de una

malformación arteriovenosa o un accidente cerebrovascular trombótico o embólico. La rapidez con que surgen los síntomas neurológicos de la migraña establecen la diferencia entre la epilepsia y muchos casos de accidente cerebrovascular. Además, la naturaleza positiva, y no ablativa de los síntomas, es útil para diferenciarlos de los síndromes del accidente cerebrovascular usual.

La neuropatía craneal oftalmopléjica dolorosa recurrente (antes conocida como migraña oftalmopléjica, mencionada antes) puede sugerir un aneurisma carotídeo-seno cavernoso o un aneurisma supraclinoideo. En el grupo de edad afectado predominantemente por la migraña, rara vez surge ceguera monocular transitoria por estenosis de la carótida, pero el síndrome antifosfolipídico, que guarda una relación con la migraña poco precisa causa pérdida visual unilateral y episódica en tal grupo y hay que buscar en él la explicación de la ceguera monocular transitoria, con o sin cefalea.

Suele aceptarse que la cefalea de la migraña puede ser casi exclusivamente en un lado de la cabeza pero la aparición invariable de cefalea migrañosa en el mismo lado de la cabeza incrementa la probabilidad de malformación arteriovenosa subyacente o de otra lesión estructural. R.D. Adams, quien estudió a más de 1 200 sujetos con AVM, advirtió que las cefaleas que aparecían en más de 30% de ellos por lo común no incluían las demás características de la migraña o de la cefalea en brotes. Sin embargo, en aproximadamente 5% de tales pacientes las cefaleas se acompañaron de aura visual, lo cual las tornó idénticas a la migraña neurológica. En la mayoría de los pacientes, la AVM se encontraba en la región occipital, en el lado de la cefalea. Cerca de la mitad de los individuos con AVM y migraña tenía antecedentes familiares de migraña. No se sabe si podría considerarse a las malformaciones arteriovenosas como una causa identificada del dolor recurrente de tipo migrañoso. Por supuesto, es posible que ante la gran frecuencia con que surge la migraña en la población general, pueda producirse tal coexistencia.

## Tratamiento de la migraña

Este tema puede dividirse en dos partes: control de un ataque agudo individual y prevención, que incluye fármacos y modificaciones en el estilo de vida. El momento de iniciar el tratamiento de un ataque es durante el pródromo neurológico (visual) o en el mismo comienzo de la cefalea (véase más adelante). Si las cefaleas son leves, el paciente ya sabe que el ácido acetilsalicílico, acetaminofén u otro antiinflamatorio no esteroideo (NSAID, *nonsteroidal antiinflammatory drug*) bastan para controlar el dolor. En la medida en que se pueda obtener una respuesta satisfactoria con algún tipo de NSAID y no con otro, es recomendable probar dos o tres fármacos en varios ataques sucesivos de cefalalgia y utilizar dosis moderadamente elevadas si es necesario. La combinación de ácido acetilsalicílico o acetaminofén, **cafeína** y butalbital, a pesar de ser aceptada por algunos enfermos, muestra eficacia incompleta si la cefalea es intensa y también puede ocasionar farmacodependencia. Muchos otros fármacos han sido efectivos y todos han tenido un periodo de popularidad entre los neurólogos y pacientes.

Como difieren los modos de absorción, el horario ideal para la administración de cada tipo de reparación difiere. El objetivo evidente es lograr altas concentraciones del fármaco al inicio de la cefalea. En casos de ataques intensos de cefalea migrañosa, los tratamientos más efectivos son sumatriptano o uno de los otros "triptanos" agonistas de la serotonina en esta clase (p. ej., zolmitriptano, rizatriptano, naratriptano, almotriptano, eletriptano y frovatriptano) o los alcaloides del cornezuelo de centeno, tartrato de ergotamina y en particular, la **dihidroergotamina** (DHE). Son mejores si se administran al principio del ataque, idealmente justo después de un aura o al inicio de la cefalea.

A los pacientes con auras visuales evanescentes se les debe recomendar que esperen a autoaplicarse los agonistas de la serotonina subcutáneos hasta que comience la cefalea. La experiencia clínica y el estudio de [Bates et al.](#) sugiere que los triptanos son inefectivos para prevenir la cefalea si se administran durante el aura; aunque son seguros (véase más adelante). En contraste, el aerosol nasal o las formulaciones orales de acción más lenta a menudo son inefectivos si se administran demasiado tiempo después del inicio de la cefalea. Por tanto, los pacientes han aprendido a administrar las preparaciones nasales y bucales durante el aura y los fármacos subcutáneos tan cerca del inicio de la cefalea como sea posible.

Una dosis de sumatriptano de 4 o 6 mg o su equivalente, administrada por vía subcutánea, es un tratamiento eficaz y bien tolerado para la migraña (véase el estudio de sumatriptano subcutáneo citado en la bibliografía). Cuando tiene éxito, elimina o reduce los síntomas concomitantes de náusea, vómito, fotofobia y fonofobia. Una ventaja de los agonistas de la serotonina, aparte de su relativa seguridad, es la facilidad para la autoadministración con estuches de inyección precargada, lo que evita las visitas frecuentes e inconvenientes a la sala de urgencias. Por ejemplo, el sumatriptano también puede administrarse por vía oral en una tableta de 25, 50 o 100 mg, y como aerosol nasal (20 mg por disparo); zolmitriptano en tableta de 2.5 ó 5 mg, y rizatriptano en una tableta de 5 ó 10 mg, repetida después de 2 h, en caso necesario. Para estas preparaciones orales, la latencia hasta el alivio de la cefalea es mayor que con la inyección subcutánea o la inhalación. Si uno de los agonistas de serotonina es inefectivo, puede intentarse otro fármaco o una vía de administración alternativa, como la intranasal. Estos fármacos se resumen en el [cuadro 9-2](#).

## Cuadro 9-2

## TRIPTANOS PARA USO ORAL

TRIPTANOS	TABLETAS, mg	DOSIS ÓPTIMA, mg	DOSIS MÁXIMA ÚNICA, mg	DOSIS MÁXIMA DIARIA, mg
Almotriptano	6.25 y 12.5	12.5	12.5	25
Eletriptano	20 y 40	20	40	80
Frovatriptano	2.5	2.5	2.5	7.5
Naratriptano	1 y 2.5	2.5	2.5	5
Rizatriptano	5 y 10	10	10	30
Zolmitriptano	2.5 y 5	2.5	5	10
Sumatriptano*	25, 50 y 100	50	100	200

\*También disponible como aerosol nasal de 20 mg e inyección subcutánea de 6 mg.

Un extenso y a menudo citado metaanálisis de los fármacos disponibles en 53 estudios separados realizado por [Ferrari et al. \(2001\)](#) encontró modestas diferencias en la eficacia general entre los fármacos. [Loder](#) presentó una comparación tabular de los principales fármacos para la migraña y una revisión de su empleo en situaciones de rutina.

La ergotamina es un fármaco igual de efectivo, pero sus efectos colaterales vasoconstrictores periféricos y coronarios, incluyendo la náusea, han hecho que disminuya su empleo. Es un agonista adrenérgico alfa con gran afinidad por el receptor de serotonina y tiene acción vasoconstrictora. El fármaco se toma en la forma de una tableta sin cubierta de 1 a 2 mg de tartrato de ergotamina, mantenida bajo la lengua, hasta que se disuelva (o se degluta), o en combinación con [cafeína](#). No es recomendable repetir su uso porque puede ocasionar cefaleas duraderas o diarias. Una dosis oral de [prometazina](#), 50 mg o de [metoclopramida](#), 20 mg, administradas con ergotamina, suprime el riesgo de náusea y vómito por la administración de ergotamina y puede tener un efecto independiente para reducir la gravedad de la cefalea.

En las personas en quienes el vómito impide la administración oral se recomienda la ergotamina por supositorio rectal o DHE por aerosol nasal o inhalador (una aplicación al inicio y otra a los 30 min), o bien el individuo aprende a aplicarse una inyección subcutánea de DHE (la dosis habitual es de 1 mg). Se piensa, por datos sutiles, que la dosis de 100 mg de [cafeína](#) potencia los efectos de la ergotamina y otros antimigrañosos. Cuando la ergotamina se administra al inicio del ataque, se suprime la cefalea o se reduce su intensidad y duración en 70 a 75% de los pacientes.

Un problema importante se refiere a la magnitud del riesgo de accidente cerebrovascular con los agonistas de la serotonina en pacientes con aura visual prolongada u otros síntomas neurológicos que persisten durante el episodio de cefalea. La evidencia disponible sugiere que el riesgo de accidente cerebrovascular es bajo o no existe, según el estudio epidemiológico realizado por [Hall et al.](#) Como algo natural, los agonistas de la serotonina y los derivados del cornezuelo del centeno casi siempre se evitan si existe un aura continua y prolongada de cualquier tipo, incluso visual, pero en especial hemiparesia, afasia o manifestaciones como vértigo, somnolencia o diplopía, referibles a la arteria basilar. No todos los expertos concuerdan en esta proscripción y algunas series pequeñas, entre ellas 13 pacientes descritos por [Klapper et al.](#), han observado que los triptanos son seguros si la cefalea con signos neurológicos ya comenzó, pero este aspecto no se ha resuelto. Como se indicó antes, aunque es probable que dicha clase de fármacos no sea útil durante el aura visual, no parecen ser dañinos (véase [Bates et al.](#)).

Después de utilizar la ergotamina o un agonista serotoninérgico se ha sabido de casos ocasionales de vasoespasmo cerebral intenso pero reversible, aun cuando muchos de los pacientes en cuestión no habían mostrado manifestaciones neurológicas como parte de su síndrome inicial de cefaleas. Un peligro particular es el empleo inadvertido y concomitante de otros simpaticomiméticos del tipo de la fenilpropanolamina, como ocurrió en uno de los pacientes descrito por [Singhal et al.](#), y por [Meschia et al.](#) (consultense los comentarios sobre el síndrome de Call-Fleming “Vasoconstricción difusa”, “Vasoespasmo cerebral focal y difuso” en el [cap. 33](#)). La hemorragia cerebral es otra complicación rara del uso de un agonista serotoninérgico que quizá depende de la hipertensión inducida por triptanos o derivados del cornezuelo del centeno. Los derivados del cornezuelo del centeno y los triptanos están contraindicados en la enfermedad arterial coronaria sintomática y asintomática, así como en la hipertensión mal controlada.

Para los casos graves que llegan al servicio de urgencias o al consultorio médico, en los que fallaron los medicamentos antes señalados para la obtención del alivio, [Raskin \(1986\)](#) encontró que es efectiva la [metoclopramida](#) de 10 mg por vía IV seguida por [dihidroergotamina](#) de 0.5 a 1 mg por vía IV cada 8 h durante dos días. Los autores utilizan también este método así como la administración intravenosa de [magnesio](#), iniciando con 1 g en caso de estado migrañoso. La administración de [dihidroergotamina](#) intravenosa puede combinarse con [lidocaína](#) en goteo, aunque esta combinación no se ha sometido a estudios clínicos adecuados. Hay que recordar



los posibles resultados satisfactorios con la [metoclopramida](#), como consta a los autores y otros más, al observar que la cefalegia cede después de la inyección inicial única de ese fármaco. Una amplia variedad de otros fármacos, incluidos casi todos los NSAID convencionales, se han recomendado como tratamiento adjunto; por ejemplo: proclorperazina, cetorolaco y [lidocaína](#) intranasal. Todos estos fármacos, administrados solos, son efectivos para aliviar la cefalea en casi la mitad de los pacientes, lo que resalta la necesidad de estudios ciegos y controlados con placebo para cualquier nuevo fármaco que se introduzca para el tratamiento de la cefalea.

Existen informes anecdóticos de corticoesteroides intravenosos y orales que son útiles en casos resistentes y como un recurso para terminar el estado migrañoso. En un estudio aleatorizado con 10 mg de [dexametasona](#) intravenosa en una sala de urgencias, [Friedman et al.](#) no encontraron beneficio alguno. Como alternativa a los esteroides y los fármacos no esteroideos de uso frecuente, [Weatherall et al.](#) usaron ácido acetilsalicílico intravenoso ([acetilsalicilato de lisina](#), 1 g repetido hasta cinco veces) con un efecto bastante bueno en el tratamiento intrahospitalario de la migraña y otros trastornos con cefalea. Los autores determinaron que este fármaco es difícil de obtener en las farmacias de los hospitales.

Si en un ataque individual fallan todas las medidas previas, quizá lo mejor sea recurrir por un periodo breve a los narcóticos, que casi siempre dan al paciente un sueño reparador y sin dolor. En ese momento, las medidas menos drásticas casi siempre son inútiles. Sin embargo, debe evitarse el uso de narcóticos como base del tratamiento agudo o profiláctico. Como se mencionó antes, si el dolor no cede en 12 a 24 h, pueden agregarse corticoesteroides en alguno de varios regímenes, y pueden continuarse varios días.

Con base en la acción de ciertos péptidos en el complejo trigeminovascular, se han investigado antagonistas novedosos de CGRP y a pesar de que son equivalentes sintomáticos con los triptanos ([Olesen et al.](#) y [Ho et al.](#)), han sido abandonados en gran medida por toxicidad hepática con el uso frecuente. Los fármacos de este tipo, así como los inhibidores de la [óxido nítrico](#) sintasa (NOS) inducible y los bloqueadores de receptor que actúan por un mecanismo distinto al de los agonistas de la serotonina podrían ser alternativas en el futuro.

### Tratamiento preventivo

En personas con ataques migrañosos frecuentes, los esfuerzos preventivos valen la pena. La encuesta de [Lipton et al.](#) mostró que casi 25% de los pacientes eran elegibles para alguna forma de tratamiento profiláctico con base en la frecuencia y gravedad de las cefaleas, que usualmente eran de más de un episodio intenso por semana. Los fármacos más efectivos han sido los bloqueadores adrenérgicos beta, ciertos antiepilépticos y los antidepresivos tricíclicos. A menudo, la morbilidad concomitante como la depresión, hipertensión, epilepsia o cardiopatía coronaria guían la elección entre estas tres clases de fármacos. Algunos especialistas en cefalea han expresado la opinión de que la [amitriptilina](#) puede ser más efectiva que los demás, si las cefaleas son muy frecuentes, y que el [propranolol](#) es más efectivo si la intensidad de las cefaleas es la preocupación principal. [Ziegler et al.](#) encontraron que el [propranolol](#) y la [amitriptilina](#) tenían la misma eficacia como medidas preventivas.

Se ha obtenido éxito considerable con el [propranolol](#), con inicio de 10 a 20 mg dos a tres veces al día y se incrementa de manera gradual hasta 240 mg al día; cuando se usan dosis altas, quizá sea mejor administrar una preparación de acción prolongada. La dosificación insuficiente es una razón principal para su falta de efectividad. Si el [propranolol](#) no tiene éxito o no es tolerable, alguno de los otros bloqueadores beta puede ser efectivo, en particular los que carecen de propiedades agonistas; [atenolol](#) (40 a 160 mg/día), [timolol](#) (20 a 40 mg/día) o [metoprolol](#), (100 a 200 mg/día). Muchos médicos han encontrado que los pacientes particularmente jóvenes no toleran la fatiga y otros efectos secundarios de estos fármacos. Las alternativas, dependiendo de otras enfermedades asociadas, son fármacos antiepilépticos, o la preferencia de los autores, antidepresivos tricíclicos. Se puede intentar el ácido valproico en dosis de 250 mg tres a cuatro veces al día o probar otros antiepilépticos como el [topiramato](#) o la [amitriptilina](#) a razón de 25 a 125 mg por la noche. Los nuevos antidepresores (los inhibidores específicos de la recaptación de serotonina), no tienen la misma eficacia, e incluso pueden causar cefalea. Si estas alternativas resultan ineficaces, los bloqueadores de los conductos del calcio ([verapamilo](#), 320 a 480 mg/día; [nifedipina](#), 90 a 360 mg/día) también son efectivos para reducir la frecuencia e intensidad de los ataques de migraña en algunos pacientes, pero existe un retraso característico de varias semanas antes de obtener los beneficios, y en la experiencia de los autores el éxito con ellos ha sido limitado. La [indometacina](#), 150 a 200 mg/día, y la [ciproheptadina](#), 4 a 16 mg/noche, son de utilidad en ciertos pacientes y, en particular, en la prevención de los ataques predecibles de la migraña perimenstrual.

La experiencia habitual con alguno de estos fármacos señala que decrece el número e intensidad de las cefaleas por varios meses y luego se torna menos efectivo, por lo cual puede ser de ayuda incrementar la dosis, en caso de tolerarse, o se puede intentar una de las muchas alternativas. El más reciente tratamiento putativo para las cefaleas crónicas o con repeticiones frecuentes, tanto migrañosas como por tensión, es la inyección de toxina botulínica en los músculos temporales y otros músculos craneales sensibles. Hay reportes de eliminación de las cefaleas por dos a cuatro meses, una declaración que justifica más estudio. De la misma forma, los bloqueos por inyección de uno o ambos nervios occipitales mayores o de las raíces cervicales superiores se han reportado como métodos de utilidad. También se han sugerido la descompresión quirúrgica de los nervios sensitivos de la piel cabelluda y las técnicas relacionadas, pero requieren estudio riguroso.

La metisergida, un derivado del cornezuelo del centeno que se usaba más a menudo en el pasado, es efectiva en la prevención de la migraña en dosis de 2 a 6 mg al día por varias semanas o meses. La fibrosis retroperitoneal y pulmonar es una complicación rara pero grave del fármaco, que ya no se encuentra fácilmente disponible en Estados Unidos o Canadá. Algunos médicos han utilizado metergina oral como sustituto, pero aparentemente con resultados desalentadores con base en los colaboradores de los autores.

Algunos pacientes consideran que ciertos alimentos precipitan ataques (chocolate, cacahuates, salchichas, carnes ahumadas, naranjas y vino tinto son algunos de los más mencionados) y es tan obvio que, si es posible, deben evitarse. Es de utilidad limitar las bebidas que contienen [cafeína](#). Se dice que en ciertos casos la corrección de un error de refracción, la supresión de la dieta o la modificación de la conducta reducen la frecuencia e intensidad de la migraña y cefaleas tensionales; sin embargo, los

métodos de estudio y los resultados están tan poco controlados, que es difícil valorarlos. Todos los médicos experimentados reconocen la importancia de ayudar a los pacientes a reordenar sus programas de actividades para controlar las tensiones y las formas de vida difíciles de sobrellevar. No hay una forma única de lograrlo. La psicoterapia no ha resultado útil, o al menos se puede asegurar que no hay señales críticas de su valor. Los informes de una mejoría sostenida de la migraña con la manipulación quiropráctica son asimismo insostenibles y no concuerdan con la experiencia de los autores. Los fármacos, la acupuntura y en especial la biorretroalimentación, que han demostrado ser beneficiosos en estudios clínicos realizados de forma apropiada, todos tienen personas que los apoyan, pero los resultados no se han considerado por completo y no pueden interpretarse.

### Cefaleas que responden a la indometacina

Este es un grupo de síndromes relativamente poco comunes que pueden vincularse con la migraña, pero responden muy bien y de manera específica a la [indometacina](#) en la situación aguda y en la prevención, tanto que algunos autores han definido una categoría de *cefaleas que responden a la indometacina*. Estos incluyen la migraña orgásmica, hemicránea paroxística crónica (véase más adelante), hemicránea continua, cefalea de esfuerzo, cefalea clínica, dolor cefálico breve (cefalea “en picahielo”) y algunos casos de migraña premenstrual (que responde a muchos NSAID); se resumen en el [cuadro 9–3](#).

Cuadro 9–3

#### CEFALEAS QUE RESPONDEN A LA INDOMETACINA

##### Cefaleas relacionadas con maniobra de Valsalva

Cefalea primaria relacionada con actividad sexual\*

Cefalea primaria de esfuerzo (inducida por ejercicio, levantadores de pesas)\*

Cefalea primaria por tos

##### Cefalea autonómica del trigémino

Hemicránea paroxística crónica

Hemicránea paroxística episódica

Hemicránea continua\*

##### Cefaleas lancinantes

“En golpes y sacudidas”

Cefalea lancinante idiopática (“en picahielo”)

\*Estos síndromes de cefalea pueden mejorar con fármacos distintos a la [indometacina](#).

### Cefalea en brotes

Este tipo de cefalea se describió en el pasado con diversos nombres, como *cefalalgia paroxística nocturna*, *neuralgia migrañosa*, *cefalalgia por histamina* (cefalea de Horton) y otros. [Kunkle et al.](#), que se impresionaron por la “estructura en brotes” temporal de los ataques, acuñaron el término que se usa ahora: *cefalea en brotes*. Esta configuración de cefalea ocurre sobre todo en varones adultos (intervalo de edad: 20 a 50 años; índice entre varones y mujeres cercano a 5:1) y se caracteriza por dolor intenso de localización orbitaria unilateral constante. El dolor se percibe profundo y alrededor del ojo, es muy intenso y regularmente no pulsátil, a menudo se irradia a la frente, sien y mejilla; con menor frecuencia se irradia al oído, occipucio y cuello. Su rasgo denominativo es la recurrencia nocturna, entre 1 y 2 h después del inicio del sueño, o varias veces durante la noche por varios o muchos días consecutivos, de ahí lo de “brotes”. Con menor frecuencia ocurre durante el día o temprano en la noche, no se acompaña de aura ni vómito. La cefalea se ha llamado “cefalea en despertador” porque puede recurrir con notable regularidad cada noche por periodos que se prolongan muchas semanas, seguidos de su ausencia completa por muchos meses, incluso años. No obstante, en cerca del 10% de los pacientes, la cefalea se vuelve crónica y persiste por días, meses o incluso años.

La cefalea en brotes se identifica por algunos fenómenos vasomotores concomitantes: bloqueo de fosas nasales, rinorrea, hiperemia de la conjuntiva, lagrimeo, miosis y rubor y edema de los carrillos, que duran en promedio 45 min (límites, 15 a 180 min). Algunos de los pacientes de los autores, cuando se les llama la atención sobre el signo, informan ligera ptosis en el lado del dolor orbitario; en unos cuantos sujetos, la ptosis se vuelve permanente después de los ataques repetidos. La arteria temporal ipsilateral puede tornarse prominente e hipersensible durante los ataques y quizá la piel cabelluda y de la cara se torne hiperalgésica.

La mayoría de los individuos se levanta durante un ataque, se sienta en una mecedora y se balancea en ella, o bien camina sosteniendo una mano contra el lado afectado de la cabeza. El dolor de un ataque determinado puede desaparecer con la misma rapidez con que inició o desvanecerse en forma gradual. Casi siempre está afectada la misma órbita durante una cefalea en brotes, al igual que en las crisis recurrentes. Durante el periodo libre de dolor, el alcohol, que a menudo precipita las cefaleas durante la ocurrencia de éstas en brotes, pierde la capacidad para inducirlo. El cuadro de la cefalea en brotes suele ser tan característico, que no se puede confundir con ninguna otra enfermedad, no obstante, los no familiarizados con ella pueden sospechar el diagnóstico de migraña, neuralgia del trigémino, aneurisma de la carótida o arteritis temporal.

Un síndrome algo similar es producido por el *síndrome de Tolosa-Hunt* de dolor ocular y las parálisis motoras oculares causadas por granuloma dural en el vértice orbitario (véase más adelante) y el *síndrome de Raeder del paratrigémino*, que consiste en paroxismos de dolor algo parecidos a los del tic doloroso en la distribución por las divisiones oftálmica y maxilar superior del quinto nervio, en asociación con síndrome de Horner unilateral (ptosis y miosis pero con preservación de la capacidad de transpirar). Con frecuencia se añaden pérdida de la sensibilidad en la distribución del nervio trigémino y debilidad de los músculos inervados por el quinto par craneal. En la actualidad se acepta al síndrome de Raeder como un cuadro heterogéneo, algunos casos pertenecen a la tipología en brotes y otros son causados por una lesión estructural cerca del sifón carotídeo.

### Cefalalgias autónomas del trigémino (variantes de los brotes)

Algunos casos de dolor paroxístico por detrás del ojo o la nariz o en el maxilar superior o la región temporal, acompañados por sensación de oclusión de la fosa nasal o lagrimeo, y descritos con los términos *esfenopalatina* (neuralgia esfenopalatina de Sluder) y neuralgia *petrosa*, *vidiana* y *ciliar*, representan tal vez variantes de cefalea en brotes. Un dolor cefálico semejante a veces se circunscribe a las zonas facial inferior, retroauricular u occipital. [Ekbom](#) diferenció otro síndrome de “cefalea inferior en brotes” con irradiación infraorbitaria del dolor, síndrome de Horner parcial ipsilateral e hiperhidrosis ipsilateral. No hay datos que refuercen la diferenciación de tales neuralgias como entidades independientes y han sido llamadas en forma colectiva *cefalalgias autónomas del trigémino*. Sin embargo, son importantes ante la elevada frecuencia de lesiones intracraneales primarias. En otras palabras, éstas no siempre son cefaleas primarias. [Favier et al.](#) reunieron cuatro de sus casos y 27 detectados en las publicaciones, para destacar la variedad de cuadros primarios que incluyeron aneurismas intracraneales, meningiomas peritumorales o parasilares u otros tumores y cánceres nasofaríngeos que rodeaban la arteria carótida. Los autores identificaron un paciente de granulomatosis de Wegener del paladar blando cuyo cuadro inicial fue de neuralgia paroxística autónoma del trigémino. El síndrome de cefalea desapareció con *ciclofosfamida* para tratar el cuadro granulomatoso primario.

*Hemicránea paroxística crónica* fue el nombre que dieron [Sjaastad y Dale](#) a la forma unilateral de cefalea con repeticiones rápidas que se asemeja a la cefalea en brotes en muchos aspectos, pero que tiene varios rasgos distintivos. Estos episodios son mucho más cortos (2 a 45 min) que la cefalea en brotes y casi siempre afecta la región temporoorbitaria de un lado, acompañados de hiperemia de la conjuntiva, rinorrea y, en algunos casos, síndrome de Horner parcial. Un ataque intenso incluso puede acompañarse de equimosis periorbitaria. Sin embargo, a diferencia de la cefalea en brotes, los paroxismos ocurren muchas veces al día, recurren a diario por periodos prolongados (el paciente de [Price y Posner](#) tuvo un promedio de 16 episodios por día durante más de 40 años) y, lo más importante, responden de manera drástica a la *indometacina*, 25 a 50 mg c/8 h. A diferencia de la cefalea en brotes, la hemicránea paroxística crónica es más frecuente en mujeres que en varones (proporción de 3:1).

El acrónimo SUNCT (*short-lasting unilateral neuralgiform attacks with conjunctival injection and tearing*, ataques neuralgiformes unilaterales cortos con inyección de conjuntiva y lagrimeo) se aplica a un trastorno episódico con ataques de duración incluso menor, pero por lo demás similares a la hemicránea paroxística, en los que el dolor supraorbitario o temporal dura hasta unos 4 min y son frecuentes; por lo general no responde a la *indometacina*.

Una hemicránea similar, pero sin manifestaciones autónomas, puede ser síntoma de lesiones cerca del seno cavernoso (en particular un adenoma hipofisario) o en la fosa posterior, pero la mayoría de los casos es idiopática. El episodio típico de dolor dura cerca de 20 min. También se conoce una cefalea nocturna recurrente en ancianos (“cefalea hípica”), que se describe más adelante.

Aún son motivo de conjeturas las relaciones de la cefalea en brotes y la migraña. Sin duda, la cefalea tiene en ciertas personas algunas de las características de la migraña y de la cefalea en brotes; de ahí el término *neuralgia migrañosa* y *migraña en brotes* ([Kudrow](#)). Empero, [Lance et al.](#) señalan diferencias que los autores encuentran importantes: el enrojecimiento de la mitad de la cara en una cefalea en brotes y la palidez en caso de migraña; la elevación de la presión intraocular en la cefalea en brotes y la presión normal en caso de migraña; el aumento de la temperatura cutánea sobre la frente, región maxilar y mejilla en la cefalea en brotes y la disminución de la temperatura en caso de migraña; por último, distinciones notables en aspectos como distribución entre los sexos, edad de inicio, periodicidad y otras características clínicas, en particular su respuesta a tratamientos particulares. Se constata que en sujetos sensibles la variante en brotes se activa con el uso de nitroglicerina y, como se mencionó, con el alcohol.

No se conocen la causa ni el mecanismo del síndrome de cefalea en brotes. [Gardner et al.](#) postularon originalmente una descarga parasimpática paroxística mediada por el nervio petroso superficial mayor y el ganglio esfenopalatino. Estos autores obtuvieron resultados incongruentes al cortar el nervio, pero otros ([Kittrelle et al.](#)) informaron que la aplicación de cocaína o *lidocaína* a la región de la fosa esfenopalatina (a través de una ventana nasal) elimina de manera sostenida los ataques de cefalea en brotes. La *capsaicina*, aplicada sobre la región afectada de la frente y bóveda del cráneo, puede tener el mismo efecto. Se asegura que la estimulación del ganglio reproduce el síndrome. [Kunkle](#), a partir de su gran experiencia personal, concluyó que el dolor se origina en la arteria carótida interna, en su transcurso dentro del conducto por el que asciende a través del peñasco del temporal. En el curso de un arteriograma, durante el cual un paciente que experimentaba cefaleas en brotes desarrolló de manera fortuita un ataque, [Ekbom y Greitz](#) observaron estrechamiento de la arteria. Se interpretó que la causa de este fenómeno era la tumefacción de la pared arterial que, a su vez, afectó el plexo simpático pericarotídeo e indujo síndrome de Horner; lo cual está por confirmarse.

La naturaleza cíclica de los ataques ha sido vinculada con el mecanismo hipotalámico encargado del ritmo circadiano. Cuando surge la cefalea, la región del núcleo supraquiasmático parece activarse en los estudios de PET ([May et al.](#)). También se ha observado activación hipotalámica en la migraña, en los SUNCT, en las hemicráneas crónicas paroxísticas y en la hemicránea continua. La estimulación del hipotálamo ha sido eficaz, aunque todavía está en fase muy experimental, para detener la cefalea crónica en brotes y los SUNCT (véase [Leone et al.](#) y [Bartcsch et al.](#)).

Un supuesto adelanto fue reproducir la cefalea en brotes con la inyección intravenosa de 0.1 mg de histamina, pero el efecto probablemente fue inespecífico. [Goadsby](#)

ha revisado los aspectos fisiopatológicos del síndrome de cefaleas en brotes.

### Tratamiento de cefalea en brotes

La inhalación de **oxígeno** al 100% por mascarilla durante 10 a 15 min al inicio de la cefalea también puede anular el ataque, pero esto no siempre es práctico. Un ciclo del brote también puede terminarse con **verapamilo**, se comienza con 80 mg c/6 h y se aumenta la dosis en varios días, pero se recomienda la vigilancia electrocardiográfica (ECG) en el paciente anciano. Los ataques nocturnos usuales de cefalea en brotes pueden tratarse con una dosis única anticipatoria de ergotamina al acostarse (2 mg por vía oral) o tal vez con menos eficacia, una dosis equivalente de un agonista de la serotonina. También pueden usarse **lidocaína** o sumatriptano intranasales (o zolmitriptano por lo que respecta a la migraña, véase antes) para resolver un ataque agudo. En otros pacientes ha sido útil la ergotamina una o dos veces al día antes de un ataque de dolor esperado.

En lo que se refiere a la prevención de cefalea en brotes, si la ergotamina o el sumatriptano no son eficaces o se tornan inútiles en crisis ulteriores, muchos expertos en cefalea prefieren utilizar incluso 480 mg de verapamilo al día. **Ekbom** introdujo la administración de **litio** para tratar la cefalea en brotes (600 mg, incluso 900 mg/día) y **Kudrow** confirmó su eficacia en casos crónicos. Se pueden administrar juntos el **litio** y el **verapamilo**, aunque un problema frecuente radica en los efectos tóxicos de dicho mineral. Muchos pacientes resultaron beneficiados de un ciclo con **prednisona**, con 75 mg/día en el comienzo durante tres días, para disminuir la dosis a intervalos de tres días. Por lo común se puede decidir en término de una semana si alguno de los medicamentos mencionados es eficaz. En resumen, ningún método es eficaz en todos los casos, pero la mejor estrategia inicial quizá incluya empleo de uno de los compuestos del tipo del sumatriptano. Tal como han descrito **Jarrar et al.**, en algunos casos raros con cefalea en brotes rebelde, en la cual el síndrome persiste semanas o más sin remisión, habrá que recurrir al corte parcial del nervio trigémino, pero estas medidas ablativas son siempre de último recurso, en particular cuando se ha demostrado que la estimulación hipotalámica posiblemente sea eficaz, como ya fue mencionado.

### Cefalea tensional

Se trata de la variedad más común de cefalea y casi siempre es bilateral, con predominancia occipitounal, temporal o frontal o extensión difusa sobre el vértice del cráneo. El dolor se describe habitualmente como sordo y molesto, pero en el interrogatorio muchas veces se descubren otras sensaciones, como plenitud, tensión o presión (como si la cabeza estuviera rodeada por una banda o atrapada en una pinza) o la percepción de que la cabeza está hinchada y puede explotar. En tales sensaciones se superponen ondas de dolor. Éste puede interpretarse como paroxístico o pulsátil y, si es mayor en un lado, la cefalea puede sugerir una migraña sin aura. Sin embargo, en la cefalea tensional están ausentes la calidad pulsátil persistente, la náusea, la fotofobia, la fonofobia y su clara lateralización. La mayor parte de las cefaleas tensionales no interfiere de modo adverso con las actividades diarias como sucede en la migraña. La aparición es más gradual que en la migraña, y la cefalea, una vez que se establece, puede persistir con sólo ligeras fluctuaciones por días, semanas, meses o incluso años. De hecho, es el único tipo de cefalea que muestra la peculiaridad de persistir todo el día, día tras día, por lapsos prolongados, de donde surge su denominación de *cefalea tensional crónica*. Como se comenta más adelante, hay a menudo ansiedad y depresión autorreconocidas. Aunque no suele alterarse el sueño, la cefalea se desarrolla pronto después de despertar y los analgésicos ordinarios tienen pocos efectos benéficos o ninguno si el dolor va de más que leve a grave moderado.

En realidad, la incidencia de cefalea tensional es mayor que la de la migraña; no obstante, muchos individuos tratan sus propias cefaleas tensionales y no solicitan atención médica. Al igual que la migraña, este tipo de cefaleas es más frecuente en mujeres que en varones. A diferencia de la migraña, rara vez inicia durante la infancia o la adolescencia y es más probable que se produzca durante la madurez y que coincida con ansiedad, fatiga y depresión en los momentos difíciles de la vida. En la gran serie de **Lance y Curran**, cerca de la tercera parte de los pacientes que experimentaban cefaleas tensionales sufrían síntomas fácilmente reconocibles de depresión. Realizaron un estudio comparativo y con anonimato que demostró un efecto beneficioso con la **amitriptilina**, incluso en sujetos que no mostraban depresión. De acuerdo con la experiencia de los autores, casi todos los casos de cefaleas prolongadas se presentan en la ansiedad o depresión crónica de grados variables de intensidad. La migraña y la cefalea traumática se pueden acompañar de cefalea tensional, la cual, debido a su persistencia, causa a menudo preocupación acerca de un tumor cerebral u otra enfermedad intracraneal. Sin embargo, como destaca **Patten**, uno o dos pacientes por mil (pero no más) con cefaleas tensionales tienen un tumor intracraneal, y en la experiencia de los autores la identificación de dicha masa es más bien accidental (véase más adelante).

En un grupo cuantioso de personas con cefalea crónica, el dolor, cuando es grave, desarrolla una calidad pulsátil, a la cual se le aplica el término migraña tensional o vascular tensional (**Lance y Curran**). Las observaciones de éstos en algunos casos tienden a desvanecer las agudas diferencias entre las cefaleas migrañosas y las tensionales.

Por muchos años se enseñó que las cefaleas tensionales se debían a la contracción excesiva de los músculos craneocervicales y a una constricción concomitante de las arterias del cráneo. Empero, no está definido si estos mecanismos contribuyen a la génesis de la cefalea tensional, al menos en su forma crónica. En la mayoría de las personas con cefalea tensional los músculos craneocervicales estaban bastante relajados (a la palpación) y no mostraban evidencias de contracción persistente cuando se midió por registros electromiográficos (EMG) de superficie. **Anderson y Frank** no advirtieron diferencias en el grado de contracción muscular entre la migraña y la cefalea tensional. Sin embargo, con el uso de un ingenioso dispositivo láser, **Sakai et al.** observaron que los músculos pericraneales y el trapecio estaban endurecidos en sujetos con cefaleas tensionales. El **óxido nítrico** intervenía en el origen de las cefaleas de tipo tensional, en especial al causar una sensibilización central a la estimulación sensitiva por estructuras craneales. El más sólido apoyo para este concepto proviene de varios informes de un inhibidor del **óxido nítrico** que reduce el endurecimiento muscular y el dolor en pacientes con cefalea tensional crónica (**Ashina et al.**). Hasta hoy, representa una idea interesante pero especulativa.

## Tratamiento de la cefalea tensional

Los analgésicos simples como el ácido acetilsalicílico o el acetaminofén u otros NSAID, son útiles pero sólo por periodos breves. Las cefaleas por tensión persistentes o frecuentes responden mejor al uso cauteloso de uno de varios fármacos que alivian la ansiedad o depresión, como la [amitriptilina](#) administrada en dosis única por la noche, sobre todo cuando existen síntomas de estos trastornos. Se debe evitar la medicación analgésica más potente. [Raskin](#) notificó el éxito con los bloqueadores del conducto del calcio, fenelzina o [ciproheptadina](#). La ergotamina y el [propranolol](#) no son efectivos, a menos que existan síntomas de migraña y cefalea tensional. Algunos pacientes mejoran con medidas auxiliares como masaje, meditación y técnicas de retroalimentación. Las técnicas de relajación pueden ser útiles para que los pacientes aprendan la forma de superar la ansiedad y el estrés primarios. Un aspecto importante para tratar la cefalea crónica diaria es la disminución gradual de las dosis diarias de analgésicos, ergotaminas o triptanos.

## Hemicránea continua

Es un dolor craneal moderadamente intenso que permanece en un lado y puede fluctuar en intensidad. Se acompaña de manifestaciones del sistema nervioso autónomo como hiperemia conjuntival o epífora, congestión nasal, rinorrea o ptosis palpebral. Como se mencionó antes, responde en la mayor parte de los casos al tratamiento con [indometacina](#) pero podría ser necesario incrementar la dosis o bien, podría esperarse una respuesta parcial por otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos si los efectos secundarios gastrointestinales son excesivos. Son evidentes las similitudes clínicas con la cefalea en brotes.

## Cefalea persistente nueva, diaria

Este término describe una cefalea generalizada que no cede con un inicio característico, rápido, el cual puede ser recordado fácilmente por el paciente. Muchos casos aparecen después de una infección viral, situaciones de estrés o cirugía no craneal, como se hace evidente en la serie reportada por [Li y Rozen](#). La clasificación de IHSS requiere que dure más de tres meses. Predomina en el género femenino pero carece de características clínicas, de imagen o de líquido cefalorraquídeo especiales. No se presenta la lateralidad y características cefálicas del sistema nervioso autónomo propias de la hemicránea continua. El tratamiento es en gran medida insatisfactorio pero puede intentarse un ciclo terapéutico con fármacos antiepilépticos.

## CEFALEAS RELACIONADAS CON EVENTOS DESENCADENANTES Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

### Cefaleas en ancianos

En varias encuestas de la población anciana se halló que la cefalea con inicio en este periodo de edad era un síntoma prominente en hasta una de cada seis personas y a menudo tenía una importancia mayor que la cefalea en una población más joven. En una serie reportada por [Pascual y Berciano](#), más de 40% se clasificaron como cefalea tensional (mujeres más que los varones) y hubo una amplia variedad de enfermedades en otros (cefalea postraumática, enfermedad cerebrovascular, tumores intracraneales, arteritis craneal, hipotensión grave y, en experiencia de los autores, hematomas subdurales). En algunos de los varones se identificaron la cefalea por tos y en brotes. En este grupo de edad la migraña de reciente aparición es una rareza.

[Raskin](#) describió un síndrome de cefalea en ancianos que comparte con la cefalea en brotes su presencia nocturna (*cefalea hípica*). Puede ocurrir durante las siestas diurnas. Sin embargo, difiere de aquélla en que es bilateral y no se acompaña de epífora y rinorrea. Él ha tratado con buenos resultados a diversos pacientes con 300 mg de carbonato de [litio](#) o 75 mg de [indometacina](#) de liberación prolongada a la hora de dormir. No ha podido establecerse la posición nosológica de este síndrome de cefalea hípica.

A pesar de estas consideraciones, la causa más peligrosa y desatendida de la cefalea en la ancianidad es la arteritis temporal (craneal), con o sin polimialgia reumática, como se revisa más adelante.

### Cefalea y otros dolores craneofaciales con enfermedad psiquiátrica

Es probable que la causa más frecuente de cefalea persistente generalizada, en adolescentes y en adultos, sea la depresión o ansiedad leves en una de sus diversas formas. Un pequeño grupo de pacientes tiene síntomas delirantes que incluyen dolor y distorsión física de las estructuras craneales. Conforme ceden los síntomas psiquiátricos, casi siempre desaparecen las cefaleas. En la histeria y la psicosis puede haber dolores cefálicos extraños, como una sensación de tener un clavo en la cabeza (*clavus hystericus*), que generan problemas para el diagnóstico. El carácter extraño de estos dolores, su persistencia ante cualquier tratamiento conocido, la ausencia de otros signos de enfermedad y la presencia de otras manifestaciones de trastorno psiquiátrico, constituyen la base del diagnóstico correcto. Los niños mayores y adolescentes a veces tienen reacciones conductuales peculiares a la cefalea: gritos, se ven aturdidos, se sujetan la cabeza con una mirada de angustia. Por lo general, la migraña es el trastorno subyacente en estos casos, las manifestaciones adicionales responden al apoyo terapéutico y la sugestión.

### Cefalea postraumática

Las cefaleas graves, crónicas, continuas o intermitentes son el síntoma fundamental de diversos síndromes postraumáticos, que se pueden distinguir en cada caso de la cefalea observada inmediatamente después de un traumatismo craneoencefálico (p. ej., desgarramiento de la piel cabelluda, contusión cerebral o craneal o elevación de la presión intracraneal). Estos dolores craneales también deben diferenciarse de cefaleas posconcusionales, que se detallan más adelante. La *cefalea del hematoma*

*subdural crónico* es profunda, sorda, sostenida, sobre todo unilateral o generalizada y suele acompañarse o ir seguida de somnolencia, confusión, estupor y hemiparesia fluctuante. En un número mayor de casos de *hematomas subdurales agudos*, los autores se impresionaron con el empeoramiento que sigue a los cambios de posición en algunos pacientes después de estar en decúbito dorsal o girar la cabeza hacia un lado. Los hematomas tentoriales producen el signo adicional de dolor ocular. La lesión craneoencefálica que originó un hematoma subdural fue a veces pequeña, como se describe en el [capítulo 34](#), y el paciente y la familia la olvidaron. En forma típica, la frecuencia e intensidad de la cefalea y otros síntomas aumentan en el curso de semanas o meses. Están particularmente en peligro de presentar tal situación las personas que recibieron anticoagulantes. El diagnóstico se confirma por CT y MRI.

La cefalea crónica es una manifestación prominente del *síndrome posconciación*, que incluye mareo, fatiga fácil, insomnio, nerviosismo, irritabilidad e incapacidad para concentrarse. Este tipo de cefalea y síntomas relacionados, que se parecen al síndrome de cefalea por tensión, se describe en el [capítulo 34](#), “Traumatismo craneocerebral”. La *International Headache Society* clasificó la persistencia en este contexto como la cefalea que dura más de tres meses después de la lesión. El paciente con síndrome posconciación requiere tratamiento de apoyo con explicaciones tranquilizadoras repetidas sobre la naturaleza benigna de los síntomas, un programa de actividad física creciente y el uso de fármacos que alivian la ansiedad y depresión. El pronto arreglo de litigios, que a menudo son un lastre, funciona en beneficio del paciente.

El dolor a la palpación y el dolor sordo agudo con localización precisa sobre la cicatriz de una laceración larga previa en la piel cabelluda o incisión quirúrgica es un problema distinto y genera la interrogante de neuralgia o neuroma traumáticos. Las cicatrices hipersensibles de heridas de la piel cabelluda se pueden tratar mediante inyecciones subcutáneas repetidas de anestésicos locales, lo que también hace la función de prueba diagnóstica.

En los casos de *lesiones de latigazo cervical* puede haber dolor retroauricular u occipital unilateral o bilateral, quizá debido a estiramiento o desgarro de los ligamentos y los músculos que se encuentran en la unión entre occipucio y nuca o empeoramiento de una artropatía cervical preexistente. Con mucho menos frecuencia están dañados los discos intervertebrales y las raíces nerviosas cervicales. Sin embargo, es cuestionable si la cefalea crónica y los síntomas neuropsiquiátricos vagos pueden atribuirse a la lesión por latigazo (véase [Malleson](#)); aunque, la *International Headache Society* conserva como categoría la cefalea después de lesiones por latigazo, pese a que no tenga características típicas.

El clínico también debe estar alerta para considerar que la cefalea es un signo de disección de arteria carótida después de lesión craneoencefálica o del cuello.

## Cefaleas de los tumores cerebrales

Aún está muy difundida la creencia de que la cefalea es un síntoma significativo en muchos pacientes con un tumor cerebral, pero en realidad es infrecuente, sobre todo como síntoma indicativo de un tumor en el adulto. Aunque en ocasiones se registra cefalea en un tercio de los casos de tumor cerebral, es resultado de la elevada frecuencia con la que se obtienen imágenes cerebrales en pacientes con cefalea. Es probable que el dolor sólo surja si el tumor desplaza vasos cerebrales mayores o si bloquea el flujo del LCR, pero los autores han visto excepciones. El dolor no tiene características específicas; tiende a ser profundo, casi nunca pulsátil (en ocasiones lo es) y se describe como sordo o estallante. Sin embargo, un cambio sustancial en el tipo acostumbrado de un síndrome de cefalea debe generar sospecha de una lesión estructural en el cráneo. La actividad física y los cambios en la posición de la cabeza pueden causar dolor, mientras que el reposo a veces lo disminuye. El dolor que despierta al sujeto por la noche sólo existe en una pequeña proporción de pacientes con tumores cerebrales y de ninguna manera es diagnóstico. La mayor parte de las cefaleas que despiertan a las personas por la noche son semejantes a la cefalea en brotes, cefaleas hípnicas del anciano y las causadas por abstinencia de [cafeína](#). El vómito inesperado (en proyectil) puede acompañar a la cefalea por un tumor cerebral en sus etapas avanzadas, sobre todo en niños, o se presenta en una etapa temprana si la tumoración se encuentra en la fosa posterior.

Si es unilateral, la cefalea aparece casi siempre en el mismo lado que el tumor. El dolor de los tumores supratentoriales se percibe por delante de la circunferencia interauricular del cráneo; el producido por los tumores de la fosa posterior se siente por detrás de la línea mencionada. Las cefaleas bifrontales y bioccipitales por tumor que surgen después de las cefaleas unilaterales probablemente sean reflejo del desarrollo de presión intracraneal elevada o hidrocefalia.

Después de afirmar que la cefalea no equivale a un tumor encefálico, es impresionante conocer su frecuencia como manifestación de *quistes coloides*, y los autores en varias ocasiones pudieron alcanzar el diagnóstico preciso sólo después de la obtención de imágenes del encéfalo, ante el caso de una cefalea extraña e inexplicable. El mecanismo de la cefalea en casos de quiste coloidal, si tal relación es válida, no es el mero bloqueo del flujo del LCR en los agujeros de Monro, así como es no se predijo con base en el desarrollo de hidrocefalia. La presencia de un quiste coloidal no explica el síndrome de cefalea; además, en muchos casos de autopsia o estudios de imagen se encuentran quistes coloides, que no se asocian con cefalea. Además, [Harris](#) describió cefaleas de tipo paroxístico en presencia de tumores cerebrales intraventriculares y periventriculares, y muchos más han comentado sobre el mismo tipo de cefalea con tumores parenquimatosos. Se trata de cefaleas intensas que alcanzan su intensidad máxima en unos cuantos segundos, duran varios minutos o hasta una hora y luego ceden con rapidez. Cuando se acompañan de vómito, ceguera transitoria, debilidad de las piernas que producen “ataques de caídas” y pérdida de la consciencia, surge la posibilidad de un tumor cerebral con un gran aumento en la presión intracraneal. Con respecto a su inicio, esta cefalea casi se parece a la de la hemorragia subaracnoidea, pero esta última es más duradera e incluso de inicio más súbito. En forma global, dicha cefalea paroxística es más típica del quiste coloidal mencionado en el tercer ventrículo, pero puede surgir también en otros tumores como los craneofaringiomas, pinealomas y masas cerebelosas.

## Cefaleas de la arteritis temporal (arteritis de células gigantes)

Este tipo de enfermedad inflamatoria de las arterias craneales es una causa importante de cefalea en los ancianos ([Cap. 33](#)). Todos los pacientes de los autores tenían



más de 55 años de edad y en su mayoría más de 65. A partir de un estado de salud normal, el individuo desarrolla una cefalea cada vez más intensa pulsátil o no, a menudo con dolores penetrantes agudos sobrepuestos. En pocas personas la cefalea tiene un inicio casi explosivo. Por lo regular es unilateral, algunas veces bilateral y se localiza con frecuencia en el sitio de las arterias afectadas en la piel cabelluda. El dolor persiste en cierto grado durante todo el día y es particularmente grave por la noche. Dura muchos meses si no se instituye tratamiento. Las arterias temporal superficial y otras de la piel cabelluda suelen hallarse engrosadas, hipersensibles y carentes de pulso. En los casos graves se describe claudicación del maxilar inferior y nódulos isquémicos en la piel cabelluda, con ulceración de la piel suprayacente.

Muchos de los pacientes se sienten mal y pierden peso; algunos experimentan fiebre de grado bajo y anemia. Las más de las veces la velocidad de eritrosedimentación está muy elevada (>50 mm/h y de manera usual más de 75 mm/h), pero el mayor nivel de la **proteína C reactiva** (CRP, *C-reactive protein*) es un indicador más sensible de dicho cuadro inflamatorio, y es particularmente útil si la velocidad de eritrosedimentación está elevada tan sólo de manera leve. Unos cuantos pacientes tienen leucocitosis neutrofílica periférica. Hasta 50% de los pacientes sufren dolores generalizados de los músculos proximales de las extremidades, lo cual refleja presencia de polimialgia reumática (véase en [cap. 45 “Polimialgia reumática”](#)). Se ha propuesto una relación entre la arteritis temporal y el herpes zoster.

La importancia del diagnóstico oportuno se relaciona con la amenaza de ceguera por trombosis de las arterias oftálmicas y, menos a menudo, de las ciliares posteriores. A estas anomalías pueden precederlas varias crisis de amaurosis fugaz (amaurosis monocular pasajera). Puede sobrevenir también oftalmoplejía, pero es menos frecuente y la causa, sea nerviosa o muscular, aún no se establece. La claudicación de los músculos de la masticación es un síntoma específico, pero no muy sensible, de arteritis craneal. En ocasiones se afectan los grandes vasos intracraneales, lo que puede causar accidente cerebrovascular. Una vez que se pierde la visión, rara vez se recupera. Por esta razón, la sospecha temprana de arteritis craneal debe llevar a la inmediata administración de corticoesteroides y luego a la biopsia de la arteria apropiada de la piel cabelluda. En el examen microscópico se descubre una arteritis granulomatosa intensa o de “células gigantes”. Si la biopsia de un lado no logra aclarar la situación y hay motivos clínicos firmes para sospechar el diagnóstico, debe obtenerse una muestra del lado contrario. La arteriografía de las ramas de la arteria carótida externa es tal vez la prueba más sensible, pero rara vez se solicita por el riesgo que conlleva. La exploración ecográfica puede demostrar un halo oscuro e irregularidad del engrosamiento de la pared vascular de las arterias temporales. Esta técnica aún no se incorpora en la evaluación habitual porque se desconoce su sensibilidad; la experiencia de los autores sugiere que puede pasar casos inadvertidos, pero podría ser útil para elegir el sitio para la biopsia de la arteria temporal.

## Tratamiento

En todos los casos está indicada la administración de **prednisona**, 45 a 60 mg al día, en una o en varias dosis, durante varias semanas, con reducción gradual a 10 ó 20 mg al día y mantenimiento de esta dosis varios meses o años, si es necesario, por para prevenir la recaída. Puede esperarse que la cefalea mejore uno o dos días después de iniciar el tratamiento; la falta de mejoría pone en duda el diagnóstico. Cuando la velocidad de eritrosedimentación o la CRP se elevan, su normalización, casi siempre después de meses, es un índice confiable de la respuesta terapéutica. No se sabe si los síntomas o las pruebas sanguíneas son mejores como guía para disminuir la dosis de esteroides, es probable que lo mejor sea tener cautela para reducir el medicamento si la velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) y la CRP se mantienen elevadas.

## Cefaleas por seudotumor cerebral (hipertensión intracraneal benigna o idiopática)

La cefalea del seudotumor cerebral adopta diversas formas. La más típica es la sensación de presión occipital que empeora notablemente al recostarse, pero muchos pacientes tienen (además o únicamente) cefaleas de tipo migrañoso o tensional (Véase [cap. 29](#)). De hecho, algunos de ellos reaccionan a fármacos como **propranolol** o derivados del cornezuelo del centeno. Ninguno de los mecanismos propuestos para el dolor del seudotumor cerebral parece adecuado como explicación, en particular la idea de que los vasos cerebrales se desplazan o están comprimidos, puesto que no se ha demostrado ninguno de estos dos aspectos. Cabe mencionar que el dolor facial puede ser también un aspecto de la enfermedad, aunque raro. En el [capítulo 29](#) se hace una descripción más completa del cuadro clínico y tratamiento.

Después del tratamiento exitoso de un seudotumor, algunos pacientes tienen cefaleas persistentes que parecen migraña o cefalea tensional.

## Cefalea por baja presión y por punción raquídea

Estos cuadros son conocidos por los neurólogos, como se indicó antes en este capítulo. Ocurren después de la punción lumbar en cerca del 5% de los casos. La cefalea se vincula con la muy marcada reducción de la presión del compartimiento del LCR, lo que probablemente causa la tracción de los vasos sanguíneos craneales. La cervicalgia podría ser prominente o bien, ser la única manifestación. Si se asume la posición supina, el dolor craneal se alivia casi de inmediato y se elimina el vómito, pero puede requerirse una prueba sanguínea en los casos persistentes. En un número limitado de casos, los autores tienen éxito para suprimir la cefalea mediante inyecciones intravenosas de **cafeína**. El diagnóstico es evidente, ya sea por punción lumbar que demuestra presión baja o de cero o quizá, de forma más definida, por MRI con gadolinio, que muestra el reforzamiento característico de las paquimeninges (duramadre). El trastorno y su tratamiento se exponen en el [capítulo 2 y 29](#) en los apartados “Cefalea después de punción lumbar” e “Hipotensión intracraneal espontánea”.

## Migraña menstrual (catamenial) y otras cefaleas relacionadas con el ciclo hormonal

En el apartado de “Migraña” se mencionó la relación de la cefalea con la disminución de las concentraciones de **estradiol** a finales de la fase luteínica. También se indicó que el mecanismo probable es más complejo. En la práctica tienen igual importancia factores como suspensión hípica para desencadenar las cefaleas perimenstruales. La cefalea premenstrual, que adopta la forma de migraña o cefalea tensional y migrañosa combinada, suele reaccionar a la administración de un NSAID iniciado tres días antes del comienzo anticipado del periodo menstrual; el sumatriptano oral (25 a 50 mg cuatro veces al día) y el zolmitriptano (2.5 a 5 mg dos veces al día) son igual de

efectivos. La manipulación del ciclo hormonal con [danazol](#) (derivado de la [testosterona](#)) o [estradiol](#) también resulta eficaz pero rara vez se requiere.

El tratamiento de la migraña en el embarazo presenta problemas especiales porque el médico desea restringir la exposición del feto a los medicamentos. Los compuestos adrenérgicos beta y los antidepresivos tricíclicos pueden utilizarse en forma inocua en una fracción pequeña de mujeres cuya cefalea persiste o se intensifica durante la gestación. Con base en datos de los escasos registros de mujeres que recibieron sumatriptano durante su embarazo y de algunos estudios pequeños que [Fox et al.](#) resumieron, no hay que temer efectos teratógenos ni adversos en el embarazo, pero quizá conviene utilizar con parquedad los triptanos hasta que se confirme su inocuidad. Los derivados de la ergotamina están contraindicados por su capacidad para precipitar contracciones uterinas o trabajo de parto. En el caso de mujeres que utilizan antiepilépticos para evitar la cefalea se recomienda interrumpir su uso antes del embarazo o tan pronto se sepa que dio inicio la gestación.

En circunstancias especiales de estado migrañoso verdadero y debilitante durante el embarazo, a menudo se utiliza goteo continuo de [magnesio](#) y [metoclopramida](#) (en las dosis antes mencionadas en este capítulo) con vigilancia de la presión arterial y de los reflejos osteotendinosos, según sea necesario. Esto probablemente deba anteceder al reinicio de opioides, que podrían tornarse innecesarios en algunos casos. En todos los casos de cefalea en etapas avanzadas del embarazo, debe considerarse la posibilidad de toxemia y de trombosis venosa cerebral.

## Tos y cefalea de esfuerzo

Hay pacientes que se quejan de un dolor craneal pasajero muy intenso al toser, estornudar, reír intensamente, levantar objetos pesados, agacharse o hacer esfuerzo para defecar. Por lo regular el dolor se percibe en la frente, en ocasiones en el occipucio; puede ser unilateral o bilateral. Como regla, aparece después de iniciar la acción en plazo de 1 ó 2 s y dura de unos cuantos segundos a unos cuantos minutos. El dolor se describe a menudo como de estallido y puede ser de intensidad que obligue al sujeto a sostener su cabeza entre sus manos, lo que semeja la cefalea de la hemorragia subaracnoidea aguda.

Con más frecuencia este síndrome toma la forma de un estado idiopático benigno que recurre en un periodo de varios meses a uno o dos años y entonces desaparece. Hace varios decenios que [Symonds](#) llamó la atención sobre lo benigno del padecimiento. En un informe de 103 pacientes vigilados durante tres años o más, [Rooke](#) encontró que se desarrollaban síntomas adicionales de enfermedad neurológica sólo en 10. No se han identificado ni su causa ni su mecanismo. Durante el ataque, la presión del LCR es normal. La compresión yugular bilateral puede inducir un ataque, tal vez a causa de tracción de las paredes de las grandes venas y los senos duros. En algunos casos los autores constataron este tipo de cefalea después de punción lumbar o tras hemorragia por una malformación arteriovenosa.

Los pacientes con cefalea por tos o esfuerzo sólo en pocas ocasiones tienen alguna enfermedad intracraneal grave; cuando es así, particularmente si se trata del primer ataque, se puede sospechar una hemorragia subaracnoidea. En otros casos poco frecuentes, este tipo de cefalea se ha atribuido a lesiones de la fosa posterior y del agujero magno, a malformaciones arteriovenosas, hematomas subdurales, malformación de Chiari o tumores. Por lo tanto, a veces es necesario complementar el examen neurológico con la punción lumbar, CT y MRI adecuadas. Por supuesto, es mucho más frecuente que los dolores temporales y maxilares se deban a enfermedades dentales o sinusales, que también pueden agravarse con la tos.

Una variante especial de la cefalea de esfuerzo es la “cefalea de los levantadores de pesas”. Ocurre como un solo suceso o repetidamente durante un periodo de varios meses, pero cada crisis de cefalea puede durar muchas horas o varios días, lo que supone de nueva cuenta la sospecha de hemorragia subaracnoidea. El dolor comienza de inmediato o minutos después de levantar un peso; si se resuelve en 1 h o menos y no hay meningismo o signo de sangrado en la CT, los autores se abstienen de practicar punción lumbar y solicitar angiografía, pero se sugiere no volver a realizar el levantamiento de pesas durante varias semanas. De acuerdo con la experiencia de los autores, los atletas y corredores en general parecen sufrir cefaleas del ejercicio con bastante frecuencia; los episodios casi siempre tienen características migrañosas.

Por lo general, la [indometacina](#) es efectiva para controlar las cefaleas por esfuerzo; esto se confirmó en estudios controlados. Las alternativas útiles son los NSAID, preparaciones del cornezuelo de centeno y [propranolol](#). En pocos de los pacientes tratados por los autores, la punción lumbar pareció resolver de inmediato el problema de alguna manera inexplicable.

## Malformación de Chiari y cefalea

A la malformación de Chiari tipo 1 (con descenso de amígdalas al menos 3 mm por debajo del labio del agujero magno) se le ha adjudicado todo tipo de cefaleas con poca justificación. Sin embargo, algunos casos de dolor suboccipital por esfuerzo o inducido con la maniobra de Valsalva pueden atribuirse a esta enfermedad. En una encuesta realizada por [Pascual et al.](#), que incluyó a 50 pacientes con malformación de Chiari tipo I, casi 25% de los individuos describieron un patrón específico de dolor que consistía en molestia aguda, sorda, pulsátil o lancinante con duración de segundos o mucho más después de actividades relacionadas con la maniobra de Valsalva, ya sea en la región occipital o frontal y que se irradia a uno o ambos hombros. Sólo el grado de descenso de las amígdalas se correlaciona con la presencia de cefalea de esfuerzo y las anomalías craneales como las impresiones bacilares no se ha asociado claramente con este tipo de cefalea.

Como consecuencia, habría que señalar que las operaciones de descompresión suboccipital deben emprenderse en una forma muy selectiva. En el [capítulo 37](#) se expone en mayor detalle la malformación de Chiari.

## Cefaleas relacionadas con la actividad sexual

[Lance \(1976\)](#) describió 21 casos, 16 en varones y cinco en mujeres. La cefalea tomó una de dos formas: una de tipo tensional que se desarrolló conforme aumentaba la excitación sexual, y otra intensa, pulsátil y “explosiva”, al momento del orgasmo, que persistió durante varios minutos u horas (cefalea orgásmica). Las últimas cefaleas

fueron tan repentinas e intensas, que sugirieron una rotura de aneurisma, pero la exploración neurológica fue negativa en todos los casos, lo mismo que la arteriografía en siete pacientes sometidos al procedimiento. En 18 sujetos que se vigilaron durante un periodo de dos a siete años no se desarrollaron otros síntomas neurológicos. La cefalea se caracterizó por ocurrir en varias ocasiones consecutivas y luego desapareció. En los casos de cefalea repetida del coito es efectiva la [indometacina](#). Por supuesto que la llamada cefalea orgásmica no siempre es benigna; es posible que ocurra una hemorragia hipertensiva, rotura de un aneurisma o malformación vascular, disección de la arteria carótida o infarto miocárdico durante el esfuerzo de las relaciones sexuales. Aunque esta no es una instrucción autorizada, está justificado realizar una punción raquídea si la cefalea relacionada con la actividad sexual es el primer episodio de cefalea en los antecedentes del paciente.

## Cefalea en trueno

Esta es una cefalea muy intensa de inicio súbito y de varias causas aunque menos grave que la naturaleza de los síntomas que la sugieren. La cefalea de la hemorragia subaracnoidea causada por rotura de un aneurisma secular se encuentra entre los dolores craneales más súbitos y espectaculares ([cap. 33](#)). [Day y Raskin](#) introdujeron el término *en trueno* en relación con un caso de esta naturaleza. Atribuyeron los síntomas a aneurismas cerebrales no rotos, pero el término hoy en día se utiliza para denotar la cefalea de esta descripción por varias causas.

Los pacientes atendidos por los autores han referido descripciones coloridas, por ejemplo “recibir una patada atrás de la cabeza”. Como señaló [Dodick](#), la cefalea en trueno también puede ser síntoma de accidente cerebrovascular hipofisario, trombosis venosa cerebral, disección arterial cerebral, hemorragia perimesencefálica no aneurismática o crisis hipertensiva ([cuadro 9-4](#)). A la lista anterior cabría agregarle el espasmo arterial difuso, que puede ser idiopático (síndrome de Call-Fleming; véase “[Vasoespasmo cerebral difuso y focal](#)” en el [cap. 33](#)) o consecuencia de la administración de simpaticomiméticos o serotoninérgicos, incluida la cocaína y los triptanos para combatir la migraña. La cefalea poscoital y de esfuerzo antes descrita puede considerarse como de esta naturaleza. El dolor *recurrente “de trueno”* puede denotar particularmente vasoespasmo multifocal o difuso, como han destacado [Chen et al.](#), quienes detectaron tal vasculopatía en 39% de sus pacientes con el dolor recurrente mencionado.

Cuadro 9-4

### CAUSAS DE LA CEFALEA EN TRUENO

Migraña
Hemorragia subaracnoidea
Trombosis venosa cerebral
Vasoespasmo cerebral difuso (síndrome de Call-Fleming)
Hipertensión acelerada
Accidente cerebrovascular hipofisario
Cocaína y fármacos con actividad adrenérgica
Hemorragia subaracnoidea perimesencefálica no aneurismática

Como la cefalea en trueno puede ser indistinguible de la causada por hemorragia subaracnoidea, incluso hasta el grado de acompañarse de vómito e hipertensión aguda, el diagnóstico se aclara después de la punción lumbar y estudios de imagen cerebral y el dolor se resuelve en término de horas o menos. La mayor parte de los casos resulta ser idiopática. Se trata de un cuadro benigno, confirmado por [Wijdicks et al.](#), quienes vigilaron a 71 enfermos por más de tres años y no identificaron lesiones cerebrovasculares graves. Por la razón anterior, se supone que estos casos constituyen una forma de migraña (“migraña accidental”). Tal opinión se basa en las cefaleas anteriores o ulteriores y episodios migrañosos en sujetos afectados. En la experiencia de los autores, no todos los pacientes con tales características presentaron migraña en épocas pasadas. Es notable la tendencia que muestran las cefaleas en trueno a reaparecer, como ya se comentó.

## Cefalea eritrocianótica

Cefalea pulsátil intensa y generalizada con enrojecimiento de la cara y las manos y adormecimiento de los dedos de éstas (eritromelalgia). Las crisis tienden a producirse al despertar de un sueño profundo. Se ha informado el trastorno eritrocianótico en diversas situaciones poco frecuentes: 1) en caso de mastocitosis (infiltración de los tejidos por mastocitos, que elaboran histamina, [heparina](#) y serotonina); 2) en caso de tumores carcinoides; 3) en tumores secretores de serotonina; 4) en algunos tumores de los islotes pancreáticos, y 5) como acompañante de feocromocitoma. El 75% de los pacientes con feocromocitoma refieren cefaleas de tipo vascular coincidentes con los paroxismos de hipertensión y liberación de catecolaminas ([Lance y Hinterberger](#)), pero en la experiencia de los autores el fenómeno de ruborización es raro.

## Cefalea relacionada con enfermedades médicas

Una manifestación cardinal de la meningitis por diversas causas es la cefalea. Cuando se acompaña de fiebre y rigidez cervical, el diagnóstico es casi seguro. Sin embargo, la cefalea intensa puede ocurrir en presencia de diversas enfermedades infecciosas, como las infecciones virales banales, las causadas por organismos como *Mycoplasma* y en particular por influenza. A menudo existe dolor cervical y ligera rigidez. Esto genera la sospecha de meningitis, incluso de hemorragia subaracnoidea, pero no hay reacción en el LCR (“meningismo”). La meningitis aséptica leve que acompaña a la seroconversión por HIV también puede acompañarse de cefalea. Cuando

es persistente y de intensidad moderada, la cefalea puede clasificarse como “cefalea persistente diaria, nueva” antes descrita.

Cerca del 50% de los pacientes con hipertensión se quejan de cefalea. La relación entre ambas no está clara, pero es probable que se deba a una coincidencia. Los incrementos leves de la presión sanguínea pueden ser efecto, más que causa de las cefaleas por hipertensión. La hipertensión grave (acelerada), con presiones diastólicas mayores de 120 mmHg, casi siempre se acompaña de cefalea y las medidas que reducen la presión sanguínea alivian el dolor. En la preeclampsia, la cefalea ocurre con grados menores de hipertensión o cifras normales en mujeres con presión arterial por lo demás baja. Los aumentos súbitos en la presión sanguínea, como los que ocurren en pacientes que toman inhibidores de la monoaminoxidasa y luego ingieren un alimento con tiramina, pueden producir cefaleas lo bastante súbitas e intensas para simular una hemorragia subaracnoidea. Sin embargo, es la persona con hipertensión moderada y cefaleas frecuentes la que casi siempre representa un reto para el médico. En algunos de estos pacientes, las cefaleas son de tipo tensional o migrañoso común, pero en otros no se adaptan a una clasificación. La cefalea aguda del feocromocitoma se relaciona con el ritmo de aumento en la presión sanguínea, más que con su valor absoluto. Resulta peculiar que las cefaleas que ocurren hacia el final de la diálisis renal o poco después de terminarla se relacionan con un descenso de la presión sanguínea (además del decremento en la concentración sanguínea de sodio y la osmolalidad).

La cefalea aparece a menudo después de convulsiones y se registró en casi la mitad de los casos de una serie grande de pacientes epilépticos revisados por [Schon y Blau](#), pero el dolor intenso fue poco frecuente. En los sujetos que sufren de migraña, el estupor poscrítico puede reproducir un ataque de migraña típico.

Los médicos con experiencia se percatan de muchos otros trastornos en los que la cefalea puede ser un síntoma dominante. Éstas incluyen fiebre de cualquier causa, exposición a monóxido de carbono, neumopatía crónica con hipercapnia (a menudo cefalea nocturna o temprano por la mañana), apnea del sueño, hipotiroidismo, trombocitosis, enfermedad de Cushing, supresión de tratamiento con corticoesteroides o abstinencia alcohólica, mal de montaña, exposición a nitratos, cardiopatía cianótica y en ocasiones insuficiencia suprarrenal y anemia aguda con hemoglobina por debajo de 10 g.

No se analiza aquí el tratamiento sintomático de la cefalea que puede acompañar a estos numerosos trastornos médicos. Desde luego, el principio que debe orientar consiste en la enfermedad subyacente.

### Cefalea relacionada con enfermedades de la porción cervical de la columna vertebral

La cefalea que se acompaña de enfermedad de la columna cervical alta es una entidad bien reconocida, pero se desconoce su mecanismo y su frecuencia posiblemente se sobreestime. Las publicaciones recientes se enfocan en un amplio espectro de lesiones causales, como la artropatía cigoapofisaria (carilla articular), atrapamiento de la raíz dorsal de C2, calcificación del ligamento amarillo, hipertrofia del ligamento longitudinal posterior y artritis reumatoide de la región atlantoaxial. Como resumieron [Bogduk y Govind](#), el indicio más creíble para este grupo de trastornos proviene de la inyección sistemática de anestésicos en estructuras cervicales, con un alivio completo de la cefalea. Ni siquiera esto tiene un éxito uniforme en pacientes cuyo dolor craneal se atribuye a un mecanismo cervical. La CT y la MRI han revelado varias de estas anomalías. Una variedad especial se describe más adelante en “Cefalea por el tercer nervio occipital”, y con más detalle en el [capítulo 10](#).

## OTROS DOLORES CRANEOFACIALES

### Neuralgia del trigémino (tic doloroso)

Se trata de un trastorno común de la edad madura y la parte final de la vida que consiste en paroxismos de dolor pulsátil intenso en la distribución de las divisiones mandibular y maxilar (poquísimas veces la rama oftálmica) del quinto par craneal (trigémino) (Véase [Cap. 44](#)). Rara vez el dolor dura más de pocos segundos o 1 min o 2, pero puede ser tan intenso que el paciente presenta movimientos involuntarios; de allí el término *tic*. No está claro si el tic es reflejo o semivoluntario. Los paroxismos aparecen con frecuencia, tanto de día como de noche durante varias semanas o meses cada vez. Otro aspecto característico es el inicio del dolor al estimular ciertas zonas de la cara, labios o encías, por ejemplo, cuando el individuo se afeita o cepilla los dientes o con los movimientos de estas partes al masticar, hablar o bostezar, o incluso por una brisa: éstas son las llamadas zonas desencadenantes. En estos casos no puede demostrarse pérdida sensitiva o motora en la distribución del quinto nervio, aunque hay excepciones menores a esta regla. Además del dolor paroxístico, algunos de los sujetos se quejan de malestar más o menos continuo, prurito y sensibilidad de la cara, aspectos que siempre se consideran atípicos aunque no infrecuentes.

Al estudiar la relación entre los estímulos aplicados a las zonas desencadenantes y los paroxismos de dolor, es más probable que el contacto y quizá la cosquilla sean desencadenantes que los estímulos dolorosos o térmicos. Por lo general se requiere una suma espacial y temporal de los impulsos para precipitar un paroxismo de dolor, al que sigue un periodo refractario de hasta 2 ó 3 minutos.

El *diagnóstico* del tic doloroso debe basarse en los estrictos criterios clínicos enumerados con anterioridad y es necesario distinguirlo de otras formas de neuralgia facial y cefálica y del dolor que se origina en enfermedades de los maxilares, dientes o senos. La mayor parte de los casos de neuralgia del trigémino carece de una causa asignable (es idiopática), en contraste con la *neuralgia sintomática del trigémino*, en la cual el dolor facial paroxístico se debe a la afección del quinto nervio por alguna otra enfermedad: esclerosis múltiple (puede ser bilateral), aneurisma de la arteria basilar o tumor (acústico o del trigémino, meningioma, tumor epidermoide) en el ángulo cerebelopontino. Cada una de las formas de neuralgia sintomática del trigémino puede causar sólo dolor en la distribución del quinto nervio o producir también pérdida de la sensibilidad.

### Asa vascular como causa de la neuralgia del trigémino

También se ha demostrado que una proporción de casos que se habían considerado idiopáticos se debe a la compresión de las raíces del trigémino por una pequeña rama tortuosa de la arteria basilar, como señaló por primera vez [Dandy](#) y resaltó luego [Jannetta](#), quien la ha observado con frecuencia y alivia el dolor con la descompresión quirúrgica de la raíz del trigémino. En este procedimiento, el pequeño vaso causante se separa para evitar el contacto con la parte proximal del nervio (véase más adelante). Con secuencias especiales de MRI o con angiografía por MRI, pueden observarse a menudo vasos tortuosos, pero estos vasos pueden encontrarse también en individuos asintomáticos. En el [capítulo 44](#) se describen este y otros trastornos del quinto par craneal, algunos de los cuales causan dolor facial.

## Tratamiento

La [carbamazepina](#) es efectiva en 70 a 80% de los pacientes (600 a 1 200 mg/día), pero la mitad se vuelve tolerante después de varios años. Otros antiepilépticos, como la [fenitoína](#) (300 a 400 mg/día), ácido valproico (800 a 1 200 mg/día), [clonazepam](#) (2 a 6 mg/día), [gabapentina](#) (300 a 900 mg/día o más), [pregabalina](#) (150 a 300 mg/día) y [carbamazepina](#) combinada con otros fármacos, suprimen o reducen la duración e intensidad de los ataques en la mayoría de los pacientes por periodos variables. El [baclofeno](#) puede ser útil en pacientes que no toleran la [carbamazepina](#) o la [gabapentina](#), pero es más efectivo como adjunto a uno de los anticonvulsivos. La aplicación local de [capsaicina](#) en las zonas desencadenantes o la instilación tópica en el ojo de un anestésico, son útiles en algunos pacientes. Con la temporización y uso de estos fármacos es posible permitir la remisión espontánea, quizá en uno de cada cinco pacientes después de uno o dos años.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes con dolor intratable llegan a la cirugía vascular o a una forma quirúrgica de destrucción radicular. El procedimiento de descompresión vascular requiere craneotomía de la fosa posterior, pero no deja pérdida sensitiva y ha sido el procedimiento más consistente. Baker *et al.* informaron que 70% de 1 185 pacientes quedaron aliviados del dolor al cambiar la posición de una pequeña rama de la arteria basilar que comprimía el quinto par, y este beneficio persistió con una tasa de recurrencia menor del 1% anual por 10 años. En ocasiones se ha realizado el procedimiento sin confirmación de un asa vascular por medio de estudios de imagen vascular.

Un método que se usó mucho en el pasado fue la termocoagulación controlada por estereotaxia de las raíces del trigémino ([Sweet y Wepsic](#)). En años recientes ganó preferencia la descompresión microvascular porque no lesiona la capacidad sensitiva, en especial a finales de la enfermedad ([Fields](#)). Varias formas de radiación estereotáctica son alternativas menos invasivas, pero su efecto pleno no se hace evidente durante algunos meses. En la práctica se necesita algún antiepiléptico por un lapso, incluso después de cualquiera de estos métodos, cuyo uso puede reiniciarse ante la reaparición de los síntomas, como ocurre con frecuencia.

## Neuralgia glossofaríngea

Este síndrome es mucho menos frecuente que la neuralgia del trigémino, si bien se parece a esta última en muchos aspectos. El dolor es intenso y paroxístico; se origina en la garganta, cerca de la fosa amigdalina, y lo provoca más a menudo la deglución, aunque también hablar, masticar, bostezar, reír, etc. El dolor puede localizarse en el oído o referirse desde la garganta hasta el oído, lo que incluye a la rama auricular del nervio vago. Por este motivo, [White y Sweet](#) sugirieron el término *neuralgia vagoglossofaríngea*. Representa la única neuralgia craneofacial que se puede acompañar de bradicardia, y aun de síncope, al parecer porque los impulsos dolorosos aferentes desencadenan reflejos cardioinhibidores. No existe un déficit sensitivo o motor demostrable.

Rara vez los tumores, incluidos carcinoma, linfoma o epiteloma de la región bucofaríngea-infracraneal o un absceso periamigdalino, pueden causar dolor con características clínicas indistinguibles de la neuralgia del glossofaríngeo.

## Tratamiento

Para la neuralgia glossofaríngea idiopática es útil probar la [carbamazepina](#), [gabapentina](#), [pregabalina](#) o [baclofeno](#). Si no se consiguen los resultados esperados con estos fármacos, el procedimiento quirúrgico convencional consiste en interrumpir el nervio glossofaríngeo y las raíces superiores del nervio vago cerca del bulbo raquídeo. Estudios recientes sugieren que un procedimiento de descompresión vascular similar al practicado para la neuralgia del trigémino, pero dirigido a un asa vascular pequeña bajo el noveno par, alivia el dolor en una porción de los pacientes.

## Zóster agudo y neuralgia posherpética

El dolor y la erupción por infección del herpes zóster del ganglio de Gasser suelen limitarse siempre a la primera división (herpes zóster oftálmico). Por lo regular la erupción aparece cuatro a cinco días, o menos, después de iniciarse el dolor, lo cual dificulta el diagnóstico clínico; sin embargo, el tratamiento debe emprenderse (véase adelante) a partir de la probabilidad de infección por herpes zóster. Si no se identifica la erupción, casi siempre se declara por sí misma alguna causa distinta. No obstante, se notifican pocos casos en los cuales la localización característica del dolor, con indicios serológicos de infección por herpes zóster, no se acompaña de lesiones cutáneas.

El malestar agudo que acompaña a la erupción herpética suele ceder después de varios días o semanas, o persistir durante varios meses. Es común que en los ancianos el dolor se torne crónico y resistente al tratamiento. Se describe como una sensación quemante y constante, con ondas sobrepuestas de dolor pulsátil, y la piel de la zona de la erupción precedente es sensible en extremo a los estímulos táctiles más ligeros, a la vez que está elevado el umbral del dolor y la percepción térmica. Esta *neuralgia posherpética* resistente, de duración prolongada, representa uno de los problemas de dolor más difíciles con los cuales tiene que luchar el médico. Se puede obtener cierto alivio por la aplicación de crema de [capsaicina](#), un vibrador mecánico o eléctrico, o la administración de antiepilepticos.

La neuralgia acompañada de erupción vesicular secundaria a infección por el virus del herpes zóster puede afectar tanto el conducto auditivo externo como la oreja, y en ocasiones del paladar y la región occipital (con o sin sordera, zumbidos y vértigos) y se combina con parálisis facial. Desde la descripción original de Ramsay Hunt, este síndrome se conoce como herpes geniculado o como *síndrome de Ramsay-Hunt* (cap. 44). Es claro que la piel del conducto auditivo externo, la membrana timpánica y, en algunos pacientes, la piel retroauricular recibe inervación de rama sensitiva somáticas que transcurren con la cuerda del tímpano y los nervios petroso superficiales mayores y que tienen sus cuerpos celulares en el ganglio geniculado.

## Tratamiento

El tratamiento con [aciclovir](#), junto con las medidas indicadas en el [capítulo 32](#), acortan el periodo de erupción y dolor, pero el fármaco no previene su persistencia como dolor crónico. Existen pocos datos sobre los cuales juzgar la utilidad de los corticoesteroides, pero en términos generales no se utilizan (aunque son de utilidad demostrada en casos de parálisis de Bell y los fármacos antivirales no tienen utilidad clara).

Antidepresivos como la [amitriptilina](#) y la [fluoxetina](#) resultan de utilidad en algunos individuos y [Bowsher](#) sugirió, con base en un pequeño estudio controlado con placebo, que el tratamiento con [amitriptilina](#) durante la fase aguda previene el dolor persistente. La aplicación de medidas preventivas como el uso de [gabapentina](#) o [pregabalina](#), desde el comienzo del trastorno, pudiera ser eficaz, pero no se dispone de ensayos clínicos apropiados. Agregar [amitriptilina](#) de 75 mg a la hora de dormir demostró ser una medida útil. Se consiguen resultados casi equivalentes con una combinación de ácido valproico y un antidepresivo, como lo informó [Raftery](#). [King](#) notificó que dos tabletas de 325 mg de ácido acetilsalicílico trituradas y combinadas con una mezcla cremosa o cloroformo (15 ml) que se extiende sobre la zona dolorosa de la cara o tronco, alivian el dolor por varias horas en la mayoría de los pacientes con neuralgia posherpética por zóster. Se sugiere como fármaco alterno la crema de cetamina. Deben evitarse la rizotomía extensa del trigémino y otros procedimientos destructivos, dado que estas medidas quirúrgicas ya no son exitosas y pueden generar un componente disestésico resistente difuso agregado a la neuralgia original (anestesia dolorosa).

## Cefalea troclear

Con el término “cefalea troclear primaria”, [Yanguela et al.](#) describieron el dolor periorbitario que se origina en la parte superomedial de la órbita, en la región de la tróclea (la polea del músculo oblicuo superior). Casi todos estos pacientes eran mujeres. El dolor se agravaba por la aducción y (paradójicamente para el oblicuo superior) con la mirada superior del globo ocular del lado afectado, en dirección de la acción del músculo oblicuo superior. Los autores describieron método diagnóstico de exploración al principio se pide a la persona que mire hacia abajo, de tal forma que la tróclea o polea pueda palpase y comprimirse; después debe mirar hacia arriba, y así el explorador desencadena o intensifica el dolor mientras continúa la compresión. En muchos de estos enfermos la inyección de corticoesteroides en la polea alivió el dolor. Los autores que describieron el padecimiento, hicieron una distinción entre cefalea troclear primaria y “trocleítis”, lo cual a los autores de esta obra les parece una diferencia ambigua. No se observa limitación de los movimientos extraoculares ni cambios del sistema autónomo y el perfil de las imágenes de la órbita es normal. El síndrome con el cual los autores no han tenido experiencia recuerda a la entidad del síndrome de Brown de atrapamiento de la tróclea con diplopía y dolor (cap. 13). Los autores mencionados opinan que dicha estructura anatómica pudiera ser un punto del que se active la migraña.

## Otalgia

El dolor localizado en un oído y alrededor de éste es en ocasiones una queja primaria. Por lo común es uno de los primeros síntomas de la parálisis de Bell, pero se conocen causas y mecanismos diferentes. Durante los procedimientos neuroquirúrgicos en pacientes despiertos, la estimulación de los pares craneales trigémino (V par), facial (VII), glossofaríngeo (IX) y vago (X) causa dolor de oído y la interrupción de estos nervios no produce casi nunca pérdida demostrable de la sensibilidad del conducto auditivo o de la oreja misma (la sensibilidad superficial de esta región depende del gran nervio auricular, el cual deriva de las raíces de C2 y C3). Los estudios neuroquirúrgicos publicados citan ejemplos de otalgia que se aliviaron mediante sección del nervio intermediario (porción sensitiva del VII par) o de los pares IX y X. En los casos de otalgia debe buscarse un tumor nasofaríngeo, aneurisma o disección de la arteria vertebral o bien, anticipar un brote de herpes zoster, como se ha mencionado. Antes, la trombosis del seno lateral era una causa frecuente en niños; cuando se elimina esta posibilidad mediante estudios apropiados quedan siempre ejemplos de otalgia idiopática primaria, cefalea inferior en brotea y neuralgia glossofaríngea. Algunos sujetos con migraña tienen el dolor centrado en la región auditiva y el occipucio, pero los autores nunca observaron una neuralgia del trigémino en la cual el oído fuera el sitio predominante del dolor. En ocasiones, la causa es la enfermedad de la articulación temporomandibular (véase más adelante).

## Neuralgia occipital

Algunas veces se experimenta dolor paroxístico en la distribución de los nervios occipitales mayor o menor (regiones suboccipital, occipital y parietal posterior). Puede haber hipersensibilidad en el sitio en que estos nervios cruzan la línea superior de la nuca, pero sólo existen pruebas dudosas de lesión del nervio occipital en este sitio. La detección de hipoestesia en la distribución de los nervios occipitales torna mayor la posibilidad de una neuropatía por atrapamiento. La [carbamazepina](#) o [gabapentina](#) puede brindar cierto alivio. El bloqueo de los nervios con [lidocaína](#) puede abolir el dolor y promover los intentos de sección de uno o más nervios occipitales o de la segunda o tercera raíz cervical dorsal, aunque rara vez estos procedimientos se acompañan de buenos resultados y varios de los pacientes sometidos a ellos llegaron por último a manos de los autores con anestesia dolorosa incapacitante. Los expertos recomiendan las inyecciones repetidas de anestésicos locales y el empleo de esteroides, toxina botulínica, y agentes analgésicos y antiinflamatorios. A veces, el dolor puede ser difícil de distinguir del que se origina en las tres articulaciones apofisarias cervicales, un tipo de las cuales se describe más adelante. La estrategia de tratar la migraña con inyección de los nervios occipitales, como ya se comentó, es causa de controversia.



## Cefalea “del tercer nervio occipital”

Este trastorno, un dolor occipital y suboccipital unilateral, puede ser un síntoma prominente en pacientes con dolor cervical, sobre todo después de una lesión cervical (prevalencia del 27%, según [Lord et al.](#)). [Bogduk y Marsland](#) lo atribuyen a artropatía degenerativa o traumática que afecta las articulaciones apofisarias de C2 y C3, con compresión del “tercer nervio occipital” (una rama de la rama dorsal de C3 que cruza sobre la cara dorsolateral de la articulación apofisaria [faceta]). La eliminación del dolor cervical y la cefalea mediante el bloqueo percutáneo del tercer nervio occipital cerca de la articulación facetaria bajo guía fluoroscópica es diagnóstica y temporalmente terapéutica. Se ha obtenido alivio más sostenido (semanas a meses) mediante coagulación por radiofrecuencia del nervio o inyecciones de esteroides en y alrededor de la articulación. Los NSAID también producen cierto alivio.

## Carotidinia y disección arterial extracraneal

El término *carotidinia* fue acuñado por Temple Fay en 1927 para designar un tipo especial de dolor cervicofacial que podía inducirse con la presión de las arterias carótidas primitivas de pacientes con neuralgia facial atípica. La compresión de la arteria en el cuello de estos pacientes o la estimulación eléctrica leve en o cerca de la bifurcación produjeron un dolor sordo referido a la parte ipsilateral de la cara, oído, mandíbulas y dientes, o hacia abajo del cuello. Este tipo de sensibilidad de la carótida surge raras veces como parte de la arteritis craneal (de células gigantes) y del cuadro raro conocido como arteritis de Takayasu ([cap. 33](#)), así como durante ataques de migraña o cefalea en brotes. Se le describe también cuando la arteria carótida es desplazada por un tumor o un aneurisma disecante en su pared; de las causas mencionadas la última es la más problemática. La variedad idiopática de carotidinia puede cursar con hinchazón o inflamación de los tejidos que rodean la bifurcación carotídea, un cambio demostrado en la MRI por [Burton et al.](#) pero el problema se ha observado más a menudo en individuos con migraña frecuente.

[Roseman](#) comunicó una variante de la carotidinia con predilección por adultos jóvenes. Este síndrome adopta la forma de ataques recurrentes de dolor en la distribución mencionada que duran una semana o dos y que a continuación desaparecen por sí solos. La disección de la arteria carótida, como se mencionó antes, siempre es motivo de preocupación. Durante el ataque es característico el agravamiento del dolor por los movimientos de la cabeza, la masticación y la deglución. Este trastorno se trata con analgésicos simples. Se observa también otra variedad de la carotidinia en cualquier momento de la vida adulta, que reaparece en ataques que duran minutos a horas acompañados de cefaleas pulsátiles indistinguibles de la migraña ordinaria ([Raskin y Prusiner](#)). Esta forma reacciona de manera favorable a la administración de ergotamina, metisergida y otros fármacos que son eficaces para tratar la migraña.

Aunque gran parte del dolor de la disección de la arteria carótida o vertebral se localiza en el sitio de daño en la mitad anterior o la posterior del cuello, [Arnold et al.](#) han destacado la frecuencia con que la cefalea, y no el dolor del cuello, constituye la única manifestación. Algunos pacientes tienen un comienzo paroxístico (“de tronido”), pero muchos enfermos tienen dolor pulsátil y progresivo durante días, a veces en ambos lados. La combinación del dolor cervical focal y la cefalea localizada sobre un ojo es muy sugestiva y, por supuesto, si existen síntomas correspondientes de isquemia cerebral regional fluctuante o estática, síndrome de Horner o parálisis de pares craneales inferiores, el diagnóstico es probable.

## Dolor en la articulación temporomandibular (síndrome de Costen)

Esta es una forma de dolor craneofacial por disfunción de una articulación temporomandibular. La mala oclusión debida a dentaduras mal ajustadas o la pérdida de los molares de un lado con alteración de la mordida normal, puede causar distorsión de la articulación y al final cambios degenerativos; esto causa dolor frente al oído con irradiación a la sien y sobre la cara (véase [Guralnick et al.](#)). Según [Scrivani et al.](#), la mayoría de los pacientes refieren desviación de la mandíbula al lado afectado con abertura de la boca, y chasquidos surgidos de la articulación. Otra manifestación es el bloqueo de la mandíbula, sea en posición abierta o cerrada. El diagnóstico se apoya en datos de hipersensibilidad sobre la articulación, crepitación al abrir la boca y limitación de la abertura bucal. La maniobra diagnóstica útil consiste en palpar la articulación desde su superficie posterior, colocando un dedo en el meato auditivo externo con el que se ejerce presión hacia adelante. El diagnóstico se puede establecer con cierta confianza si la maniobra reproduce el dolor del individuo. Rara vez son de utilidad la tomografía por computadora y las radiografías simples, pero se demuestran derrames en las articulaciones mediante imagen de resonancia magnética. El tratamiento consiste en el ajuste cuidadoso de la oclusión dentaria por un especialista dentario. Pueden ser útiles dosis pequeñas de [amitriptilina](#) ingeridas a la hora de acostarse. En la experiencia de los autores, casi todos los diagnósticos de síndrome de Costen han sido inciertos y el número de cefaleas y dolores faciales que se atribuyen a “disfunción de la articulación temporomandibular” es excesivo, en especial si se emite el juicio de acuerdo con la reacción al tratamiento. La articulación temporomandibular también puede ser la fuente de dolor cuando está afectada por artritis reumatoide u otras enfermedades del tejido conjuntivo.

## Dolor facial de origen dental o sinusal

Los dolores de los maxilares superior e inferior son efectos frecuentes de la irritación de los nervios a causa de caries profundas, degeneración de la pulpa dental o absceso periodontal. El dolor que se origina en los nervios dentales es mucho más intenso durante la noche, ligeramente pulsátil y acompañado a menudo de hipersensibilidad local en la raíz de la pieza dentaria como reacción al calor, frío o presión. El diagnóstico se confirma al infiltrar la base de la pieza dental con [lidocaína](#) y el dolor se erradica con las medidas odontológicas apropiadas.

La neuritis del trigémino después de extracciones dentarias o procedimientos bucales es otro problema complejo. Puede haber pérdida de la sensibilidad en la lengua o el labio inferior y debilidad de los músculos masetero o pterigoideo.

En ocasiones, el inicio del “dolor facial atípico” (véase adelante) es secundario a procedimientos como la extracción dentaria y, como suele ocurrir, ni el odontólogo ni el neurólogo son capaces de encontrar el origen del dolor o cualquier disfunción del nervio trigémino. Roberts et al., lo mismo que Ratner et al., han puntualizado que los microabscesos residuales y la infección ósea subaguda representan algunos de estos casos. Aislaron la región afectada mediante bloqueos anestésicos locales, rasparon el hueso y administraron antibióticos, con lo que aliviaron el dolor. Los fragmentos óseos extirpados mostraron cambios vasculares e inflamatorios, e infección con flora bacteriana oral, pero no había material de control.

### Dolor facial de origen incierto (dolor facial “atípico”, idiopático)

Después de todos los síndromes de dolor facial mencionados, queda un gran número de pacientes con dolor en la cara en los que no puede identificarse una causa. Por lo general, se trata de mujeres jóvenes, que describen el dolor como constante e insoportable, en la profundidad de la cara o en el ángulo de la mejilla y la nariz que no responde a diversos analgésicos. Debido a la falta de identificación de una base orgánica para el dolor, el médico se siente tentado a atribuirlo a factores psicológicos o emocionales. En algunos casos se encuentra depresión de gravedad variable. Algunos de estos pacientes, con o sin depresión, responden a los antidepresivos tricíclicos y a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI). En este grupo se diferencia la neuropatía del trigémino con entumecimiento facial, que se describe en el capítulo 44.

El dolor facial “atípico”, al igual que otros tipos de dolor crónico de causa indeterminada, requiere observación estrecha del paciente buscando lesiones como carcinoma nasofaríngeo o carcinoma del vértice pulmonar. El dolor se debe tratar con métodos conservadores descritos en el capítulo precedente y no mediante cirugía destructiva. Los antidepresivos pueden ser útiles, en particular si la persona muestra características obsesivas en relación con el dolor; algunos neurólogos europeos se inclinan por el uso de la clomipramina en diversos dolores faciales y de la piel cabelluda.

### Otros tipos raros de dolor facial

La neuralgia puede surgir en las ramas terminales de los nervios trigémino, ciliar, nasal y supraorbitario; en párrafos anteriores se refirieron algunas de ellas. En el mejor de los casos son entidades vagas y algunas sólo representan diferentes términos descriptivos dados a dolores que se localizan alrededor de los ojos y la nariz. En el capítulo 44 se describe el síndrome de dolor de Tolosa-Hunt retroocular y granulomatoso, que afecta alguna combinación de los pares craneales motor ocular común (III), troclear (IV) y motor ocular externo (VI) y la rama oftálmica del V nervio, que responde a esteroides.

Se ha postulado una clase de *distrofia simpática refleja de la cara* como otra forma rara de dolor facial persistente que puede sobrevenir después de operaciones dentarias o lesiones penetrantes de la cara. Se caracteriza por dolor de tipo ardoroso, intenso e hiperpatía como reacción a todos los tipos de estímulos. No existen cambios sudomotores, vasomotores ni tróficos, a diferencia de la causalgia que afecta las extremidades. En cualquier caso, esta forma de dolor facial reacciona al bloqueo repetido o la resección del ganglio estrellado.

Bajo el nombre de *síndrome de cuello-lengua*, Lance y Anthony describieron la aparición de un dolor agudo con hormigueo de la parte superior del cuello o del occipucio al girar repentinamente la cabeza, junto con adormecimiento de la mitad ipsilateral de la lengua. Atribuyen el síndrome al alargamiento de la rama ventral de C2, que contiene fibras propioceptivas de la lengua; estas fibras discurren desde el nervio lingual hasta el hipogloso y desde este último hasta la segunda raíz cervical.

Un problema surgido con la denominación demasiado descriptiva de *síndrome de boca ardorosa (estomatodinia)* se presenta más bien en mujeres de mediana edad y mayores, como se comenta en el capítulo 11. La afección se localiza sobre todo en la lengua u otros sitios de la boca o bien la persona puede sentir ardor en toda la mucosa oral. Se observa que unas cuantas personas padecen diabetes o hipovitaminosis B<sub>12</sub> o síndrome de Sjögren como causas posibles. Un dato que orienta hacia la última entidad es la imposibilidad de percibir la presencia de alimento en la boca. La mucosa de la boca es normal en la inspección y no suele ser eficaz un solo tratamiento, pero se recomienda probar la gabapentina combinada con antidepresores o clonazepam (consúltese la revisión de Grushka et al.). Uno de los pacientes de los autores con una forma limitada del trastorno que abarcaba sólo el paladar en su porción superior y las encías, se benefició por bloqueos de nervios dentarios con lidocaína.

## REFERENCIAS

Anderson CD, Frank RD: Migraine and tension headache: is there a physiological difference? *Headache* 21:63, 1981. [PubMed: 7239903]

Arnold M, Cumurciv R, Stapf C et al.: Pain as the only symptom of cervical artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:1021, 2006. [PubMed: 16820416]

Ashina M, Lassin LH, Bendsten L et al.: Effect of inhibition of nitric oxide synthetase on chronic tension type headache: a randomised crossover trial. *Lancet* 353:287, 1999. [PubMed: 9929022]

Barker FG, Jannetta PJ, Bissonette DJ et al.: The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Engl J Med* 334:1077, 1996. [PubMed: 8598865]

Bartleson JD, Swanson JW, Whisnant JP: A migrainous syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis. *Neurology* 31:1257, 1982.

Bartsch T, Pirsker MO, Rasche D et al.: Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multi-centre series. *Cephalalgia* 28:285, 2008. [PubMed: 18254897]

Basser LS: Benign paroxysmal vertigo in childhood. *Brain* 87:141, 1964. [PubMed: 14152207]

Bates D, Ashford E, Dawson R et al.: Subcutaneous [sumatriptan](#) during the migraine aura: [Sumatriptan](#) Aura Study Group. *Neurology* 44:1587, 1994. [PubMed: 7936279]

Berg MJ, Williams LS: The transient syndrome of headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis. *Neurology* 45:1648–1654, 1995. [PubMed: 7675221]

Bickerstaff ER: Basilar artery migraine. *Lancet* 1:15, 1961.

Bigal, ME, Kurth T, Santanello N et al.: Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology* 74:628–735, 2010. [PubMed: 20147658]

Blau JN, Dexter SL: The site of pain origin during migraine attacks. *Cephalalgia* 1:143, 1981. [PubMed: 7346182]

Bogduk N, Govind J: Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *Lancet Neuro* 8:959, 2009.

Bogduk N, Marsland A: On the concept of third occipital headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:775, 1986. [PubMed: 3018167]

Bowsher D: The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 13:327, 1997. [PubMed: 9204652]

Broderick JP, Swanson JW: Migraine-related strokes. *Arch Neurol* 44:868, 1987. [PubMed: 3632398]

Burton BS, Syms MJ, Peterman GW, Burgess LP: MR imaging of patients with carotidynia. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:766, 2000. [PubMed: 10782793]

Caplan LR: Migraine and vertebrobasilar ischemia. *Neurology* 41:55, 1991. [PubMed: 1781812]

Chen SP, Fuh JL, Lirng JF et al.: Recurrent thunderclap headache and benign CNS angiopathy. *Neurology* 67:2164, 2006. [PubMed: 17190937]

Cutrer FM: Pain-sensitive cranial structures: chemical anatomy. In: Silberstein SD, Lipton RD, Dalessio DJ (eds): *Wolff's Headache and Other Head Pain*, 7th ed. Oxford, UK, Oxford University Press, 2001, pp 50–56.

Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM et al.: Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migraine aura. *Ann Neurol* 43:25, 1998. [PubMed: 9450765]

Dandy WE: Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *Am J Surg* 24:447, 1934.

Day JW, Raskin NH: Thunderclap headache symptomatic of unruptured cerebral aneurysm. *Lancet* 2:1247, 1986. [PubMed: 2878133]

Dodick DW: Thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:6, 2002. [PubMed: 11784817]

Drummond PD, Lance JW: Contribution of the extracranial circulation to the pathophysiology of headache. In: Olesen J, Edvinsson L (eds): *Basic Mechanisms of Headache*. Amsterdam, Elsevier, 1988, pp 321–330.

Ducros A, Denier C, Joutel A et al.: The clinical spectrum of familial hemiplegic hemianopic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med* 345:17, 2001. [PubMed: 11439943]

Ekbom K: cited by Kudrow L (see below).

Ekbom K, Greitz T: Carotid angiography in cluster headache. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 10:177, 1970. [PubMed: 5491174]

Favier I, van Vilet JA, Roon KI et al.: Trigeminal autonomic cephalgias due to structural lesions. *Arch Neurol* 64:25, 2007. [PubMed: 17210806]

Ferrari MD, Haan J, Blokland JAK et al.: Cerebral blood flow during migraine attacks without aura and effect of [sumatriptan](#). *Arch Neurol* 52:135, 1995. [PubMed: 7848120]

Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB et al.: Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 358:1668, 2001.

Downloaded 2020-10-12 2:9 P Your IP is 190.106.205.238

[PubMed: 11728541]

Fields HL: Treatment of trigeminal neuralgia. *N Engl J Med* 334: 1125, 1996. [PubMed: 8598873]

Fisher CM: Late-life migraine accompaniments—further experience. *Stroke* 17:1033, 1986. [PubMed: 3532432]

Fox AW, Chambers CD, Anderson PO et al.: Evidence-based assessment of pregnancy outcome after [sumatriptan](#) exposure. *Headache* 42:8, 2002. [PubMed: 12005279]

Friedman BW, Greenwald P, Bania TC et al.: Randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine in the emergency department. *Neurology* 69:2038, 2007. [PubMed: 17942818]

Gardner WJ, Stowell A, Dutlinger R: Resection of the greater superficial petrosal nerve in the treatment of unilateral headache. *J Neurosurg* 4:105, 1947. [PubMed: 20293608]

Garg P, Servoss SJ, Wu JC et al.: Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale: results of a case-control study. *Circulation* 121:1406–1412, 2010. [PubMed: 20231534]

Goadsby PJ: Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol* 1:37, 2002.

Goadsby PJ: Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics. *Trends Mol Med* 13:39, 2007. [PubMed: 17141570]

Gomez-Aranda F, Cañadillas F, Marti-Masso JF et al.: Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis: a report of 50 cases. *Brain* 120:1105, 1997. [PubMed: 9236623]

Graham JR: Migraine. Clinical aspects. In: Vinkin PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 5, *Headaches and Cranial Neuralgias*. Amsterdam, North-Holland Publishing Company, 1968, pp 45–58.

Graham JR, Wolff HG: Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 39:737, 1938.

Grushka M, Epstein JB, Gorski M: Burning mouth syndrome. *Am Fam Physician* 65:615, 2002. [PubMed: 11871678]

Gudmundsson LS, Scher AI, Aspelund T et al.: Migraine with aura and risk of cardiovascular and all cause mortality in men and women: prospective cohort study. *BMJ* 341:c3966, 2010. [PubMed: 20736269]

Guralnick W, Kaban LB, Merrill RG: Temporomandibular-joint afflictions. *N Engl J Med* 299:123, 1978. [PubMed: 661872]

Harris N: Paroxysmal and postural headaches from intra-ventricular cysts and tumours. *Lancet* 2:654, 1944.

Ho TW, Connor KM, Zhang Y et al.: Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 83:958, 2014. [PubMed: 25107879]

Hunt JR: The sensory field of the facial nerve: a further contribution to the symptomatology of the geniculate ganglion. *Brain* 38:418, 1915.

Iversen HK, Nielsen TH, Olesen J: Arterial responses during migraine headache. *Lancet* 336:837, 1990. [PubMed: 1976878]

Jannetta PJ: Structural mechanisms of trigeminal neuralgia: Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 26:159, 1967.

Jarrar RG, Black DF, Dodick DW et al.: Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. *Neurology* 60:1360, 2003. [PubMed: 12707445]

King RB: Topical aspirin in chloroform and the relief of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Arch Neurol* 50:1046, 1993. [PubMed: 8215962]

Kittrelle JP, Grouse DS, Seybold ME: Cluster headache. *Arch Neurol* 42:496, 1985. [PubMed: 3994568]

Klapper J, Mathew N, Nett R: Triptans in the treatment of basilar migraine and migraine with prolonged aura. *Headache* 41:981, 2001. [PubMed: 11903526]

Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PAM et al.: Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 291:427, 2004. [PubMed: 14747499]

Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ et al.: Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia* 30(2): 129, 2010. [PubMed: 19515125]

Kudrow L: *Cluster Headache: Mechanisms and Management*. Oxford, UK, Oxford University Press, 1980.

Kunkle EC: Clues in the tempos of cluster headache. *Headache* 22:158, 1982. [PubMed: 7107242]

Kunkle EC, Pfeiffer JB Jr, Wilhoit WM, Lamrick LW Jr: Recurrent brief headaches in cluster pattern. *N C Med J* 15:510, 1954. [PubMed: 13224053]

Kurth T, Mohamed S, Maillard P et al.: Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based epidemiology of vascular ageing-MRI study. *BMJ* 342:7357, 2011.

Lance JW: Headaches related to sexual activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:1226, 1976. [PubMed: 1011034]

Lance JW, Anthony M: Neck-tongue syndrome on sudden turning of the head. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43:97, 1980. [PubMed: 7359159]

Lance JW, Curran DA: Treatment of chronic tension headache. *Lancet* 1:1236, 1964. [PubMed: 14152626]

Lance JW, Goadsby PJ: *Mechanism and Management of Headache*, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005.

Lance JW, Hinterberger H: Symptoms of pheochromocytoma, with particular reference to headache, correlated with catecholamine production. *Arch Neurol* 33:281, 1976. [PubMed: 1259642]

Lashley KS: Pattern of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 46:331, 1941.

Lauritzen M, Olesen J: Regional cerebral blood flow during migraine attacks by xenon 133 inhalation and emission tomography. *Brain* 107:447, 1984. [PubMed: 6609739]

Leão AAP: Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 7:359, 1944.

Leone M, Franzini A, Broggi G et al.: Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache. *Neurology* 67:150, 2006. [PubMed: 16832097]

Li D, Rozen TD: The clinical characteristics of new daily persistent headache. *Cephalalgia* 22:66, 2002. [PubMed: 11993616]

Lipton RB, Bigal ME, Diamond M et al.: Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 68:343, 2007. [PubMed: 17261680]

Loder E: Triptan therapy in migraine. *New Engl J Med* 363:63, 2010. [PubMed: 20592298]

Lord SM, Barnsley L, Wallis BJ, Bogduk N: Third occipital nerve headache: a prevalence study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:1187, 1994. [PubMed: 7931379]

Malleson A: *Whiplash and Other Useful Illnesses*. Montreal, McGill-Queen's University Press, 2002.

May A, Bahra A, Büchel C et al.: Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 352:275, 1998. [PubMed: 9690407]

Meschia JF, Malkoff MD, Biller J: Reversible segmental cerebral artery spasm and cerebral infarction: possible association with excessive use of sumatriptan and Midrin. *Arch Neurol* 55:712, 1998. [PubMed: 9605729]

Monteith TS, Gardener H, Rundek T et al.: Migraine and risk of stroke in older adults. Northern Manhattan Study. *Neurology* 85:715, 2015. [PubMed: 26203088]

Moskowitz MA: Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 43(Suppl 3):S16, 1993. [PubMed: 8389008]

Olesen J: Headache Classification Committee of the International Headache Society: classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia, and facial pain. *Cephalalgia* 8(Suppl 7):1, 1988.

Olesen J: The ischemic hypothesis of migraine. *Arch Neurol* 44:321, 1987. [PubMed: 3827683]

Olesen J, Diener H-C, Husstedt IW et al.: Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 350:1104, 2004. [PubMed: 15014183]

- 
- Olsen TS, Friberg L, Lassen NA: Ischemia may be the primary cause of the neurologic defects in classic migraine. *Arch Neurol* 44:156, 1987. [[PubMed: 3813932](#)]
- 
- Pannullo SC, Reich JB, Krol G et al.: MRI changes in intracranial hypotension. *Neurology* 43:919, 1993. [[PubMed: 8492946](#)]
- 
- Pascual J, Berciano J: Experience with headaches that start in elderly people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:1255, 1994. [[PubMed: 7931391](#)]
- 
- Pascual J, Oterino A, Berciano J: Headache in type 1 Chiari malformation. *Neurology* 42:1519, 1992. [[PubMed: 1641146](#)]
- 
- Patten J: *Neurological Differential Diagnosis*. London, Harold Starke, 1977.
- 
- Price RW, Posner JB: Chronic paroxysmal hemicrania: a disabling headache syndrome responding to indomethacin. *Ann Neurol* 3:183, 1978. [[PubMed: 655667](#)]
- 
- Rafferty H: The management of postherpetic pain using sodium valproate and amitriptyline. *Ir Med J* 72:399, 1979. [[PubMed: 389881](#)]
- 
- Rascol A, Cambier J, Guiraud B et al.: Accidents ischémiques cérébraux au cours de crises migraineuses. *Rev Neurol* 135:867, 1980. [[PubMed: 7466114](#)]
- 
- Raskin NH: Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. *Neurology* 36:995, 1986. [[PubMed: 3520384](#)]
- 
- Raskin NH: The hypnic headache syndrome. *Headache* 28:534, 1988. [[PubMed: 3198388](#)]
- 
- Raskin NH: Serotonin receptors and headache. *N Engl J Med* 325:353, 1991. [[PubMed: 1647497](#)]
- 
- Raskin NH, Prusiner S: Carotidynia. *Neurology* 27:43, 1977. [[PubMed: 556819](#)]
- 
- Ratner EJ, Person P, Kleinman JD et al.: Jawbone cavities and trigeminal and atypical facial neuralgias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 48:3, 1979. [[PubMed: 287984](#)]
- 
- Ray BS, Wolff HG: Experimental studies on headache: pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg* 41:813, 1940.
- 
- Robbins MS, Farmakidis C, Dayal AK, Lipton RB: Acute headache diagnosis in pregnant women: a hospital-based study. *Neurology* 85:1024, 2015. [[PubMed: 26291282](#)]
- 
- Roberts AM, Person P, Chandra NB, Hori JM: Further observations on dental parameters of trigeminal and atypical facial pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 58:121, 1984. [[PubMed: 6592503](#)]
- 
- Rooke ED: Benign exertional headache. *Med Clin North Am* 52:801, 1968. [[PubMed: 5742064](#)]
- 
- Roseman DM: Carotidynia. *Arch Otolaryngol* 85:103, 1967.
- 
- Rundek T, Elkind MSV, DiTullio MR et al.: Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan study (NOMAS). *Circulation* 118:1419–1424, 2008. [[PubMed: 18794393](#)]
- 
- Sakai F, Ebihara S, Akiyama M, Horikawa M: Pericranial muscle hardness in tension-type headache: a non-invasive measurement method and its clinical application. *Brain* 118:523, 1995. [[PubMed: 7735892](#)]
- 
- Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S et al.: Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA* 301(24):2563, 2009. [[PubMed: 19549973](#)]
- 
- Schon F, Blau JN: Post-epileptic headache and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:1148, 1987. [[PubMed: 3117978](#)]
- 
- Schüls M, Rist PM, Bigal ME et al.: Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 339:b3914, 2009. [[PubMed: 19861375](#)]
- 
- Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB: Temporomandibular disorders. *New Engl J Med* 359:2693, 2008. [[PubMed: 19092154](#)]
- 
- Singhal AB, Caviness VS, Begleiter MD et al.: Cerebral vasoconstriction and stroke after use of serotonergic drugs. *Neurology* 58:130, 2002. [[PubMed: 11781419](#)]
- 
- Sjaastad O, Dale I: A new (?) clinical headache entity “chronic paroxysmal hemicrania.” *Acta Neurol Scand* 54:140, 1976. [[PubMed: 782140](#)]
- 
- Spector JT, Kahn SR, Jones MR et al.: Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med* 123:612, 2010. [[PubMed: 20493462](#)]
- 
- Somerville BW: The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 22:355, 1972. [[PubMed: 5062827](#)]
-



- 
- 
- Stewart WF, Lipton RB, Liberman J: Variation in migraine prevalence by race. *Neurology* 47:52, 1996. [PubMed: 8710124]
- 
- Subcutaneous [Sumatriptan](#) International Study Group: Treatment of migraine attacks with [sumatriptan](#). *N Engl J Med* 325:316, 1991. [PubMed: 1647495]
- 
- Sweet WH: The treatment of trigeminal neuralgia (tic douloureux). *N Engl J Med* 315:174, 1986. [PubMed: 3523243]
- 
- Sweet WH, Wepsic JG: Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibers. *J Neurosurg* 40:143, 1974. [PubMed: 4587949]
- 
- Symonds CP: Cough headache. *Brain* 79:557, 1956. [PubMed: 13396063]
- 
- Watson P, Steele JC: Paroxysmal dysequilibrium in the migraine syndrome of childhood. *Arch Otolaryngol* 99:177, 1974. [PubMed: 4853539]
- 
- Weatherall MW, Telzerow AJ, Cittadini E et al.: Intravenous aspirin (lysine acetylsalicylate) in the inpatient management of headache. *Neurology* 75:1098, 2010. [PubMed: 20855853]
- 
- White JC, Sweet WH: *Pain and the Neurosurgeon*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1969, p 265.
- 
- Wijdicks EF, Kerkhoff H, Van Gijn J: Long-term follow up of 71 patients with thunderclap headache mimicking subarachnoid hemorrhage. *Lancet* 2:68, 1988. [PubMed: 2898698]
- 
- Wolf ME, Szabo K, Griebel M et al.: Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction. *Neurology* 76:1191, 2011.
- 
- Wolff HG: *Headache and Other Head Pain*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1963.
- 
- Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC: Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 331:1690, 1994.
- 
- Yanguela J, Sanchez-del-Rio M, Bueno A et al.: Primary trochlear headache. A new cephalgia generated and modulated on the trochlear region. *Neurology* 62:1134, 2004. [PubMed: 15079013]
- 
- Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS et al.: Migraine prophylaxis: a comparison of [propranolol](#) and amitriptyline. *Arch Neurol* 44:48, 1987.
-







Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 10: Dolor en la espalda, el cuello y las extremidades

### INTRODUCCIÓN

Los autores incluyen un capítulo referente a este tema para reconocer que el dolor de espalda es una queja médica frecuente. Hasta 80% de los adultos refieren dolor de la parte baja de la espalda en algún momento de su vida e incluso en un porcentaje más alto se observa una enfermedad degenerativa de los discos en la necropsia, según [Kelsey y White](#). El diagnóstico del dolor en estas partes del cuerpo requiere la participación de un neurólogo. Una de las tareas del neurólogo es establecer si una enfermedad de la columna ha comprimido la médula espinal o raíces nerviosas. Para realizar esto en forma eficaz se necesitan conocimientos precisos de las estructuras implicadas y también conocimientos de ortopedia y reumatología.

Las partes de la espalda que poseen mayor libertad de movimiento y por tanto, sufren lesiones con mayor frecuencia, son la lumbar, lumbosacras y cervical. Además de la flexión, torsión y otros movimientos voluntarios, muchas acciones de la columna vertebral son de naturaleza refleja y son la base de la postura erguida.

El dolor en la porción baja de la columna y las extremidades pélvicas es causado por tipos de enfermedades relativamente diferentes de aquellas del cuello, el hombro y los brazos; por lo que, en este capítulo, se considera por separado las dos categorías en cuestión.

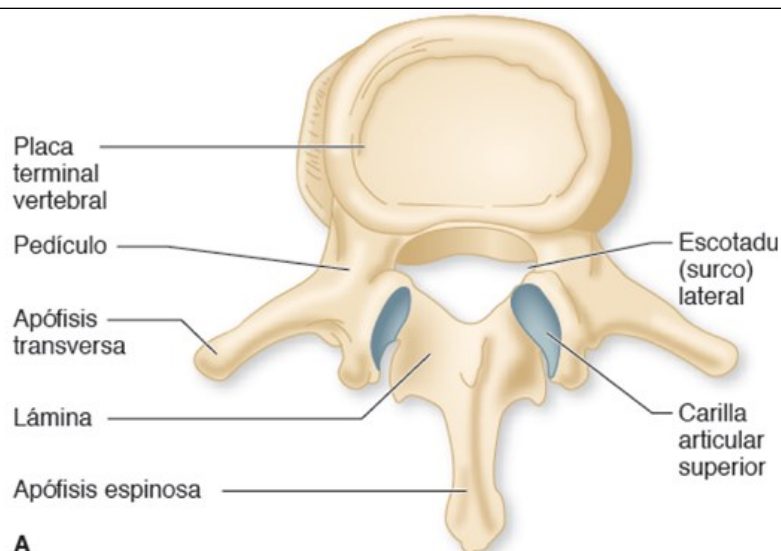
### ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA PORCIÓN INFERIOR DE LA ESPALDA

La columna ósea es una estructura compleja, divisible a grandes rasgos, en una porción anterior y otra posterior. El componente anterior incluye los cuerpos vertebrales cilíndricos, articulados por discos intervertebrales y sostenidos por los ligamentos longitudinales anteriores y posteriores. Los elementos de la sección posterior son más delicados y se extienden desde los cuerpos vertebrales en la forma de pedículos y láminas que forman el conducto medular al unirse con la cara posterior de los cuerpos vertebrales y los ligamentos. Las grandes apófisis transversas y espinosas sobresalen en sentido lateral y posterior, respectivamente y sirven como punto de origen e inserción de los músculos que apoyan y protegen la columna vertebral. Las apófisis óseas también están unidas por ligamentos potentes de los cuales el más importante es el amarillo, que cursa por la cara ventral de los elementos posteriores y se aplica a la superficie interna de la lámina. El ligamento longitudinal posterior yace en sentido contrario al ligamento amarillo (en las caras dorsales de los cuerpos vertebrales). Los dos ligamentos definen los bordes posterior y anterior del conducto raquídeo, respectivamente.

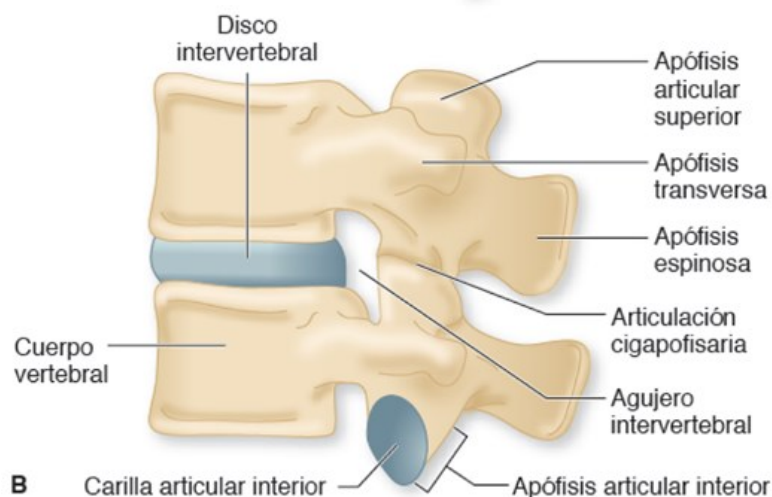
Los componentes posteriores de las vértebras se articulan entre sí, al nivel de las *articulaciones interapofisarias*, que son diartrodias (también llamadas articulaciones cigapofisarias) y cada una está compuesta de la carilla inferior de la vértebra superior y la carilla superior de la vértebra inferior. Las articulaciones interapofisarias y sacroiliacas, cubiertas por membrana sinovial, los discos intervertebrales compresibles y los ligamentos de colágeno y elásticos permiten un grado limitado de flexión, de extensión, de rotación y movimiento lateral de la columna. En la [figura 10-1](#) se muestran tales características anatómicas y secciones representativas de la columna lumbar. El tamaño y forma de las vértebras torácicas y cervicales y sus elementos posteriores difieren, pero las relaciones esenciales entre los cuerpos vertebrales adyacentes son similares.

Figura 10-1.

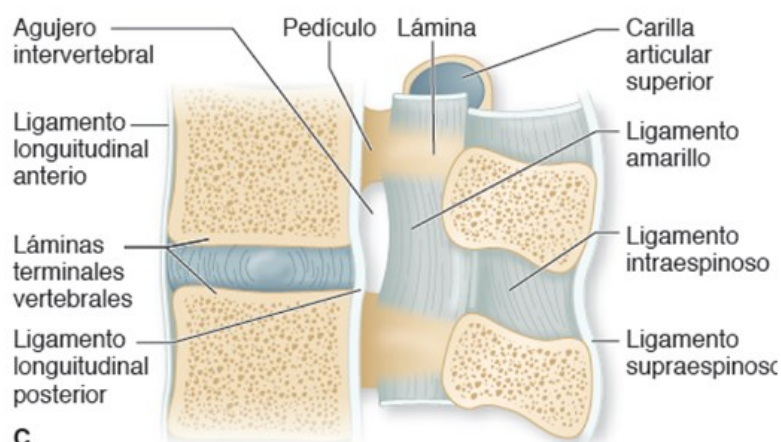
A. Vértebra lumbar vista desde arriba, de B, vista lateral y C, esquema mesosagital. A y B indican las estructuras óseas y sus relaciones con el espacio discal, las articulaciones cigapofisarias y agujeros intervertebrales. C señala el aspecto mesosagital seccionado, las principales estructuras ligamentosas de la columna en relación con los huesos y los discos. Los ligamentos y las articulaciones son de máxima importancia para la integridad mecánica de la columna vertebral.



A



B



C

Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Aunque las estructuras ligamentosas son muy fuertes, ni éstas ni los complejos de cuerpo y disco vertebrales tienen la resistencia suficiente para soportar las enormes fuerzas que actúan sobre la columna vertebral y, por tanto, la estabilidad de la parte baja de la espalda depende en gran medida de la actividad voluntaria y refleja de los músculos, erector de la columna vertebral, abdominales, glúteos mayores e isquiotibiales y la integridad del



ligamento amarillo y del ligamento longitudinal posterior.

Las estructuras vertebrales y paravertebrales son inervadas por las ramas meníngeas de los nervios espinales (conocidos también como nervios meníngeos recurrentes o sinovertebrales). Estas ramas meníngeas se extienden a partir de las divisiones posteriores de los nervios espinales (raquídeos) desde un sitio precisamente distal a los ganglios de la raíz dorsal, reingresan al conducto raquídeo por los agujeros intervertebrales y proporcionan fibras para el dolor a los ligamentos intraespinales, el periostio, las capas más exteriores del anillo fibroso (que envuelven el disco) y la cápsula de las carillas articulares. [Coppes et al.](#) encontraron fibras A- $\delta$  y C del dolor que se extienden hacia las capas más interiores del anillo, e incluso hasta el núcleo pulposo.

Aunque la propia médula espinal es insensible, muchos de sus trastornos producen dolor por abarcar dichas estructuras adyacentes. Por ejemplo, las fibras sensitivas provenientes de estos elementos y de las articulaciones lumbosacras y sacroiliacas entran a la médula espinal por las raíces quinta lumbar y primera sacra. Las fibras motoras salen por las raíces anteriores correspondientes y forman las ramas eferentes de los reflejos segmentarios. Esto explica algunos de los patrones de dolor irradiado a partir de estas articulaciones.

Las raíces espinales en la región lumbar (cola de caballo) son desplazadas poco a poco hacia afuera hasta que describen un ángulo y salen por los agujeros intervertebrales. Antes de incorporarse al conducto intervertebral proximal cada raíz espinal está situada en un surco superficial en la cara interna del pedículo, llamado escotadura o *surco lateral*. El surco lateral es un sitio frecuente de “atrapamiento” de la raíz en su trayecto transversal, por acción de la hernia posterolateral del material discal y por hipertrofia (espolones) óseos. Como los discos torácicos y cervicales no transcurren hacia abajo y en sentido lateral al punto de salida del agujero de conjunción, salen en sentido horizontal desde sus puntos de formación en el espacio subaracnoideo raquídeo.

## Cambios en la estructura de la columna vertebral causados por el envejecimiento

La degeneración de los discos y los ligamentos intervertebrales son consecuencia del envejecimiento y quizá de una sucesión de traumatismos menores de la columna. El depósito de colágena y elastina y alteraciones de los glucosaminoglucanos se combinan para disminuir el contenido de agua del núcleo pulposo; de manera concomitante, la placa cartilaginosa terminal se vuelve menos vascularizada ([Hassler](#)). Los discos deshidratados se adelgazan y se vuelven más frágiles. Se observan cambios similares en el anillo fibroso del disco, que se degrada cada vez más con el paso del tiempo y permite que el núcleo pulposo se extruya y a veces lesione dicho anillo. Este proceso se observa con resonancia magnética (MRI), que muestra una disminución gradual del núcleo pulposo, en la señal alta con ponderación en T2, con el paso del tiempo. En mujeres en quienes se practica MRI por razones ginecológicas, [Powell et al.](#), observaron una frecuencia cada vez mayor de degeneración y hernia de disco lumbar, que para el quincuagésimo año de vida se acerca a 70%.

El problema de las enfermedades degenerativas de la columna se ha conceptualizado como una serie de fenómenos que provienen de la disminución de volumen del disco, que más adelante altera la alineación de las facetas articulares y el cuerpo vertebral, lo cual culmina en artropatía cigapofisaria y formación de espolones óseos. Estos cambios reactivos contribuyen a la estenosis del conducto raquídeo y disminuyen directamente las escotaduras o surcos laterales del conducto y los agujeros intervertebrales, al comprimir las raíces nerviosas al nivel lumbar y en niveles más altos de la médula espinal. Otra causa importante de aplanamiento o colapso de vértebras es la osteoporosis, en particular en ancianas, lo cual estrecha aún más el conducto raquídeo.

## DOLOR EN LA REGIÓN LUMBAR Y EXTREMIDADES INFERIORES

La porción inferior de la columna y la pelvis, con inserciones musculares masivas, son relativamente inaccesibles a la palpación y la inspección. Son útiles algunos signos físicos y datos de estudios imagenológicos, pero el diagnóstico depende a menudo de la descripción que el paciente hace del dolor y su comportamiento en posiciones diferentes durante la ejecución de algunas maniobras. Los médicos expertos aprecian la necesidad de realzar investigaciones sistemáticas y métodos de exploración ordenados.

### Aspectos clínicos generales de la lumbalgia

De los diversos síntomas de enfermedad de la columna (dolor, rigidez, limitación del movimiento y deformidad), el dolor es el más importante. Pueden distinguirse cuatro tipos: local, referido, radicular y causado por espasmo muscular secundario. Dicha tipología se basa en la descripción del paciente; su identificación es posible a partir de su naturaleza, localización y factores que lo modifican.

El *dolor local* es estable y continuo, pero puede ser intermitente y agudo, aunque no bien delimitado y se percibe cerca de la parte afectada de la columna vertebral. El dolor local es causado por cualquier cuadro patológico que comprima estructuras que contienen terminaciones sensitivas, incluidos el periostio del cuerpo vertebral, la cápsula de articulaciones apofisarias, el anillo fibroso y los ligamentos. La destrucción del núcleo pulposo aislado genera poco dolor o no lo produce, pero el anillo fibroso es innervado por fibras nerviosas finas, y si muestra alguna rotura, puede ocurrir dolor intenso en la región del disco afectado. Este dolor acompaña a menudo al momento de la rotura del disco a través del anillo, antes del dolor que se origina por compresión de la raíz nerviosa. Los cambios patológicos surgidos en estructuras raquídeas pueden desencadenar molestias en regiones en que hay nervios compartidos en común, y en consecuencia remedan vagamente el dolor de las radiculopatías. Podría establecerse alguna similitud entre dichas áreas de proyección, con el dolor referido de los “esclerotomas” señalado en el [capítulo 7](#) y en párrafos siguientes.

El *dolor referido* es de dos tipos: uno que se proyecta de la columna vertebral a las vísceras y otras estructuras que están dentro del territorio de los dermatomas lumbares y sacros superiores, y otro que se proyecta de las vísceras pélvicas y abdominales a la columna vertebral. El dolor causado por enfermedad de la parte superior de la columna lumbar suele referirse hacia el flanco, la parte lateral de la cadera, la ingle y la parte anterior del muslo. Esto se atribuye a la irritación de los nervios glúteos superiores, que derivan de las divisiones posteriores de los tres primeros nervios lumbares e inervan las porciones superiores de las regiones glúteas. El dolor proveniente de la parte inferior de la columna lumbar suele referirse hacia la parte baja de las regiones glúteas y las superficies posteriores de los muslos, y se debe a irritación de los nervios espinales más bajos, que activa tanto la misma reserva de neuronas intraespinales, como los nervios que inervan las partes posteriores de los muslos. El dolor de este tipo casi siempre es bastante difuso y tiene una calidad sorda profunda, pero a veces se proyecta de modo más superficial. En términos generales, la intensidad del dolor referido corresponde a la del dolor local. Las maniobras que modifican a este último tienen un efecto semejante en el primero. [McCall et al.](#) y [Kellgren](#) han corroborado dichas zonas de referencia por la inyección de solución salina hipertónica en las articulaciones cigoapofisarias y los “esclerotomas” que señalaron; se describen en el [capítulo 7](#). Sin embargo, como han destacado [Sinclair et al.](#), los sitios de referencia o destino son inexactos y tal vez no se pueda depender de ellos para una localización anatómica precisa.

A diferencia del dolor referido modificado por movimientos que se origina en la columna vertebral, el que proviene de cuadros viscerales se percibe dentro del abdomen, los flancos o la región lumbar, es modificado por el estado de actividad de las vísceras, en algún momento, al asumir el sujeto la posición erguida o de decúbito. En otras palabras, sus características y relaciones cronológicas guardan poca relación con el movimiento de la espalda.

El *dolor radicular* tiene algunas de las características del referido, pero difiere por su mayor intensidad, su radiación distal, su circunscripción al territorio de una raíz y los factores que lo excitan. El mecanismo consiste en estiramiento, irritación o compresión de una o varias raíces espinales en el interior de uno o más de los agujeros intervertebrales. El dolor es agudo y a menudo intenso, y suele sobreponerse a las características sordas del dolor referido; casi siempre se irradia desde una posición paracentral cerca de la columna vertebral hacia alguna parte de la extremidad inferior. Toser, estornudar y esforzarse producen este dolor agudo que se refiere hacia otro sitio, aunque cada una de estas acciones puede sacudir o mover la columna vertebral e intensificar el dolor local. De hecho, cualquier maniobra que estire la raíz nerviosa (p. ej., “elevación recta de la pierna” o flexión al nivel de la cintura en casos de ciática) causa dolor radicular. Las características específicas del dolor radicular se describen en las secciones que tratan del prolapso discal, en este capítulo, y la distribución de la inervación cutánea de las raíces espinales se presenta en las [figuras 8-2 y 8-3](#). El tipo más común es la *ciática*, dolor que se origina en la región glútea y se proyecta a lo largo de la cara posterior o posterolateral del muslo. Resulta de la irritación de la raíz nerviosa L5 o S1 como se resume en la revisión realizada por [Ropper y Zafonte](#). El dolor radicular se acompaña de parestesias o pérdida sensitiva superficial, dolor de la piel y sensibilidad de ciertas regiones circunscritas a lo largo del nervio. Puede haber pérdida de los reflejos, debilidad, atrofia y fasciculaciones si las raíces anteriores también se afectan.

Cuando los pacientes con constricción circunferencial de la cola de caballo por espondilosis (*estenosis lumbar*) se ponen de pie y caminan, se produce la alteración sensitiva y algunas veces hay dolor referido. Los síntomas son referidos a las pantorrillas y la cara posterior de los muslos, en los que remedan las manifestaciones de la insuficiencia arterial iliofemoral inducida por ejercicio, razón por la cual se ha aplicado el término *claudicación espinal* a los síntomas de estenosis lumbar inducidos por la actividad [véase “[Estenosis lumbar \(radiculopatía caudal espondilótica\)](#)” más adelante en este capítulo].

El dolor referido de estructuras de la parte baja de la espalda (a veces llamado *seudorradicular*) normalmente no se proyecta más abajo de las rodillas ni se acompaña de cambios neurológicos, excepto en ocasiones por un vago adormecimiento sin alteración sensitiva demostrable. Ello contrasta con el dolor provocado por la compresión de la raíz. El *dolor resultante del espasmo muscular* suele relacionarse con el causado por la irritación local de la columna vertebral y puede considerarse un reflejo nocifensivo para la protección de las partes enfermas contra los movimientos lesivos. La contracción muscular crónica puede originar una molestia sorda local y a veces espasmódica (de tipo calambre). Es posible percibir la tensión de los

músculos sacroespinales y glúteos, y demostrar por palpación que el dolor se localiza en éstos. Sin embargo, la contribución de este componente a la lumbalgia es hasta cierto punto pequeña, salvo en los grados más graves de espasmo en lesiones agudas de la espalda.

Además de valorar el carácter y la localización del dolor, es necesario establecer los factores que lo agravan y lo alivian, su constancia y sus relaciones con la actividad y el reposo, la postura, la inclinación hacia adelante y la tos, los estornudos y los esfuerzos. A menudo el indicio más importante se deriva del conocimiento del modo de inicio y las circunstancias que desencadenaron el dolor. Puesto que muchas afecciones dolorosas de la espalda resultan de accidentes de trabajo o automovilísticos, debe tenerse siempre en mente la posibilidad de una exageración o “prolongación” del dolor con la finalidad de obtener retribuciones económicas.

## Exploración de la parte baja de la espalda

Los objetivos principales de la exploración de la espalda incluyen diferenciar el dolor proveniente de la compresión de raíces nerviosas del que nace de distensiones musculoesqueléticas, de tumores metastásicos en la columna, enfermedades infecciosas inflamatorias del raquis y coxopatías.

La exploración de la espalda, la región glútea y las extremidades inferiores en diversas posiciones proporciona cierta información. La columna vertebral normal muestra cifosis torácica y lordosis lumbar en el plano sagital, que en algunos individuos pueden exagerarse. En el plano coronal la columna vertebral por lo general es recta o muestra una pequeña curvatura, sobre todo en mujeres. Es necesario observar en forma muy detallada la columna vertebral en busca de curvatura excesiva, inclinación, aplanamiento de la lordosis lumbar normal, presencia de una giba (angulación cifótica notable que suele indicar fractura), inclinación u oblicuidad de la pelvis (signo de Trendelenburg) y asimetría de la musculatura paravertebral o glútea. Un pliegue glúteo notable sugiere afección de la raíz S1. En caso de ciática puede observarse una postura de flexión de la pierna afectada, al parecer para reducir la tensión sobre el nervio irritado. O bien, los pacientes en los que un fragmento libre de material de disco lumbar se desplazó en sentido posterolateral, pueden ser incapaces de recostarse y extender la columna vertebral.

La siguiente etapa de la exploración es la *observación de la columna vertebral, las caderas y las piernas durante ciertos movimientos*. No se obtiene ninguna ventaja al determinar el grado de dolor que el paciente puede tolerar. Tiene más importancia saber cuándo empieza o empeora el dolor y bajo qué condiciones. Por la observación de la marcha o locomoción del paciente es posible identificar claudicación sutil, “basculación” de la pelvis, acortamiento del paso o zancada o rigidez en la distribución de pesos (que denota una desigualdad en el sostén de peso en la extremidad adolorida), llamada también “marcha antálgica”. Se busca limitar los movimientos mientras el paciente está de pie, sentado y reclinado. Cuando está de pie, los movimientos necesarios para inclinarse hacia adelante suelen producir aplanamiento e inversión de la curva lordótica lumbar y exageración de la curva torácica. Con lesiones de la región lumbosacra que afectan los ligamentos posteriores, las carillas articulares o los músculos sacroespinales y, cuando un disco lumbar está roto, los reflejos protectores impiden la flexión, que estiraría estas estructuras (“ferulamiento”). En consecuencia, los músculos sacroespinales permanecen tensos e impiden el movimiento en la región lumbar de la columna. Así, la flexión hacia adelante ocurre a nivel de las caderas y la unión toracolumbar; además, el paciente se inclina para no tensar los músculos de los tendones de la corva y aplicar un brazo de palanca excesivo a la pelvis. En presencia de enfermedad degenerativa de disco intervertebral, el enderezamiento desde la posición en flexión se efectúa con dificultad.

La *flexión lateral* por lo común no es tan “reveladora” como la flexión anterógrada, pero en caso de distensión ligamentosa o muscular unilateral, la flexión hacia el lado contrario agrava el dolor al distender los tejidos dañados. En caso de ciática unilateral, el paciente se inclina hacia un lado y se resiste con firmeza a inclinarse hacia el lado opuesto, y su postura preferida durante la bipedación se realiza con la pierna ligeramente flexionada a la cadera y la rodilla. Cuando el disco herniado se encuentra en una posición lateral a una raíz nerviosa y la desplaza en sentido medial, la presión sobre la raíz se reduce al inclinar el tronco hacia el lado opuesto de la lesión; la tensión disminuye mediante la inclinación del tronco hacia el lado lesionado en caso de hernia medial.

La flexión de las caderas puede efectuarse con mayor facilidad *en la posición sentado*, incluso al punto de poner las rodillas en contacto con el tórax. La razón es que la flexión de la rodilla relaja los músculos tensores de la corva (isquiotibiales) que se encuentran hipertónicos y alivia el estiramiento del nervio ciático. Dicha manifestación puede observarse en casos de discopatía lumbar, de modo que la maniobra se torna menos sensible que otras más.

La *exploración con el paciente en posición reclinada* ofrece casi la misma información que con el paciente de pie o sentado. En las lesiones de discos lumbosacros y de ciática, la flexión lumbar pasiva produce poco dolor y no muestra restricción en tanto los músculos de los tendones de la corva se encuentren relajados y no exista estiramiento alguno del nervio ciático. Por lo tanto, con las rodillas en flexión de 90° no hay obstáculos ni dolor al sentarse desde la posición reclinada; con las rodillas extendidas se presenta dolor y limitación de la movilidad (prueba de Kraus-Weber). En caso de

enfermedad vertebral, la flexión pasiva de las caderas es libre, en tanto que puede haber impedimento y dolor al flexionar la columna lumbar.

Entre los signos más útiles para detectar compresión de la raíz nerviosa está la *elevación en forma pasiva de la pierna en extensión* (quizá incluso a 90° en sujetos normales) mientras el paciente se encuentra en decúbito dorsal, lo cual tensa al nervio ciático y sus raíces, de manera que surge dolor radicular irradiado desde el glúteo a la cara posterior del muslo si hay compresión de estas estructuras neurales. Tal maniobra es la forma corriente por la que se detecta compresión de las raíces nerviosas L5-S1 (signo de Lasègue); sin embargo, también puede causar rotación anterior de la pelvis sobre un eje transversal e imponer más tensión a la articulación lumbosacra y causar dolor en caso de que dicha articulación muestre artritis o alguna enfermedad. La *elevación de la pierna opuesta extendida* puede producir dolor en el lado afectado (signo de Fajersztajn) y algunos consideran que es un signo incluso más digno de confianza de prolapso de disco que el signo de Lasègue, aunque es menos sensible. En la sección de discopatía lumbar se señalan algunos de los derivados del signo de elevación de la pierna en extensión como se resume en la revisión de [Ropper y Zafonte](#). Otra forma de revisar el signo de Lasègue fingido es pedir a la persona sentada que extienda la pierna, de manera que se pueda revisar la planta del pie.

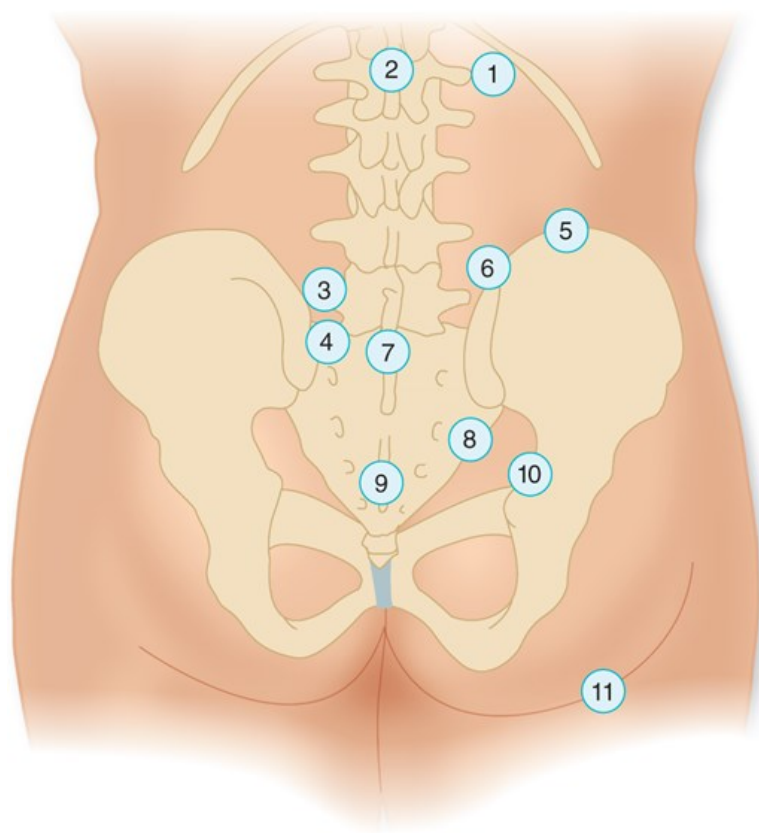
Un paciente con distensión muscular lumbosacra o discopatía (excepto durante la etapa aguda o si un fragmento del disco migró en sentido lateral) por lo general puede extender a la columna vertebral con poco o ningún agravamiento del dolor. Es posible que la hiperextensión esté muy limitada si hay un proceso inflamatorio activo o una fractura de un cuerpo vertebral o elementos posteriores. La hiperextensión es un movimiento limitado que reproduce el dolor en la enfermedad de las raíces lumbares superiores; sin embargo, este movimiento también es doloroso en algunos casos de discopatía lumbar baja con engrosamiento del ligamento amarillo.

Las maniobras en la *posición de decúbito lateral* proporcionan menos información como regla, pero son útiles para buscar artropatía. En los casos de enfermedad de la articulación sacroiliaca, la abducción de la pierna hacia arriba contra resistencia reproduce el dolor en la región sacroiliaca, con irradiación de este síntoma hacia la región glútea y la parte posterior del muslo, así como a la sínfisis del pubis. La hiperextensión de la pierna hacia arriba con la parte baja de la misma en flexión es otra prueba de la enfermedad sacroiliaca. La rotación y la abducción de la pierna producen dolor en la articulación de la cadera enferma y en caso de *bursitis trocantérea*. La prueba de Patrick es otro indicador útil de *dolor en la cadera*: con el paciente en decúbito dorsal, se coloca el talón de la pierna dolorosa sobre la rodilla opuesta y se provoca dolor al deprimir la pierna en flexión y efectuar rotación externa de la cadera.

Las últimas etapas de la exploración consisten en *palpación y percusión suave de la columna vertebral*. Es preferible palpar primero las regiones con menos tendencia a causar dolor. El médico debe saber qué estructuras palpa ([fig. 10-2](#)). La hipersensibilidad localizada rara vez es intensa en caso de enfermedad de la columna vertebral porque las estructuras afectadas son muy profundas. A pesar de ello, la hipersensibilidad sobre una apófisis espinosa o el sacudimiento por medio de percusión suave puede denotar la presencia de inflamación local más profunda de la columna (como sería la infección en un espacio discal), fracturas patológicas o compresión traumática, metástasis, absceso epidural o una lesión de disco.

Figura 10-2.

(1) Ángulo costovertebral. (2) Apófisis espinosa y ligamento interespinoso. (3) Región de las carillas articulares (quinta lumbar con primera sacra). (4) Dorso del sacro. (5) Región de la cresta iliaca. (6) Ángulo iliolumbar. (7) Apófisis espinosas de la quinta vértebra lumbar y de la primera sacra (hipersensibilidad: postura inadecuada o en ocasiones, espina bífida oculta). (8) Región entre las espinas iliacas posterosuperior y posteroinferior. Ligamentos sacroiliacos (hipersensibilidad: distensión sacroiliaca, a menudo hipersensible con lesión del quinto disco lumbar o el primer sacro). (9) Unión sacrococcígea (hipersensibilidad: lesión sacrococcígea, p. ej., esguince o fractura). (10) Región de la escotadura sacrociática (hipersensibilidad: rotura de cuarto o quinto disco lumbar y esguince sacroiliaco). (11) Tronco del nervio ciático (hipersensibilidad: rotura de disco lumbar o lesión del nervio ciático).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El dolor a la palpación sobre el ligamento interespinoso sobre la región de las carillas articulares entre la quinta vértebra lumbar y la primera vértebra sacra es compatible con enfermedad de los discos lumbosacros (fig. 10-2, sitios 2 y 3). El dolor a la palpación en esta región y en las articulaciones sacroiliacas también constituye una manifestación frecuente de espondilitis anquilosante. Los cambios artríticos en una articulación facetaria (cigapofisaria) pueden ocasionar el mismo dolor. La hipersensibilidad sobre el ángulo costovertebral indica a menudo enfermedad genitourinaria, enfermedad suprarrenal o lesión de apófisis transversa de la primera o la segunda vértebra lumbar (fig. 10-2, sitio 1). La hipersensibilidad a la palpación de los músculos paravertebrales puede significar distensión de las inserciones musculares o lesión de las apófisis transversas de las vértebras lumbares subyacentes. El dolor focal en la misma línea sagital a lo largo de la columna torácica señala inflamación de la articulación costotransversaria entre la columna vertebral y la costilla correspondiente (*costotransversitis*). En la figura se señalan otros sitios de dolor a la palpación y de estructuras afectadas por enfermedad.

Durante la palpación de las apófisis espinosas es importante percatarse de cualquier desviación en el plano lateral (que podría indicar fractura o artritis) o en el plano anteroposterior. Un “escalón” con desplazamiento de la apófisis espinosa hacia adelante y la lordosis exagerada son indicios importantes de *espondilolistesis* (véase más adelante).

La exploración abdominal, rectal y pélvica puede ocasionar incomodidad en caso de enfermedades neoplásicas o inflamatorias en estas regiones del cuerpo, que podrían irradiarse a la columna vertebral. Una vez terminada la exploración del dorso y las extremidades inferiores, el médico debe buscar cambios motores, reflejos y sensitivos (véase “[Hernia de discos intervertebrales lumbares](#)” más adelante en este capítulo).

## Procedimientos diagnósticos

De acuerdo con las circunstancias, tales procedimientos pueden incluir biometría hemática, marcadores de fase aguda, velocidad de eritrosedimentación y medición de [proteína C reactiva](#) (que es en particular útil para la identificación inicial de osteomielitis de la columna, abscesos epidurales o mieloma). Otros estudios hematológicos útiles son las mediciones de calcio, fosfatasa alcalina y antígeno prostático específico (si se sospechan metástasis de carcinoma de la próstata); la inmunoelectroforesis de proteínas en suero (proteínas de mieloma) y en casos especiales una prueba de [tuberculina](#), o una prueba serológica para identificar *Brucella*; búsqueda de factor reumatoide e identificación del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) (para el diagnóstico de espondilitis anquilosante), todo ello en las situaciones apropiadas.

Las radiografías de la columna lumbar no son de gran utilidad para la valoración sistemática de la lumbalgia y ciática, pero pueden ayudar en la valoración sistemática de la lumbalgia y la ciática y se realizan con la persona en posiciones de flexión y extensión en los planos anteroposterior, lateral u oblicuo (de preferencia con el paciente de pie). En las radiografías simples puede identificarse con facilidad estrechamiento de los espacios discales intervertebrales, proliferación de vértebras o carillas óseas, desplazamiento de cuerpos vertebrales (espondilolistesis), compresión y otras fracturas de la columna vertebral y, de mayor importancia, infiltración insospechada de hueso por cáncer o mieloma. Sin embargo, en casos en que se sospeche hernia discal o infiltración del conducto raquídeo por un tumor, por lo regular se practica directamente MRI si más tarde se tomarán acciones.

Como se menciona en diferentes puntos en este capítulo, existe una elevada tasa de anomalías de la columna vertebral sin consecuencias en la población general, quienes no presentan síntomas lumbares o radiculares, pero es de interés que la herniación de disco que se encuentra en la MRI ocurre en 1% de la población (Jensen et al.). La administración de gadolinio como componente de dicho estudio resalta las regiones de inflamación y tumor, pero no es en particular útil en caso de discopatías degenerativas y otros trastornos discales de la columna. La decisión de administrar medio de contraste intravenoso depende del grado de sospecha de la infiltración ósea o del conducto medular por cáncer o de la necesidad de detectar tumores de las raíces nerviosas espinales. La generación actual de escáneres de MRI ha sustituido en gran medida a la mielografía corriente para el estudio de espondilopatías, pero esta última técnica, en combinación con CT, genera información detallada sobre los manguitos duros que rodean las raíces raquídeas, y así identifica compresiones o secciones sutiles causadas por hernias discales laterales y puede detectar anomalías superficiales de la médula espinal como malformaciones arteriovenosas. Cuando los dispositivos metálicos como un marcapaso impiden que se practique MRI sigue siendo útil en el diagnóstico la CT, con o sin mielografía.

Los estudios de conducción nerviosa y la electromiografía (EMG, *electromyography*) son útiles en especial si se sospechan radiculopatías y neuropatías, tal como se señala en los comentarios sobre radiculopatías de columna. Todas las pruebas hasta ahora mencionadas sólo son útiles en el contexto de la anamnesis y la exploración clínicas; de otra manera están sujetas al abuso o la sobreinterpretación.

## Trastornos que causan dolor en la parte baja de la espalda

### Dolor de espalda por enfermedades viscerales

La úlcera péptica y el carcinoma del estómago y páncreas son los padecimientos más característicos que producen dolor en el epigastrio. Sin embargo, si la pared gástrica posterior está afectada, sobre todo si hay extensión retroperitoneal, el dolor puede percibirse sobre la columna torácica, en la línea media o en uno o ambos lados. Si es intenso, puede dar la impresión de que rodea el cuerpo. La dorsalgia tiende a reflejar las características temporales del dolor nacido del órgano afectado; es decir, si provino de una úlcera gástrica, surge casi 2 h después de ingerir alimentos y cede con los alimentos ingeridos y con los antiácidos.

Las enfermedades del páncreas por lo general producen dolor en la espalda, con mayor frecuencia a la derecha de la columna vertebral si la cabeza del páncreas está afectada y hacia la izquierda si los afectados son el cuerpo y la cola de esta glándula. Las neoplasias retroperitoneales (p. ej., linfomas, tumores de nefronas, sarcomas, entre otros) pueden provocar dolor en las porciones torácica baja o lumbar de la columna vertebral, con tendencia a referirse hacia la parte baja del abdomen, las ingles y las porciones anteriores de los muslos o el flanco. Un tumor en la región del músculo psoasiliaco suele producir dolor lumbar unilateral que se refiere hacia la ingle y los labios vulvares o el testículo; también puede haber signos de afección de las raíces nerviosas lumbares altas. Un aneurisma de la aorta abdominal puede inducir dolor localizado en una región análoga de la columna vertebral. La aparición repentina de dolor lumbar en un paciente que recibe anticoagulantes debe despertar la sospecha de hemorragia retroperitoneal. Es posible que este dolor también se refiera a la ingle. La apendicitis retroperitoneal puede tener un dolor irradiado poco común hacia el flanco y región de la espalda.

Los trastornos ginecológicos suelen manifestarse mediante lumbalgia, pero su diagnóstico puede ser difícil. La palpación abdominal adecuada y la exploración vaginal y rectal por un médico con experiencia, complementadas por ecografía y por CT o MRI identifican por lo general el origen del dolor. Los ligamentos uterosacros son la causa pélvica más importante de la lumbalgia crónica. La endometriosis y el carcinoma del útero (del cuerpo o del cuello) pueden invadir estas estructuras y ocasionar dolor que se localiza en el sacro, ya sea central o lateralizado. En la endometriosis el dolor se inicia antes de la menstruación y a menudo se fusiona con el dolor menstrual, que también puede percibirse en la región sacra. Rara vez la congestión cíclica del tejido endometrial ectópico puede originar ciática y otro tipo de dolor radicular. Asimismo, los cambios de postura pueden provocar el dolor en estos casos cuando hay un fibroma uterino que tira de los ligamentos uterosacros. La lumbalgia que irradia hacia ambos muslos es un



fenómeno frecuente durante las últimas semanas del embarazo.

El dolor por *infiltración carcinomatosa de los plexos nerviosos pélvicos* puede irradiarse a la región lumbar y es continuo y se intensifica cada vez más; tiende a hacerlo más durante la noche y puede adquirir una característica urente. Es posible que la lesión primaria sea insignificante y pase inadvertida durante la exploración pélvica.

### Trastornos traumáticos de la parte baja de la espalda

En las lesiones traumáticas agudas graves el médico debe cuidar no lesionar aún más al paciente, y todos los movimientos deben mantenerse al mínimo hasta que se realice un diagnóstico aproximado. Si el paciente se queja de dolor de espalda y no puede mover las piernas, tal vez la columna vertebral esté fracturada con compresión o trituration de la médula o la cola de caballo. El cuello no debe manipularse y no debe permitirse que el paciente permanezca sentado. (Véase [cap. 42](#) para encontrar una descripción más detallada de las lesiones traumáticas de la médula espinal.) Es muy frecuente observar grados menores de daño como serían esguinces y distensiones, y pueden ser tratados con menos cautela porque no incluyen la compresión de estructuras.

#### Distensiones y esguinces agudos

Muchos médicos emplean los términos *esguince*, *distensión* y *trastorno lumbosacro* con libertad y tal vez no sea posible distinguir entre ellos con claridad. Lo que antes se conocía como “esguince sacroiliaco” o “distensión sacroiliaca” ahora se sabe que en muchos casos se debe a enfermedad del disco. El término *distensión aguda de la zona lumbar* es preferible en el caso de lesiones pequeñas que ceden por sí solas, que surgen después de cargar objetos muy pesados si el dorso está en una posición de desventaja mecánica o, como consecuencia de alguna caída, posiciones incómodas y duraderas como viajar en aviones o automóviles o movimiento repentino inesperado, como pudiera acontecer en accidentes automovilísticos.

El malestar de la distensión aguda de la parte baja de la espalda a menudo es intenso y el paciente puede adoptar posturas inusuales relacionadas con espasmo de los músculos lumbares inferiores y sacroespinales. El dolor suele confinarse a la porción más baja de la espalda, en la línea media, a través de la cara posterior de la cintura, o precisamente a un lado u otro de la columna vertebral. El diagnóstico de distensión lumbosacra depende de la descripción de la lesión o la actividad que precipitó el dolor, la localización de éste, la identificación de hipersensibilidad localizada, el incremento del dolor con los cambios posturales, por ejemplo, inclinarse hacia adelante, girar el cuerpo o erguirse desde la posición sedente, y la ausencia de signos de afección radicular. En más de 80% de los casos de distensión aguda de este tipo de la parte baja de la espalda el dolor se resuelve en cuestión de unos cuantos días o una semana, incluso sin tratamiento específico.

La distensión articular y ligamentosa sacroiliaca es la entidad más probable cuando hay dolor a la palpación sobre la articulación mencionada y dolor espontáneo que irradia al glúteo y la cara posterior del muslo, pero tal cuadro debe ser diferenciado siempre de la ciática que es producto de la hernia de un disco intervertebral (consúltense párrafos siguientes). Es característico que la distensión empeore por la abducción del muslo al poner resistencia y también se siente en la sínfisis del pubis o la ingle. Además, responde en términos de días o una semana o dos al tratamiento conservador.

#### Tratamiento de las distensiones agudas de la porción baja de la espalda

El dolor de las distensiones musculares y ligamentosas por lo general es autolimitado y responde a las medidas simples en un lapso más bien corto. El principio básico de la terapia en ambos trastornos es evitar que se produzca de nuevo la lesión y aplacar la molestia de las partes adoloridas. Como consecuencia de estudios que no han demostrado el beneficio del reposo absoluto, la práctica reciente ha incluido la movilización tan pronto el paciente puede hacerla, y la realización de ejercicios orientados al estiramiento y el reforzamiento de los músculos del tronco (en particular los abdominales), corregir la postura defectuosa y mejorar la movilidad de las articulaciones espinales ([Hagen](#)). A pesar de este moderno enfoque, los autores afirman, a partir de su experiencia personal, que algunas lesiones llegan a molestar tanto que imposibilitan a la persona para ponerse de pie desde el lecho o una silla los primeros días después de ocurrida (consúltase [Vroomen et al.](#)). Las posiciones para aliviar el dolor son el decúbito lateral, con flexión de rodillas y caderas, o el decúbito dorsal con una almohada debajo de las rodillas. Con la distensión de los músculos sacroespinales y los ligamentos sacroiliacos la posición óptima sería la hiperextensión, que se logra al hacer que la persona esté acostada con una pequeña almohada debajo de la porción lumbar de la columna o en decúbito ventral. Las medidas físicas como la aplicación de hielo en la fase aguda y más tarde diatermia y masaje a menudo alivian el dolor en forma transitoria. En los primeros días se administran sin restricciones antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal antiinflammatory drugs*). Sin embargo, el uso de NSAID o de analgésicos narcóticos por varios meses es riesgoso y

deben evitarse. Los miorrelajantes (como la [ciclobenzaprina](#), el carisoprodol, la metaxalona y los diazepamés) son útiles sólo para tolerar mejor el reposo en cama. Pocas veces se utiliza la tracción que constituía en épocas pasadas un tratamiento muy difundido. Cuando se reanuda el apoyo ponderal en miembros inferiores, la molestia se disminuye con un apoyo lumbosacro ligero, pero muchos ortopedistas se abstienen de ordenar tal dispositivo.

La *manipulación de la columna vertebral* realizada por quiroprácticos, osteoprácticos u otras denominaciones, siempre ha sido un punto discutible por los reclamos poco reales en cuanto a tratar enfermedades, diferentes de los desequilibrios lumbosacros. La situación es muy similar a las maniobras de estiramiento lento y tracción axil en una articulación (distracción) practicada por fisiatras y fisioterapeutas. Es importante advertir que muchos pacientes solicitan la manipulación quiropráctica por molestias de la espalda, antes de consultar a un médico, y no aportan voluntariamente tal información. Si no hay afectación de los elementos de apoyo de la columna (pedículos, carillas y ligamentos) por medio de la manipulación quiropráctica de la columna lumbar se ha logrado alivio cierto e inmediato en algunos de los pacientes de distensión lumbosacra o dolor cigapofisarios. Otro aspecto es la duración del efecto en particular ante la necesidad de repetir los ajustes en la columna. En un estudio inglés con asignación al azar se demostró que la manipulación tuvo efecto más rápido que los analgésicos y el reposo absoluto, para que los pacientes reanudaran sus labores después de los ajustes leves de la espalda ([Meade et al.](#)). Algunas investigaciones han corroborado tal hallazgo ([Hadler et al.](#)) en tanto que otras no lo han afirmado, o a menudo los resultados han sido desiguales. En el estudio de [Cherkin et al.](#) en donde se compararon métodos quiroprácticos, fisioterapia (método de McKenzie) y orientación sencilla de un folleto al paciente, con la manipulación se obtuvieron resultados un poco mejores, al término de 30 días.

No se conoce el mecanismo de la analgesia a pesar de algunas hipótesis planteadas por quienes practican la manipulación de la columna. El “tronido” generado por la tracción axil rápida de las articulaciones cigapofisarias (y atribuido al gas que se desprende de la solución del líquido articular) al parecer no es necesario para aliviar el dolor. Es poco probable que la lumbalgia tan difundida represente a una subluxación menor como afirman los quiroprácticos. En la experiencia clínica de los autores, la lumbalgia crónica que se revisa más adelante ha sido tratada con resultados menos satisfactorios por métodos de manipulación, pero se sabe de algunos pacientes que afirman con certeza haber mejorado en su estado clínico y como hecho irrefutable es poco lo que les puede brindar la profesión médica en muchos de los casos de lumbalgia crónica y la tasa de movimientos espontáneos es alta. Los resultados en la lumbalgia aguda y crónica, de otra técnica de gran aceptación que es la acupuntura, son aún más inciertos; muchos estudios indican que no es más eficaz que un tratamiento simulado ([Tudler et al.](#))

#### Síndrome crónico y recurrente de lumbalgia

Los síntomas de distensión de la parte baja de la espalda son recurrentes a menudo y de naturaleza más crónica y se exacerban con regularidad al inclinarse o levantarse, lo que sugiere que los factores posturales, musculares y artríticos desempeñan una función. Representa el síndrome más común que se observa en las clínicas de ortopedia, con una frecuencia mucho mayor en los varones que en las mujeres.

Después de cierta actividad inusual, que plantea la posibilidad de traumatismo, en especial si ocurre en el sitio de trabajo, el paciente experimenta un dolor sordo intenso en la parte baja de la espalda, que se incrementa con algunos movimientos y se acompaña de rigidez. En forma adicional, el dolor puede mostrar irradiación restringida al interior de los glúteos y cara posterior del muslo y simular la compresión de raíces. No se observan anomalías motoras, sensitivas o reflejas. En las radiografías simples y en técnicas imagenológicas se observan combinaciones de osteoartropatía, cambios en los discos vertebrales, alteraciones osteoartriticas en las articulaciones apofisarias y a veces osteoporosis o espondilosis leve o pueden ser por completo normales. El tratamiento a base de reposo absoluto por lapsos breves, analgésicos y fisioterapia, como se señaló en el caso de las distensiones agudas, permite aliviar los síntomas, y la mayor parte de los enfermos se recupera en término de semanas, aunque en lo futuro el dolor semejante vuelve a aparecer.

Los ataques repetitivos son típicos de espondilopatías degenerativas que afectan las vértebras y las articulaciones facetarias. La manipulación quiropráctica tiene el mismo efecto incierto para los síntomas lumbares. Por lo común es imposible atribuir con certeza el dolor a lesiones espinales, articulares y musculares, pero el que surge en un segmento vertebral con la percusión directa, siempre plantea la duda de que existan metástasis, como ya se comentó. Por lo general, cambiar el grado de firmeza del colchón en una u otra dirección constituye una maniobra útil. La compensación vinculada con lesiones laborales o del accidente y los asuntos legales afines suelen agravar la discapacidad, pero por supuesto, en estas circunstancias aparecen muchas lesiones legítimas.

#### Fracturas vertebrales

Las fracturas de un cuerpo vertebral lumbar suelen resultar de lesiones por flexión. Estos traumatismos pueden ocurrir en una caída o después de saltar un obstáculo (si el paciente cae en el suelo sobre los pies, pueden fracturarse también los huesos calcáneos), o como resultado de un accidente automovilístico u otra lesión violenta. Si la lesión es grave, puede causar una fractura con luxación, una fractura en estallamiento de uno o más cuerpos vertebrales o una fractura asimétrica de un pedículo, una lámina o una apófisis espinosa, pero más a menudo ocurre una pérdida asimétrica de peso de un cuerpo vertebral (*fractura por compresión*), que puede ser muy dolorosa al inicio. Cuando las fracturas por compresión o de otro tipo se presentan con traumatismos mínimos (o de manera espontánea) es probable que el hueso se haya debilitado a causa de un proceso patológico. La mayor parte de las veces, sobre todo en individuos de edad avanzada, la causa de un episodio de esta clase es la osteoporosis, pero hay otras muchas, como osteomalacia, hiperparatiroidismo, administración de corticoesteroides, mieloma, carcinoma metastásico y otros trastornos que causan destrucción del hueso. Las bases del diagnóstico clínico son espasmo de los músculos lumbares bajos, limitación de los movimientos de la región lumbar de la columna vertebral y la apariencia radiográfica de la porción lumbar lesionada (con anomalías neurológicas o sin ellas). El dolor suele ser inmediato, aunque a veces se retrasa durante días.

Las fracturas de la apófisis transversa, que por lo general son consecuencia de lesiones rotatorias de alto impacto sobre la columna vertebral, casi siempre se acompañan de desgarro de los músculos paravertebrales y hematoma local, producen hipersensibilidad profunda en el sitio de la lesión, espasmo muscular local y limitación de todos los movimientos que estiran los músculos lumbares. Los datos imagenológicos, y en particular los de MRI, confirman el diagnóstico. En algunas circunstancias los desgarros de los músculos paravertebrales pueden acompañarse de derrame extenso de sangre al espacio retroperitoneal; esto causa dolor pararraquídeo o de ingle y debilidad de zonas proximales de la extremidad inferior, con pérdida del reflejo rotuliano en el lado afectado. En los flancos puede haber un hematoma subcutáneo tardío debido a la filtración de sangre desde el espacio retroperitoneal (signo de Grey-Turner).

En el caso de las frecuentes fracturas dorsales y lumbares que surgen en casos de osteoporosis, por lo común son adecuadas medidas como reposo absoluto y analgésicos. En los últimos 20 años se han investigado algunos procedimientos mecánicos para disminuir el dolor. La inyección de algunos materiales directamente en el sitio de la fractura dentro del cuerpo vertebral (vertebroplastia) tuvo gran difusión por informes de alivio extraordinario del dolor. Algunos estudios grandes se han ocupado del tema de la vertebroplastia y han obtenido resultados desiguales. El realizado en mejor forma en que hubo grupos testigo que recibieron placebo ([Buchbinder et al.](#) y [Kallmes et al.](#)), indicó, no obstante, que no se obtenía beneficio duradero, pero los dos estudios incluyeron pacientes con fracturas que tenían incluso un año de ocurridas y los estudios se aplican específicamente a fracturas osteoporóticas. Después de observar a unos cuantos pacientes en que hubo alivio inmediato y notable del dolor intenso, los autores no tienen la certeza de cuál es la mejor actitud, pero reconocen que probablemente no constituye un tratamiento eficaz para la mayor parte de los pacientes. En la revisión hecha por [Ensrud y Schousboe](#) hay comentarios más detallados del asunto.

### Hernia de los discos intervertebrales lumbares

El trastorno se debe a una causa de primer orden de lumbalgia y dolor de piernas grave y crónico o recurrente ([Cuadro 10-1](#)). Se produce sobre todo durante el tercer y el cuarto decenios de la vida, cuando el núcleo pulposo aún es gelatinoso. El disco entre la quinta lumbar y la primera sacra (L5-S1) es uno de los que se afecta más a menudo y con frecuencia decreciente los que se hallan entre la cuarta y la quinta (L4-L5), la tercera y la cuarta (L3-L4), la segunda y la tercera (L2-L3), y muy pocas veces la primera y la segunda (L1-L2) vértebras lumbares. Hasta cierto punto rara pero bien descrita en la región torácica de la columna, la hernia de disco de nuevo frecuente entre la quinta y la sexta, y la sexta y la séptima vértebras cervicales (véase más adelante).

Cuadro 10-1

#### CARACTERÍSTICAS DE LOS PRINCIPALES SÍNDROMES DE COMPRESIÓN RADICULAR POR HERNIA DE DISCOS CERVICALES Y LUMBARES\*

DISCO Y ESPACIO INTERVERTEBRAL	RAÍZ AFECTADA	SITIO DEL DOLOR IRRADIADO	DEBILIDAD	CAMBIO EN LOS REFLEJOS	SIGNOS ADICIONALES
C4-C5	C5	Hombro, trapecio	Porciones supraespinosa e infraespinosa del deltoides; leve	Disminución leve del reflejo bicipital	

			debilidad del bíceps		
C5-C6	C6	Borde del trapecio y punto alto del hombro; irradiación a la cara anterior del brazo, pulgar y dedo índice	Bíceps, supinador largo, primer radial externo	Disminución del reflejo bicipital y del supinador	Dolor a la palpación en la espina del omóplato y región supraescapular; parestesias en los dedos pulgar e índice
C6-C7	C7	Hombro, axila, cara posterolateral del brazo, codo y tercer dedo, de la mano	Tríceps, extensores del carpo	Disminución o ausencia del reflejo tricipital	Dolor a la palpación en la mitad interna del omóplato y región supraclavicular o el tríceps. La persona puede señalar parestesias en muchos de los dedos de la mano
C7-T1	C8	Cara interna del antebrazo	Músculos intrínsecos de la mano	Disminución leve o conservación del reflejo tricipital	Remeda la parálisis cubital
L2-L3	L3	Cara anterior del muslo, sobre la rodilla	Aductor del muslo, cuádriceps	Arreflexia o hiporreflexia rotuliana	
L3-L4	L4	Cara anteroexterna del muslo y cara interna de la pierna	Tibial anterior y a veces con pie péndulo parcial	Disminuido o ausente hiporreflexia rotuliana	
L4-L5	L5	Ciática posterolateral del glúteo; cara lateral del muslo, cara anterolateral de la pierna, cara dorsal del pie, maléolo lateral y ataque del primer dedo o segundo y tercer dedos del pie	Extensor largo del dedo gordo y extensor corto de los dedos; debilidad moderada del tibial anterior a veces con pie péndulo	No hay alteración (excepto el tibial posterior)	Dolor con la elevación de la pierna en extensión y estudios complementarios; dolor a la palpación en la apófisis lateral de la cuarta vértebra lumbar y región glútea lateral
L5-S1	S1	Ciática de la porción glútea media; cara posterior del muslo y posterolateral de la pierna, cara lateral del pie, el talón o dedos	Debilidad flexora plantar y de los músculos isquiotibiales	Ausencia o disminución del reflejo de Aquiles	Dolor con la elevación de la pierna en extensión y pruebas complementarias; dolor a la palpación en las articulaciones lumbosacras (L5-S1) y la escotadura ciática; el paciente siente incomodidad al caminar sobre sus talones

\* En el caso de la distribución de la pérdida sensitiva, consúltense los esquemas de dermatomas de las figuras 8-3 y 8-4.

A menudo es imposible identificar la causa de la hernia de un disco lumbar en cualquier caso individual y se cree que la causa es una lesión por flexión, pero una fracción importante de pacientes no recuerda haber padecido algún episodio desencadenante. La degeneración del anillo fibroso y de los

ligamentos longitudinales posteriores, así como los cambios propios de la pulposis del núcleo, han ocurrido en forma asintomática o se manifestaron por molestias lumbares breves y repetitivas. En tal situación cualquier estornudo, desequilibrio o algún movimiento trivial pudo haber causado el prolapso del núcleo pulposo, al desplazar el anillo deteriorado y debilitado hacia atrás. Los fragmentos del núcleo pulposo sobresalen a través de hendiduras en el anillo por lo común en un lado o en otro (a veces en la línea media) sitio en que comprimen una o más raíces nerviosas y ocasionan los característicos dolores de la ciática o radiculares y los signos neurológicos. En casos más graves de discopatía puede quedar totalmente extruida como un “fragmento libre” un segmento pequeño del núcleo y tener la movilidad suficiente para afectar una raíz en un nivel vecino u originar los signos desencadenantes poco comunes del dolor radicular. Las grandes protrusiones ocasionan dolor al comprimir la raíz vecina contra la apófisis articular o láminas cercanas. La protrusión de gran tamaño puede comprimir la raíz o las raíces contra las apófisis articulares o las láminas. El material en protrusión puede reabsorberse en cierto grado y reducirse de tamaño, pero a menudo no lo hace y produce irritación crónica de la raíz y formación posterior de osteofitos.

#### Síndrome clínico de la hernia de disco lumbar

El síndrome completo de la herniación común (los términos rotura o prolapso se utilizan en forma intercambiable) de disco intervertebral lumbar consiste en: 1) dolor en la región sacroiliaca que se refiere hacia la región glútea, el muslo, la pantorrilla y el pie, y se denomina de manera vaga *ciática*; 2) postura espinal rígida o viciosa, y 3) alguna combinación de parestesias, debilidad y trastorno de los reflejos.

La gravedad del dolor del disco intervertebral herniado varía de un malestar leve a un dolor penetrante muy agudo, como si se clavara un cuchillo que se refiere a toda la longitud de la pierna y se sobrepone con un malestar intenso constante. El paciente percibe al dolor de la ciática como una molestia que nace en plano profundo del glúteo y que irradia a la porción posteroexterna del muslo; puede avanzar a la pantorrilla y al tobillo, a los maleolos interno (L4); externo (L5) o el talón (S1). Pocas veces se produce la radiación distal al pie y hace surgir la preocupación de un trastorno alternativo. Las formas abortadas de la ciática pueden producir molestias sólo en la mitad inferior del glúteo o proximal del muslo, y a veces sólo en la porción inferior de los músculos isquiotibiales o la mitad superior de la pantorrilla. Con el dolor más grave el paciente se ve obligado a permanecer en cama y evitar el movimiento más ligero; le resulta intolerable toser, sonarse la nariz o realizar algún esfuerzo. Suele encontrarse más cómodo recostado sobre el dorso con las piernas en flexión a nivel de rodillas y caderas y los hombros elevados sobre almohadas para neutralizar la lordosis lumbar. Para algunos pacientes es más cómoda una posición de decúbito lateral. Los fragmentos libres del disco que se abren camino hacia una posición lateral y posterior en el conducto raquídeo pueden producir la situación opuesta, es decir, incapacidad del individuo para extender la columna vertebral y recostarse en decúbito dorsal. Los movimientos como sentarse y levantarse de la posición sedente causan dolor. Es un hecho que sorprende a los pacientes que la protrusión de un disco lumbar origine escaso dolor o no lo cause. Como corolario, la presencia de enfermedad de los discos lumbares, incluso la rotura franca, conlleva una relación inconsistente con el dolor lumbar, como ya se mencionó. En caso de compresión radicular, de manera característica, el dolor también es desencadenado por la presión en el trayecto del nervio ciático en los puntos clásicos de Valleix (escotadura ciática, acanaladura retrotrocantérica, cara posterior del muslo y cabeza del peroné). La presión en un punto puede suscitar que el dolor se irradie hacia la pierna y produzca hormigueo.

El alargamiento de una raíz nerviosa al elevar la pierna extendida o al flexionarla en la cadera y extenderla en la rodilla (maniobra de Lasègue) es el más constante de todos los signos productores del dolor. Durante la elevación de la pierna extendida el paciente puede distinguir entre el malestar de la tensión ordinaria sobre los músculos tensores de la corva el dolor radicular más agudo y menos familiar, en particular cuando se le pide que compare la experiencia con la del lado normal. Se describen muchas variaciones de la maniobra de Lasègue (todas con epónimo) y la de mayor utilidad es la intensificación del dolor por dorsiflexión del pie (signo de Bragard) o del dedo gordo (signo de Sicard). La maniobra de Lasègue con la pierna sana puede originar el dolor ciático del otro lado, pero por lo general en menor grado y siempre sobre el lado de dolor espontáneo (signo de Fajersztajn). La presencia del signo cruzado de elevación de la pierna extendida indica con firmeza rotura de disco como causa de la ciática (Hudgkins). Con el paciente de pie, la flexión del tronco hacia adelante puede inducir la flexión refleja de la rodilla en el lado afectado (signo de Neri). La flexión forzada de cabeza y cuello, la tos o la presión sobre ambas venas yugulares, maniobras todas que elevan la presión intraespinal (signo de Naffziger), suelen producir ciática. Las desigualdades notables en las reacciones a estas pruebas deben plantear la sospecha de factores psicológicos o referido como dolor muscular.

Esta postura analgésica se conoce como *escoliosis ciática* y se mantiene por contracción refleja de los músculos paraespinales, que pueden verse y palparse. Durante la marcha la rodilla está en flexión ligera y la carga de peso sobre la pierna dolorosa es breve y precavida sobre las cabezas de los metatarsianos, lo que resulta en cojera. Subir y bajar escaleras es particularmente doloroso para el paciente.

Los signos de compresión grave de raíz espinal son trastorno de la sensibilidad, pérdida o disminución de los reflejos tendinosos y debilidad

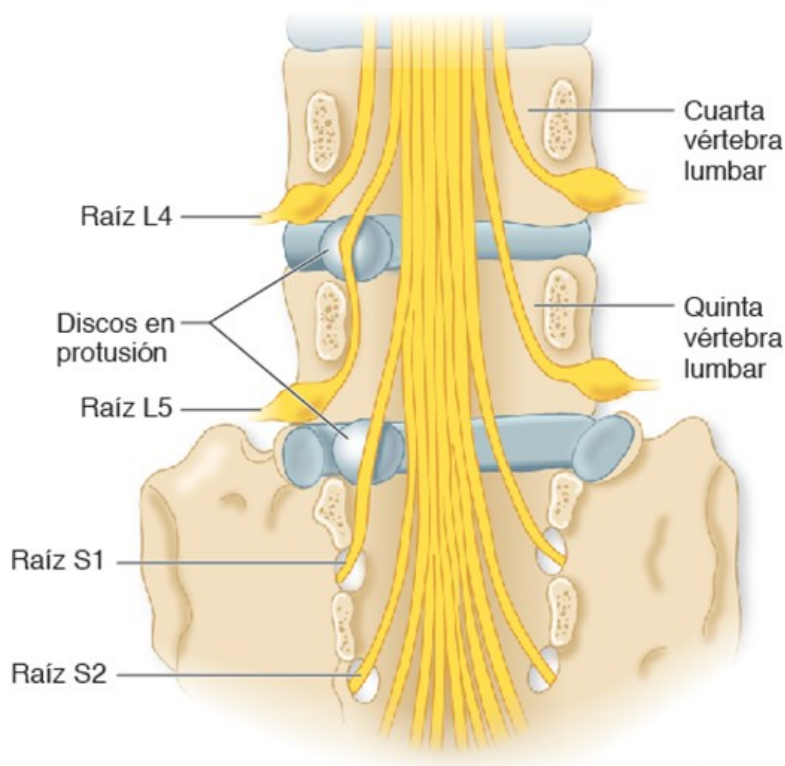
muscular, como se resume en el [cuadro 10-1](#).

Por lo general, el disco herniado comprime la raíz en un lado, a un nivel inmediatamente inferior a la herniación (véase más adelante). La hipotonía puede identificarse en la inspección y la palpación del glúteo y la pantorrilla. Sólo en unos cuantos enfermos se advierte pie péndulo (raíz L5) o debilidad en la flexión plantar (raíz S1) que constituye el signo principal de la protrusión discal, pero un hecho notable es que algunos de los pacientes sientan poco dolor acompañante. Los cambios reflejos guardan escasa relación con la intensidad del dolor o la pérdida sensitiva. Además, puede haber (sin cambios en los reflejos tendinosos), compresión de la cuarta o quinta raíces lumbares. Rara vez los síntomas y los signos son bilaterales, como ocurre con la parálisis esfinteriana, pero puede observarse con grandes protrusiones centrales que comprimen la cola de caballo. Las proteínas del líquido cefalorraquídeo (LCR) están aumentadas de 55 a 85 mg/100 ml y a veces niveles mayores.

Como se mencionó en párrafos anteriores, las hernias de discos intervertebrales lumbares surgen más a menudo entre la quinta vértebra lumbar y la primera sacra (que comprimen S1 en su trayecto; [fig. 10-3](#)) y entre la cuarta y la quinta vértebras lumbares (que comprime L5 en su trayecto).

**Figura 10-3.**

Mecanismos de compresión de la quinta raíz lumbar y la primera raíz sacra. La protrusión lateral del disco a nivel L4-L5 suele afectar la quinta raíz lumbar y dejar indemne la cuarta; la protrusión a nivel de L5-S1 afecta la primera raíz sacra y deja indemne la quinta raíz lumbar. Obsérvese que la protrusión más medial del disco a nivel L4-L5 (*área sombreada*) puede afectar tanto la quinta raíz lumbar como la primera (o la segunda y la tercera) raíz sacra.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las lesiones de la quinta raíz lumbar (L5) producen dolor en la región de la cadera, la porción posterolateral del muslo (ciática) y, en más de la mitad de tales casos, la parte lateral de la pantorrilla (hasta el maleolo externo), y menos a menudo, la superficie dorsal del pie y el primero o segundo y tercer dedos del pie. La prueba de elevar la extremidad pélvica en extensión o alguna de sus variantes desencadena el dolor e intervienen los reflejos nocifensivos de protección para limitar una mayor elevación. Las parestesias pueden sentirse en todo el territorio o sólo en sus partes distales. Se observa hipersensibilidad en la región glútea lateral y cerca de la cabeza del fémur. En caso de haber debilidad, abarca los extensores del primer dedo y pie y los músculos que participan en la inversión del pie (signo que lo diferencia del pie péndulo que es causado por daño del nervio peroneo, que respeta la inversión por la función del nervio tibial). El reflejo del tobillo puede estar disminuido (más a menudo es normal), pero el rotuliano rara vez



se altera.

Con lesiones de la primera raíz sacra (S1) el dolor se percibe en la parte media de la región glútea, la parte posterior del muslo, la región posterior de la pantorrilla hasta el talón, la superficie plantar externa del pie y el cuarto y quinto dedos. El dolor a la palpación es más notable en la región glútea medial. Las parestesias y la pérdida de la sensibilidad ocurren sobre todo en la parte más baja de la pierna y en los dedos más externos del pie, y la debilidad, si existe, afecta los músculos flexores del pie y de los dedos del mismo, los abductores de estos dedos y los músculos tensores de la corva. El reflejo de Aquiles está disminuido o ausente en la mayor parte de los casos. De hecho, su pérdida es a menudo el primero y único signo objetivo. Andar sobre los dedos de los pies es más difícil e incómodo que sobre los talones a causa de la debilidad de los flexores plantares.

Las lesiones menos frecuentes de la tercera (L3) y cuarta (L4) raíces lumbares originan dolor en la parte anterior del muslo y la rodilla, y en la parte anteromedial de la pierna (cuarta lumbar), con la correspondiente deficiencia de la sensibilidad en estas distribuciones de dermatomas. El reflejo rotuliano disminuye o queda anulado. Las lesiones en la raíz motora tercera lumbar (L3) pueden debilitar el cuádriceps, el abductor del muslo y el psoasiliaco y reducir el reflejo rotuliano; las lesiones de la raíz L4 debilitan los músculos que reciben fibras del tibial anterior, a veces con mínimo pie péndulo y que afecta en forma variable al reflejo rotuliano. El dolor que nace de L1 o primera lumbar es proyectado a la ingle y el que nace de L2, a la mitad externa de la cadera.

Algunos pacientes tienen un síndrome distintivo relacionado con las protrusiones de disco muy laterales, en particular las que se localizan en la porción proximal de los orificios intervertebrales. El dolor radicular no remitente sin dolor lumbar y la tendencia a empeorar con la extensión de la espalda y la torsión hacia el lado de la hernia son característicos. Asimismo, en los casos raros de rotura *intradural* de disco lumbar puede no haber dolor ciático porque los fragmentos libres en el espacio subaracnoideo no inciden sobre las raíces de la cola de caballo. Ambas configuraciones pueden confundir el diagnóstico radiológico y dificultar la intervención quirúrgica.

Las protrusiones de los discos intervertebrales torácicos son aún más raras (0.5% de todas las protrusiones de disco verificadas por medios quirúrgicos, según Love y Schorn). Los cuatro espacios intervertebrales torácicos más bajos son los que se afectan más a menudo. Los traumatismos, en particular las caídas contra objetos duros sobre los talones o las regiones glúteas son factores causantes de importancia. Las manifestaciones clínicas usuales son el dolor terebrante profundo de la columna vertebral, dolor radicular alrededor del cuerpo o que se proyecta al abdomen o el tórax (con simulación ocasional de enfermedad visceral), las parestesias por debajo del nivel de la lesión, la pérdida de la sensibilidad tanto profunda como superficial y la paraparesia o paraplejía.

Un disco herniado en un espacio intervertebral puede comprimir más de una raíz (fig. 10-3) y por tanto los síntomas reflejan esta afección. Además, las descripciones anteriores de compresión de una sola raíz se ocupan más bien de signos y síntomas de una protrusión posterolateral típica. Las protrusiones centrales muy grandes pueden comprimir toda la cola de caballo, con un síndrome impresionante que incluye lumbalgia intensa y dolor ciático bilateral, paraparesia incompleta, desaparición de ambos reflejos aquilianos y, de manera más característica, grados diversos de retención e incontinencia urinaria. Este cuadro demanda atención quirúrgica inmediata.

Las anomalías de las raíces lumbosacras pueden conducir a errores de localización (véanse las descripciones de Postacchini et al.). En ocasiones se produce la rotura combinada de dos o más discos, lo que complica aún más el cuadro clínico. Los signos de lesión de S1 suelen predominar cuando las raíces L5 y S1 están comprimidas por un gran disco herniado.

La hernia puede surgir en forma directa al interior del cuerpo vertebral vecino y así aparece el llamado nódulo de Schmorl. En tales casos no hay signos de afectación de raíces nerviosas, aunque puede estar presente la lumbalgia, que a veces es repetitiva y con irradiación al muslo. Muy a menudo, se detectan de manera casual en CT o MRI densidades radiográficas definidas y redondeadas junto a la lámina terminal del cuerpo vertebral.

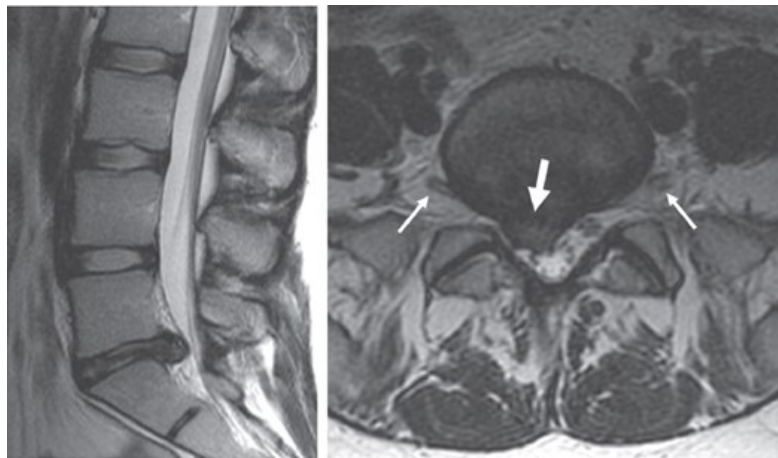
### Diagnóstico

Cuando están presentes todos los componentes del síndrome discal lumbar el diagnóstico se hace con certidumbre razonable. En caso de persistir los síntomas, muchos neurólogos prefieren corroborar su impresión clínica, por medio de MRI de L3 a S1 (fig. 10-4). Por supuesto, tal actitud tal vez no sea necesaria si el dolor puede ceder y no se considera la cirugía (véase más adelante). Los neurólogos prefieren utilizar la MRI en comparación con CT, por las ventajas propias de la imagen sagital y de la diferenciación que se hace entre discos y raíces nerviosas (Epstein). También se puede descartar por medio de MRI las hernias discales en otros sitios o un tumor no sospechado. Como se mencionó en párrafos anteriores, en casos en que no sea posible realizar MRI o no ha aportado datos útiles, los autores a menudo recurren a CT con mielografía para una definición refinada de los manguitos radiculares y el empleo de EMG para corroborar datos sutiles. En la unión lumbosacra hay un espacio amplio entre el borde posterior de las

vértebras y el saco dural, de forma que la protrusión lateral o central del disco L5-S1 podría no distorsionar el borde dural y no detectarse en la mielografía.

Figura 10-4.

Hernia de disco lumbar como se advierte en la MRI con ponderación de T2. A. Corte sagital de una gran hernia del núcleo pulposo en L5-S1. El material discal que sobresale hacia atrás indenta y eleva el saco tecal anterior y angosta el conducto raquídeo. El material extruido posee las mismas características de señal de resonancia del disco original. El espacio discal en el nivel mencionado se angosta y el disco es menos hiperintenso de lo normal por la disecación y el componente extruido. B. Proyección axil en que se advierte una hernia focal discal posterior paracentral derecha (flecha gruesa) que sobresale al interior del conducto y comprime la raíz nerviosa que transcurre por él (la raíz derecha de S1) en ese nivel. Las raíces de L5 en su punto de salida en sentido superior no son afectadas y se advierten en su trayecto lateral al disco (flechas pequeñas).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los resultados del estudio EMG con aguja son anormales y señalan potenciales de fibrilación en músculos desnervados después de una o dos semanas de síntomas, pero permanecen normales en 10% de los casos, según [Leyshon et al.](#), pero con menos frecuencia en otros estudios. Otra indicación útil de que existe radiculopatía en S1 es la arreflexia o la asimetría notable del reflejo H, pero tal dato simplemente corrobora la pérdida del reflejo del tendón de Aquiles. La detección de potenciales de desnervación en los músculos paravertebrales (que denota lesiones de raíces y no de nervios periféricos) en músculos que se adaptan a la distribución radicular también es un dato útil, pero deben transcurrir algunas semanas desde el comienzo del dolor radicular para que surjan tales signos. Los autores destacan que a pesar de que con la EMG se puede obtener información útil, dicha técnica sólo es necesaria en pocos pacientes, y a menudo aporta más bien datos de corroboración.

Muchas anomalías discales observadas en la MRI y calificadas de forma imprecisa como “hernias” son datos fortuitos sin relación con los síntomas del paciente o simplemente zonas de prominencia del anillo. [Jensen et al.](#), en un estudio de la columna lumbar en 98 adultos asintomáticos por medio de MRI observaron que en más de la mitad de ellos había una extensión simétrica de un disco (o discos) más allá de los bordes del espacio intervertebral (*prominencia*). En 27% se detectó una extensión focal o asimétrica del disco más allá del borde del espacio intervertebral (*protrusión*) y sólo en 1% hubo la extensión más extrema del disco (*extrusión*). Los datos anteriores destacan la importancia de utilizar términos precisos para describir las anomalías imagenológicas y valorarlas de manera estricta en el marco de los síntomas del paciente.

### Tratamiento de la rotura de disco lumbar

En el tratamiento de la *rotura aguda o crónica de un disco lumbar* es razonable recomendar la evitación de actividades físicas y asumir algunas posiciones que ocasionan dolor y se sugiere reposo en cama si parece ser de utilidad para el paciente. Sin embargo, los resultados de algunos estudios ([Vroomen et al.](#)) han puesto en duda el planteamiento clásico y consagrado del reposo duradero en cama. Parecería que su beneficio principal simplemente es que el tiempo transcurre y en muchos pacientes, se produce la resolución prevista del dolor. El paciente puede sufrir recurrencias menores del dolor pero puede continuar con sus actividades habituales. El resultado de varias encuestas guían hacia el tratamiento conservador de la ciática, ya que este trastorno suele resolverse en dos semanas sin tratamiento en casi 33% de los pacientes y en 3 meses en 75% de los pacientes ([Vroomen et al. 2002](#)).

Pueden requerirse analgésicos por unos días; sean NSAID u opioides. A los autores les impresiona el alivio temporal logrado en algunos individuos con ciática intensa, con la administración de [dexametasona](#) oral (4 mg cada 8 h) por varios días, aunque este método tiene efectos inciertos de acuerdo con varias encuestas sistemáticas, resumidas por [Ropper y Zafonte](#). El tratamiento de la compresión de raíces nerviosas por medio de inyecciones epidurales repetidas de corticoesteroides tuvo lapsos de gran aceptación, pero los estudios comparativos no confirmaron su eficacia sostenida ([White et al.](#); [Cuckler et al.](#)) y causa algunas complicaciones [Carette et al. \(1997\)](#), al igual que ocurrió con muchas investigaciones similares, detectaron mejoría sólo por corto tiempo con la inyección epidural de corticoesteroides y no se modificó la necesidad final de cirugía. Sin embargo, algunos especialistas en dolor no han descartado dicha forma de tratamiento ante los buenos resultados obtenidos en pacientes elegibles, a pesar de que fueran breves y sólo ayudaran en la movilización del paciente y alivio los síntomas.

#### Tratamiento quirúrgico de la discopatía lumbar.

Una indicación para cirugía de urgencia es la compresión aguda de la cola de caballo por extrusión discal masiva que ocasiona pérdida sensitivomotora bilateral y parálisis de esfínteres. No es el tratamiento recomendado, pero hay que destacar que se conocen algunos casos en que el síndrome impresionante de compresión de la cola de caballo mostró resolución espontánea después de varias semanas.

El tratamiento quirúrgico debe considerarse si el dolor y los datos neurológicos no ceden en respuesta a este tipo de manejo conservador o si el paciente sufre episodios agudos frecuentes de incapacidad. Se puede obtener información útil sobre la cirugía y su planificación a partir de un estudio holandés reciente con asignación al azar que llevó a cabo [Peul et al.](#) y de la *Spine Patients Outcomes Research Trial* (SPORT) realizado por [Weinstein et al. \(2006\)](#). En el primer estudio, a pesar de que una proporción grande de pacientes fueron asignados a la fisioterapia y a recibir analgésicos, tuvieron suficiente dolor persistente que obligó a practicar cirugía después de varios meses. Aquellos asignados inicialmente para la práctica de microdiscectomía lograron alivio de la lumbalgia y la ciática, mucho más rápido, pero al final del año, los dos grupos tuvieron discapacidad mínima y grados similares de dolor de poca intensidad. Las consecuencias del estudio indican que el hecho de no practicar la cirugía al inicio no conlleva consecuencias adversas, pero si se busca alivio rápido del dolor y la movilización, es preferible la operación. En el segundo estudio citado hubo un cruzamiento aún mayor entre los grupos asignados a tratamiento conservador y quirúrgico, pero los que fueron operados en fecha temprana tuvieron resultados un poco más favorables.

La técnica quirúrgica indicada para tratar discopatía lumbar es más a menudo una de las variantes de hemilaminectomía con extracción de un fragmento discal. Con frecuencia se plantean dudas en cuanto a las ventajas relativas de la ablación limitada (“microscópica”) de la lámina, por los pacientes, pero no hay una solución neta que pueda darse, salvo que los cirujanos individuales tienen mayor experiencia con una o con otra técnica y a la fecha se favorece un procedimiento mínimo pero los resultados a corto plazo son similares para la mayoría de los accesos. Se sabe que 85 a 90% de los pacientes con dolor ciático por roturas discales de L4-L5 o L5-S1 se alivian con la cirugía, son dados de alta en cuestión de días y reanudan sus actividades en cuestión de semanas. En casi 5%, de pacientes operados, según [Shannon y Paul](#) reaparece la rotura. La fusión espinal de los segmentos afectados está indicada en casos en que hay espondilolistesis o inestabilidad sustancial. No se sabe si el retraso en la cirugía en pacientes con debilidad de pie o pierna por herniación de disco se acompañe de riesgo de lesión irreversible. Más adelante en esta sección se revisan los problemas similares relacionado con la cirugía para descompresión de situaciones más complejas, como la estenosis del conducto medular a nivel lumbar. Es de interés que los datos por la vigilancia a un año después de la laminectomía para extirpación del disco no corresponden con los resultados clínicos, de acuerdo con lo reportado por [Barzouhi et al.](#)

En experiencia de los autores y de colegas neurocirujanos, los signos que permiten anticipar mejores resultados con la cirugía de descompresión incluyen dolor radicular de extremidad, edad más temprana o un hecho desencadenante identificado en el caso de lumbalgia o ciática, manifestaciones clínicas que no se circunscriben a la compresión de una sola raíz nerviosa y la ausencia de dorsalgia crónica o frecuentemente repetitiva. Los problemas psicológicos de varios tipos y el tabaquismo crónico son factores de riesgo para malos resultados a causa de la mala estructura ósea.

#### Anomalías congénitas de la columna lumbar

Las variaciones anatómicas de la columna vertebral son frecuentes y, aunque rara vez ocasionan dolor por sí mismas y trastorno funcional, predisponen al individuo a complicaciones de discos y de espondilosis en virtud de la alteración de la mecánica y la alineación de las vértebras, articulaciones, o el tamaño del conducto raquídeo o al incrementar las fracturas traumáticas de los pedículos. La escoliosis congénita es de naturaleza particularmente compleja en relación con la enfermedad vertebral secundaria y se han dedicado libros de texto completos al análisis de este tema. Aquí no se analizará el tema, sino para señalar que no existe una relación obligada entre los grados leves de escoliosis que llegan a la edad adulta y los

trastornos de la espalda y que en algunos casos la escoliosis ocurre en forma paralela con anomalías congénitas de la columna vertebral y base del encéfalo, como la malformación de Chiari y la siringomielia.

Una anomalía frecuente es la fusión del cuerpo de la quinta vértebra lumbar con el sacro (“sacralización”) o, al contrario, la separación del primer segmento sacro, de manera que hay seis vértebras lumbares y no las cinco usuales (“lumbarización”). Sin embargo, ninguno de los dos cuadros se acompaña siempre de algún tipo de trastorno de la espalda. Otro signo menos frecuente es la falta de fusión de las láminas de una o varias de las vértebras lumbares o del sacro (espina bífida). En ocasiones el cuadro se manifiesta en la forma de una tumoración subcutánea, hipertriosis o hiperpigmentación en el área lumbar o sacra que queda sobre la separación ósea, pero en muchos pacientes permanece oculta hasta que se le identifica en imágenes radiológicas. La anomalía puede acompañarse de malformación de las articulaciones vertebrales y suele inducir dolor sólo cuando se agrava a causa de una lesión traumática. Los aspectos neurológicos de la fusión defectuosa de la columna vertebral (disrafia) se revisan en el [capítulo 37](#), con otras anomalías en el desarrollo del sistema nervioso.

Otras anomalías congénitas que afectan las vértebras lumbares más inferiores son: asimetría de articulaciones intertransversas y anomalías de las apófisis transversas, que es posible identificar en individuos con síntomas de lumbalgia, pero al parecer con una frecuencia no mayor que en sujetos asintomáticos.

La *espondilólisis* consiste en un defecto congénito y quizá genético en la *pars interarticularis* (el segmento en la unión del pedículo y la lámina) de las vértebras lumbares inferiores. Es un trastorno muy frecuente y afecta en promedio a 5% de los sujetos de Estados Unidos y es principalmente una enfermedad de niños (incidencia máxima entre los cinco y siete años). El defecto asume importancia porque predispone a la fractura sutil de la *pars interarticularis* y puede ser desencadenado por algún traumatismo leve, pero a menudo sin que exista una lesión identificada. En algunas personas jóvenes es unilateral y puede causar dolor lumbar molesto en un lado, que se identifica con la hiperextensión y el giro del cuerpo hacia los lados. En la forma bilateral usual las pequeñas fracturas en la parte interarticular permiten que el cuerpo vertebral, los pedículos y las carillas articulares superiores se desplacen hacia adelante y queden hacia atrás los elementos posteriores. Esto causa desplazamiento de un cuerpo vertebral hacia adelante en relación con sus vecinos, situación que se conoce como *espondilolistesis*. La consecuencia es dolor de espalda intenso. La principal espondilolistesis de adultos es la artropatía degenerativa de la columna, como se revisa más adelante. Los pacientes con desplazamiento vertebral progresivo y déficit neurológicos requieren intervención quirúrgica. En casos especiales es posible la reducción de los cuerpos vertebrales desplazados antes de la fusión y la reparación directa de las partes defectuosas. En la mayor parte de los casos es posible aliviar la lumbalgia.

## Otras causas de ciática y lumbalgia

La experiencia cada vez más amplia con lumbalgia y ciática ha impresionado a los autores, ante el gran número de casos en que no se identifica una causa neta. En algún momento se clasificaron todos estos casos como neuritis ciática o “distensión sacroiliaca”. Después de que [Mixer y Barr](#) difundieron el concepto de hernia discal, se atribuyeron a ella todos los dolores ciáticos y lumbares. Se practicaron de forma indiscriminada algunas operaciones, no sólo por la protrusión discal neta sino también por “discos duros” (sin rotura) y alteraciones afines o similares de la columna. En grandes centros de “referencia” los resultados quirúrgicos fueron cada vez menos satisfactorios hasta fecha reciente, porque se observó que no cedió el dolor después de la laminectomía, como el caso de discos rotos no operados.

Otras causas del dolor ciático crónico pueden corresponder a diversas entidades patológicas. El atrapamiento de las raíces lumbares al parecer no sólo es consecuencia de rotura de disco, sino también de espolones espondilíticos con *estenosis del surco lateral*, quistes sinoviales derivados de enfermedades degenerativas de las carillas articulares, hipertrofia de las carillas apofisarias, rara vez, aracnoiditis. La estenosis del surco lateral, en particular, pudiera ser una causa de ciática que no se alivia con cirugía de disco (véase más adelante en el apartado de “[Estenosis lumbar](#)”). Pueden detectarse quistes sinoviales que nacen de una articulación interapofisaria e incluso los muy pequeños pueden estar en la porción proximal del agujero intervertebral y con ello originar ciática. Si el dolor es resistente, conviene la extirpación quirúrgica del quiste. Otro dato sorprendente durante los procedimientos imagenológicos del conducto raquídeo es una dilatación quística de la vaina perineural (quistes de [Tarlov](#)). Una o más raíces sacras pueden afectarse en puntos donde la duramadre penetra y relacionarse con síntomas radicales. Se conocen informes de alivio al abrir los quistes y liberar las raíces, pero en opinión de los autores los resultados son más inciertos. La ciática que se vincula de manera temporal con el periodo premenstrual no es rara y casi siempre se debe a la endometriosis que compromete a un nervio en la escotadura ciática (“ciática catamenial”). Los autores también han atendido pacientes de ciática que se produjo con cada embarazo, tal vez por la tracción que ejerció el útero en el nervio.

Ha surgido la noción del síndrome del piramidal, según [Kopell y Thompson](#), como causa del dolor glúteo o ciática vaga no explicados por lo demás. El músculo cubre o, en una proporción pequeña, apoya el tronco peroneo del nervio ciático. Se ha atribuido a hipertrofia, espasmo o simplemente a la

variación anatómica en que el nervio está atrapado en el nacimiento tendinoso del músculo, algún grado de dolor ciático local. En tales casos el dolor es desencadenado notoriamente por la distensión del músculo al asumir la flexión, la aducción y la rotación interna de la cadera. No hay certeza de que dicho síndrome sea válido y ha sido objeto de comentarios polémicos en las publicaciones de la especialidad. Los datos electromiográficos son ambiguos, pero indican deservación distal en que quedan indemnes algunos de los músculos de inervación proximal. La práctica de los autores es no emprender cirugía en dichos pacientes, pero sí fisioterapia inocua, lo que puede incluir la inyección de toxina botulínica o corticosteroides en el músculo.

La compresión de la cola de caballo por masas epidurales, como se revisa adelante, frecuentemente comienza con lumbalgia o ciática, como consecuencia de depósitos de cáncer prostático o mamario o bien, de mieloma. Puede haber afectación directa por tumores (linfoma, neurofibrosarcoma) del nervio ciático o del plexo del cual nace. Varias enfermedades inflamatorias de la cola de caballo producen dolor de espalda y *ciática bilateral*, y se confunden con los tipos más comunes de compresión de la cola de caballo; la infección por citomegalovirus en pacientes con SIDA, la enfermedad de Lyme (síndrome de Bannwarth), la infección herpética y la meningitis neoplásica a veces se comportan de esta manera. En todas éstas el líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra una pleocitosis. El síndrome de Guillain-Barré también puede producir un engañoso dolor de espalda y radicular antes que la debilidad sea evidente. Las raíces caudales en estas enfermedades se resaltan con gadolinio en la resonancia magnética.

La *neuritis del plexo lumbosacro* poco común (*plexitis de Wartenberg*, [Evans et al](#)), es un cuadro unilateral (a veces bilateral) similar a la neuritis del plexo braquial, que puede causar ciática, y en ocasiones infarto o daño de nervios por diabetes, herpes zoster, o tumoraciones retroperitoneales ([cap. 43](#)).

### Estenosis lumbar (radiculopatía lumbar espondilótica)

En la región lumbar, los cambios osteoartróticos y degenerativos afines, originan compresión de una o más raíces sacras y lumbares por la estenosis del conducto raquídeo. Hay mayor posibilidad de que surja tal problema en caso de que dicho conducto muestre estrechamiento congénito. De manera típica, las raíces quedan comprimidas entre la cara posterior del cuerpo vertebral en sentido anterior; la articulación cigapofisaria en sentido lateral y el ligamento amarillo en sentido posterior. Efectos frecuentes de la espondilosis (como se mencionó en relación con las discopatías) es la estenosis de las escotaduras o surcos laterales, también contribuyen a la compresión radicular y pueden ser causa principal de la compresión de raíces individuales. Incluso la subluxación leve (espondilolistesis, como se revisó antes) también podrían contribuir a la estenosis en la dimensión anteroposterior. Más tarde, el conducto también sufre estenosis de un lado al otro (disminución de la distancia interpedicular).

Los signos usuales de la estenosis lumbar son molestias fluctuantes y dolor pungitivo en la zona lumbosacra, de distribución en glúteos y ciática y en ocasiones incluye áreas femorales y que por lo común se desencadena cuando la persona está sentada, de pie o camina durante periodos prolongados y que cede con el reposo. Algunas personas tienen un dolor prácticamente constante en las zonas mencionadas, pero aún tienen alivio con el reposo en una u otra posición corporales.

En el síndrome característico de “claudicación neurógena”, el permanecer de pie o la marcha causan sensibilidad y debilidad de las extremidades pélvicas, de comienzo gradual, por lo común con distribución asimétrica en el territorio ciático, de la pantorrilla o los glúteos, que obligan a la persona a sentarse. Si el trastorno es más intenso, la persona siente alivio al estar en cuclillas o en decúbito con las piernas flexionadas a nivel de las caderas y las rodillas. A menudo la insensibilidad o hipestesia comienza en una pierna, que se disemina a la otra y asciende conforme persista la posición de pie o la marcha.

Los reflejos de Aquiles pueden desaparecer después de caminar un tramo, sólo para reaparecer al flexionar la columna. El dolor en la zona lumbosacra y glúteos es variable. Pocas veces surgen trastornos de la micción e impotencia, salvo que exista como dato adicional una hernia discal más aguda. En algunos individuos con estenosis lumbar persisten los síntomas neurológicos sin relación con las posiciones corporales. El cuadro se diferencia de la claudicación de las extremidades, de origen vascular, porque aparece en la posición de pie, por la intensidad de la insensibilidad en algunos casos, que se alivia con la flexión al nivel de la cintura y al elongar la columna lumbar, y por supuesto, por la conservación de los pulsos distales del miembro pélvico o la desaparición de los reflejos aquileos.

La “claudicación de la cola de caballo” fue conocida por Dejerine y fue descrita en 1948 por [van Gelderen](#), y [Verbiest](#) demostró que no era causada por isquemia, sino por invasión de la cola de caballo, razón por la cual su nombre se ha unido al síndrome de claudicación. Un signo notable en muchos casos de trastornos raquídeos degenerativos es el desplazamiento y la desviación de un cuerpo vertebral en relación con el vecino o espondilolistesis;

lo anterior en el comienzo puede ocasionar poca dificultad, pero al final el paciente señala limitación de sus movimientos y dolor en la zona lumbosacra que irradia a los muslos. En casos extremos, en la exploración se identifica dolor a la palpación cerca del segmento que se “deslizó” hacia adelante (muy a menudo L5 y a veces L4 en mujeres en edad madura) o un “escalón” palpable en la apófisis espinosa, hacia adelante, y acortamiento del tronco con protrusión de la mitad inferior del vientre (desplazamiento anterógrado de L5 sobre S1, *espondiloptosis*). La compresión de las raíces correspondientes por las vértebras desplazadas ocasiona parestesias y pérdida sensitiva, debilidad muscular y disminución de reflejos. Sin embargo, las manifestaciones neurológicas mencionadas no tienden a ser graves. Si la *espondilolistesis* es inestable, lo que significa que existe deslizamiento entre vértebras adyacentes que se incrementa con la flexión o extensión lumbar o al permanecer de pie, pueden surgir en forma repentina síntomas en la forma de pie péndulo nuevo, retención de orina e incontinencia por rebosamiento. La inestabilidad de la columna se advierte en las radiografías corrientes por un cambio en el diámetro del conducto raquídeo, cuando el paciente cambia de la posición de flexión a la de extensión del dorso.

Un síndrome notable que se ha atribuido a la estenosis lumbar es el llamado *piernas dolorosas-dedos móviles*, descrito por Spillane. Como su nombre lo señala, surge dolor ardoroso del miembro pélvico y movimientos continuos y rítmicos complejos de los dedos del pie. Los síntomas pueden comenzar en un lado, pero se tornan bilaterales. En muchos casos provienen de compresión de raíces lumbares, muy a menudo por estenosis de la misma zona u otros tipos de daño periférico.

Cabe comentar que en la experiencia de los autores, ciertos síntomas se atribuyen de forma incorrecta a la estenosis lumbar; estos incluyen desequilibrio y caídas, signo de Romberg aislado y debilidad progresiva e indolora de pies o piernas. Cada uno de estos puede añadirse a un caso típico de estenosis lumbar, pero más a menudo son atribuibles a otros problemas como polineuropatía o espondilosis cervical.

#### Tratamiento de la estenosis lumbar

La descompresión del conducto raquídeo alivia los síntomas de la estenosis lumbar en una proporción considerable de pacientes, pero los resultados no siempre son constantes. Es importante la selección cuidadosa de los enfermos para la cirugía y es posible obtener buenos resultados si las manifestaciones clínicas corresponden al síndrome típico, en particular dolor que se modifica en diversas posiciones y que cede parcialmente con el reposo, con manifestaciones netas de compresión radicular, en los estudios de imágenes. En el estudio hecho por Weinstein et al. en 2008, quizá el estudio más cuidadoso, en que se compararon la cirugía con medidas conservadoras para la estenosis espinal lumbar, se obtuvo mejoría mucho más evidente del dolor y la función global a los dos años en sujetos operados. Sin embargo, hubo dudas en la interpretación, por la presencia de un gran número de pacientes que se cruzaron entre uno y otros componentes del estudio.

Son de gran interés aspectos sobre la metodología de la cirugía, en particular la necesidad de fusión de la columna lumbar para limitar la movilidad, a causa de mayor costo en comparación con la simple descompresión, pero también porque los pacientes pueden preguntar al neurólogo sobre este tema. Cuando existe espondilolistesis e inestabilidad de segmentos adyacentes, la opinión actual parece favorecer la fusión, a fin de reducir el empeoramiento de la espondilolistesis y dolor de espalda. En ausencia de deslizamiento e inestabilidad, existen datos a partir de un estudio clínico de que se logran mejores resultados en cuanto a satisfacción del paciente con la fusión después del segundo año en comparación con la descompresión simple (Ghogawala et al.). Sin embargo, otra serie de casos demostró pocas diferencias antes de ese periodo. Existe preocupación con respecto a las tasas de reparación al nivel original o a niveles adyacentes, los cuales pierden estabilidad con la cirugía o por la presencia de espondilolistesis y un nuevo cuadro de estenosis. Algunos casos de estenosis lumbar avanzada sufren “fusión espontánea” con segmentos adyacentes y podrían no beneficiarse de una operación más amplia. Se han utilizado inyecciones epidurales de glucocorticoides durante algún tiempo para el tratamiento del dolor de la estenosis lumbar, pero un estudio clínico con asignación al azar realizado por Friedly et al. no encontró diferencias en cuanto a incapacidad o dolor en las extremidades inferiores seis semanas después de la administración de una o dos inyecciones. No obstante, el procedimiento se utiliza ampliamente y algunos pacientes reportan alivio de los síntomas, lo que dificulta la separación de la evolución natural del proceso. Una serie de casos de meningitis ocurrieron por fármacos contaminados obtenidos durante atenciones amplias, pero es menos probable que esto ocurra en el futuro. Varias maniobras de fisioterapia y ejercicios pueden ser de utilidad a corto plazo, pero ninguna ha sido validada en comparación con otros métodos.

Dado que la estenosis lumbar origina un síndrome de cola de caballo, el diagnóstico diferencial también se plantea en el capítulo 42 sobre enfermedades de la médula espinal.

#### Osteoartritis degenerativa de la columna vertebral

La dorsalgia crónica y repetitiva causada por trastornos artríticos degenerativos se encuentra entre los trastornos más comunes en la práctica general.



Surge en etapas posteriores de la vida y puede afectar toda la columna o cualquier zona de ella, pero su ataque es más frecuente en las regiones cervical y lumbar. El paciente describe el dolor como rigidez que se localiza en la zona afectada de la columna. Inicialmente lo intensifican los movimientos y se acompaña de limitación de ellos, pero a menudo empeora cuando el sujeto se levanta por la mañana. A diferencia del síndrome de claudicación espinal, el dolor alivia con movimientos de calentamiento y la movilización progresiva. Se advierte ausencia notable de síntomas de orden general como fatiga, malestar generalizado o fiebre, y como dato de mayor importancia, *son escasas las manifestaciones de compresión radicular o no las hay*, aunque puede percibirse un dolor vago en la distribución del nervio ciático. A diferencia de la compresión radicular lumbar, con la prueba de elevar la pierna en extensión no se desencadenan tales signos. La posición sedente casi siempre resulta confortable, aunque el entumecimiento y las molestias se acentúan cuando se reanuda la postura erguida.

Con frecuencia, la gravedad de los síntomas tiene poca relación con los datos radiológicos; el dolor puede estar presente a pesar de los hallazgos radiográficos mínimos; por el contrario, es posible observar un sobrecrecimiento osteofítico marcado con formación de espolón, crestas o puentes entre las vértebras, estrechamiento de los espacios de disco, subluxación de las articulaciones posteriores a la flexión y aire en los espacios de disco tanto en personas sintomáticas como asintomáticas.

### Síndrome de las carillas articulares

Este síndrome se aclaró en los últimos años, pero su definición aún es un tanto imprecisa. En el caso típico, la degeneración osteoarticular de la articulación cigapofisaria origina una lumbalgia parasagital focal con hipersensibilidad sobre la articulación, pero sin signos de compresión radicular. El dolor puede ser intenso, peor en la noche e impide el sueño si no se logra una posición cómoda. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos son útiles. Algunos sujetos observan que pueden obtener alivio temporal de su dolor de facetas interarticulares al girar sobre su propio eje o distender con potencia la espalda y con ello generar un tronido audible en la articulación afectada, similar a lo que se lograría con la manipulación de un quiropráctico. Con el paso del tiempo tienen laxitud de las estructuras de apoyo de la articulación, situación que en realidad puede perpetuar el problema.

El diagnóstico se confirma cuando el dolor cede por un lapso variable después de inyectar la articulación con un anestésico local.

A menudo el médico no tiene la certeza de que se produjo un efecto analgésico en la articulación o fue la infiltración alrededor de la raíz nerviosa la que alivió el dolor. Dos estudios controlados proporcionan pruebas de la ineficacia, tanto en el corto como en el largo plazos, de las inyecciones de corticoesteroides en las carillas articulares (Carette et al. 1991; Lilius et al.). A pesar de estos estudios, los autores encontraron que la inyección de analgésicos y esteroides en las carillas articulares y a su alrededor es una medida temporal útil en algunos pacientes. Las inyecciones epidurales de esteroides no tienen utilidad clara en esta enfermedad. Si el diagnóstico se confirma por la inyección local, muchos centros de medicina contra el dolor practican la ablación por radiofrecuencia de los finos nervios sensitivos recurrentes que se distribuyen en la articulación, como una forma de alivio permanente; se han obtenido algunos resultados buenos con tal método, pero no se ha estudiado de manera sistemática.

Algunos autores han utilizado el término síndrome de articulación interapofisaria para describir un estado doloroso que nace de la hipertrofia de dichas articulaciones que origina una monorradiculopatía lumbar prácticamente idéntica a la causada por la rotura de disco o por un cuadro espondilítico. Reynolds et al. han corroborado casos de ese tipo. En la operación se advierte compresión de la raíz espinal contra el suelo del conducto intervertebral por hipertrofia de una articulación interapofisaria inferior o superior. En muchos pacientes operados el dolor ha cedido con foraminotomía y facetectomía después de explorar la raíz desde el saco dural hasta el pedículo.

### Aracnoiditis adhesiva lumbar

Con la desaparición de los medios de contraste oleosos para la mielografía, este trastorno se encuentra con poca frecuencia hoy en día. Es una entidad un poco vaga, en la que la membrana aracnoidea se engruesa y opaca en la vecindad de la cola de caballo. Este término se aplica también al engrosamiento de las vainas aracnoideas alrededor de las raíces (en esencia las raíces carecen de epineurio). Según una revisión, fue poco común la aracnoiditis lumbar, y se identificó sólo en 80 de 7 600 mielogramas, y debe ocurrir con poca frecuencia con el uso de medios de contraste hidrosoluble si se utilizan en concentraciones apropiadas. Los aspectos clínicos usuales son lumbalgia resistente al tratamiento y dolor y parestesias en las piernas, todos posicionales, en combinación con anomalías neurológicas referibles a las raíces lumbares.

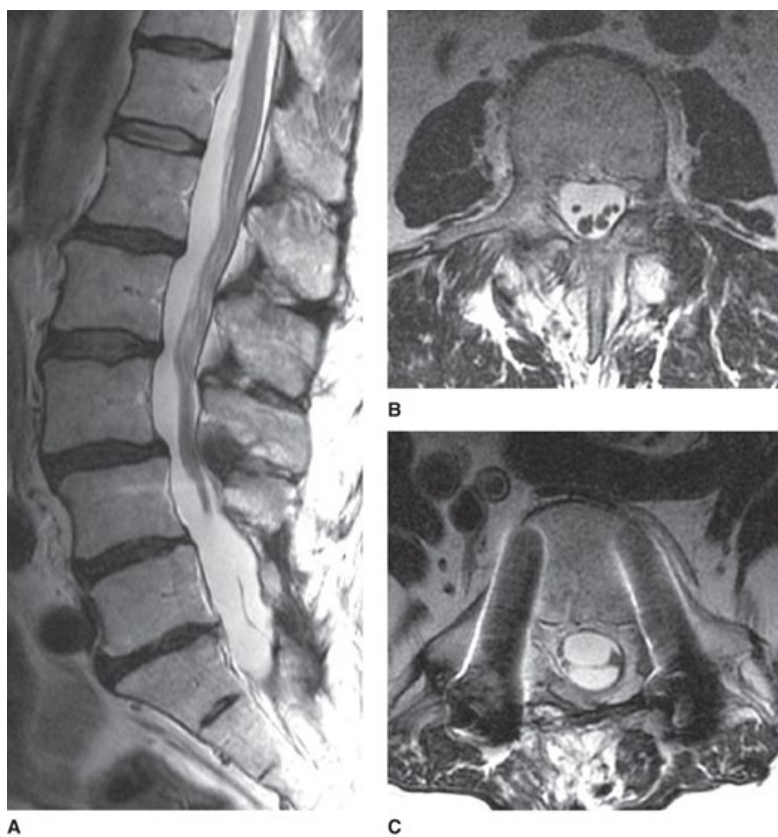
En algunos de nuestros enfermos, han sido causas los mielogramas múltiples practicados con un agente lípido de contraste (problema de épocas pasadas), rotura discal, técnicas operatorias, infecciones y hemorragia subaracnoidea. Algunos casos siguieron a la anestesia epidural e incluso a la anestesia epidural por un periodo de meses o años, pero el mecanismo no está claro. Se presume que la duramadre se desgarró y con frecuencia

hubo signos clínicos de meningitis aséptica poco después del procedimiento. En caso de no surgir dicha reacción aguda, el diagnóstico último de aracnoiditis se apoya en terrenos menos firmes.

La MRI puede mostrar engrosamiento excéntrico de las meninges en el conducto raquídeo con adherencias aracnoideas y cúmulos de LCR que desplazan las raíces nerviosas (fig. 10-5). Las anomalías son todavía más notables en los estudios mielográficos con CT, en los que se pierde la continuidad de la columna del medio de contraste y no delinea el perfil de las raíces. El tratamiento es insatisfactorio. La lisis de adherencias bajo un microscopio quirúrgico y la administración de esteroides por vía intratecal carecen de valor, aunque algunos cirujanos experimentados sostienen lo contrario. Según algunos ortopedistas la inyección epidural de esteroides en ocasiones es útil.

Figura 10-5.

MRI lumbosacra de una persona con linfoma, con aracnoiditis inducida por radiación que ocasionó lumbalgia intensa y debilidad de piernas. A. MRI sagital con ponderación en T2 en que se advierte “apiñamiento” de las raíces de la cola de caballo. B. Imagen axil ponderada en T2 a nivel de L3 en que se advierte apiñamiento de las raíces nerviosas. C. Imagen axil ponderada en T2 a nivel de la vértebra L5, en que se observa desplazamiento lateral de las raíces nerviosas por quistes aracnoideos adquiridos. A ambos lados hay tornillos metálicos en los pedículos.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

### Espondilitis anquilosante

Este trastorno, que se conocía como *espondilitis reumatoide* y como *artritis de von Bechterew* o de *Marie-Strümpell*, afecta sobre todo a varones adultos jóvenes. Alrededor de 95% de los pacientes con espondilitis anquilosante está marcado por el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 (que se encuentra sólo en 7% de las personas sanas de origen europeo). El dolor, por lo general centrado en la parte baja del dorso, es la queja principal al menos durante las etapas iniciales del padecimiento. A menudo se refiere hacia el dorso de los muslos y la ingle. Al principio los síntomas son vagos (espalda fatigada, intensificación y apagamiento de las molestias en la espalda, espalda dolorosa) y el diagnóstico puede pasar inadvertido por muchos años. Aunque el dolor es recurrente, la limitación de la movilidad es constante y progresiva; con el tiempo domina el cuadro clínico. Al inicio de la enfermedad ocurre solamente “rigidez matinal” o una intensificación de la rigidez después de periodos de inactividad, semejante a la observada

en la osteoartritis lumbar, pero poco común para el grupo de edad afectada. En fases avanzadas, la espondilitis anquilosante puede complicarse con el síndrome de compresión de la cola de caballo, al parecer a consecuencia de una reacción inflamatoria y de la proliferación de tejido conjuntivo (Matthews). Al principio de la enfermedad puede haber limitación de la expansión torácica, hipersensibilidad sobre el esternón, disminución de la movilidad y tendencia a la flexión progresiva de las caderas, e inmovilidad y deformidad en flexión de la columna vertebral (“columna vertebral rígida”).

Los aspectos radiológicos clave iniciales son destrucción y obliteración subsecuente de las articulaciones sacroiliacas, a lo que sigue el establecimiento de puentes óseos de los cuerpos vertebrales para producir la “columna vertebral de bambú” característica. Cuando este fenómeno ocurre, el dolor suele desaparecer, pero para entonces el paciente tiene poca movilidad de la espalda y el cuello. Un signo adicional poco común aunque peculiar de este cuadro, pero no siempre presente en todos los casos es la dilatación extrema del saco tecal lumbar. La espondilitis anquilosante también puede acompañarse de síndrome de Reiter, psoriasis y enfermedades inflamatorias del intestino (véase también cap. 42). El gran riesgo en esta enfermedad es la fractura con luxación de la columna vertebral a causa de traumatismos hasta cierto punto menores, en particular lesiones en flexión y extensión.

A veces la espondilitis anquilosante se complica por lesiones vertebrales destructivas. Esta complicación debe sospecharse en todos los casos en que el dolor reaparece tras un periodo asintomático o se vuelve localizado. La causa de estas lesiones se desconoce, pero podrían representar una reacción a la falta de unión de las fracturas, que adopta la forma de producción excesiva de tejido inflamatorio fibroso. La espondilitis anquilosante, cuando es grave, puede afectar ambas caderas, lo que incrementa en mayor grado la deformidad de la espalda y la incapacidad.

La artritis reumatoide suele confinarse a la región cervical y se crea un factor de riesgo de fractura y luxación, y se revisa más adelante en este capítulo.

### Enfermedades neoplásicas e infecciosas de la columna vertebral

El *carcinoma metastásico* (mama, bronquios, próstata, tiroides, riñón, estómago, útero), el mieloma múltiple y el linfoma son los tumores malignos más comunes que afectan la columna vertebral (Véase también cap. 42). La lesión primaria puede ser pequeña y asintomática, y la primera manifestación del tumor puede ser dorsalgia a causa de los depósitos metastásicos. El dolor se describe como constante y sordo; a menudo no lo alivia el reposo y puede empeorar durante la noche, e incluso interrumpe el sueño. Puede agregarse dolor radicular si las metástasis se extienden en sentido lateral. El médico debe estar alerta de la posibilidad de metástasis ocultas en casos de fractura de un cuerpo vertebral en un joven o una persona en edad madura, por lo demás sanos. En el momento en que comienza la dorsalgia quizá no se adviertan cambios en las radiografías simples y al aparecer suelen asumir la forma de lesiones destructivas de uno o varios cuerpos vertebrales, con escasa o nula afección del espacio discal, incluso en casos de fractura por compresión. Sin embargo, los cambios se advierten en CT y MRI o en la gammagrafía con radionúclidos que señala áreas de actividad osteoblástica causadas por neoplasias o enfermedades inflamatorias.

La infección de la columna vertebral, *osteomielitis*, casi siempre se debe a estafilococos y con menor frecuencia a bacilos coliformes y micobacterias. El paciente se queja de dolor en la espalda de naturaleza subaguda o crónica, que se exacerba con los movimientos, pero no cede con el reposo. Los movimientos se tornan limitados y hay hipersensibilidad inducida por la percusión sobre los segmentos afectados de la columna vertebral, así como dolor al sacudir la columna vertebral, como ocurre cuando los talones chocan con el suelo. A menudo estos pacientes evolucionan afebriles y sin leucocitosis. Como regla, la tasa de eritrosedimentación está elevada además de la *proteína C* reactiva. La CT y MRI por lo general demuestran la vértebra o las vértebras y el disco intervertebral afectados: *el hallazgo de un espacio de disco desgarrado es una de las características que diferencia las enfermedades infecciosas de las neoplásicas en la columna vertebral*. Con frecuencia se encuentra una masa paravertebral, indicadora de absceso, que en el caso de la tuberculosis podría drenar de manera espontánea hacia sitios bastante distantes de la columna vertebral. Los autores observaron también a diversos pacientes con endocarditis bacteriana subaguda que se quejaban de dorsalgia intensa en la línea media torácica y lumbar, pero sin pruebas de infección de la columna vertebral.

La tuberculosis de la columna y la deformidad cifótica resultante (enfermedad de Pott) constituyen un trastorno especial frecuente en países en desarrollo (caps. 31 y 42).

Hay que mencionar en forma especial el *absceso epidural espinal*, que requiere tratamiento quirúrgico urgente. El hecho de no identificar de modo apropiado dicha lesión culmina en paraplejía o muerte por septicemia. Más a menudo se debe a infección por estafilococos que llega por vía hematógena desde un foco séptico (p. ej., un furúnculo) o se introduce en el espacio epidural desde una lesión osteomielítica. Otra vía importante de infección es la autoadministración intravenosa de fármacos alterados y el uso de agujas contaminadas. Muy rara vez la infección se introduce en el

curso de una punción lumbar, una inyección epidural o una laminectomía para la ablación de disco. En algunos casos no se localiza la fuente de la infección epidural. Los síntomas principales son fiebre, leucocitosis y dolor localizado, persistente y grave, que se intensifica con la percusión y la presión sobre las apófisis espinosas de las vértebras; además, el dolor puede referirse hacia las raíces nerviosas. Los síntomas anteriores obligan a veces a recurrir a MRI o mielografía por CT o una intervención operatoria, de preferencia antes de que se manifiesten los signos de paraplejía, disfunción de esfínteres o anestesia. Como se expone en el [cap 42](#) “Enfermedades de la médula espinal”, los antibióticos solos pueden ser muy útiles para el tratamiento de abscesos y granulomas pequeños, residuos de otros abscesos, que se trataron parcialmente.

### Hemorragia intraespinal

La presentación de un dolor súbito e insoportable en la línea media de la espalda (*le coup de poignardo* “el hundimiento de una daga”), que a menudo evoluciona con rapidez hacia paraparesia, retención urinaria y adormecimiento de las piernas, puede anunciar la ocurrencia de hemorragia subaracnoidea, subdural o epidural ([cap. 42](#)). Las causas más frecuentes incluyen la coagulopatía (principalmente por [warfarina](#)) y una malformación arteriovenosa raquídea (AVM, *arteriovenous malformation*), como se revisa en el [capítulo 44](#). Los aneurismas de las arterias espinales son lesiones subyacentes mucho menos comunes. Debe mencionarse que la dorsalgia de intensidad comparable puede señalar la aparición de mielitis aguda, infarto de la médula espinal, fractura por compresión y en ocasiones síndrome de Guillain-Barré.

### Coccidinia

El nombre anterior se aplica al dolor localizado en el coxis, los tres o cuatro huesos vestigiales pequeños en la zona más inferior del sacro. En ocasiones el origen del dolor en dicha región comprende traumatismo del parto, una caída sobre los glúteos, necrosis avascular, un neurofibroma o un tumor glómico u otros tumores raros y trastornos anales, y por supuesto, un quiste pilonidal. Con mucha mayor frecuencia el origen no se identifica. Antes los pacientes de este último grupo se sometían sin selección a coccigectomía, pero estudios más recientes demostraron que la mayor parte de los casos reacciona de manera favorable a las inyecciones de anestésico local y [metilprednisolona](#) o a la manipulación del coxis bajo anestesia ([Wray et al.](#)).

### Tipos oscuros de lumbalgia y el acertijo de la enfermedad psiquiátrica

Como regla clínica de seguridad, para la mayor parte de los pacientes debe considerarse que los pacientes con lumbalgia tienen algún tipo de enfermedad secundaria de la columna vertebral y de sus estructuras de sostén o de vísceras pélvicas y abdominales. Incluso después de la exploración cuidadosa, queda un grupo apreciable de pacientes en los que no se encuentra una base de la lumbalgia. Las categorías que se reconocen son dos: una con dorsalgia postural y dolor después de la lesión, y otra con enfermedad psiquiátrica que se agrava en forma progresiva, pero siempre hay casos en los que el diagnóstico permanece sin aclararse.

La lumbalgia puede ser un síntoma de primera importancia en pacientes con histeria, simulación, neurosis de ansiedad, depresión e hipocondriasis, lo mismo que en muchas personas nerviosas cuyos síntomas no se ajustan a ninguna de estas enfermedades psiquiátricas. También en tales casos resulta adecuado asumir que el dolor de espalda puede indicar enfermedad de la columna vertebral o de los elementos anatómicos adyacentes, por lo que siempre se busca con mucho cuidado. Empero, incluso cuando se encuentran algunos factores orgánicos, el dolor puede ser exagerado, prolongado o entretelado con una pauta de invalidez por factores psicológicos primarios o secundarios coexistentes. Esto es en especial cierto cuando se plantea la posibilidad de ganancias secundarias (sobre todo indemnizaciones para los trabajadores o demandas judiciales por lesión personal). Los individuos que buscan una indemnización por lumbalgia prolongada sin enfermedad estructural franca después de un tiempo tienden a volverse sospechosos, faltos de colaboración y hostiles hacia sus médicos o hacia cualquiera que ponga en duda la autenticidad de su enfermedad. Se observa en ellos una tendencia a describir su dolor con vaguedad y a preferir hablar del grado de su incapacidad y de su tratamiento erróneo en manos de la profesión médica. La descripción del dolor puede variar mucho entre una exploración y la siguiente. A menudo la región o las regiones en las que se experimenta el dolor y hacia las que se refiere no son fisiológicas, y la enfermedad no reacciona al reposo y la inactividad. Estos aspectos y la exploración negativa de la espalda deben hacer sospechar un factor psicológico. Algunos pacientes, por lo general los verdaderos simuladores, adoptan las marchas y las actitudes más extrañas, como caminar con el tronco en flexión casi en ángulo recto (*camptocormia*) y son incapaces de enderezarse. En otros casos, el paciente no puede doblar el cuerpo hacia adelante incluso unos pocos grados, a pesar de la ausencia de espasmo muscular, y se balancea a la menor presión, aun sobre el sacro, que rara vez es sitio de hipersensibilidad, a menos que coexista una enfermedad pélvica.

El paciente deprimido y ansioso con dolor de espalda representa un verdadero problema. La discapacidad parece excesiva por el grado de disfunción

de la columna vertebral. La ansiedad y la depresión pueden tornarse componentes importantes del síndrome de lumbalgia y el paciente llega a pensar en un cáncer no diagnosticado u otra enfermedad seria. En tales circunstancias los trastornos frecuentes y pequeños de la espalda, como los que se deben a osteoartritis y dolor postural, etc., se intensifican y se vuelven intolerables. Estos pacientes a menudo se someten a intervenciones quirúrgicas innecesarias. No está claro si el médico puede depender de los signos diagnósticos de una respuesta a los fármacos que disminuyen la depresión.

## Síndrome de la espalda fallida

Con toda seguridad, los pacientes más difíciles de manejar son aquellos que presentan dolor crónico de la parte baja de la espalda que ya se sometieron a una o más laminectomías y algunas veces a una fusión sin un alivio sustancial. En una gran serie de pacientes operados por un prolapsos de disco documentado, 25% quedó con síntomas problemáticos y 10% requirió un nuevo procedimiento quirúrgico (Weir y Jacobs). En dichos pacientes la práctica de los autores consiste en repetir los estudios de MRI y mielografía por CT. En un número pequeño de pacientes se observa nueva rotura del disco o una estenosis de escotaduras laterales que pasó inadvertida, o que la enfermedad degenerativa del disco apareció al nivel o justo por arriba, o menos a menudo por debajo del sitio de descompresión. No está claro si la descompresión con fusión reduce o exagera la frecuencia de este problema. Los estudios de electromiografía y conducción nerviosa en busca de señales de radiculopatía son útiles. Si se observan indicios de radiculopatía, pero no del material del disco o sólo se ve tejido cicatrizal, no es posible saber si el dolor se debe a la lesión de la rotura inicial o es consecuencia del procedimiento quirúrgico (véanse las revisiones de Quiles et al. y Long).

Es de suponerse que estos pacientes con dolor crónico podrían subdividirse en un grupo con dolor radicular continuo y otro con dolor irradiado por enfermedad de la columna vertebral. Sin embargo, una vez que el dolor se torna crónico no es fácil la separación. La presión sobre la columna vertebral, nalgas, muslos puede causar dolor que se irradia hacia las extremidades inferiores. El bloqueo de las raíces nerviosas con **lidocaína** ha producido resultados inconsistentes. En la experiencia de los autores los estimuladores transcutáneos o los estimuladores de columna posterior, las inyecciones intrarraquídeas de analgésicos y las de corticoesteroides epidurales, rara vez han sido útiles por largo tiempo, aunque existen notables excepciones, en particular con las bombas epidurales que administran analgésicos. En la actualidad lo mejor que puede ofrecerse al individuo es la reducción de peso (si es obeso), el estiramiento y el ejercicio progresivo para fortalecer los músculos abdominales y de la espalda, así como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y antidepresivos. Es razonable realizar un ciclo terapéutico de esteroides inyectados en el espacio epidural, fisioterapia o un curso limitado de manipulación raquídea.

## DOLOR EN CUELLO, HOMBRO Y BRAZO

### Consideraciones generales

Resulta útil distinguir tres categorías principales de enfermedades dolorosas: las que se originan en la *columna vertebral*, en el *plexo braquial* y en el *hombro*. Aunque la distribución del dolor de cada uno de estos orígenes puede superponerse, el paciente casi siempre es capaz de indicar el sitio de origen. El dolor que surge en la *porción cervical de la columna vertebral* se percibe en el cuello y en el dorso de la cabeza (aunque puede proyectarse hacia el hombro y la parte superior del brazo), lo causan o intensifican ciertos movimientos o posiciones del cuello y se acompaña de limitación de la movilidad del cuello e hipersensibilidad a la palpación sobre la columna cervical.

El *dolor que se origina en el plexo braquial* se experimenta en el hombro y alrededor del mismo, así como en la región supraclavicular o en la axila, lo inducen ciertas maniobras y posiciones del brazo y cuello (rotación extrema). El neurólogo puede detectar la causa de la plexopatía (aneurisma de la arteria subclavia, tumor o costilla cervical), como una anomalía palpable por arriba de la clavícula. La combinación de anomalías circulatorias y signos que se refieren al cordón medial del plexo braquial es característica del *síndrome del estrecho torácico*, que se describe más adelante.

El *dolor localizado en la región del hombro* que empeora con el movimiento y que se acompaña de hipersensibilidad y limitación del movimiento, en particular la rotación interna y externa y la abducción, orienta la atención hacia tendinitis, bursitis subacromial o desgarro del manguito de rotadores o el rodete cotiloideo de la articulación del hombro, en la cual intervienen tendones de los músculos que rodean la articulación de esa zona. El término *bursitis* a menudo se emplea en forma laxa para designar estos trastornos. El dolor del hombro, como el de la columna vertebral y el de los plexos nerviosos, puede referirse hacia el brazo y rara vez hasta la mano, pero los cambios sensitivomotores y reflejos (que siempre sugieren enfermedad de raíces nerviosas, plexos nerviosos o nervios) están ausentes. Este tipo de dolor de hombro es muy frecuente en los adultos de edad madura y en ancianos. Puede aparecer de manera espontánea o luego del empleo extraordinario o vigoroso del brazo correspondiente. La hipersensibilidad local sobre la tuberosidad mayor del húmero es característica. Los signos de la radiografía simple del hombro pueden ser normales o mostrar un depósito de calcio en el tendón del supraespinoso o la bolsa sinovial subacromial; por medio de MRI se pueden demostrar anomalías más sutiles como



desgarros de músculos y tendones del manguito rotador o un desgarro de la cápsula articular a nivel cotiloideo. En la mayoría de los pacientes el dolor desaparece poco a poco con la inmovilización y los analgésicos, seguidos por un programa de movilización creciente del hombro. Si no lo hace, la inyección de pequeñas cantidades de corticoesteroides en la bolsa o en el sitio del dolor principal indicado por movimiento pasivo del hombro en caso de lesiones del manguito rotador con frecuencia tiene eficacia transitoria y permite al paciente movilizar el hombro. El problema extremo del llamado “hombro congelado” o bursitis adherente se expone en párrafos siguientes.

La *osteoartritis* y la formación de espolones osteofíticos de la columna cervical pueden causar dolor que se irradia hacia el dorso de la cabeza, el hombro y el brazo de uno o ambos lados. La compresión coincidente de las raíces nerviosas se manifiesta en forma de parestesias, pérdida de la sensibilidad, debilidad y atrofia, y cambios en los reflejos tendinosos de los brazos y las manos. Si se forman rebordes óseos en el conducto raquídeo, como se describe con detalle en el [capítulo 42 \(espondilosis cervical\)](#), puede haber compresión de la médula espinal, que resultaría en debilidad espástica, ataxia y pérdida de los sentidos de vibración y posición en las piernas. Los cambios óseos son evidentes en las radiografías simples, pero se observan mejor mediante CT y MRI. Puede ser difícil distinguir entre la espondilosis cervical con compresión de raíces y médula espinal por un disco (véase más adelante) a causa de enfermedad neurológica primaria (siringomielia, esclerosis lateral amiotrófica o tumor) y la osteoartritis cervical no relacionada. En esta situación asume utilidad particular la MRI para revelar la compresión de la médula espinal, pero este estudio es propenso a la interpretación excesiva cuando el borde óseo apenas se pone en contacto con la médula, pero no la deforma (véase “[Espondilosis cervical con mielopatía](#)” en el [cap. 42](#)).

La *artritis reumatoide* de la columna puede circunscribirse a una articulación cigapofisaria cervical e incluir la articulación atlantoaxoidea. Las manifestaciones habituales son dolor, rigidez cervical y limitación de los movimientos del cuello, y dolor en el dorso de la cabeza. A diferencia de la espondilitis anquilosante, la artritis reumatoide rara vez se confina a la columna vertebral. El diagnóstico es hasta cierto punto fácil a causa de la afección mayor de otras articulaciones, pero la afección importante de la columna cervical puede pasar inadvertida. En las etapas avanzadas de la enfermedad una o varias vértebras se desplazan hacia adelante, u ocurre sinovitis de la articulación atlantoaxil con lesión del ligamento transversal del atlas, lo que resulta en desplazamiento hacia adelante de éste sobre el axis, es decir, subluxación atlantoaxil. En todo caso es posible que la compresión grave de la médula espinal, incluso peligrosa para la vida, ocurra de manera gradual. Las radiografías laterales en flexión efectuadas con cuidado son útiles para visualizar la luxación atlantoaxil o la subluxación de los segmentos más bajos. La cefalea occipital y el dolor de cuello relacionado con cambios degenerativos en las carillas articulares cervicales superiores se revisa con otros dolores craneales en la sección “cefalea por el tercer nervio occipital” (también denominada como dolor por el tercer nervio occipital) en el [capítulo 9](#).

#### Lesión traumática y por latigazo cervical

El daño de los ligamentos y músculos como consecuencia de la extensión y la flexión forzada del cuello origina diversos problemas difíciles. El cuadro varía desde una distensión pequeña de músculos y ligamentos, hasta el desgarro profundo de dichas estructuras, avulsión de músculos y tendones del cuerpo vertebral e incluso daño vertebral y de discos intervertebrales. Las lesiones recién mencionadas se observan con MRI y en caso de ser intensas causan compresión radicular o medular o en ocasiones la embolización cartilaginosa, que culmina en el infarto de la médula espinal (véase “[Embolia fibrocartilaginosa](#)” en el [cap. 42](#)). Si hay osteoartritis cervical preexistente puede surgir dolor intenso y en casos extremos, compresión medular.

Sin embargo, los grados más generalizados y menos intensos de lesión por “latigazo” sin daños descritos a las estructuras mencionadas a menudo son complicados por factores psicológicos y de compensación pecuniaria que culminan en discapacidad duradera al grado de que el síndrome se ha tornado un problema irritante sin una definición médica clara y ocupa una fracción desproporcionada de tiempo por parte de los médicos, juntas de compensación y tribunales (consúltese la revisión de [LaRocca](#) y en particular el texto de [Malleson](#), en que se incluye comentarios interesantes de los aspectos sociológicos y psicológicos del problema). No hay duda de que existen las auténticas lesiones traumáticas del cuello, inclusive en casos de traumatismo de poca importancia, pero los autores mencionados también aceptan, que la elevada frecuencia de supuestas lesiones de latigazo aparece gracias a deficiencias sociales y legales.

#### Hernia de disco cervical

Una causa frecuente de dolor de cuello, de hombro y de brazo es la hernia discal en la zona media e inferior de la región cervical; el cuadro es similar a la hernia discal en la región lumbar, pero ocasiona un grupo diferente de síntomas (Véase [cuadro 10-1](#)). Suele surgir sin una causa neta e inmediata, aunque puede hacerlo después de traumatismo que puede ser grande o pequeño (como la hiperextensión repentina del cuello, caídas, accidentes de buceo o manipulaciones potentes como lo analizaron [Kristoff y Odom](#)). Las raíces que se afectan más a menudo en la protrusión de disco cervical son



la séptima (70% de los casos) y la sexta (20%); la afección de las raíces quinta y octava constituye el restante 10% (Yoss et al.) El diagnóstico clínico se establece por la distribución ligeramente aislada del dolor o por parestesias que corresponden con una raíz nerviosa cervical, pérdida de los reflejos en el segmento correspondiente a la raíz y por el desencadenamiento exagerado de dolor radicular con maniobras diagnósticas como la maniobra de Spurling, en la cual el explorador ejerce presión hacia abajo sobre la porción superior de la cabeza, mientras el paciente gira la cabeza hacia el lado afectado y el cuello se coloca en ligera extensión. Esta última prueba no es muy sensible pero si es específica de radiculopatía que se ha confirmado por electromiografía o estudios de imagen. Es poco frecuente que la totalidad del síndrome doloroso, y las afecciones motoras, reflejas y sensitivas correspondan a una raíz y la región dolorosa es particularmente variable en la enfermedad radicular cervical en comparación con la enfermedad de las raíces lumbares.

Cuando el disco en protrusión se encuentra entre la sexta y la séptima vértebras cervicales hay afección de la *séptima raíz cervical*, como se delinea en el [cuadro 10-1](#). El dolor ocurre en la región del omóplato, la espina del omóplato, la parte posterolateral superior del brazo; puede proyectarse hacia el codo y la parte dorsal del antebrazo, así como los dedos índice y medio o todos los dedos. En ocasiones se siente molestia en las regiones pectorales o axilares. La hipersensibilidad es muy pronunciada sobre la superficie medial del omóplato frente a las apófisis espinosas torácicas tercera y cuarta, y en el área supraclavicular y la región del tríceps. La parestesia y la pérdida de sensibilidad se advierten con mayor intensidad en el índice y el dedo medio. La debilidad afecta los extensores del antebrazo y en ocasiones los de la muñeca; a veces también la empuñadura de la mano es débil, puede haber debilidad del tríceps y el reflejo tricipital está disminuido o ausente y los reflejos bicipital y del supinador se encuentran preservados.

En el caso de la protrusión discal en sentido lateral, entre la quinta y la sexta vértebras cervicales, se conoce al conjunto de síntomas y signos como de la *sexta raíz cervical*. El síndrome en su totalidad se caracteriza por dolor en el borde del trapecio y el extremo del hombro que irradia a la porción anterosuperior del brazo, la cara radial del antebrazo, a menudo el pulgar y a veces el dedo índice. Puede haber en las mismas regiones parestesias y deficiencias sensitivas; dolor a la palpación en la zona por arriba de la espina del omóplato y en las regiones supraclavicular y del bíceps; debilidad en la flexión del antebrazo (bíceps) y en la contracción del deltoides, en caso de abducción sostenida del brazo y disminución o ausencia de los reflejos bicipital y del supinador (el reflejo tricipital no se pierde o en ocasiones tienen aspecto ligeramente exagerado debido a la flacidez de los bíceps).

El síndrome de la *quinta raíz cervical*, producido por hernia de disco entre los cuerpos de la cuarta y la quinta vértebras, se caracteriza por dolor en el hombro y trapecio, y por debilidad del supraespinoso y el infraespinoso, que se manifiesta por la imposibilidad de llevar en abducción el brazo y rotarlo en sentido externo con el hombro en aducción (debilidad de los músculos supraespinoso e infraespinoso). Se observa también un grado leve de debilidad en el bíceps y una disminución correspondiente en su reflejo, aunque son signos inconstantes. Por lo común sobre el músculo deltoides hay una pequeña zona de hipestesia.

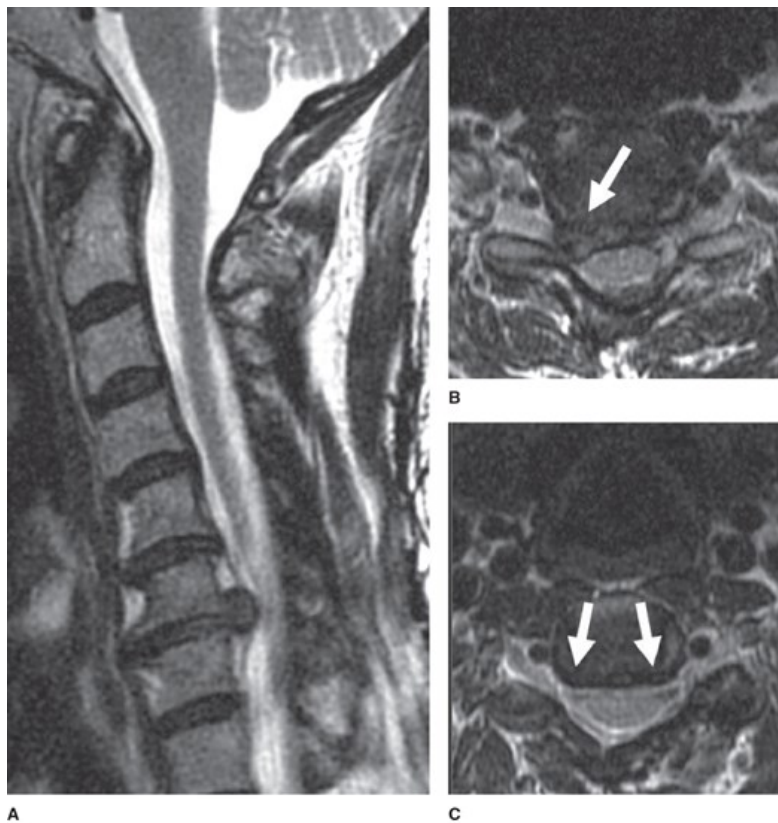
La compresión de la *octava raíz cervical*, entre C7-T1, puede semejar una parálisis cubital. El dolor ocurre a lo largo del lado medial del antebrazo, y la pérdida de la sensibilidad se distribuye en los territorios de los nervios braquial cutáneo interno en el antebrazo y el nervio cubital en la mano. La debilidad suele abarcar los músculos intrínsecos que reciben fibras del nervio cubital (consúltese Nervio cubital; [cap. 43](#)). Los reflejos pueden estar indemnes, aunque hay disminución leve del reflejo tricipital.

Los síndromes discales cervicales anteriores por lo común son incompletos en cuanto a que aparecen sólo uno o varios de los datos típicos. Un dato en particular interesante es la aparición, en el disco con rotura lateral, de debilidad aislada, sin dolor en particular con discos a nivel de la quinta y la sexta vértebras cervicales. Friis et al. en el texto elaborado por Finnesen han descrito la distribución del dolor en 250 casos de hernia discal o compresión espondilótica de raíces nerviosas en la región cervical. Prácticamente todos los pacientes, fuese cual fuese las raíces particulares afectadas, *mostraron una limitación en la amplitud de movimiento del cuello y agravación del dolor con dicha actividad (en particular la hiperextensión)*. La tos, los estornudos y la presión de la cabeza hacia abajo de la posición de hiperextensión por lo común exacerbaron el dolor, y la tracción manual del cuello tendió a disminuirlo.

A diferencia de los discos lumbares herniados, los cervicales, si son grandes y de situación central, pueden ocasionar compresión de la médula espinal ([fig. 10-6](#)). El disco situado en el centro puede ser indoloro y es posible que el síndrome medular simule esclerosis múltiple o enfermedad neurológica degenerativa. Son comunes el entumecimiento bilateral de manos, las parestesias y alteraciones similares de la sensación. Un error frecuente consiste en no pensar en la protrusión del disco cervical en pacientes con síntomas oscuros en las piernas, incluso rigidez y caída. El sujeto percibe un cambio sensitivo vago en el tórax, cuyo borde rostral está a algunos dermatomas por debajo del nivel de la compresión. El diagnóstico y el sitio de protrusión del disco deben confirmarse mediante mielografía con CT o MRI. Los estudios de la conducción nerviosa, las respuestas F y la electromiografía tienen utilidad extrema para confirmar la altura de la compresión radicular y distinguir el dolor de origen radicular del que se origina en el plexo braquial o en nervios del brazo individuales (véase Neuritis braquial; [cap. 43](#)).

Figura 10-6.

Hernia de disco cervical tal como se observa en MRI con ponderación de T2. **A.** Vista parasagital de una gran extrusión discal en sentido posterior a nivel C6-C7. Se observan en C4-C5 y C5-C6 prominencias discales menores de base amplia en sentido posterior. **B.** Proyección axil de la gran extrusión discal posterolateral derecha, que se señaló en (A) a nivel de C6-C7 (flecha) que originó estenosis intensa del agujero de conjunción derecho y compresión de la raíz de C7 en su punto de salida. **C.** Como punto de comparación, la vista axil de una prominencia discal amplia en sentido posterior en C4-C5 (flechas) estrechó sólo en forma mínima el conducto raquídeo y no comprimió la médula espinal.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Tratamiento de la hernia de discos cervicales

Si el problema lo constituye el dolor solo, se inician medidas conservadoras antes de recurrir a la extirpación quirúrgica del disco. Si se advierten signos de mielopatía de evolución rápida o subaguda (p. ej., debilidad de una pierna y un brazo, hiperreflexia de las piernas, ataxia locomotora, disfunción de esfínteres) o dolor resistente al tratamiento y persistente por radiculopatía, por lo común se emprende cirugía.

En el caso de disco cervical con dolor radicular a veces se obtiene beneficio con un collar de espuma de caucho muy ajustado, pero muchos neurólogos no concuerdan en este punto. El collar debe estar lo suficientemente ajustado al grado de que permita sólo flexión y extensión mínimas del cuello, pero debe ser lo suficientemente cómodo para alentar su uso constante. Se recomienda al enfermo que use la mayor parte del día el collar, en particular cuando conduzca un automóvil, salvo que ello se torne totalmente impráctico. De utilidad menos cierta es la tracción con un cabestrillo alrededor del occipucio y el mentón, que puede ser moderadamente beneficiosa en síndromes de discos cervicales. Se necesita durante muchos días el uso de analgésicos.

En casi todos los casos el dolor radicular cede en cuestión de semanas o lapsos menores. Los casos graves o intratables obligan a veces a intervenciones quirúrgicas, en particular si se advierte debilidad intensa de los músculos que corresponden a la raíz afectada. No se acepta como indicación quirúrgica la debilidad leve sola, y en los escasos pacientes en que se produjo la debilidad sola sin dolor, se realizan las mismas medidas conservadoras mencionadas en párrafos anteriores. Muy a menudo el cirujano aborda el problema a través de una vía anterior (transdiscal) que deja

intactos los elementos posteriores y permite que se conserve la estabilidad de la columna, pero si hay preocupación por futura inestabilidad, se añade función de diversos tipos.

## Espondilosis cervical

Éste es un trastorno degenerativo crónico de la zona media e inferior de la columna cervical que origina estenosis del conducto raquídeo y de agujeros intervertebrales y comprime y lesiona la médula espinal y las raíces nerviosas (Véase [cap. 42](#)). El problema de protrusión discal central que se revisa en párrafos anteriores suele contribuir como el de la estenosis del conducto raquídeo. Los principales efectos de la espondilosis cervical se manifiestan en la médula, razón por la cual este cuadro se expone en mayor detalle en el [cap. 42](#), pero la espondilosis cervical también es una causa frecuente de dolor de cuello y del brazo como se describe en apartados anteriores. En caso de que aparezcan sólo signos de poca monta de afectación medular y radicular, es posible detener la evolución y ayudar a mejorar con un collar que limite el movimiento de la cabeza y el cuello. La laminectomía por descompresión y la ablación anterior de osteofitos espondilóticos aislados y fusión se reservan para pacientes con síntomas neurológicos que evolucionan o dolor resistente al tratamiento ([cap. 42](#)). Al igual que ocurre con la estenosis lumbar, la cirugía no asegura siempre buenos resultados, pero casi siempre evita la evolución de los síntomas.

## Síndromes del estrecho torácico

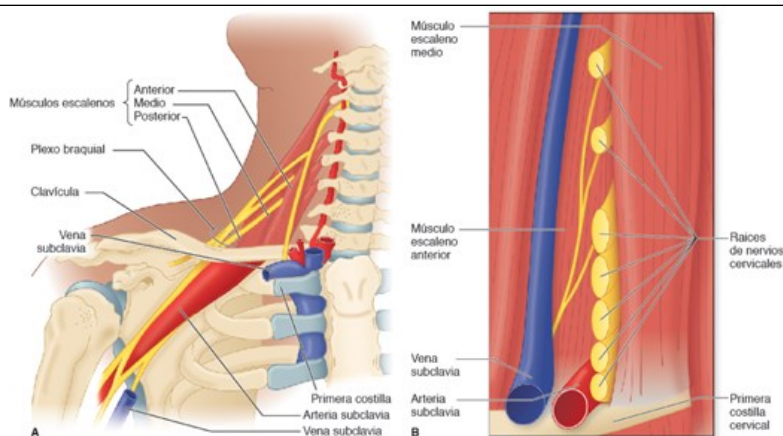
Diversas anomalías anatómicas se verifican en la región cervical lateral; bajo ciertas circunstancias pueden comprimir el plexo braquial, la arteria subclavia y la vena subclavia, y causar debilidad muscular y desgaste, dolor y anomalías vasculares en la mano y el brazo. Sin duda, el diagnóstico se plantea con una frecuencia mayor de la justificable y el término se aplica de modo ambiguo a diversos cuadros, algunos de los cuales casi son inexistentes comparables con el síndrome piriforme en el glúteo.

Las más frecuentes de estas anomalías que causan compresión neural y están comprendidas por el término *síndrome de estrecho torácico* son una costilla cervical incompleta, con una banda aponeurótica afilada que pasa desde su punta hasta la primera costilla; una banda fibrosa tensa que pasa desde una apófisis transversa alargada y curvada hacia abajo de C7 hasta la primera costilla; menos a menudo una costilla cervical completa, que se articula con la primera costilla, y anomalías de la posición y la inserción de los músculos escalenos anterior y medial. Por tanto, los sitios de compresión neurovascular potencial se extienden a lo largo desde los agujeros intervertebrales y la parte superior del mediastino hasta la axila. Según la anomalía postulada y el mecanismo de producción de los síntomas, a este síndrome se aplican los términos de *costilla cervical*, del *escaleno anterior*, *costoclavicular* y de *compresión neurovascular*. Además, se ha identificado un *síndrome de hombro caído* que supuestamente distiende el plexo braquial y causa síntomas similares; la mayor parte de los enfermos son mujeres jóvenes con una complexión corporal asténica.

Las variaciones en la anatomía regional podrían explicar en teoría estos diversos mecanismos propuestos, pero hasta ahora no hay un consenso acerca de los síndromes del escaleno anterior y costoclavicular. Desde luego, la costilla cervical anómala, que se origina en la séptima vértebra cervical y se extiende lateralmente entre los músculos escalenos anterior y medio, y luego por debajo del plexo braquial y la arteria subclavia para insertarse en la primera costilla, trastorna las relaciones anatómicas de estas estructuras y puede incluso comprimirlas ([fig. 10-7](#)). Aunque, como se calcula que 1% de la población tiene costillas cervicales, por lo general en ambos lados, y sólo cerca de 10% de estas personas experimenta síntomas neurológicos o vasculares (casi siempre de un lado), otros factores deben entrar en operación en la mayor parte de los casos.

Figura 10-7.

Trayecto del plexo braquial y la arteria subclavia entre los músculos escaleno anterior y el escaleno medio. Se muestra la dilatación de la arteria subclavia en sentido distal al músculo escaleno anterior. Inmediatamente distal a los músculos escaleno anterior y medio está otra área potencial de constricción, entre la clavícula y la primera costilla. Con la extensión del cuello y la rotación del mentón hacia el lado afectado (maniobra de Adson) la tensión sobre el músculo escaleno anterior se incrementa y la arteria subclavia se comprime, lo que causa un soplo supraclavicular y obliteración del pulso radial.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los músculos escalenos anterior y medio, que flexionan y rotan el cuello, se insertan en la primera costilla; la arteria y la vena subclavias y el plexo braquial deben pasar entre ellos. Por eso las anomalías de la inserción y la hipertrofia de estos músculos alguna vez se consideraron causas del síndrome. A pesar de ello, el corte de estos músculos (escalenectomía) modificó en tan pocas ocasiones los síntomas que ya no se otorga crédito a este mecanismo. La costilla cervical rudimentaria no osificada del todo (en contadas ocasiones con una costilla cervical completa) y anomalías relacionadas en el estrecho torácico superior causa tres síndromes neurovasculares: la compresión venosa o arterial subclavia y la plexopatía braquial. En las tres formas del síndrome, la molestia más notable es el dolor de hombro y de brazo. La molestia característica es sorda, se percibe en la cara posterior del hemitórax, la región pectoral y la extremidad superior. Los síndromes a veces coexisten, pero más a menudo aparecen de manera independiente.

La *compresión o trombosis espontánea de la vena subclavia* ocurre con poca frecuencia y produce color negruzco, distensión venosa y edema del brazo. La vena puede mostrar trombosis después de ejercicio duradero (síndrome de Paget-Schrötter), o en casos de diátesis coagulativa en cancerosos.

La *compresión de la arteria subclavia*, que resulta en isquemia de la extremidad, puede complicarse con gangrena digital y embolización retrógrada, también un trastorno raro. El fenómeno de Raynaud unilateral, las uñas quebradizas y la ulceración de las puntas de los dedos son datos diagnósticos de importancia. El soplo supraclavicular es sugestivo pero no diagnóstico por sí mismo de compresión de la arteria subclavia.

Las pruebas convencionales de compresión vascular (obliteración del pulso cuando el paciente, sentado y con el brazo colgando, efectúa una inhalación completa y contiene el aliento, inclina la cabeza hacia atrás y la gira hacia el lado afectado [prueba de Adson] o cuando realiza abducción y rotación externa del brazo y se pone las manos en los hombros [maniobra de Wright]), no son del todo confiables. En ocasiones estas maniobras no obstruyen el pulso radial en los casos de compresión comprobada; en cambio, pueden ser positivas en personas normales. Sin embargo, una prueba positiva sólo en el lado sintomático (con duplicación de los síntomas), sugiere el diagnóstico de compresión arterial y por deducción, alguna forma de síndrome del estrecho torácico superior. La adición de un registro pletismográfico del pulso radial y ecografía de los vasos incrementa por mucho la certeza de estas pruebas posicionales.

El *síndrome del estrecho torácico superior puede caracterizarse por algún problema predominantemente neurológico* que se caracteriza por desgaste ligero y debilidad de los músculos de la eminencia hipotenar, interóseos, aductor del pulgar y flexores profundos del cuarto y el quinto dedos (es decir, los músculos que inervan el tronco más bajo del plexo braquial y el nervio cubital). La debilidad de los músculos flexores del antebrazo puede estar presente en los casos avanzados. Los reflejos tendinosos por lo general están preservados. Además, la mayoría de los pacientes con esta forma del síndrome se queja de malestar intermitente del brazo, en particular en el lado cubital, y cerca de la mitad de ellos refiere también adormecimiento y hormigueo a lo largo del borde cubital del antebrazo y de la mano. La pérdida de la sensibilidad superficial en estas regiones es un dato variable. A veces se reproducen los síntomas sensitivos por medio de la presión en sentido retrógrado en el músculo escaleno exactamente por arriba de la clavícula o con mayor frecuencia por tracción descendente y dorsal del brazo. Las manifestaciones vasculares a menudo están ausentes o son mínimas en los pacientes con la forma neurológica del síndrome.

En sujetos con signos neurológicos, los estudios de conducción nerviosa indican disminución de la amplitud de los potenciales sensitivos del cubital. Puede haber disminución de la amplitud de los potenciales evocados motores del nervio mediano, enlentecimiento leve pero uniforme de la velocidad

de conducción motora del nervio mediano y prolongación de la latencia de la onda F. El examen de los músculos de la mano afectada con agujas concéntricas revela unidades motoras de gran amplitud, lo que sugiere reinervación colateral. Los potenciales provocados somatosensitivos pueden ser una medida útil coadyuvante a los estudios convencionales de conducción nerviosa y EMG ([Yiannikas y Walsh](#)). La angiografía por MRI de la arteria humeral suele reservarse para sujetos en los que se sospecha oclusión arterial o aneurisma, o que tienen una costilla cervical comprobada. La función que desempeña la venografía en la investigación diagnóstica no está clara porque cierto número de individuos por lo demás normales puede ocluir la vena subclavia al efectuar abducción completa del brazo.

En la experiencia de los autores los casos claros de síndrome del estrecho torácico son excepcionales. También resulta ser la experiencia de [Wilbourn](#) y se recomienda al lector consultar la revisión de este autor referente al tema. Es necesario ser escéptico respecto al diagnóstico, a menos que se satisfagan los criterios clínicos rígidos y de la EMG que se mencionaron antes. Errores comunes son confundir el síndrome del estrecho torácico con síndrome del túnel del carpo, neuropatía cubital o atrapamiento de este nervio en el codo, o radiculopatía cervical causada por artritis o discopatía. Es posible que la neuritis braquial tenga una presentación similar. Podrían requerirse estudios de imagen, de conducción nerviosa y EMG para descartar estos últimos trastornos.

## Tratamiento del síndrome del estrecho torácico superior

Se sugiere una actitud conservadora en el manejo de este síndrome. Si los síntomas principales son dolor y parestesias, [Leffert](#) recomienda el uso de calor local, analgésicos, relajantes musculares y un programa de ejercicios especiales para fortalecer los músculos del hombro. A continuación se practica una serie completa de movimientos del cuello. Con dicho régimen algunos pacientes presentan alivio de los síntomas después de dos a tres semanas. Es invaluable la orientación de un fisioterapeuta.

El procedimiento quirúrgico está indicado sólo si el dolor es intenso y persistente, y se relaciona con claridad con las características vasculares o neurógenas del síndrome. El abordaje habitual es a través del espacio supraclavicular, con corte de las bandas fibrosas y ablación de la costilla rudimentaria. Algunos cirujanos torácicos prefieren la ablación de un segmento de la primera costilla a través de la axila en los casos de formas venosas o arteriales menores del síndrome. El dolor a menudo se alivia, pero los defectos sensitivomotores mejoran poco. Sólo en casos excepcionales se recomienda seccionar el músculo escaleno, porque, como se comentó, se duda que participe como causa del síndrome de estrecho torácico superior.

## Otras alteraciones dolorosas que se originan en el cuello, el plexo braquial y el hombro

El plexo braquial es una fuente importante de dolor de hombro y brazo. Los principales trastornos son neuritis braquial, infiltración metastásica y daño por radiación al plexo. Estos trastornos se revisan en detalle en el [capítulo 44](#).

Las metástasis hacia la porción cervical de la columna vertebral son menos frecuentes que las que ocurren hacia otras partes de ésta. A menudo son dolorosas y pueden causar compresión radicular. La extensión del tumor hacia atrás desde los cuerpos vertebrales o las fracturas por compresión pueden conducir al desarrollo rápido de tetraplejía.

El tumor de Pancoast, por lo común carcinoma epidermoide del surco superior del pulmón, puede afectar los nervios raquídeos cervicales inferiores y dorsales superiores (T1 y T2) en su punto de salida de la columna. En dichos casos, se combinan con el dolor detrás de la mitad superior del omóplato y en el brazo, un síndrome de Horner, insensibilidad de la cara interna del brazo y la mano y debilidad de todos los músculos de la mano y del tríceps. Las anomalías neurológicas pueden aparecer mucho antes de que la neoplasia se detecte en las radiografías.

En sujetos que por lo demás están sanos surgen lesiones del hombro pero estas alteraciones también ocurren como complicación de la hemiplejía. (como la lesión común del manguito de rotadores o desgarró); bursitis subacromial o subdeltoidea, periartrosis o capsulitis (hombro congelado), tendinitis y artritis. El dolor tiende a ser grave y se extiende hacia el cuello y el brazo hasta la mano. El individuo puede sentir hormigueo o prurito en el dorso de la mano sin otros signos de afección nerviosa. La inmovilidad del brazo después de infarto del miocardio a veces se acompaña de dolor en el hombro y el brazo, y de cambios vasomotores y artropatía secundaria de las articulaciones de la mano (síndrome de hombro-mano); después de cierto tiempo sobrevienen osteoporosis y atrofia de las estructuras cutáneas y subcutáneas afectadas (atrofia de Sudeck o síndrome de Sudeck-Leriche). Cambios semejantes ocurren en el pie o la pierna, o en todas las articulaciones del lado de la hemiplejía, o en relación con las lesiones dolorosas descritas en la primera parte de este capítulo. Sin embargo, el neurólogo debe saber que es posible prevenirlos mediante ejercicios apropiados y aliviarlos con enfriamiento.



Después de inmovilización duradera y desuso del brazo (p. ej., síndrome de hombro congelado) o de la pierna, de cualquier origen, aparecen cambios vasomotores, pseudomotores y tróficos de la piel, con atrofia de partes blandas y descalcificación de huesos.

Las epicondilitis medial y lateral (codo de tenista) se diagnostican con facilidad al demostrar hipersensibilidad sobre las partes afectadas y agravamiento del dolor cuando se efectúan ciertos movimientos con la muñeca. Los autores observaron atrapamiento del nervio cubital en algunos casos de epicondilitis medial.

El dolor del síndrome del túnel carpiano suele extenderse al antebrazo y en ocasiones a la región del bíceps anterior, y ser considerado erróneamente como enfermedad del hombro o del cuello. En forma similar, la afectación de los nervios cubital, radial o mediano puede ser considerada erróneamente como trastornos del plexo braquial o de sus raíces. Por medio de EMG y estudios de conducción nerviosa se esclarece el dilema (este trastorno frecuente se expone en detalle en el [capítulo 44](#)).

### Polimialgia reumática

Este síndrome se observa en personas en edad madura y en ancianos, y se caracteriza por dolor espontáneo intenso, sordo y rigidez de los músculos proximales de las extremidades y niveles elevados de la tasa de eritrosedimentación (Véase también [cap. 9](#)). Los hombros son los que más se afectan, pero en la mitad de los casos los pacientes también experimentan dolor de cadera o de cuello. Entre las manifestaciones menos constantes se reconocen síntomas generales como pérdida ponderal, fiebre y anemia e hinchazón articular. Algunos pacientes muestran edema blando de las manos o los pies, como lo señala la revisión de [Salvarini et al](#); otros padecen artritis de las rodillas o el carpo o síndrome de túnel carpiano. Con la artroscopia y la MRI se advierte que el dolor puede originarse de la sinovitis, con mayor precisión, de la bursitis y de la inflamación de estructuras periarticulares. Se desconoce la causa fundamental.

La actividad de la enfermedad guarda relación con el incremento en la tasa de eritrosedimentación, casi siempre con cifras >40 mm/h y de manera típica >70 mm/h (correspondiente a la elevación de la [proteína C reactiva](#)); a diferencia de lo que se observa en la polimiositis, con la cual el personal inexperto puede mostrar confusión, las concentraciones de creatinina cinasa son normales. En muchos pacientes, la polimialgia reumática se vincula con la cefalea de la arteritis gigante (temporal o craneal). La concordancia precisa de esos dos padecimientos conexos no se conoce, si bien no hay una frecuencia elevada de sobreposición. La arteritis puede atacar uno o ambos discos del nervio óptico y el principal peligro es la ceguera, como se detalla en el [capítulo 13](#).

### Tratamiento

La polimialgia es un trastorno que cede por sí solo, dura seis meses a dos años y mejora de forma notable con corticoesteroides, aunque a veces se continua su uso en dosis bajas durante meses o un año, o aún más. Los autores inician el tratamiento con 20 mg de [prednisona](#) si no hay manifestaciones de arteritis temporal (situación en que se necesitan dosis más altas). El hecho de que la persona no mejore en unos días puede plantear duda respecto al diagnóstico. La magnitud del dolor de cadera y hombro constituye el signo que mejor orienta respecto a la duración de la corticoterapia y la rapidez con la que se dejarán de utilizar los corticoesteroides, por lo común en incrementos muy bajos cada dos semanas. Como elemento de orientación complementaria cabe recurrir a la tasa de las concentraciones de [proteína C reactiva](#), pero ninguno de los dos métodos es adecuado para modificar el plan posológico.

### Síndrome de dolor regional complejo (Distrofia simpática refleja y causalgia)

Esta respuesta dolorosa, que surge en reacción a la lesión del hombro, el brazo o la pierna, por lo común es consecuencia de una lesión incompleta de nervios véase [cap. 7](#). Consiste en dolor prolongado, que suele describirse como “quemante”, junto con cianosis o palidez, tumefacción, frialdad, dolor a los movimientos pasivos, osteoporosis y una marcada sensibilidad de la parte afectada a la estimulación táctil. La alteración se describe con diversos términos, como *atrofia de Sudeck*, *osteoporosis postraumática* (en cuyo caso las imágenes del hueso pueden mostrar incremento de la captación local del isótopo radiactivo) y el relacionado *síndrome de hombro-mano*. El término actual es *síndrome de dolor regional complejo*. Si el síndrome surge solo, se le conoce como *causalgia*. Al parecer, con la simpatectomía farmacológica u operatoria ceden los síntomas en algunos pacientes. En otros con hipersensibilidad de ambos receptores de fibras C y fibras simpáticas posganglionares, tal estrategia no es útil. El tema se expone en mayor detalle en el [capítulo 8](#).

### Formación de un neuroma después de lesión de un nervio



El dolor y las disestesias persistentes y a menudo incapacitantes pueden presentarse tras cualquier tipo de lesión que conduce a la interrupción parcial o completa de un nervio con la subsecuente *formación de un neuroma o cicatriz intraneural* (fractura, contusión de las extremidades, compresión prolongada sobre el brazo de apoyo en el estupor del ebrio, lesión de los nervios sensitivos en el curso de una intervención quirúrgica o biopsia de un nervio, o regeneración incompleta después de la sutura del nervio). Se establece que en estos casos los nervios regenerados contienen un predominio de fibras C amielínicas y un número reducido de fibras A- $\delta$ ; es probable que este desequilibrio se relacione con la génesis de las disestesias dolorosas. Tales pacientes se tratan mejor mediante la ablación completa de los neuromas con una sutura de extremo a extremo del nervio sano, pero no todos los casos se prestan a este procedimiento.

Otro tipo especial de neuroma es el que se forma en el extremo de un nervio seccionado durante una amputación (neuroma del muñón). El dolor de este origen puede suprimirse mediante procedimientos hasta cierto punto simples, como la inyección de [lidocaína](#), resección del neuroma distal, neurotomía proximal o resección de los ganglios simpáticos regionales. Un cuadro mucho más común en la práctica clínica es el frecuente y doloroso neuroma de Morton que aparece en el nervio plantar entre el tercero y cuarto metatarsianos. El dolor al comprimir el antepié es el signo de Mulder característico.

### Eritromelalgia

Este trastorno raro de la microvasculatura produce dolor ardoroso y cambios de color rojo vivo en la piel, por lo común de los dedos del pie y el antepié y a veces en las manos, desencadenado por cambios en la temperatura ambiente. Desde su descripción original por Weir Mitchell en 1878 se han publicado muchos artículos sobre él y en fecha reciente, la forma familiar primaria se atribuyó a una mutación en un componente del conducto de sodio. Cada paciente tiene un umbral de temperatura por arriba del cual los síntomas aparecen y los pies se ponen de color rojo brillante, calientes y dolorosos. El paciente rara vez usa calcetines o zapatos ordinarios porque tienden a desencadenar los síntomas. Los pacientes logran alivio del dolor al caminar sobre una superficie fría o al mojarse los pies en agua fría, y con el reposo y la elevación de las piernas. Los pulsos periféricos están intactos y no se observan cambios motores, sensitivos o reflejos. Se recomienda la revisión hecha por [Michiels y Layzer](#).

Casi todos los casos son idiopáticos, algunos de tipo familiar y la herencia comprende un rasgo dominante. En contadas ocasiones aparecen formas secundarias de la enfermedad, y de ellas la más importante es la vinculada con trombocitopenia esencial (incluso 25% de los enfermos puede tener eritromelalgia como síntoma original), pero también con otras enfermedades mieloproliferativas como la policitemia verdadera y conjuntivopatías, incluida la púrpura trombocitopénica trombótica (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*), durante el uso de bloqueadores de los conductos del calcio y algunos agonistas dopaminérgicos como el pergólido y la [bromocriptina](#) y con vasculopatías oclusivas. Algunos casos son resultado de una polineuropatía dolorosa que afecta de manera predominante las finas fibras sensitivas; muy a menudo en estas últimas situaciones, son constantes el rubor y el calor y son resultado de daño de las fibras nerviosas simpáticas; véase el [capítulo 43](#). Dichas formas sintomáticas han hecho que algunos expertos cuestionen si la eritromelalgia es un tipo de neuropatía o es una vasculopatía ([Davis et al.](#)).

La forma familiar de la eritromelalgia se ha atribuido a una mutación en el conducto de sodio regulado por voltaje (NaV 1.7) que se expresa selectivamente en neuronas nociceptivas de ganglios de raíces dorsales. El descubrimiento de esta conductopatía, además de su utilidad inherente para explicar las manifestaciones de la enfermedad, ha despertado el interés por nuevas formas de tratar el dolor, por manipulación de los conductos de sodio.

### Tratamiento

Con arreglo a los datos de [Abbot y de Mitts et al.](#), el ácido acetilsalicílico es útil para tratar los paroxismos de la eritromelalgia secundaria y también de algunos casos primarios; otros autores han recomendado la metisergida, que ya no se usa porque causa fibrosis retroperitoneal y de válvulas cardíacas. Incluso con dosis pequeñas de ácido acetilsalicílico se obtiene alivio en término de 1 h y dura varios días, signo que permite corroborar el diagnóstico. [Sano et al.](#) señalan que la [ciclosporina](#) produjo gran beneficio en una persona con eritromelalgia familiar que no había mejorado con otros fármacos.

[Ochoa](#) ha descrito otro cuadro semejante, limitado en su topografía a la región de una lesión adquirida de nervios o piel, y ha usado el término *síndrome ABC* (nociceptores C estimulados que envían estímulos retrógrados [*angry, backfiring C-nociceptors*]). La estimulación mecánica o térmica indujo crisis de dolor y vasodilatación cutánea, y el cuadro fue antagonizado con el enfriamiento. Puede haber hiperalgesia persistente en el área afectada. [Lance](#) sugiere que un mecanismo similar interviene en el “síndrome de oído enrojecido” como resultado de la irritación de la tercera raíz cervical.

## Síndrome miofascial doloroso y fibromialgia

El paciente con dolores de origen claramente musculoesquelético, pero no atribuibles a ninguna de las enfermedades mencionadas de la columna vertebral, las articulaciones o los nervios plantean un problema de confusión en el diagnóstico diferencial del dolor que se origina en el cuello y las extremidades. El dolor se localiza en ciertos puntos de los músculos esqueléticos, en particular los grandes músculos del cuello y la cintura escapular, los brazos y los muslos. Los autores no han podido corroborar la presencia de nódulos o cordones dolorosos poco precisos (puntos de disparo) que han sido señalados como elemento esencial de la enfermedad. La resección de estos nódulos no revela signos de inflamación o algún otro proceso patológico.

Términos actuales de moda como *síndrome miofascial doloroso*, *fibromialgia* y *fibrositis* se han vinculado con este síndrome. Muchos de los pacientes son mujeres en edad madura, que tienen una fatiga crónica igualmente vaga e irritante (encefalopatía miálgica). Se obtiene algún alivio con inyecciones de anestésicos locales, aplicación de refrigerantes locales, distensión de músculos subyacentes, masaje y otras medidas, pero son impredecibles los resultados en cualquier persona particular, y no se ha definido la situación en este problema.

## REFERENCES

Abbott KH, Mitts MG: Reflex neurovascular syndromes. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds: *Handbook of Clinical Neurology*, vol 8. Amsterdam, North-Holland, 1970, pp 321–356.

Barzouhi A, Vieggeert-Lankamp CL, Njeholt GJ et al.: Magnetic resonance imaging on follow-up assessment of sciatica. *N Engl J Med* 368:999, 2013. [PubMed: 23484826]

Buchbinder R, Osborne RH, Ebling PR et al.: A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med* 361:557, 2009. [PubMed: 19657121]

Carette S, Leclaire R, Marcoux S et al.: Epidural corticosteroid injections for sciatica due to herniated nucleus pulposus. *N Engl J Med* 336:1634, 1997. [PubMed: 9171065]

Carette S, Marcoux S, Truchon R, et al: A controlled trial of corticosteroid injections into facet joints for chronic low back pain. *N Engl J Med* 325:1002, 1991. [PubMed: 1832209]

Cherkin DC, Devo RA, Battié M: A comparison of physical therapy, chiropractic manipulation, and provision of an educational booklet for the treatment of patients with low back pain. *N Engl J Med* 339:1021, 1998. [PubMed: 9761803]

Coppes MH, Marani E, Thomeer RTWM: Innervation of annulus fibrosus in low back pain. *Lancet* 1:189, 1990.

Cuckler JM, Bernini PA, Wiesel SW et al.: The use of epidural steroids in the treatment of lumbar radicular pain. *J Bone Joint Surg Am* 67:63, 1985. [PubMed: 3155742]

Davis MD, Sandroni P, Rooke TW, Law PA: Erythromelalgia: vasculopathy, neuropathy, or both. *Arch Dermatol* 139:1337, 2003. [PubMed: 14568838]

Ensrud KE, Schousboe JT: Clinical practice; Vertebral fractures. *New Engl J Med* 364:1643, 2011.

Epstein NE, Epstein JA, Carras R, Hyman RA: Far lateral lumbar disc herniations and associated structural abnormalities: an evaluation in 60 patients of the comparative value of CT, MRI and myelo-CT in diagnosis and management. *Spine* 15:534, 1990. [PubMed: 2402692]

Evans BA, Stevens JC, Dyck PJ: Lumbosacral plexus neuropathy. *Neurology* 31:1327, 1981. [PubMed: 6287351]

Finneson BE: *Low Back Pain*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott, 1981.

Friedly JL, Comstock BA, Turner JA et al.: A randomized trial of epidural glucocorticoids injections for spinal stenosis. *N Engl J Med* 371:11, 2014.

Downloaded 2020-10-12 2:10 P Your IP is 190.106.205.238

[PubMed: 24988555]

Friis ML, Bulliksen GC, Rasmussen P: Distribution of pain with nerve root compression. *Acta Neurochir (Wien)* 39:241, 1977. [PubMed: 602854]

Ghogawala Z, Dziura J, Butler W et al.: Decompression and fusion versus laminectomy for lumbar spondylolisthesis. *N Engl J Med* 2016

Hadler NM, Curtis P, Gillings DB: A benefit of spinal manipulation as adjunctive therapy for acute low-back pain: a stratified controlled trial. *Spine* 12:703, 1987.

Hagen KD, Hilde G, Jamtvedt G, Winnem MF: The Cochrane review of bed rest for acute low back pain. *Spine* 25:2932, 2000. [PubMed: 11074682]

Hassler O: The human intervertebral disc: a micro-angiographical study on its vascular supply at various ages. *Acta Orthop Scand* 40:765, 1970.

Hudgkins WR: The crossed straight leg raising sign (of Fajersztajn). *N Engl J Med* 297:1127, 1977.

Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N et al.: Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med* 331:69, 1994. [PubMed: 8208267]

Kallmes DE, Comstock BA, Heagarty PJ et al.: A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *New Engl J Med* 361:69, 2009.

Kellgren JH: On the distribution of pain arising from deep somatic structures with charts of segmental pain areas. *Clin Sci* 4:35, 1939.

Kelsey JL, White AA: Epidemiology and impact of low back pain. *Spine* 5:133, 1980. [PubMed: 6446158]

Kopell HP, Thompson WA: *Peripheral Entrapment Neuropathies*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1963.

Kristoff FV, Odom GL: Ruptured intervertebral disc in the cervical region. *Arch Surg* 54:287, 1947. [PubMed: 20295734]

Lance JW: The red ear syndrome. *Neurology* 47:617, 1996. [PubMed: 8797453]

LaRocca H: Acceleration injuries of the neck. *Clin Neurosurg* 25:209, 1978. [PubMed: 101328]

Layzer RB: Hot feet: erythromelalgia and related disorders. *J Child Neurol* 16:199, 2001. [PubMed: 11305688]

Leffert RD: Thoracic outlet syndrome. In: Omer G, Springer M, eds: *Management of Peripheral Nerve Injuries*. Philadelphia, Saunders, 1980.

Leyshon A, Kirwan EO, Parry CB: Electrical studies in the diagnosis of compression of the lumbar root. *J Bone Joint Surg Br* 63B:71, 1981.

Lilius G, Laasonen EM, Myllynen P et al.: Lumbar facet joint syndrome: a randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Br* 71:681, 1989. [PubMed: 2527856]

Long DM: Low-back pain. In: Johnson RT, Griffin JW, eds: *Current Therapy in Neurologic Disease*, 5th ed. St. Louis, Mosby, 1997, pp 71–76.

Love JG, Schorn VG: Thoracic-disc protrusions. *JAMA* 191:627, 1965. [PubMed: 14242418]

Malleson A: *Whiplash and Other Useful Illnesses*. Montreal, McGill-Queen's University Press, 2002.

Matthews WB: The neurological complications of ankylosing spondylitis. *J Neurol Sci* 6:561, 1968. [PubMed: 4303835]

McCall IW, Park WM, O'Brian JP: Induced pain referral from posterior lumbar elements in normal subjects. *Spine* 4:441, 1979. [PubMed: 161074]

Meade TW, Dyer S, Browne W et al.: Low back pain of mechanical origin: randomised comparison of chiropractic and hospital out-patient treatment.

BMJ 300:1431, 1990. [PubMed: 2143092]

Michiels JJ, Van Joost TH, Vuzevski VD: Idiopathic erythromelalgia: A congenital disorder. *J Am Acad Dermatol* 21:1128, 1989. [PubMed: 2808845]

Mixter WJ, Barr JS: Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal. *N Engl J Med* 211:210, 1934.

Ochoa JL: Pain mechanisms and neuropathy. *Curr Opin Neurol* 7:407, 1994. [PubMed: 7804461]

Peul WC, van Houweilingen HC, van den Hout WB et al.: Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. *N Engl J Med* 356:356, 2007.

Postacchini F, Urso S, Ferro L: Lumbosacral nerve-root anomalies. *J Bone Joint Surg Am* 64A:721, 1982.

Powell MC, Szypryt P, Wilson M et al.: Prevalence of lumbar disc degeneration observed by magnetic resonance in symptomless women. *Lancet* 2:1366, 1986. [PubMed: 2878228]

Quiles M, Marchisello PJ, Tsairis R: Lumbar adhesive arachnoiditis: etiologic and pathologic aspects. *Spine* 3:45, 1978. [PubMed: 644392]

Reynolds AF, Weinstein PR, Wachter RD: Lumbar monoradiculopathy due to unilateral facet hypertrophy. *Neurosurgery* 10:480, 1982. [PubMed: 7099396]

Ropper AH, Zafonte RD: Sciatica. *N Engl J Med* 372:1240, 2015. [PubMed: 25806916]

Salvarini C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG: Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 347: 261, 2002. [PubMed: 12140303]

Sano S, Itami S, Yoshikawa K: Treatment of primary erythromelalgia with cyclosporine. *N Engl J Med* 349:816, 2003. [PubMed: 12930941]

Shannon N, Paul EA: L4/5, L5/S1 disc protrusions: analysis of 323 cases operated on over 12 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:804, 1979. [PubMed: 501380]

Sinclair DC, Feindel WH, Weddell G et al.: The intervertebral ligaments as a source of segmental pain. *J Bone Joint Surg* 30B:515, 1948.

Tarlov IM: Perineurial cysts of the spinal nerve roots. *Arch Neurol Psychiatry* 40:1067, 1938.

Tudler MW, Cherkin DC, Berman B, et al: Acupuncture for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001351, 2000.

van Gelderen C: Ein orthotisches (lordotisches) Kaudasyndrom. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 23:57, 1948.

Verbiest H: A radicular syndrome from developmental narrowing of the lumbar vertebral canal. *J Bone Joint Surg Br* 36B:230, 1954.

Vroomen PC, de Krom MC, Knottnerus JA. Predicting the outcome of sciatica at short-term follow-up. *Br J Gen Pract* 52:119, 2002. [PubMed: 11887877]

Vroomen P, DeKrom M, Wilmink JT et al.: Lack of effectiveness of bed rest for sciatica. *N Engl J Med* 340:418, 1999. [PubMed: 9971865]

Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD et al.: Surgical versus nonsurgical treatment for lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med* 358:794, 2008. [PubMed: 18287602]

Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD et al.: Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation. The spine patients outcomes research trial (SPORT): a randomized trial. *JAMA* 296:2441, 2006. [PubMed: 17119140]

Weir BKA, Jacobs GA: Reoperation rate following lumbar discectomy. *Spine* 5:366, 1980. [PubMed: 7455766]

---

White AH, Derby R, Wynne G: Epidural injections for the diagnosis and treatment of low-back pain. *Spine* 5:78, 1980. [[PubMed: 6444766](#)]

---

Wilbourn AJ: The thoracic outlet syndrome is overdiagnosed. *Arch Neurol* 47:328, 1990. [[PubMed: 2310317](#)]

---

Wilbourn AJ: Thoracic outlet syndromes: plea for conservatism. *Neurosurg Clin N Am* 2:235, 1991. [[PubMed: 1821733](#)]

---

Wray CC, Easom S, Hoskinson J: Coccydynia: aetiology and treatment. *J Bone Joint Surg Br* 73B:335, 1991.

---

Yiannikas C, Walsh JC: Somatosensory evoked responses in the diagnosis of the thoracic outlet syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:234, 1983. [[PubMed: 6842231](#)]

---

Yoss RE, Corbin KB, MacCarty CS, Love JG: Significance of symptoms and signs in localization of involved root in cervical disc protrusion. *Neurology* 7:673, 1957. [[PubMed: 13477342](#)]

---

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 11: Trastornos del olfato y el gusto

### INTRODUCCIÓN

Resulta adecuado estudiar juntas las sensaciones del *olfato* y el *gusto*. En términos fisiológicos, estas modalidades comparten el atributo singular de reaccionar de manera primordial a los estímulos químicos; es decir, los órganos terminales que median el olfato y el gusto son quimiorreceptores. Además, el gusto y el olfato son interdependientes en términos clínicos; la percepción del sabor de los alimentos y las bebidas depende en gran medida de su aroma y la anomalía de uno de estos sentidos se interpreta a menudo de modo erróneo como alteración del otro. A diferencia de la vista y el oído, el gusto y el olfato desempeñan funciones menos trascendentes en la vida de una persona. Sin embargo, es muy probable que la participación de los estímulos químicos en la comunicación entre los seres humanos sea muy importante para algunas funciones que aún no se exploran con amplitud. Las feromonas (*pherein*, *llevar*; *hormon*, “excitar”), esto es, los olores exudados por el cuerpo, al igual que los perfumes, desempeñan una función en la atracción sexual; los olores desagradables del cuerpo la repelen. En ciertos vertebrados, el sistema olfativo está tan notablemente bien desarrollado que su sensibilidad rivaliza con el sistema visual. A pesar de que, según las investigaciones de [Reed et al.](#), se pensaba que los humanos podían diferenciar tantos como 10 000 olores diferentes, los experimentos recientes de [Bushdid et al.](#) han demostrado que la cifra real es mucho mayor.

Los trastornos del gusto y el olfato siempre son desagradables, pero muy pocas veces la pérdida de alguna de estas dos modalidades produce una invalidez grave. No obstante, dado que todos los alimentos y los inhalantes pasan por la boca y la nariz, estos dos sentidos sirven para identificar los olores nocivos (p. ej., humos) y evitar los alimentos descompuestos y los venenos potenciales; la pérdida de estos sentidos podría tener consecuencias graves. Asimismo, la pérdida del gusto y el olfato puede ser el indicio de diversos trastornos degenerativos intracraneales y alteraciones sistémicas, por lo que adquiere importancia clínica.

### SENTIDO DEL OLFATO

#### Consideraciones anatómicas y fisiológicas

Las fibras nerviosas que se encargan del sentido del olfato tienen sus células de origen en la mucosa de las partes superior y posterior de la cavidad nasal (cornetes superiores y tabique nasal). La totalidad de la mucosa olfativa cubre un área cercana a 2.5 cm<sup>2</sup> y contiene tres tipos de células: olfativas o receptoras (que suman entre seis y 10 millones en cada cavidad nasal), sustentaculares o de sostén, que mantienen las concentraciones de electrolitos (en particular potasio) en el medio extracelular, y basales, que son las células madre que dan origen a las células olfativas y sustentaculares durante la regeneración. En realidad, las células olfativas son neuronas bipolares. Cada una de estas células posee una proyección periférica (el bastoncillo olfativo) de la que surgen 10 a 30 vellosidades finas, o cilios. Estas proyecciones a manera de vellosidad, que carecen de motilidad, son los sitios en los que se encuentran los receptores olfativos.

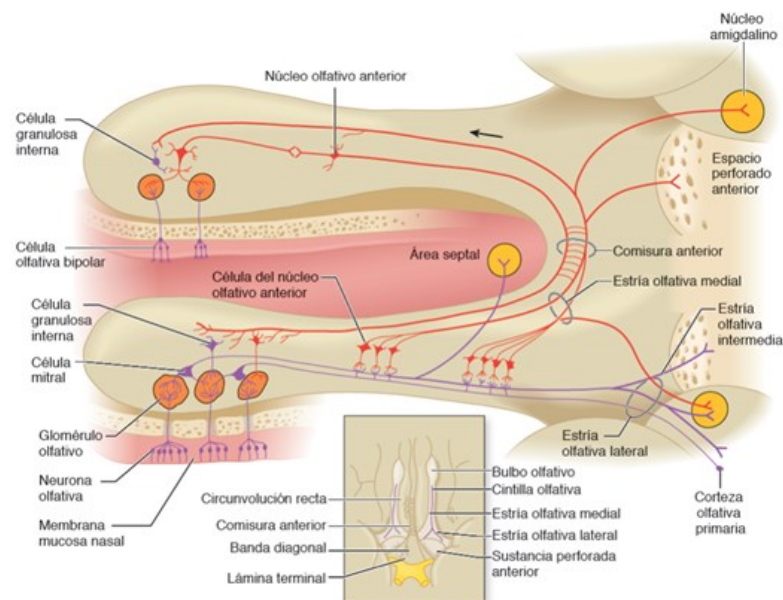
Las proyecciones centrales de estas células, o *filetes olfativos*, son fibras desmielinizadas (amielínicas) muy finas (0.2 mm de diámetro) que convergen para formar pequeños fascículos envueltos por células de Schwann, las cuales pasan por aberturas de la lámina cribosa del etmoides hacia el bulbo olfativo ([fig. 11-1](#)). El conjunto de proyecciones centrales de las células olfativas receptoras constituye el *primer par craneal* o *nervio olfativo*. De manera notoria, éste es el único sitio del organismo en el que las neuronas se hallan en contacto directo con el ambiente externo. La superficie epitelial está cubierta por una capa de moco, secretado por células tubuloalveolares (glándulas de Bowman), que contiene inmunoglobulinas A y M, lactoferrina y *lisozima*, así como proteínas fijadoras de olores. Se presupone que estas moléculas impiden la entrada intracraneal de patógenos por la vía olfativa ([Kimmelman](#)).

Figura 11-1.

Esquema de las relaciones entre los receptores olfativos de la mucosa nasal y las neuronas del bulbo y la cintilla olfativos. Las células del núcleo



olfativo anterior se encuentran en grupos diseminados en un sitio caudal respecto del bulbo olfativo y establecen conexiones inmediatas con la cintilla olfativa. Se proyectan centralmente por la vía de las estrías olfativas mediales y hacia las estructuras olfativas contralaterales a través de la comisura anterior. **Recuadro:** esquema de las estructuras olfativas sobre la superficie inferior del encéfalo (véase el texto para mayores detalles).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En el bulbo olfativo, los axones de las células receptoras hacen sinapsis con células granulosas y células mitrales (así llamadas por su forma triangular, como la mitra de un obispo), cuyas dendritas forman terminales a manera de cepillo o glomérulos olfativos (fig. 11-1). Las células más pequeñas del bulbo olfativo, llamadas células en mechón, también contribuyen con dendritas al glomérulo. Cerca de 15 000 axones de las células olfativas convergen en un solo glomérulo. Al parecer, este grado elevado de convergencia explica el modo en que se integra la información aferente. Las células mitrales y en mechón son excitadoras; las células granulosas (junto con las fibras centrífugas provenientes de los núcleos olfativos, el locus cerúleo y la corteza piriforme) inhiben la actividad de las células mitrales. Es probable que la interacción de estas neuronas excitadoras e inhibitoras constituya la base de los aspectos fisiológicos especiales del olfato.

Los axones de las células mitrales y en mechón forman la cintilla olfativa, que discurre a lo largo del surco olfativo de la lámina cribosa hacia el cerebro. En relación caudal con los bulbos olfativos se encuentran grupos diseminados de células que integran el núcleo olfativo anterior (fig. 11-1). Las dendritas de estas células establecen sinapsis con fibras de la cintilla olfativa, en tanto que sus axones se proyectan hacia el núcleo olfativo y el bulbo olfativo del lado opuesto; se cree que estas neuronas funcionan como mecanismo de refuerzo de los impulsos olfativos.

Con posterioridad, la cintilla olfativa se divide hacia atrás en estrías olfativas medial y lateral. La medial contiene fibras provenientes del núcleo olfativo anterior, que pasan hacia el lado opuesto por la comisura anterior. Las fibras de las estrías laterales se originan en el bulbo olfativo, emiten colaterales a la sustancia perforada anterior y terminan en los núcleos medial y cortical del complejo amigdalino y el área piriforme (denominada también como circunvolución olfativa lateral). Esta última representa la *corteza olfativa primaria*, que en los seres humanos ocupa una zona restringida en el extremo anterior de la circunvolución parahipocámpica y el uncus (gancho) (área 34 de Brodmann; véanse fig. 21-1 y 21-2). Por lo tanto, los impulsos olfativos llegan a la corteza cerebral sin relevo a través del tálamo; también en este sentido el olfato es único entre los sistemas sensitivos. Desde la corteza prepiriforme se proyectan fibras hacia la corteza entorrinal vecina (área 28 de Brodmann) y el núcleo dorsal medial del tálamo; los núcleos amigdalinos se conectan con el hipotálamo y los núcleos septales. La participación de estas últimas estructuras en la olfacción aún no se conoce bien, pero al parecer funcionan en las vías reflejas relacionadas con la alimentación y la función sexual. Como sucede con todos los sistemas sensitivos, hay retroalimentación reguladora en cada sitio de la vía olfativa aferente.

En la respiración tranquila, una cantidad pequeña del aire que entra en cada fosa nasal llega a la mucosa olfativa; el olfateo lleva el aire al interior de las criptas olfativas que contienen los receptores olfativos. Para que se perciba como olor, la sustancia inhalada debe ser volátil (es decir, dispersarse por el aire en forma de partículas muy pequeñas) y soluble en agua. Las moléculas que producen el mismo olor parecen relacionarse más con su forma y menos con sus características químicas. Cuando se dirige un chorro de vapor aromático hacia el epitelio sensitivo, como sucede cuando el individuo olfatea, puede registrarse un desplazamiento lento de potencial negativo llamado *electroolfatograma* (EOG) con un electrodo colocado en la

mucosa. Las moléculas del material oloroso disueltas en el moco que recubre el receptor inducen cambios en la conductancia subyacentes al potencial del receptor.

Al parecer, la transducción de los estímulos olorosos en señales eléctricas tiene la mediación parcial de una adenilciclase dependiente de trifosfato de guanosina (GTP, *guanosine triphosphate*) (“proteína G”). A semejanza de otras vías del monofosfato cíclico de **adenosina** (AMP, *cyclic adenosine monophosphate*), esta vía utiliza el mismo *segundo mensajero* intracelular que abre un conducto de calcio regulado por voltaje en el receptor. A continuación sobrevienen cambios de configuración en las proteínas receptoras transmembrana y una serie de acontecimientos bioquímicos intracelulares que generan potenciales axónicos.

La intensidad de la sensación olfativa depende de la frecuencia de activación de las neuronas aferentes. Se cree que la activación e integración de “fibras cruzadas”, como se describió antes, es el fenómeno que proporciona la cualidad del olor, puesto que cada una de las células receptoras reacciona a una amplia variedad de sustancias olorosas y manifiesta tipos diferentes de reacciones a los estimulantes; se han obtenido respuestas excitadoras, inhibitorias y de encendido y apagado. El potencial olfativo puede eliminarse si se destruye la superficie de los receptores olfativos o los filamentos olfativos. La pérdida del EOG ocurre ocho a 16 días después de seccionar el nervio; las células receptoras desaparecen, pero las sustentaculares (Sertoli) no se alteran. Como efecto de la división de las células basales del epitelio olfativo, las células receptoras del olfato mueren y se reemplazan de manera constante por otras nuevas. A este respecto, los quimiorreceptores, tanto del olfato como del gusto, representan uno de los pocos ejemplos de regeneración neuronal en el ser humano.

El sistema del trigémino también participa en la quimiestesia mediante receptores indiferenciados de la mucosa nasal. Estos receptores tienen escasa capacidad diferenciadora, pero una gran sensibilidad a los estímulos irritantes. Las aferencias del trigémino también liberan neuropéptidos que ocasionan hipersecreción de moco, edema local y estornudos. Por último, debe observarse que la estimulación de la vía olfativa en sitios corticales del lóbulo temporal también puede inducir experiencias olfativas.

El sistema olfativo se adapta con rapidez a los estímulos sensitivos y, para sostener la sensación, debe producirse estimulación repetida. El del olfato difiere de los demás sentidos de otra manera también. Con frecuencia un aroma evoca recuerdos de experiencias complejas olvidadas mucho tiempo atrás. No debe sorprender que los estímulos olfativos y los emocionales tengan una fuerte relación en vista de que comparten raíces en el sistema límbico. Aun así, paradójicamente, la capacidad de recordar un olor es insignificante en comparación con la capacidad de recordar sonidos e imágenes. Como lo señaló Vladimir Nabokov: “la memoria puede devolver a la vida todo, excepto los aromas”. Es también interesante que en los sueños no haya experiencias olfativas.

Es posible reconocer la importancia notable de estos receptores en la evolución porque alrededor del 2% del genoma humano existe para expresar receptores olfativos únicos (en más de 400 genes distintos). La enorme diversidad de estas proteínas transmembrana permite distinguir entre miles de moléculas distintas de olores, como lo señalaron **Young y Trask**, y por cuya base genética **Buck** y Axel recibieron el Premio Nobel.

Estructuras neuroanatómicas codifican dicha especificidad de las moléculas. Las moléculas de los diferentes olores activan receptores olfativos específicos. Cada neurona olfativa expresa sólo un alelo de un gen del receptor. Además, cada glomérulo olfativo recibe información de neuronas que expresan sólo un tipo de receptor de olores. De esta forma, cada uno de los glomérulos posee sintonía con un tipo particular de estímulo odorífero. En apariencia, esta codificación se conserva en la corteza olfativa.

Hay algo que aprender de un segundo sistema olfativo particular de muchos animales (el sistema olfativo vomeronasal u órgano de Jacobson), en el que el repertorio de receptores olfativos es mucho más limitado que en su sistema olfativo principal. Dicho tejido olfativo distinto, funcional y anatómicamente, se halla en sintonía con las feromonas y, en consecuencia, influye de manera notoria en las conductas menstrual, reproductora, y de la ingestión y la defensa (véase la revisión de **Wysocki y Meredith**). Los receptores vomeronasales utilizan mecanismos diferentes de señalamiento que los de otros receptores olfativos y se proyectan al hipotálamo y la amígdala por un bulbo olfativo accesorio distinto.

## Manifestaciones clínicas de las lesiones olfativas

Los trastornos de la olfacción pueden subclasificarse en cuatro grupos:

1. *Anomalías cuantitativas*: pérdida o reducción del sentido del olfato (anosmia, hiposmia) o, rara vez, aumento de la agudeza olfativa (hiperosmia).
2. *Anomalías cualitativas*: deformaciones o ilusiones del olfato (disosmia o parosmia).

3. *Alucinaciones e ideas delirantes olfativas* causadas por trastornos del lóbulo temporal o enfermedad psiquiátrica.

4. *Pérdida de orden superior* de la diferenciación olfativa (agnosia olfativa).

## Anosmia o pérdida del sentido del olfato

Se trata de la anomalía clínica más frecuente en este campo y el paciente no suele reconocerla si es unilateral ([cuadro 11-1](#)). En ocasiones se demuestra anosmia unilateral en el paciente histérico en el lado de la anestesia, la ceguera o la hipoacusia. Por otra parte, la anosmia bilateral es una queja frecuente y el individuo suele estar convencido de que perdió también el sentido del gusto (*ageusia*). Esto dirige la atención al hecho de que el gusto depende en gran medida de las partículas volátiles de los alimentos y las bebidas, que llegan a los receptores olfativos por la nasofaringe, y que la percepción del sabor es una combinación de olfato, gusto y sensación táctil. Lo anterior se puede comprobar al demostrar que las personas con anosmia, pero sin ageusia, diferencian las sensaciones del gusto elementales de la lengua (sabores dulce, agrio, amargo y salado). Para verificar el defecto olfativo con suficiente facilidad, se presenta al paciente una serie de estímulos olfativos no irritantes (café, vainilla, crema de cacahuete, tabaco) y se le pide que olfatee e identifique estos olores. Cabe asumir que los nervios olfativos están hasta cierto punto intactos si los olores pueden detectarse y describirse, aunque no sea posible ponerles nombre (el ser humano distingue muchos más olores de los que puede identificar por nombre). Si no se los detecta existe un defecto olfativo. El [amoniaco](#) y otras sustancias acres semejantes son estímulos inadecuados porque no someten a prueba el sentido del olfato, sino que tienen un efecto irritante primario sobre las terminaciones nerviosas sin mucosas de los nervios trigéminos.

Cuadro 11-1

### CAUSAS PRINCIPALES DE ANOSMIA

#### *Nasales*

Tabaquismo

Rinitis crónica (alérgica, atrófica, por cocaína, infecciosa: herpes, influenza)

Uso excesivo de vasoconstrictores nasales

#### *Epitelio olfativo*

Lesión de la cabeza con desgarro de filamentos olfativos

Operación craneal

Hemorragia subaracnoidea, meningitis

Tóxicas (solventes orgánicos, ciertos antibióticos-aminoglucósidos, tetraciclinas, corticoesteroides, metotrexato, opiáceos, L-dopa)

Metabólicas (carencia de [tiamina](#), deficiencias suprarrenal y tiroidea, cirrosis, insuficiencia renal, menstruación)

Granulomatosis de Wegener

Lesiones compresivas e infiltrativas (craneofaringioma, meningioma, aneurisma, meningoencefalocèle)

#### *Centrales*

Enfermedades degenerativas (Parkinson, Alzheimer, Huntington)

Epilepsia del lóbulo temporal

#### *Fingimiento e histeria*

Se ha objetado la utilidad de valorar el olfato en una fosa nasal a la vez, como lo han hecho [Welge-Luessen et al.](#), quienes estudiaron meningiomas del surco olfativo. Al contrario de lo esperado, observaron que esa prueba no identificaba la presencia de una lesión unilateral, debido al parecer a la mezcla de aire en la nasofaringe. Sin embargo, otros planteamientos sugieren que el olfateo rápido por una fosa nasal sí hace posible la breve separación de cada lado de dichas cavidades y la detección de lesiones unilaterales.

[Doty et al.](#) desarrollaron y estandarizaron una prueba más compleja de rascado y olfato (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*). En esta prueba, el paciente intenta identificar 40 olores microencapsulados y su desempeño olfativo se compara con el de individuos normales de la misma edad y género. Como características particulares de esta prueba, constituye un medio para detectar los casos en que se finge enfermedad y la disposición a autoadministrarla. La detección olfativa de la dilución en aire es una forma más depurada para determinar los umbrales de la sensación y demostrar la percepción olfativa normal en ausencia de la identificación del olor. Algunos laboratorios de electrofisiología investigan el empleo de

potenciales evocados olfativos, pero la confiabilidad de su medición aún no es clara. Estas dos últimas técnicas perfeccionadas son, en esencia, recursos de investigación y no se emplean en la práctica neurológica.

La pérdida del olfato se clasifica con frecuencia en tres categorías: *nasal* (en la cual las sustancias odoríferas no llegan a los receptores olfativos), *neuroepitelial olfativa* (efecto de la destrucción de los receptores o sus filamentos axónicos) y *central* (lesiones de la vía olfativa).

Considerado desde otra perspectiva, en un análisis de 4 000 casos de anosmia atendidos en clínicas especializadas, [Hendriks](#) observó que los tres diagnósticos más comunes eran infecciones virales de las vías respiratorias altas (el grupo más numeroso), enfermedades de senos nasales o paranasales y lesiones craneoencefálicas.

En cuanto a las enfermedades nasales causantes de hiposmia y anosmia bilaterales, las más frecuentes son aquellas en que la hipertrofia y la hiperemia de la mucosa nasal impiden que los estímulos olfativos lleguen a las células receptoras. El tabaquismo intenso es quizá una de las causas más comunes de hiposmia en la práctica clínica. La rinitis crónica atrófica y las sinusitis de los tipos alérgico, vasomotor o infeccioso, la poliposis nasal y el uso excesivo de vasoconstrictores tópicos son otras causas habituales. Las biopsias de la mucosa olfativa de casos de rinitis alérgica demuestran que las células epiteliales sensitivas aún están presentes, pero que sus cilios están deformados y acortados, y también sepultados bajo otras células mucosas. La influenza, la infección por virus del herpes simple y la hepatitis viral pueden ser efecto de hiposmia o anosmia por la destrucción de las células receptoras, y la afectación puede ser permanente si también se destruyen las células basales. Asimismo, estas células pueden afectarse como resultado de rinitis atrófica y radioterapia local o por un tipo muy raro de tumor (*estesioneuroblastoma*) que se origina en el epitelio olfativo. Además, existe un grupo de enfermedades excepcionales en que las neuronas receptoras primarias faltan de manera congénita o son hipoplásicas y carecen de cilios. Un tipo es el síndrome de Kallmann, consistente en anosmia congénita e hipogonadismo hipogonadotrópico. Se observa un trastorno similar en el síndrome de Turner y en los pacientes albinos debido a un defecto estructural congénito mal definido.

La anosmia después de traumatismos craneoencefálicos se debe con mucha frecuencia al desgarro de los delicados filamentos de las células receptoras a su paso por la lámina cribosa, sobre todo si la lesión es de la suficiente gravedad para producir fractura en este sitio. La lesión puede ser unilateral o bilateral. En caso de traumatismo craneoencefálico cerrado, la anosmia es relativamente infrecuente (6% de la serie de 584 pacientes de [Sumner](#)), pero son comunes grados menores en la experiencia de los autores. Se observa alguna recuperación del olfato en cerca de la tercera parte de todos los casos de traumatismo craneoencefálico en un plazo de días o varios meses. La recuperación es insignificante después de seis a 12 meses. Las operaciones craneales, la hemorragia subaracnoidea y la inflamación meníngea crónica pueden tener efectos semejantes.

En algunos de los casos de anosmia traumática también hay pérdida del gusto (ageusia). Ferrier, el primero en describir la ageusia traumática en 1876, advirtió también que siempre había anosmia, observación que [Sumner](#) corroboró después. A menudo la ageusia se corrige en unas cuantas semanas. Una lesión traumática bilateral cerca del opérculo frontal y la región paralímbica, sitios en que están muy cercanas las zonas receptoras olfativas y gustativas, explicaría mejor tal simultaneidad, pero esto no se ha demostrado. Como se señaló en párrafos anteriores, la sola interrupción de los filamentos olfativos explicaría una disminución de la capacidad de percibir las sutilezas de sabores específicos, pero no la ageusia.

La agudeza olfativa varía durante el ciclo menstrual, tal vez por medio del supuesto sistema vomeronasal de los seres humanos, y puede alterarse durante el embarazo. Enfermedades nutricionales y metabólicas, como la deficiencia de [tiamina](#) (enfermedad de Wernicke), la deficiencia de vitamina A, la insuficiencia suprarrenal y quizá la tiroidea, la cirrosis y la insuficiencia renal crónica pueden causar anosmia, todas ellas como consecuencia de disfunción neurosensitiva. Un gran número de sustancias tóxicas daña el epitelio olfativo, las más frecuentes de las cuales son los solventes orgánicos (benceno); metales, incluidas las quimioterapias que contienen platino, los polvos, la cocaína, los corticosteroides, el metotrexato, los antibióticos aminoglucósidos, las tetraciclinas, los opiáceos y la L-dopa ([Doty et al.](#)). Los alcohólicos con psicosis de Korsakoff también tienen un defecto en la diferenciación de olores ([Mair et al.](#)). En apariencia, en este último trastorno la anosmia se debe a degeneración de las neuronas de los sistemas olfativos de orden superior que abarcan los núcleos talámicos mediales.

Se identifica anosmia en algunos pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y en particular en algunos de los sometidos a lobectomía temporal anterior. En estas condiciones, [Andy et al.](#) observaron alteración para distinguir la calidad de los olores y relacionar los olores con los objetos de prueba vistos o percibidos.

Al igual que en otras modalidades sensitivas, el sentido del olfato (y el gusto) se atenúa con el envejecimiento (*presbiosmia*). La población de células receptoras se agota y, si la pérdida es regional, el neuroepitelio se sustituye poco a poco por epitelio respiratorio (que en condiciones normales se presenta en la cavidad nasal y sirve para filtrar, humectar y entibiar el aire que entra). El número de neuronas del bulbo olfativo también puede reducirse como parte del proceso del envejecimiento.

La anosmia bilateral es una manifestación cada vez más frecuente de *simulación*, ahora que se reconoce como una incapacidad por la que las compañías de seguros pagan indemnización. El hecho de que los verdaderos anósmicos se quejen de manera extraordinaria de pérdida del gusto (pero muestren sensación del gusto normal) puede ayudar a distinguirlos de los simuladores. En estos casos, las pruebas de los potenciales evocados olfativos podrían ser muy útiles si logran perfeccionarse.

Es posible que el epitelio nasal o los propios nervios olfativos se afecten en la granulomatosis de Wegener y en caso de craneofaringioma, respectivamente. Un meningioma del surco olfativo puede comprender el bulbo y la cintilla olfativos, y extenderse en sentido posterior para abarcar el nervio óptico, algunas veces con atrofia óptica; estas anomalías, si se combinan con papiledema del lado opuesto, se conocen como *síndrome de Foster Kennedy* (cap. 12). Los grandes aneurismas de la arteria cerebral anterior o la arteria comunicante anterior pueden originar un síndrome semejante. Con tumores confinados a un solo lado es posible que la anosmia sea estrictamente unilateral, en cuyo caso el paciente no la refiere pero se identifica durante la exploración. En secciones anteriores se mencionaron las limitaciones de valorar por separado cada lado de las vías nasales. Estos defectos en el sentido del olfato son atribuibles a lesiones de las células receptoras y sus axones o los bulbos olfativos, y las pruebas disponibles no distinguen entre las lesiones en estas dos localizaciones. En algunos casos de elevación de la presión intracraneal, el sentido del olfato se trastorna sin signos de lesiones de los bulbos olfativos.

El término *anosmia específica* se aplica a un fenómeno olfativo infrecuente en el que una persona con agudeza olfativa normal para la mayor parte de las sustancias encuentra un compuesto o clase particular que le resulta inodoro, aunque sea evidente para otros. En cierto sentido, esta alteración de “ceguera del olfato” es análoga a la ceguera al color. La base de este trastorno no es clara, aunque hay evidencias de anosmia específica para el olor del almizcle y la orina como un rasgo autosómico recesivo (véase [Amoore](#)).

Es motivo de conjetura la existencia de la verdadera *hiperosmia*, pero la refieren con tanta frecuencia los migrañosos, que parece que vale la pena conceder atención a este problema. Las personas ansiosas y muy introspectivas pueden señalar que son demasiado sensibles a los olores, pero no hay prueba de que exista un cambio real en su umbral de percepción de ellos. Como dato interesante, [Menashe et al.](#) han vinculado la hipersensibilidad al ácido isoaléico, sustancia odorífera, con variantes del polimorfismo de un nucleótido (SPN) del gen *OR11H7P*, del receptor olfatorio; podrían dilucidarse más relaciones de este tipo.

#### Olfacción en enfermedades neurodegenerativas.

[Hyman et al.](#) han señalado las diversas observaciones tempranas de una degeneración neuronal incipiente en la región olfativa del hipotálamo en casos de enfermedad de Alzheimer, cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson. Además, una proporción grande de personas con otras enfermedades degenerativas del encéfalo tienen anosmia o hiposmia. Se han formulado diversas teorías para explicar la pérdida inicial del olfato y de ellas la más importante es la que se basa en el hallazgo de que los primeros cambios neuropatológicos de muchos procesos neurodegenerativos comienzan en estructuras olfativas y luego surgen de manera seriada en estructuras contiguas, y sólo después llegan a las zonas del encéfalo que generan los típicos signos neurológicos de estas alteraciones. Las consecuencias de estos hallazgos, que plantearon por primera vez Braak y Braak, ha sido que la presencia de cuerpos de Lewy en particular es efecto de un germen patógeno que penetra por el sistema olfativo periférico y se dirige en sentido central por el lóbulo temporal medial (el cap. 38 contiene una explicación más detallada). Se ha sugerido la participación de priones, por su capacidad de alterar el plegamiento proteínico y transferir dicha propiedad de una forma secuencialmente topográfica. [Doty, Braak et al., Quinn et al. y Benarroch](#) han revisado los estudios en relación con el olfato en la enfermedad de Parkinson. No obstante, hay que advertir a los pacientes que no ocurre la situación contraria; es decir, la mayoría de las personas con hiposmia no tiene una enfermedad neurodegenerativa generalizada.

#### Disosmia o parosmia

Los dos términos se refieren a distorsiones de la percepción de olores cuando un olor está presente. La parosmia puede surgir en cuadros nasofaríngeos locales como infecciones de los senos nasales y las vías respiratorias altas. En algunos casos, el propio tejido anormal puede ser el origen de olores desagradables; en otros, en que ha habido lesiones parciales de los bulbos olfativos, la parosmia tiene la naturaleza de una ilusión olfativa. La parosmia también puede ser una manifestación muy molesta en pacientes con cuadros depresivos y psicóticos, quienes pueden indicar que todos los alimentos poseen un olor extremadamente desagradable (cacosmia). A menudo se relaciona con sensaciones de sabor desagradable (cacogeusia). No se sabe nada del origen de este estado; casi nunca hay pérdida de la sensación diferenciadora.

El tratamiento de la parosmia es difícil. La administración de fármacos neurolépticos o anticonvulsivos ha arrojado resultados impredecibles. Las afirmaciones de la eficacia del cinc y las [vitaminas](#) aún no se comprueban (y existe el riesgo de que la administración de cinc interfiera con la absorción

de [cobre](#)). Algunos informes indican que la anestesia repetida de la mucosa nasal reduce o suprime el trastorno parósmico. En muchos casos, la alteración desaparece de manera espontánea. Los grados menores de parosmia no siempre son anormales puesto que los olores desagradables pueden persistir durante varias horas y reavivarse a consecuencia de otros estímulos olfativos, como todos los patólogos lo saben.

### Alucinaciones olfativas

La referencia de un olor en ausencia de estímulos, la alucinación olfativa, siempre tiene un origen nervioso central. El paciente percibe un olor que ninguna otra persona detecta (fantosmia). Muy a menudo constituye una manifestación de descargas del lóbulo temporal (“crisis originadas en el gancho del hipocampo”), en que las circunstancias de las alucinaciones olfativas son breves y se acompañan, o son seguidas, de alteración de la conciencia y otras manifestaciones de epilepsia (véase epilepsia en el [cap. 15](#)).

Si el paciente está convencido de la presencia de lo que es de hecho una alucinación y también le concede origen personal, el síntoma asume el estado de una idea delirante (una convicción falsa y fija). La combinación de alucinaciones e ideas delirantes olfativas de este tipo indica una enfermedad psiquiátrica. [Zilstorff](#) publicó informes de lo anterior. Con frecuencia hay una queja de gran variedad de olores, casi todos fétidos y que parecen surgir del paciente (alucinaciones intrínsecas); en otros parecen proceder de una fuente externa (alucinaciones extrínsecas). En ambos tipos, la intensidad varía y es notable su persistencia. Es posible que se combinen con alucinaciones gustativas. Según [Pryse-Phillips](#), quien identificó enfermedad psiquiátrica en una serie de 137 pacientes con alucinaciones olfativas, en su mayor parte se relacionan con depresión endógena o esquizofrenia. En esta última enfermedad, el estímulo olfativo suele interpretarse como de origen externo e inducido por alguien con la finalidad de molestar al paciente. En caso de depresión, el paciente percibe que el estímulo es intrínseco. El individuo emplea todos los medios imaginables para deshacerse de ese hedor; los habituales son lavado excesivo del cuerpo y empleo de desodorantes. El trastorno puede ocasionar aislamiento social. Hay algunas razones para creer que el origen de estas alucinaciones se encuentra en el grupo de núcleos amigdaloides porque las lesiones estereotáxicas en éstos suprimen tanto las alucinaciones olfativas como el trastorno psiquiátrico (véase [Chitanondh](#)).

Pueden ocurrir alucinaciones e ideas delirantes olfativas junto con la demencia de Alzheimer, pero cuando esto sucede también debe tenerse en cuenta la posibilidad de depresión relacionada con el tramo final de la vida.

### Pérdida de la diferenciación olfativa (agnosia olfativa)

Por último, debe considerarse un trastorno en el que los aspectos perceptuales primarios del olfato (percepción de los olores, adaptación a los olores y reconocimiento de las diferentes intensidades de un mismo olor) están intactos, pero la capacidad para distinguir entre los olores y reconocerlos por la calidad se halla trastornada o perdida. En la bibliografía médica se denomina a este déficit trastorno de la diferenciación olfativa. Sin embargo, en cuanto a las demás modalidades sensitivas, la incapacidad para identificar y dar nombre a una sensación percibida se denominaría *agnosia*. Para identificar este déficit se necesitan pruebas especiales, como comparar muestras, identificar y nombrar diversas esencias, y determinar si dos aromas son idénticos o diferentes.

Se ha demostrado que las alteraciones de la función olfativa de esta clase caracterizan a los pacientes con la forma alcohólica de psicosis de Korsakoff; esta anomalía no puede atribuirse a trastorno de la agudeza olfativa o a incapacidad para el aprendizaje y la memoria ([Mair et al.](#)). Como se indicó antes, es más probable que el trastorno olfativo del paciente alcohólico con psicosis de Korsakoff se deba a lesiones del núcleo dorsal medial del tálamo; diversas observaciones efectuadas en animales indican que este núcleo y sus conexiones con la corteza orbitofrontal producen los déficit en la diferenciación de los olores ([Mair et al.](#); [Slotnick y Kaneko](#)). [Eichenbaum et al.](#) demostraron un trastorno semejante de las capacidades olfativas en un paciente sometido a resecciones bilaterales extensas de los lóbulos temporales mediales. Se creyó que la operación había eliminado una parte sustancial de las aferencias olfativas y de la corteza frontal y el tálamo, si bien no se efectuó una verificación anatómica al respecto. [Andy et al.](#) observaron una reducción semejante en la distinción de los olores en los individuos con amigdalotomía estereotáctica o quirúrgica. Por lo tanto, se necesitan al parecer ambas porciones de las vías olfativas superiores (lóbulos temporales mediales y núcleos dorsales mediales) para distinguir e identificar los olores.

## SENTIDO DEL GUSTO

### Consideraciones anatómicas y fisiológicas

Los receptores sensitivos del gusto (botones gustativos) se distribuyen sobre la superficie de la lengua y, en menor número, sobre el paladar blando,



la faringe, la laringe y el esófago. Se localizan sobre todo a lo largo del epitelio de las superficies laterales de las papilas circunvaladas y foliadas, y en menor grado sobre la superficie de las papilas fungiformes. Los botones gustativos son estructuras redondas u ovales compuestas cada una por 200 células receptoras orientadas en sentido vertical, distribuidas como las duelas de un barril. La porción superficial del botón está marcada por una pequeña abertura, el poro o fosita gustativos, que se abre hacia la superficie mucosa. Las puntas de las células sensitivas se proyectan a través del poro como una determinada cantidad de microvellosidades filiformes (“vellos gustativos”). Fibras sensitivas desmielinizadas finas penetran en la base del botón gustativo y hacen sinapsis directa con las células gustativas sensitivas, que carecen de axones.

Los receptores del gusto se activan por la acción de sustancias químicas en solución y transmiten su actividad a lo largo de nervios sensitivos hacia el tronco del encéfalo. Se conocen desde hace mucho tiempo cuatro sensaciones gustativas primarias que pueden probarse fácilmente: salado, dulce, amargo y agrio; en fecha reciente se agregó una quinta, *umami*, que denota un sabor sabroso (el sabor del glutamato, el aspartato y algunos ribonucleótidos). La variedad completa de sensaciones gustativas es mucho más amplia y consiste en combinaciones de estas sensaciones gustativas elementales. Los conceptos antiguos de un “mapa lingual”, que implicaba la existencia de áreas específicas encargadas de uno u otro sabor, son incorrectos. Cualquier botón gustativo reacciona a diversas sustancias con sabor, pero cada uno siempre es sensible de manera preferencial a un tipo de estímulo. En otras palabras, la especificidad de los receptores es relativamente específica. La sensibilidad de estos receptores es notable: apenas 0.05 mg/100 ml de solución de sulfato de quinina desencadenan un sabor amargo cuando se aplican a la base de la lengua.

Se ha observado que en la señalización de las sensaciones gustativas en los receptores linguales actúa un sistema de transducción de proteína G (gustducina) similar al de la olfacción. En el comentario de [Brand](#) se encuentra una discusión sobre este sistema.

Las células receptoras de los botones gustativos tienen un ciclo vital breve (cerca de 10 días) y se reemplazan de manera constante por la división mitótica de las células epiteliales basales adyacentes. El número de botones gustativos, que no es grande al principio (alrededor de 10 000), se reduce de modo gradual con la edad; también se observan cambios en las membranas de las células gustativas, con alteración de la función de los conductos iónicos y receptores ([Mistretta](#)). La agudeza del gusto (y del olfato) se atenúa con la edad (todo comienza a saber y oler igual). De acuerdo con [Schiffman](#), los umbrales gustativos de sal, edulcorantes y aminoácidos son 2 a 2.5 veces mayores en los ancianos que en los jóvenes. La reducción de la agudeza del gusto y el olfato que acompaña al envejecimiento puede conducir a una distorsión de los hábitos alimentarios (p. ej., consumo excesivo de sal y otros condimentos) y contribuir a la anorexia y la pérdida de peso de las personas de edad avanzada.

[Richter](#) estudió la importancia biológica del gusto en la nutrición normal. Los animales que tienen deficiencia de sodio, calcio, ciertas [vitaminas](#), proteínas, entre otros, seleccionan de manera automática los alimentos correctos, con base en su sabor, a fin de compensar su deficiencia. En ratas se observó que interesantes polimorfismos genéticos en el receptor de sustancias dulces subyacen a las diferencias en la propensión a consumir sustancias dulces, y sistemas similares se han propuestos en seres humanos ([Chaudhari y Kinnamon](#)).

## Inervación de regiones linguales

Los impulsos sensitivos del gusto se originan en diversos sitios de la bucofaringe y se transmiten al bulbo raquídeo a través de varios pares craneales (V, VII, IX y X). La vía principal se origina en los *dos tercios anteriores de la lengua*; estas fibras gustativas se integran primero en el nervio lingual (una rama principal de la división mandibular del V par, trigémino). Después de transcurrir por el interior del nervio lingual un tramo corto, las fibras del gusto divergen para incorporarse a la cuerda del tímpano (rama del VII par); a partir de ese punto pasan por la pars intermedia y el ganglio geniculado del VII par a la porción rostral del *núcleo del fascículo solitario* en la porción posteroexterna del bulbo, sitio en que convergen todos los aferentes gustativos (véanse el texto y la [fig. 44-3](#)).

Las fibras sensitivas del gusto que provienen del *tercio posterior de la lengua*, paladar blando y arcos palatinos, cursan a través del nervio glossofaríngeo (IX par) y el ganglio nudoso al núcleo del fascículo solitario. Las fibras del gusto desde la porción extrema dorsal de la lengua y las pocas que surgen de los botones gustativos en la faringe y la laringe discurren por el nervio vago (X). El *núcleo gustativo* se halla en las porciones rostral y lateral del núcleo del fascículo solitario que recibe las fibras especiales aferentes (del gusto) de los nervios facial y glossofaríngeo. Es probable que en este núcleo estén representados ambos lados de la lengua.

Las fibras provenientes de los botones gustativos del paladar pasan por el ganglio pterigopalatino y el nervio petroso superficial mayor, se unen con el nervio facial en el ganglio geniculado y prosiguen hacia el núcleo del fascículo solitario ([fig. 44-3](#)). Es posible que las fibras gustativas procedentes de la lengua lleguen también al tronco del encéfalo por la división maxilar inferior del nervio trigémino. La presencia de esta vía alternativa parece explicar los casos notificados de pérdida unilateral del gusto después de la sección de la raíz del nervio trigémino y aquéllos en los que no ocurre pérdida del gusto con la sección de la cuerda del tímpano.

Ha sido difícil rastrear la segunda neurona sensitiva del gusto. Las neuronas del núcleo del fascículo solitario se proyectan hacia los núcleos adyacentes (p. ej., los núcleos motor dorsal del vago, ambiguo, salivales superiores e inferiores, trigémino y nervios faciales), que desempeñan funciones reflejas visceroviscerales y viscerosomáticas, pero en la actualidad se cree que las relacionadas con el reconocimiento consciente del sabor forman una vía ascendente hasta un núcleo parabraquial pontino. A partir de este último se rastrearon dos vías ascendentes (en animales). Una es el lemnisco solitario talámico que llega al núcleo ventroposteromedial del tálamo. La segunda vía pasa hacia las partes ventrales del prosencéfalo, a partes del hipotálamo (donde tal vez ejerce influencias en la función vegetativa) y otras áreas límbicas basales del prosencéfalo en el gancho del lóbulo temporal o cerca de él. Otras fibras ascendentes yacen cerca del lemnisco medio y son cruzadas y directas. Experimentos efectuados en animales indican que los impulsos gustativos talámicos se proyectan hacia la zona de la lengua y la cara de la corteza sensitiva posrolándica. Quizá ésta sea la estación final de las proyecciones gustativas en el ser humano también, puesto que se producen alucinaciones gustativas mediante estimulación eléctrica de los opérculos parietal, rolándico o ambos ([Hausser-Hauw y Bancaud](#)). [Penfield y Faulk](#) provocaron sensaciones gustativas características mediante la estimulación de la porción anterior de la ínsula.

## Manifestaciones clínicas de los trastornos del gusto

### Valoración de la sensación del gusto

Es posible identificar el deterioro unilateral del gusto si se tira de la lengua con una esponja de gasa y con un aplicador humedecido se colocan unos cuantos cristales de sal o azúcar, limón (agrio), quinina (amargo) en distintas partes de ella; a continuación se limpia la lengua y se pide al sujeto que diga lo que saboreó. Esta prueba sirve también para corroborar la existencia de parálisis de Bell al comparar la sensación gustativa de cada lado de la porción anterior de la lengua ([cap. 44](#)). Un estímulo que se ha utilizado como marcador indirecto de la sensación de acidez es la corriente directa de bajo voltaje, cuyos electrodos pueden colocarse de manera exacta en la superficie de la lengua. Si la pérdida del gusto es bilateral, se pueden utilizar colutorios con una solución diluida de sacarosa, cloruro de sodio, ácido cítrico y quinina. Después de enjuagarse la boca con el líquido de prueba, el paciente lo escupe y se enjuaga la boca con agua. El individuo indica si percibió alguna sustancia y se le pide que la identifique. Se han creado tipos especiales de aparatos (electrogústómeros) para medir la intensidad de la percepción del sabor y determinar los umbrales de detección e identificación de sabores y los estímulos olfativos ([Krarup; Henkin et al.](#)), pero estos recursos rebasan las necesidades de la exploración clínica habitual.

### Ageusia o pérdida del sentido del gusto

Además de la pérdida del sentido del gusto que acompaña al envejecimiento normal, es probable que la causa más frecuente del deterioro de la sensación del gusto sea el tabaquismo intenso ([cuadro 11-2](#)). La sequedad extrema de la lengua por cualquier causa puede producir pérdida temporal o reducción del sentido del gusto (*ageusia* o *hipogeusia*) porque la saliva es esencial para la función gustativa normal. La saliva actúa como solvente de los compuestos químicos de los alimentos y sirve para conducirlos a los receptores gustativos. La sequedad de la boca (xerostomía) por secreción insuficiente de saliva, como en el caso del síndrome de Sjögren; la hiperviscosidad salival, como en la fibrosis quística; la radioterapia de cabeza y cuello, y la pandisautonomía interfieren en el gusto. El número de papilas circunvaladas y fungiformes se reduce también en caso de disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day), lo que explica la disminución de la capacidad para percibir el sabor de los alimentos dulces y salados. Si es unilateral, la ageusia es rara vez la causa del problema. El sabor suele perderse sobre los dos tercios anteriores de un lado de la lengua en los casos de parálisis de Bell, como se indica antes y en el [capítulo 44](#).

Cuadro 11-2

## CAUSAS PRINCIPALES DE AGEUSIA

Parálisis de Bell  
Diabetes mellitus  
Desnutrición (deficiencia de cinc) e hipovitaminosis (A, B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>)  
Síndrome de Sjögren  
Infecciones (gingivitis, moniliasis bucal, influenza, VIH)  
Toxicidad por plomo o **cobre**  
Contacto con solventes orgánicos, algunos antibióticos, metotrexato, L-dopa y consumidores de cinc/quelantes  
Exposición a radiaciones  
Enfermedades degenerativas (Parkinson)

Una disminución permanente de la agudeza del gusto y el olfato (hipogeusia e hiposmia), en ocasiones relacionada con alteraciones de estas funciones sensitivas (disgeusia y disosmia), puede aparecer después de las enfermedades del tipo de la influenza. Estas anomalías se vinculan con cambios patológicos tanto en los botones gustativos como en la mucosa nasal. En un grupo de 143 pacientes que experimentaban hipogeusia e hiposmia, 87 eran casos de este tipo posteriores a la influenza ([Henkin et al.](#)); en los restantes, los síntomas se acompañaban de esclerodermia, hepatitis aguda, encefalitis viral, mixedema, insuficiencia suprarrenal, neoplasias malignas, deficiencias de **vitaminas** B y A, y administración de diversas sustancias. Asimismo, según [Schiffman](#), más de 250 fármacos se han relacionado con la alteración de la sensación gustativa, de tal modo que debe considerarse que prácticamente todos los fármacos producen ageusia. Los principales fármacos causales son hipolipemiantes, antihistamínicos, antimicrobianos, antineoplásicos, broncodilatadores, antidepresivos y antiepilépticos, pero se sabe poco sobre los mecanismos por los cuales dichos fármacos inducen estos efectos. Una situación más evidente es la alteración del gusto por fármacos inhalantes que se administran por vía nasal u oral, como los “triptanos” contra la migraña y diversos fármacos antialérgicos y antiasmáticos.

Las distorsiones del gusto y la pérdida de éste son motivo de queja en individuos con algunas neoplasias malignas locales. Desde luego, los tumores de la bucofaringe pueden anular el gusto porque invaden la cuerda del tímpano o los nervios linguales y la base del cráneo. La desnutrición por neoplasias o radioterapia también puede producir ageusia. Algunos pacientes con ciertos carcinomas insisten en que su umbral para saborear los alimentos amargos se incrementa y hay casos de radiaciones por cáncer mamario o tumores sublinguales o bucofaríngeos en los que la persona encuentra intolerables los alimentos agrios. La pérdida del gusto por radiación de la bucofaringe suele resolverse en unas cuantas semanas o meses; el escaso recambio de los botones gustativos que provoca la radioterapia se recupera con frecuencia.

[Henkin y Schechter et al.](#) describieron un interesante síndrome, denominado *hipogeusia idiopática* (en el cual la agudeza gustativa se acompaña de disgeusia, hiposmia y disosmia). Los alimentos tienen un sabor y un aroma desagradables para el paciente, al punto de considerarlos nauseabundos (cacogeusia y cacosmia); la persistencia de estos síntomas puede conducir a pérdida de peso, ansiedad y depresión.

No se ha informado que las lesiones del bulbo raquídeo causen ageusia, tal vez porque el núcleo del fascículo solitario se halla casi siempre fuera de la zona de infarto o debido a que en cada núcleo están representados los dos lados de la lengua. No obstante, en ocasiones excepcionales las lesiones unilaterales del tálamo y el lóbulo parietal se relacionan con trastorno contralateral de la sensación del gusto.

Como se indicó antes, algunas veces un aura gustativa marca el inicio de una crisis convulsiva originada en la corteza frontoparietal (suprasilviana) o la región del gancho del hipocampo. Las alucinaciones gustativas son mucho menos comunes que las olfativas. Empero, las primeras se observaron en 30 de 718 casos de epilepsia resistente al tratamiento ([Hausser-Hauw y Bancaud](#)). Durante la intervención quirúrgica, estos investigadores produjeron un aura de sabor desagradable mediante estimulación eléctrica de los opérculos parietal y frontal, y también por estimulación del hipocampo y la amígdala (convulsiones del gancho del hipocampo). En su opinión, el foco convulsivo de bajo umbral del gusto en el lóbulo temporal es secundario a desorganización funcional de la corteza gustativa opercular a causa de las convulsiones. Las alucinaciones gustativas fueron más frecuentes con lesiones del hemisferio derecho y en la mitad de los casos se produjo una convulsión después del aura gustativa.

Algunos productos médicos que se expenden como complementos sin prescripción contienen complementos de cinc, cuya función es al parecer mejorar el olfato y el apetito y tratar los resfriados incipientes. Los autores no han confirmado los supuestos beneficios del cinc en ninguna de las

situaciones mencionadas y las pruebas en favor son escasas; en cambio, la administración persistente del cinc en dosis altas se ha vinculado con la aparición de deficiencia de [cobre](#) y una mieloneuropatía ([cap. 38 y 42](#)).

#### Síndrome de la boca ardiente

Otro trastorno poco definido es el llamado *síndrome de la boca ardiente*, que ocurre con más frecuencia en las posmenopáusicas y se caracteriza por dolor intrabucal persistente intenso (sobre todo en la lengua). Los autores observaron lo que consideran formas fragmentarias del síndrome en las que el dolor y el ardor se aíslan al borde alveolar o la mucosa gingival. La mucosa bucal parece normal y algunas pacientes refieren una disminución de la sensibilidad gustativa. En un grupo pequeño de dichas pacientes se demuestra diabetes, síndrome de Sjögren o deficiencia de vitamina B<sub>2</sub> o B<sub>12</sub> (que causa glositis), pero en la mayoría no puede encontrarse una enfermedad sistémica o una anomalía local. Muchos de estos pacientes atendidos por los autores tenían en apariencia cuadros depresivos, pero respondieron de manera inconstante a la administración de antidepresivos. Unos cuantos individuos tienen este signo oral como componente de una neuropatía de fibras finas o ganglionopatía ([cap. 43](#)). Puede resultar útil el [clonazepam](#) y se ha intentado la [capsaicina](#), con resultados inciertos. Este trastorno y otros más en los que el ardor es un signo sobresaliente se revisan en el [capítulo 7](#).

## REFERENCIAS

Amoore JE: Specific anosmias. In: Getchell TV, Bartoshuk LM, Doty RL, Snow JB (eds): *Smell and Taste in Health and Disease*. New York, Raven Press, 1991, pp 655–664.

Andy OJ, Jurko MF, Hughes JR: The amygdala in relation to olfaction. *Confin Neurol* 37:215, 1975. [[PubMed: 1132230](#)]

Benarroch EE: Olfactory system. Functional organization and involvement in neurodegenerative disease. *Neurology* 75:1104, 2010. [[PubMed: 20855854](#)]

Braak H, Ghebremedhin E, Rub U et al.: Stages of development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 318:121, 2004. [[PubMed: 15338272](#)]

Brand JG: Within reach of an end to unnecessary bitterness. *Lancet* 356:1371, 2000. [[PubMed: 11052575](#)]

Buck LB: Smell and taste: The chemical senses. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds): *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2000, pp 625–647.

Bushdid C, Magnasco MO, Bosshall LB, Keller A: Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science* 343:1370, 2014. [[PubMed: 24653035](#)]

Chaudhari N, Kinnamon SC: Molecular basis of the sweet tooth? *Lancet* 358:210, 2001. [[PubMed: 11476841](#)]

Chitanondh H: Stereotaxic amygdalotomy in the treatment of olfactory seizures and psychiatric disorders with olfactory hallucinations. *Confin Neurol* 27:181, 1966. [[PubMed: 5334010](#)]

Doty RL: Olfactory dysfunction in neurodegenerative disorders. In: Getchell TV, Bartoshuk LM, Doty RL, Snow JB (eds): *Smell and Taste in Health and Disease*. New York, Raven Press, 1991, pp 735–751.

Doty RL, Shaman P, Applebaum SL: Smell identification ability: changes with age. *Science* 226:1441, 1984. [[PubMed: 6505700](#)]

Doty RL, Shaman P, Dann M: Development of University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Physiol Behav* 32:489, 1984. [[PubMed: 6463130](#)]

Eichenbaum H, Morton TH, Potter H, Corkin S: Selective olfactory deficits in case H.M. *Brain* 106:459, 1983. [[PubMed: 6850278](#)]

Hausser-Hauw C, Bancaud J: Gustatory hallucinations in epileptic seizures. *Brain* 110:339, 1987. [[PubMed: 3105808](#)]

Downloaded 2020-10-12 2:18 P Your IP is 190.106.205.238

Hendriks AP: Olfactory dysfunction. *Rhinology* 4:229, 1988.

Henkin RI, Gill JR Jr, Bartter FC: Studies on taste thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: The effect of adrenocorticosteroids. *J Clin Invest* 42:727, 1963. [[PubMed: 16695903](#)]

Henkin RI, Larson AL, Powell RD: Hypogeusia, dysgeusia, hyposmia and dysosmia following influenza-like infection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 84:672, 1975. [[PubMed: 1190677](#)]

Henkin RI, Schechter PJ, Hoyer R, Mattern CFT: Idiopathic hypogeusia with dysgeusia, hyposmia, and dysosmia: a new syndrome. *JAMA* 217:434, 1971. [[PubMed: 5109029](#)]

Hyman BT, van Hoesen GW, Damasio AR: Alzheimer disease: cell specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 225:1168, 1984. [[PubMed: 6474172](#)]

Kimmelman CP: Clinical review of olfaction. *Am J Otolaryngol* 14:227, 1993. [[PubMed: 8214314](#)]

Krarup B: Electrogustometry: a method for clinical taste examinations. *Acta Otolaryngol* 69:294, 1958.

Mair R, Capra C, McEntee WJ, Engen T: Odor discrimination and memory in Korsakoff's psychosis. *J Exp Psychol* 6:445, 1980.

Menashe I, Abaffy T, Hasin Y et al.: Genetic elucidation of human hyperosmia to isovaleric acid. *PLOS Biology* 5:2462, 2007.

Mistretta CM: Aging effects on anatomy and neurophysiology of taste and smell. *Gerontology* 3:131, 1984.

Penfield W, Faulk ME: The insula: further observations on its function. *Brain* 78:445, 1955. [[PubMed: 13293263](#)]

Pryse-Phillips W: Disturbances in the sense of smell in psychiatric patients. *Proc R Soc Med* 68:26, 1975. [[PubMed: 1187660](#)]

Quinn NP, Rossor MN, Marsden CD: Olfactory threshold in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:88, 1987. [[PubMed: 3819760](#)]

Reed RR: The molecular basis of sensitivity and specificity in olfaction. *Semin Cell Biol* 5:33, 1994.

Richter CP: Total self-regulatory functions in animals and human beings. *Harvey Lect* 38:63, 1942-1943.

Schiffman SS: Drugs influencing taste and smell perception. In: Getchell TV, Bartoshuk LM, Doty RL, Snow RL (eds): *Smell and Taste in Health and Disease*. New York, Raven Press, 1991, pp 845-850.

Schiffman SS: Taste and smell losses in normal aging and disease. *JAMA* 276:1357, 1997.

Slotnick BM, Kaneko N: Role of mediodorsal thalamic nucleus in olfactory discrimination learning in rats. *Science* 214:91, 1981. [[PubMed: 7280684](#)]

Sumner D: Disturbances of the senses of smell and taste after head injuries. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 24. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp 1-25.

Sumner D: Post-traumatic ageusia. *Brain* 90:187, 1967. [[PubMed: 6023073](#)]

Welge-Luessen A, Temmel A, Quint C et al.: Olfactory function in patients with olfactory groove meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:218, 2001. [[PubMed: 11160471](#)]

Wysocki CJ, Meredith H: The vomeronasal system. In: Finger TE, Silver WL (eds): *Neurobiology of Taste and Smell*. New York, Wiley, 1987, pp 125-150.

---

Young JM, Trask BJ. The sense of smell: genomics of vertebrate odorant receptors. *Hum Mol Genet* 11:1153, 2002. [[PubMed: 12015274](#)]

---

Zilstorff W: Parosmia. *J Laryngol Otol* 80:1102, 1966. [[PubMed: 5927746](#)]

---



Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 12: Trastornos de la vista

### INTRODUCCIÓN

Una muestra de la importancia de la función visual es la magnitud de su representación en el sistema nervioso central (SNC). Una porción grande del cerebro se relaciona con la visión, incluyendo la apreciación de la forma y color de los objetos, la percepción de las relaciones de espacio y movimiento, además del control visual del mismo. El nervio óptico es una estructura del SNC; tiene más de un millón de fibras (en comparación con las 50 000 del nervio auditivo). El sistema visual también tiene significado especial porque su estudio ha permitido mejorar notablemente los conocimientos tanto de la organización de todos los sistemas neuronales sensitivos, como de la relación de la percepción con la cognición. De hecho, se sabe más sobre la visión que de cualquiera otra función sensorial. Debido a su composición variada de tejidos epitelial, vascular, neural y pigmentario, los ojos son virtualmente un microcosmos clínico, susceptible a muchas enfermedades y sus tejidos están disponibles para inspección por un medio transparente.

Los trastornos de la función visual, expresados como defectos de la agudeza y los campos visuales, se plantean de manera manifiesta como los síntomas más frecuentes e importantes de enfermedad ocular. Se han utilizado diversos términos para describir la pérdida de la visión. La *amaurosis* es un término general que denota su pérdida parcial o completa. *Ambliopía* denota cualquier déficit visual en un solo ojo, en presencia de estructuras oculares normales. Una causa importante de ambliopía es la supresión de la visión en un ojo al inicio de la niñez más bien por estrabismo, pero también por anisometropía (diferencia notable en el error de refracción) o por opacidades de los medios oculares. *Nictalopia* es el término para la deficiencia de la visión al anochecer o nocturna y se vincula con la miopía grave, cataratas, el déficit de vitamina A, la retinitis pigmentaria y muchas veces acromatopsia. Se sabe de diversos síntomas visuales positivos, llamados a partir de sus características (fosfenos, cintilaciones migrañosas, ilusiones ópticas y alucinaciones). La irritación, enrojecimiento, fotofobia, dolor, diplopía y estrabismo, cambios del tamaño pupilar y caída o cierre de los párpados son los otros síntomas y signos principales. El trastorno de la visión puede ser unilateral o bilateral, repentino o gradual, episódico o duradero.

Las causas frecuentes de la visión anormal varían con la edad. En lactantes, las causas principales son defectos congénitos, retinopatía por premadurez, miopía grave, hipoplasia del nervio óptico, fisuras ópticas y coloboma. En la infancia y la adolescencia, la miopía y la ambliopía como resultado de estrabismo son las causas comunes (véase [cap. 13](#)), aunque una retinopatía pigmentaria o un tumor de retina, del nervio óptico o suprasillar también puede comenzar en esta edad. En la edad madura, por lo general a partir del quinto decenio, es casi invariable una pérdida de la visión cercana o pérdida progresiva de la acomodación (presbiopía) (a esta edad se pierde la mitad o más de la amplitud del poder de acomodación y debe restituirse mediante lentes convexas). Más tarde aún, las causas más frecuentes de trastornos de la visión son cataratas, glaucoma, hemorragias y desprendimientos retinianos, degeneración macular y tumores, unilaterales o bilaterales.

Como regla, la *pérdida visual episódica* al inicio de la vida adulta, con frecuencia hemianópsica en este grupo de edad, se debe a migrañas. La otra causa importante de pérdida visual monocular pasajera (semanas) en este periodo de edad es la neuritis óptica, a menudo un precursor de esclerosis múltiple. La amaurosis en un niño o adulto joven puede provenir de cuadros como el lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípidicos afín ([Digre et al.](#)), de migraña, o quizá no haya una causa discernible. Más adelante en la vida, es más común la ceguera monocular pasajera, o *amaurosis fugaz*, que se prolonga por minutos a horas; se debe a una enfermedad vascular, en particular estenosis de la arteria carótida ipsolateral. En el [cuadro 12-1](#) se incluye una lista de las causas de pérdida visual monocular episódica. Por supuesto, a cualquier edad, las enfermedades de la retina y de otros componentes del aparato ocular son causas importantes de *pérdida visual progresiva*.

Cuadro 12-1

## CAUSAS DE PÉRDIDA VISUAL EPISÓDICA

**Adolescencia y edad adulta joven**

Migraña  
Neuritis óptica  
Papiledema  
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y lupus eritematoso generalizado  
Compresión neoplásica temprana del nervio óptico  
Arteritis aórtica de Takayasu  
Neurorretinitis viral  
Idiopática

**Edad adulta**

Estenosis o disección carotídea  
Embolia de la retina  
Enfermedad aterosclerótica intrínseca de la arteria central de la retina  
Arteritis temporal (por lo general mayores de 55 años)  
Glaucoma  
Papiledema

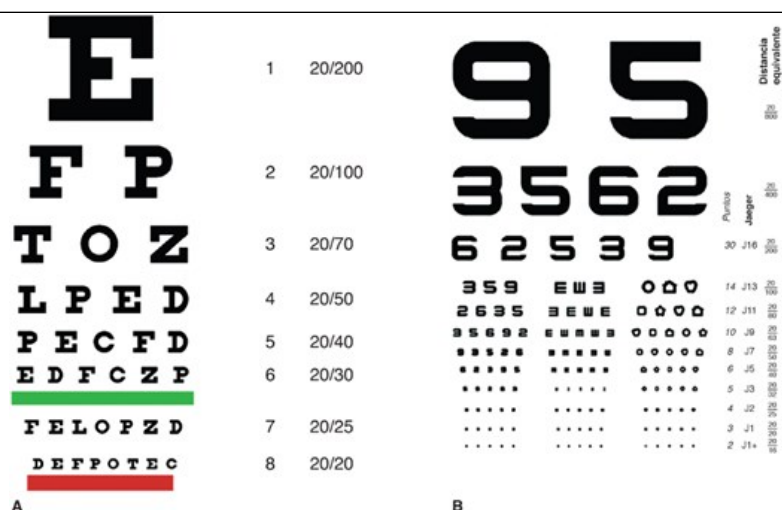
## ATENCIÓN DE LA PÉRDIDA VISUAL

En la investigación de cualquier trastorno de la visión, el médico siempre averiguará lo que quiere decir el paciente cuando señala que no ve bien, puesto que el trastorno en cuestión varía mucho, desde miopía o presbiopía, diplopía, síncope parcial o incluso aturdimiento o hemianopsia. Por fortuna, lo que afirma el individuo puede verificarse mediante medición de la agudeza visual, que es la parte de mayor importancia de la exploración ocular. El examen es completo cuando se añaden inspección de los medios de refracción y los fondos ópticos, pruebas de los reflejos pupilares y proyección de los campos visuales. También es esencial examinar los movimientos del ojo, en particular cuando se sospecha estrabismo al inicio de la vida indicado por ambliopía, como se comenta en el [capítulo 13](#).

En la medición de la agudeza visual lejana se utiliza, el *cartelón de Snellen*, que incluye letras (o números o dibujos) dispuestos en hileras de tamaño decreciente ([fig. 12-1A](#)). Se estudia cada ojo por separado a una distancia de 6 m. Si se requieren anteojos, deben emplearse para visión lejana. La letra en la parte superior del cartelón une 5 min de un arco a una distancia de 200 pies (alrededor de 60 m). El paciente sigue hileras de letras que de manera normal pueden leerse a distancias menores. La agudeza se informa como una fracción no matemática que representa la capacidad del sujeto comparada con la de una persona con capacidad de visión lejana normal. De este modo, si a 20 pies (6 m) el paciente lee solamente la letra más alta que normalmente sería visible a 200 pies, la agudeza se expresa en la proporción 20/200 (si la distancia se mide en metros y no pies, esta medición será 6/60). Si la visión de la persona es normal, su agudeza visual será igual a 20/20 o 6/6 que corresponde a la octava línea de casi todos los cartelones. Muchas personas, en particular durante la juventud, leen a 20 pies la línea que “normalmente” leerían a 15 pies desde el cartelón y por ello tienen una visión de 20/15.

Figura 12-1.

A. Cartel convencional de Snellen y B. Cartel de Jaeger para estimar la agudeza visual. El cartel de Snellen se coloca a 20 pies del sujeto. La “tarjeta” de Jaeger se usa a 40 cm del ojo del sujeto y se acerca a la valoración de la agudeza de Snellen si la convergencia y la acomodación son normales.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: *Adams y Victor. Principios de neurología*, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En las pruebas directas cabe utilizar una “tarjeta para tramos cercanos” o con caracteres de periódicos, sostenida a 35 cm de los ojos, y expresar los resultados en una distancia equivalente como si se hubiera utilizado un cartelón para distancia (fig. 12-1B). En estos casos se utiliza el sistema de Jaeger (J1 es la visión “normal” que corresponde a la línea 20/20 en un cartelón de Snellen; J7 a 20/50; J13 a 20/100 y J16 a 20/200). En niños pequeños, la agudeza visual puede valorarse con el empleo de símbolos que correspondan con tarjetas o simulando el movimiento de los dedos del examinador a distancias variables. Las tarjetas de Teller de agudeza evalúan la preferencia del niño (y su capacidad) para percibir tarjetas con franjas cada vez más angostas.

Quando se reduce la agudeza visual, es útil emplear un agujero estenopeico para valorar si la causa son errores de refracción u otros trastornos oculares. El agujero estenopeico permite que un haz estrecho de luz caiga sobre la fovea (el área con mayor agudeza visual) y se elimina la necesidad de luz para la corrección del foco en el segmento anterior del ojo. Si la agudeza visual mejora a un estado normal con un orificio estenopeico, puede concluirse que la reducción de la visión se relaciona con un defecto en los medios ópticos del ojo (cristalino, córnea, humor acuoso, humor vítreo).

La luz que entra en el ojo se enfoca a través de la córnea y del cristalino biconvexo sobre la capa exterior de la retina. En consecuencia, deben ser transparentes la córnea, líquido de la cámara anterior, cristalino y vítreo y la propia retina. La claridad de estos medios puede determinarse por métodos oftalmoscópicos y una prueba completa requiere, además, que se dilate la pupila por lo menos hasta que tenga 6 mm de diámetro. Esto se logra mejor mediante instilación de dos gotas de [fenilefrina](#) a la concentración de 2.5 o [tropicamida](#) a la concentración de 0.5 a 1.0% o ambos, en cada ojo después de medir la agudeza visual, anotar las reacciones pupilares y estimar la presión intraocular. En los adultos mayores deben emplearse concentraciones menores de estos midriáticos. La acción midriática de la [fenilefrina](#) dura 3 a 6 h. Es raro que la dilatación farmacológica de la pupila desencadene un *ataque de glaucoma con cierre de ángulo* (que se manifiesta intrínsecamente por disminución de la visión, dolor en los ojos, náusea y vómito); tal situación obliga a la administración de [pilocarpina](#) en el ojo y la atención inmediata de un oftalmólogo. Es recomendable tener acceso a la [pilocarpina](#) si se busca dilatar las pupilas.

Al mirar el explorador a través de una lente convexa del oftalmoscopio directo, desde una distancia de 15 a 30 cm podrá identificar opacidades en los medios de refracción; al ajustar las lentes convexas a 0 o un elemento negativo será posible “profundizar el foco” desde la córnea hasta la retina. Según sea el error de refracción del examinador, las opacidades del cristalino se ven mejor con las lentes entre los límites de +20 a +12. La retina queda enfocada con lentes de +1 a -1. La pupila se observa como una estructura circular roja (reflejo rojo), que es el color que le confiere la sangre contenida en los capilares de la capa coroidea. La principal limitación de la oftalmoscopia directa es que no permite observar lesiones en la retina que se encuentran adelante del ecuador del globo; éstas sólo se observan con el método indirecto.

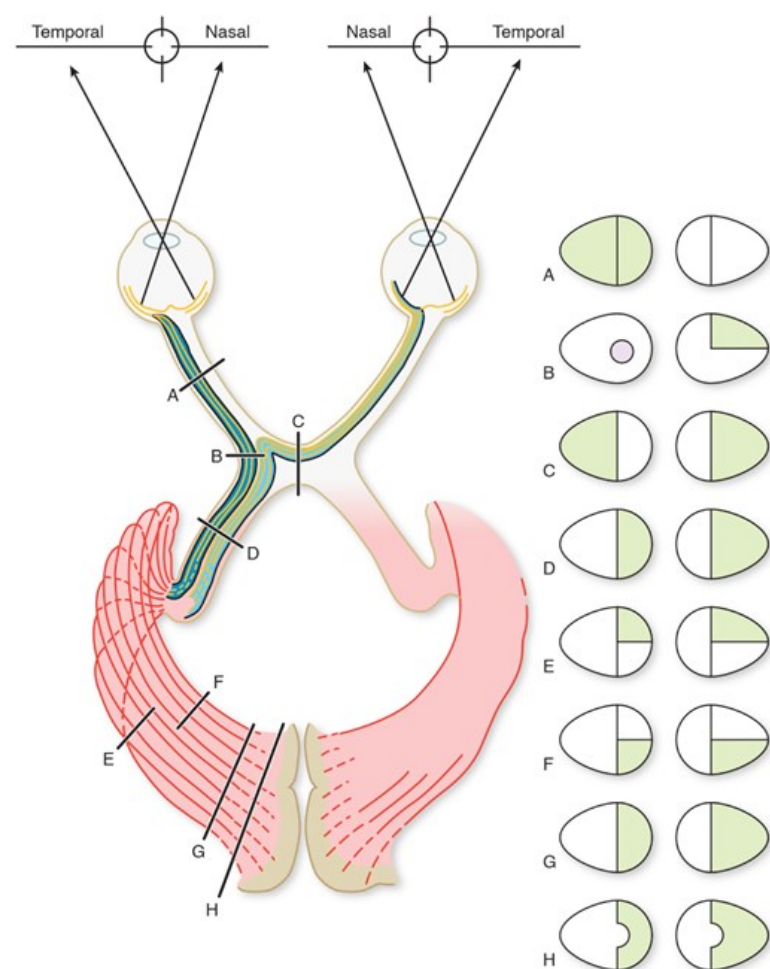
## Pruebas para las anomalías de los campos visuales

En la **figura 12-2** se ejemplifican los defectos de campo visual causados por lesiones de retina, nervio y cintilla ópticos, cuerpo geniculado externo, vía o fascículo geniculocalcarino y corteza estriada del lóbulo occipital. En el sujeto alerta y colaborador es posible proyectar los campos visuales con precisión mediante técnicas directas. Con uno de los ojos cubierto y el otro alineado con el ojo correspondiente del examinador (ojo derecho del paciente y ojo izquierdo del examinador), se lleva desde la periferia hacia el centro del campo visual un objeto en movimiento, por ejemplo, un dedo,

una torunda de algodón o un disco blanco montado en un palillo (prueba de confrontación). Con el objetivo a igual distancia entre el ojo del examinador y el del paciente se comparan a continuación los campos visuales tanto de uno como de otro. De manera semejante, el escotoma del paciente se puede alinear con el del examinador para determinar su tamaño, haciendo mover el objeto hacia afuera desde el escotoma hasta que empieza a verse. Por motivos desconocidos, se tiene mayor sensibilidad a los objetos de prueba de color verde rojizo que a los blancos para identificar los defectos de las vías visuales.

Figura 12-2.

Diagrama que muestra los efectos sobre los campos visuales de las lesiones en diversos sitios a lo largo de la vía óptica. A. Ceguera completa del ojo izquierdo por una lesión del nervio óptico. B. "Escotoma de la unión" izquierdo con pérdida de la visión en el ojo izquierdo acompañado de un defecto supratemporal en el ojo derecho. C. Lesión quiasmática por hemianopsia bitemporal. D. Hemianopsia homónima derecha por lesión de la cintilla óptica. E y F. Hemianopsia en el cuadrante superior e inferior derechos por interrupción de las radiaciones visuales. G. Hemianopsia homónima derecha causada por lesión de la corteza estriada occipital. H. Hemianopsia con conservación macular, típica del infarto de la arteria cerebral posterior.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las lesiones de mácula, retina o nervio óptico producen un *escotoma* (islote de visión trastornada rodeado por visión normal) o un defecto que se extiende hasta la periferia de un campo visual ("corte de campo"). Los escotomas se designan de acuerdo con su posición (centrales, cecocentrales) o su forma (anulares, arqueados). Los escotomas pequeños situados en la porción macular del campo visual pueden trastornar gravemente la agudeza visual.

Debe insistirse en que el movimiento del objetivo visual proporciona el estímulo más burdo para la retina, de tal manera que la percepción de su movimiento puede preservarse mientras que un objeto estacionario del mismo tamaño podría no ser visto. En otras palabras, los objetivos móviles

son menos útiles que los estáticos en la exploración por confrontación de los campos visuales. Pruebas simples de confrontación que descubren la mayoría de los defectos de los campos visuales son la cuenta de los dedos y la comparación de la intensidad del color de un objeto rojo o de la mano del examinador de un cuadrante a otro. Glaser recomienda presentar las manos del examinador simultáneamente, una a cada lado del meridiano vertical; la mano en el campo hemianópsico aparece borrosa o más oscura que la otra. De igual forma, es posible definir un escotoma pidiendo al paciente que comente los cambios en el color o el brillo de un objeto de prueba rojo a medida que se acerca o aleja del punto de fijación. De manera similar, se puede identificar un escotoma central al pedir a la persona que fije la mirada de un ojo en la nariz del explorador, en la cual el médico coloca el dedo índice de una mano o un alfiler de cabeza blanca y pide al paciente que compare brillo, claridad y color con un dedo o un alfiler sostenido en la periferia. En niños pequeños o en pacientes que no cooperan, la integridad del campo visual puede calcularse en general al observar si el paciente es atraído por objetos en la periferia del campo visual o si parpadea en respuesta a movimientos súbitos de amenaza en la mitad del campo visual.

Los autores de este texto siguen enseñando estas técnicas de confrontación porque son racionalmente sensibles en las labores clínicas diarias si se realizan con cuidado; no obstante, también remiten al artículo de [Pandit et al.](#), sobre la detección de datos negativos falsos en 42% de sujetos estudiados con el recuento cuadrantanópsico del dedo, mediante utilización de la perimetría automatizada estática como estándar. Si cualquier defecto se descubre o sospecha mediante prueba de confrontación, los campos deben ser mostrados en un cartelón y los escotomas delineados sobre una pantalla o perímetro tangenciales. Aunque las técnicas automatizadas de uso común abarcan el campo visual central, esto es más que suficiente para detectar casi todos los defectos clínicamente importantes.

El método de exploración por doble estimulación simultánea puede causar defectos en el procesamiento central de la visión que no detecta la perimetría convencional. El movimiento de un dedo en todas las zonas de cada campo temporal tal vez no identifique anormalidad alguna, pero si se hace de forma simultánea en zonas análogas en ambos campos temporales, el individuo con una lesión del lóbulo parietal, en particular el derecho, puede percibir únicamente el dedo en el hemicampo derecho normal.

Un tipo de anormalidad identificado por exploración campimétrica visual es la *constricción concéntrica*. Ésta puede deberse a papiledema grave, en cuyo caso suele acompañarse de aumento de tamaño del escotoma. La progresiva constricción de los campos visuales, al principio unilateral y más tarde bilateral, acompañada de palidez de los discos ópticos (atrofia óptica) debe sugerir un proceso patológico meníngeo crónico que afecta los nervios ópticos (sífilis, criptococosis, sarcoidosis, linfoma). El glaucoma no tratado de larga duración y la retinitis pigmentaria son otras causas de la limitación concéntrica. La notable limitación de los campos visuales de grado invariable, sin importar cuál sea la distancia entre el estímulo visual y el ojo se llama visión en “cañón de escopeta” o “túnel”; desafía los principios geométricos y es un signo de histeria. En caso de enfermedad orgánica, el campo visual constreñido aumenta de tamaño de manera natural conforme se incrementa la distancia entre el sujeto y el objeto de prueba.

## CAUSAS NO NEUROLÓGICAS DE VISIÓN REDUCIDA

Los objetivos de este capítulo imposibilitan la explicación de todas las causas de opacidad de los medios de refracción. Sólo se comentan aquéllas con las consecuencias médicas o neurológicas más relevantes. Aunque los cambios de los medios de refracción no abarcan primordialmente al tejido nervioso, algunos se relacionan muchas veces con afección neurológica y ofrecen indicios de su presencia.

En la *córnea*, la anomalía que con más frecuencia disminuye la visión es retracción cicatrizal a causa de traumatismo e infección. Pueden ocurrir ulceración y fibrosis subsecuente en caso de herpes simple recurrente, herpes zóster e infecciones tracomatosas o en ciertos síndromes mucocutáneos oculares (de Stevens-Johnson, de Reiter). La hipercalcemia secundaria a sarcoidosis, hiperparatiroidismo e intoxicación con vitamina D o síndrome de leche y alcalinos puede originar precipitados de fosfato y carbonato de calcio por debajo del epitelio corneal, sobre todo en un plano que corresponde a la fisura interpalpebral: ésta es la llamada queratopatía en banda. Otras causas de opacidades en la córnea incluyen uveítis crónica, queratitis intersticial, edema de la córnea, distrofia en enrejado de dicha capa (depósito de amiloide) y glaucoma de vieja fecha. Los polisacáridos se depositan en la córnea en algunos tipos de mucopolisacaridosis (véase [cap. 37](#)), y el **cobre** se deposita en la membrana de Descemet en la degeneración hepatolenticular (anillo de Kayser-Fleischer). Pueden observarse depósitos de cristales en caso de mieloma múltiple y crioglobulinemia. Además, las córneas se empañan de manera difusa en ciertas enfermedades del almacenamiento lisosómico (véase [cap. 37](#)). El arco senil que se presenta en una edad más temprana (a causa de hiperlipidemia), combinado en ocasiones con depósitos de lípidos amarillos en los párpados y la piel periorbitaria (xantelasma) sirve como marcador de alteración vascular ateromatosa.

En cuanto a la *cámara anterior* del ojo, el problema frecuente es un impedimento a la salida del humor acuoso, que produce excavación del disco óptico y pérdida visual, es decir, *glaucoma*. En más de 90% de los casos (en el tipo del glaucoma de ángulo abierto) no se conoce la causa de este

síndrome; se sospecha un factor genético. En este tipo, los conductos de drenaje parecen normales. En cerca de 5% de los casos el ángulo entre la pupila y la porción más lateral de la córnea es estrecho y se bloquea cuando la pupila se dilata (glaucoma de ángulo estrecho). En los casos restantes, el trastorno es secundario a cualquier proceso patológico que bloquea los conductos de salida (desechos inflamatorios de la uveítis, eritrocitos por hemorragia hacia la cámara anterior [hifemia] o neoformación de vasos y tejido conjuntivo sobre la superficie del iris [rubeosis del iris], complicación rara de la isquemia ocular consecutiva a diabetes mellitus, oclusión venosa retiniana y oclusión carotídea). La pérdida visual es gradual en el glaucoma de ángulo abierto y los ojos tienen aspecto normal, a diferencia del enrojecimiento y dolor de los ojos en el glaucoma con cierre de ángulo, ya descrito en párrafos anteriores al exponer lo referente a la dilatación farmacológica de la pupila para facilitar la oftalmoscopia.

Las presiones intraoculares que de manera persistente superan los 20 mmHg pueden lesionar el nervio óptico. Esto llega a manifestarse primero como defecto arqueado en el campo nasal superior o inferior, o como aumento de tamaño de la mancha ciega que, si no se trata, puede progresar hasta ceguera. El signo clásico en el glaucoma, denominado *defecto del campo de Bjerrum*, consiste en un escotoma en arco que se extiende desde el punto ciego y se dispersa alrededor de la mácula para terminar en una línea horizontal en el ecuador nasal. Otras pautas características de los campos visuales son extensiones a manera de alas desde la mancha ciega (escotoma de Seidel) y estrechamiento del cuadrante nasal superior que puede progresar hasta un borde inferior, correspondiente al rafe horizontal de la retina (escalón nasal). La lesión se halla a la altura de la papila óptica; el disco óptico aparece excavado toda palidez presente se extiende sólo hasta su borde y no más allá, distinguiéndose de otras neuropatías ópticas. Es típico el alargamiento de la depresión óptica en el eje vertical. En la actualidad, se advierte que la hipertensión intraocular es sólo un signo coincidente y un factor de riesgo de glaucoma, y que el daño óptico con “excavación de la pupila” pueda apreciarse en sujetos con presión ocular normal; ello representa una revisión importante del criterio previo de que la presión era la causa elemental del daño en el glaucoma.

En el *cristalino*, la formación de catarata es una anomalía común caracterizada por turbidez que suele desarrollarse con lentitud. La catarata “senil” ocurre porque las proteínas del cristalino sufren desnaturalización y se degradan con el tiempo. La “catarata de azúcar” de la diabetes mellitus es resultado de concentraciones sanguíneas de glucosa elevadas de manera sostenida, que se transforman en el cristalino en sorbitol, cuya acumulación produce un gradiente osmótico elevado con tumefacción y destrucción de las fibras del cristalino. La galactosemia es una anomalía mucho más rara, pero el mecanismo de formación de la catarata en este caso es semejante, es decir, acumulación de dulcitol en el cristalino. En caso de hipoparatiroidismo, la disminución de la concentración de calcio en el humor acuoso es la causa, de alguna manera, de la opacificación de las fibras superficiales del cristalino de formación reciente. Las dosis altas prolongadas de corticoesteroides, lo mismo que la radioterapia, también inducen opacidades del cristalino en algunos pacientes. Los síndromes de Down y oculocerebrorenal (véase [cap. 37](#)), la ataxia espinocerebelosa con oligofrenia (véase [cap. 38](#)) y ciertos síndromes dermatológicos (dermatitis atópica, ictiosis congénita, incontinencia pigmentaria) se acompañan también de opacidades del cristalino. Se relacionan con tipos especiales de cataratas la distrofia miotónica (véase [cap. 45](#)) y, rara vez, la enfermedad de Wilson (véase [cap. 36](#)). La subluxación del cristalino es efecto del debilitamiento de sus ligamentos zonulares y se produce en caso de sífilis, síndrome de Marfan (desplazamiento ascendente) y homocistinuria (desplazamiento descendente).

En el *humor vítreo* puede ocurrir hemorragia por rotura de un vaso sanguíneo ciliar o retiniano. En la exploración oftalmoscópica, la hemorragia se observa como turbidez difusa de todo o de parte del vítreo o bien, toma la forma de un coágulo claramente definido que se encuentra entre la retina y el vítreo (denominado hemorragia prerretiniana o subhialoide). La causa más frecuente es la rotura de vasos sanguíneos de reciente formación por la retinopatía proliferativa en pacientes con diabetes mellitus, pero existen muchas otras causas que incluyen traumatismos craneales o de la órbita, rotura de aneurismas intracraneales o malformaciones arteriovenosas con hipertensión intracraneal alta (síndrome de Terson), maniobra de Valsalva, oclusión de la vena retiniana, drepanocitosis o degeneración macular relacionada con la edad (ARMD, *age-related macular degeneration*), además de desgarros retinianos, en los cuales la hemorragia perfora la membrana limitante interna de la retina. Las opacidades más comunes del vítreo son “puntos flotantes” benignos causados por la condensación de fibras de colágeno en él, que asumen la forma de flecos o filamentos grises móviles, al cambiar la posición de los ojos; molestan a la persona e incluso le causan alarma hasta que deja de percibirlos.

El inicio del desprendimiento de la retina puede notarse como una descarga súbita de luces centelleantes que se acompaña de aumento de los cuerpos flotantes. Los pacientes que se quejan de destellos y manchas brillantes en la visión deben examinarse con el oftalmoscopio indirecto a fin de descartar desgarros, agujeros o desprendimientos del humor vítreo o retina. Otro suceso común con la edad avanzada es el encogimiento del humor vítreo y retracción de la retina, que causan estrías luminosas (fosfenos), por lo general en la periferia del campo visual. Suele pensarse que los fosfenos, conocidos como *estrías relampagueantes de Moore*, son muy benignos, pero pueden indicar desgarros o desprendimiento incipiente de la retina o el vítreo y debe valorarlos de inmediato un oftalmólogo. Son más notables durante los movimientos del globo, al cerrar los párpados, al momento de la acomodación, con los movimientos sacádicos del ojo y con la exposición repentina a la oscuridad. El vítreo puede infiltrarse por un linfoma de origen cerebral; en los casos raros en que el linfoma se restringe al ojo puede utilizarse una biopsia mediante vitrectomía plana a fin de



establecer el diagnóstico.

El término *uveítis* se refiere a una enfermedad inflamatoria, infecciosa o no, que afecta cualquiera de las estructuras uveales (iris, cuerpo ciliar y coroides). La inflamación puede presentarse en la parte anterior o posterior del ojo, atrás del iris y extenderse a la retina y la coroides. Las causas infecciosas de uveítis posterior (coroidal) son la toxoplasmosis y la enfermedad de inclusión por citomegalovirus, que se presentan de forma preponderante en pacientes con sida y otras formas de disminución de la función inmunitaria. Los tipos autoinmunitarios no infecciosos son más frecuentes en adultos. La uveítis anterior se asocia en ocasiones con espondilitis anquilosante y el marcador del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) B-27, sarcoidosis y meningitis recurrente (enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada); las formas posteriores se relacionan con sarcoidosis, enfermedad de Behçet y linfoma.

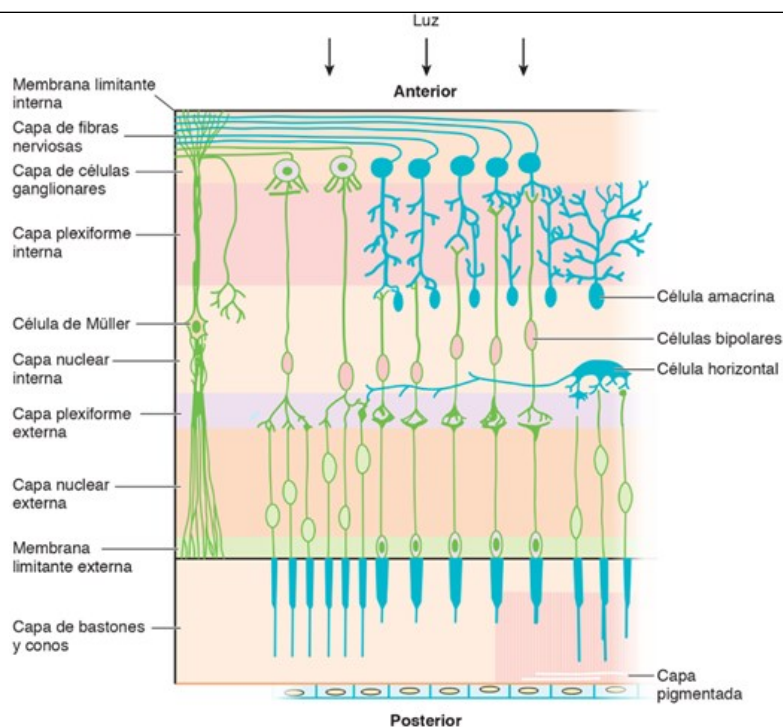
Las enfermedades de la retina, en particular la degeneración macular relacionada con la edad y la retinopatía diabética, son otra causa de ceguera, como se comenta con mayor amplitud en “Otras enfermedades de la retina”.

## CAUSAS NEUROLÓGICAS DE VISIÓN REDUCIDA

Algunos factores anatómicos y fisiológicos constituyen un requisito para poder interpretar las lesiones neurológicas que afectan la visión. Los estímulos visuales que entran en el ojo atraviesan las capas interiores de la retina para llegar a la capa más exterior (posterior), que contiene dos clases de células fotorreceptoras: los conos, con forma de matraces, y los bastoncillos, más delgados. Los fotorreceptores descansan sobre una capa única de células epiteliales pigmentadas que constituyen la superficie más exterior de la retina. Los bastoncillos y conos y el epitelio pigmentario reciben su riego sanguíneo principalmente de los capilares de la coroides. Los bastoncillos funcionan en la percepción de los estímulos visuales bajo luz mortecina (luz crepuscular o visión escotópica), y los conos se encargan de percibir los colores y los estímulos de luz brillante (visión fotópica). La mayoría de los conos se concentra en la región macular, en particular en su parte central, la *fóvea*, y tienen como función proporcionar el grado más elevado de la agudeza visual. [Traquair](#) describió la disminución rápida de la agudeza al aumentar la distancia desde la *fóvea*, como “islote de visión en un mar de ceguera”. Los pigmentos especializados que se encuentran en los bastoncillos y conos absorben la energía luminosa y la transforman en señales eléctricas, que se transmiten hacia las células bipolares de la retina y, desde ellas, hacia las neuronas de ubicación más superficial (anterior) o las células ganglionares ([fig. 12-3](#)). En la *fóvea*, las células ganglionares y otras estructuras internas de la retina sufren un desplazamiento (no se encuentran en ese sitio) de forma que los fotorreceptores pueden estar muy concentrados para maximizar la agudeza espacial central.

Figura 12-3.

Esquema de los elementos celulares de la retina. La luz que entra en el ojo atraviesa todo el espesor de la retina para llegar a los bastones y conos (primer sistema de neuronas retinianas). Los impulsos que se originan en estas células se transmiten por las células bipolares (segundo sistema de neuronas retinianas) hacia la capa de células ganglionares. El tercer sistema de neuronas visuales consiste en las células ganglionares y sus axones, que corren de manera ininterrumpida por el nervio óptico, el quiasma y las cintillas ópticas, hacen sinapsis con las células del cuerpo geniculado externo. (Cortesía del [Dr. E.M. Chester](#).)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

A medida que discurren a través de la superficie interna de la retina, los axones de las células ganglionares retinianas siguen una trayectoria arqueada. No son visibles porque son fibras amielínicas, aunque la retinografía con **fluoresceína** revela huellas de sus contornos y el examinador experimentado, valiéndose de una luz brillante y un filtro de color verde intenso, puede verlas a través de oftalmoscopia directa. Los axones de las células ganglionares se reúnen en los discos (papilas) ópticos y a continuación siguen sin interrupción a través de los *nervios ópticos*, el *quiasma óptico* y las *cintillas ópticas* para hacer sinapsis con los núcleos geniculados externos, los colículos superiores y la región pretectora del mesencéfalo y el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (véanse [figs. 12-2 y 12-3](#)). Las fibras derivadas de las células maculares forman un haz definido (haz papilomacular) que ocupa primero el lado temporal del disco y el nervio óptico y, a continuación, adoptan una posición más central dentro del nervio. Dichas fibras tienen menor calibre que las de la zona periférica del nervio óptico y al parecer son muy sensibles a daño tóxico y metabólico. La lesión del haz papilomacular origina el escotoma “cecocentral” (que va desde la fijación hasta el punto ciego).

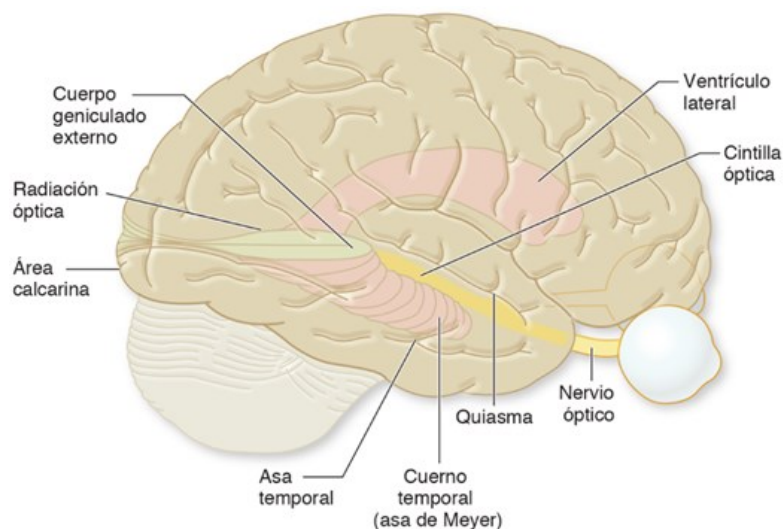
La ausencia de elementos receptores en el disco óptico explica el punto ciego normal. El disco óptico normal varía en color, siendo más pálido en lactantes y en individuos rubios. Los axones de las células ganglionares normalmente adquieren sus vainas de mielina después de penetrar la lámina cribosa, pero en ocasiones lo hacen en el trayecto intrarretiniano, conforme se acercan al disco. Estas fibras mielinizadas adyacentes al disco se observan como placas blanquecinas, de bordes finos y son una variante normal que no debe confundirse con el edema del disco óptico o con la isquemia de la retina.

Si hay una lesión en un nervio óptico, un estímulo luminoso sobre el ojo afectado no tendrá efecto en la pupila del ojo contralateral, aunque la pupila ipsilateral aún presentará constricción consensual, es decir, en respuesta al estímulo luminoso proveniente del ojo sano. Este fenómeno se conoce como *defecto pupilar aferente relativo* (pupila de Marcus Gunn).

En el quiasma óptico, las fibras que se derivan de la mitad nasal de cada retina se entrecruzan y prosiguen por la cintilla óptica con las fibras temporales directas del otro ojo ([figs. 12-2 y 12-4](#)). En consecuencia, la interrupción de la cintilla óptica izquierda produce un defecto hemianóptico en cada ojo, es decir, un defecto de campo homónimo (nasal izquierdo y temporal derecho) (véase [fig. 12-2D](#)). En las lesiones parciales de las cintillas ópticas, los defectos visuales en ambos ojos no son exactamente congruentes, puesto que no se mezclan con uniformidad las fibras de las cintillas.

Figura 12-4.

Proyección geniculocalcarina que muestra la vuelta de las fibras inferiores alrededor del asta temporal. Obsérvese que prácticamente ninguna parte de esta vía atraviesa el lóbulo parietal.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

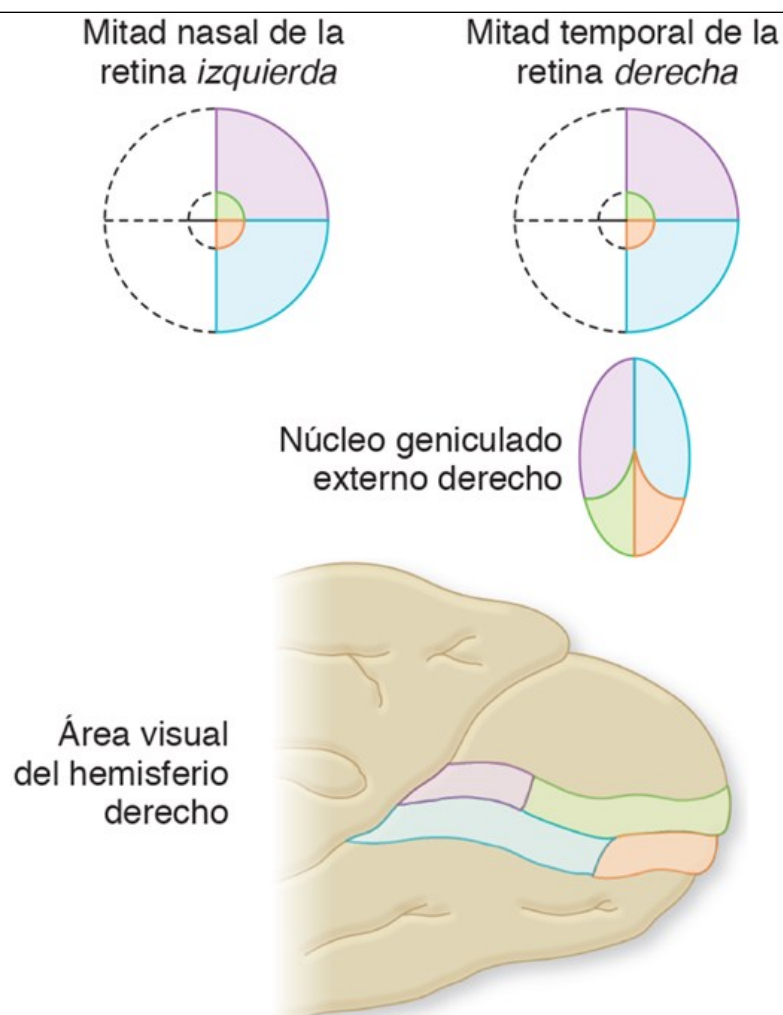
Las lesiones en la unión del nervio y quiasma ópticos, que por lo general son de naturaleza comprensiva, pueden causar defectos en el cuadrante supratemporal contralateral, además del escotoma central esperado en el ojo ipsilateral (“escotoma de la unión”, fig. 12-2B). Durante décadas se pensó que era consecuencia de compresión de la rodilla de Wilbrand, un conjunto de fibras que regresan al nervio óptico contralateral antes de entrecruzarse en el quiasma, pero Horton refutó la existencia de tal estructura y la calificó de un simple artefacto de enucleación monocular a largo plazo.

El quiasma óptico está exactamente por arriba de la hipófisis y también forma parte de la pared anterior del tercer ventrículo; en tal punto las fibras que se entrecruzan pueden ser comprimidas desde abajo por acción de un tumor hipofisario, un meningioma del tubérculo de la silla o un aneurisma, o desde arriba por dilatación del tercer ventrículo o un craneofaringioma. El defecto campimétrico resultante es bitemporal (“hemianopsia bitemporal”; fig. 12-2C). En el albinismo, existe una anomalía en la decusación quiasmática, en la cual la mayoría de las fibras cruzan al lado opuesto por un defecto en la señalización de melanina que normalmente contribuye al patrón del quiasma óptico.

Desde la retina, hay una proyección de punto a punto hacia el núcleo geniculado lateral y de ahí, a la corteza calcarina del lóbulo occipital. Con fines de descripción de los campos visuales, cada retina y máculas se dividen en una mitad temporal y una mitad nasal por una línea vertical que pasa a través de la fovea. Una línea horizontal, trazada en términos generales al nivel de la unión de las arcadas vasculares retinianas superior e inferior, también pasa a través de la fovea y divide cada mitad de la retina y macular en los cuadrantes superior e inferior. Los defectos de los campos visuales siempre se describen desde la perspectiva visual del paciente (nasal, temporal, superior, inferior) y no desde la perspectiva del examinador. La imagen de la retina de un objeto en el campo visual se encuentra invertida y “volteada” de derecha a izquierda, como la imagen de una cámara fotográfica. Así, el campo visual izquierdo de cada ojo está representado por la mitad opuesta de cada retina, con la parte superior del campo visual representada en la parte inferior de la retina (figs. 12-2 y 12-4). En la figura 12-5 se ilustran las proyecciones retinianas del núcleo geniculado y de la corteza occipital.

Figura 12-5.

Esquema de las proyecciones retinianas que destaca la representación desproporcionadamente grande de la mácula en el núcleo geniculado externo y corteza visual (estriada). (Redibujada con autorización de Barr ML, Kiernan J: *The Human Nervous System*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 1983.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Alrededor de 80% de las fibras de la vía óptica terminan en el cuerpo geniculado lateral, un núcleo talámico, y establecen sinapsis con las seis láminas de sus neuronas. Tres de tales láminas (1, 4, 6) reciben fibras cruzadas (nasales) del ojo contralateral, y tres (2, 3, 5) reciben fibras homolaterales o temporales del ojo ipsilateral. La oclusión selectiva de cualquier componente del doble sistema sanguíneo del ganglio geniculado lateral que consiste en las arterias coroideas anterior y posterior es poco frecuente, pero cuando aparece, genera un “defecto campimétrico sectorial múltiple” característico. La oclusión de la arteria coroidea anterior produce sectoranopia cuádruple contralateral, lo que significa un defecto sectorial homónimo en los cuadrantes superior e inferior de ambos ojos. La oclusión de la arteria coroidea posterior (lateral) produce sectoranopia horizontal homónima contralateral.

Las células geniculadas establecen proyecciones con la corteza visual (estriada) del lóbulo occipital, llamada también área 17 (clasificación de Brodmann) o V1 (figs. 12-4 y 12-5).

En su trayectoria a través de los lóbulos temporales, las fibras provenientes de los cuadrantes inferiores y superiores de cada retina experimentan divergencia. Los arcos inferiores alrededor del polo anterior del asta temporal del ventrículo lateral antes de girar en sentido posterior (dando origen al asa de Meyer) y su alteración causan un déficit en el campo visual del cuadrante superior contralateral. Los arcos superiores siguen un trayecto más directo a través de la sustancia blanca de la parte más superior del lóbulo temporal (fig. 12-4) y probablemente del lóbulo parietal interior adyacente; su alteración causa un déficit en el campo visual inferior contralateral. Ambos grupos de fibras se fusionan por detrás, a nivel de la capa sagital interna (véase fig. 12-2E y F).

En el área 17 de Brodmann, embebida en el labio medial del polo occipital, se produce el procesamiento cortical de las proyecciones retinogeniculadas. Las neuronas receptoras están distribuidas en columnas, algunas de las cuales se activan por bordes y formas, y otras por

estímulos de movimiento o por color. Las neuronas de cada ojo se agrupan y tienen campos receptores concéntricos. Gracias a los estudios clásicos de [Hubel y Wiesel](#) se ha dilucidado gran parte de la anatomía y fisiología de la corteza visual y sus artículos, que les hicieron merecedores del Premio Nobel, deben ser consultados para una apreciación más detenida de la organización de dicha corteza. Las neuronas profundas del área 17 se proyectan hacia las áreas visuales secundaria y terciaria de la corteza occipitotemporal del mismo hemisferio cerebral y del opuesto, y también lo hacen hacia otras zonas corticales multisensitivas de los lóbulos parietal y temporal. En la actualidad se empiezan a identificar varias de estas conexiones extraestriadas.

Se emplean sistemas visuales separados para la percepción de los movimientos, color, estereopsia, contorno y profundidad. Según [Ungerleider y Mishkin](#), el flujo para el procesamiento visual secundario se divide en una corriente ventral, que transporta predominantemente información espacial al lóbulo parietal (“el dónde”), y otra corriente dorsal que transporta información de forma y color al lóbulo temporal (“el qué”) como lo formularon [Goodale y Milner en 1992](#) y como lo expusieron [Levine et al.](#)

El *desarrollo normal* de las conexiones descritas en párrafos anteriores necesita que el sistema visual sea activado en cada uno de los períodos críticos del desarrollo. La privación visual temprana de un ojo hace que no se desarrollen los campos de recepción geniculados y corticales de ese ojo. Aún más, en esta circunstancia, los campos de recepción corticales del ojo funcional se tornan anormalmente grandes y usurpan las columnas dominantes monoculares del ojo ciego ([Hubel y Wiesel](#)). En niños con catarata congénita el ojo permacerá ambliópico si se extrae la opacidad después de un período crítico del desarrollo. Tendrá el mismo efecto (*ambliopía ex anopsia*) el estrabismo intenso al comienzo de la vida, particularmente una esotropía.

El *riego sanguíneo* del ojo se hace por la *rama oftálmica de la arteria carótida interna* que lleva sangre a la retina, las capas posteriores o uveales del ojo y la papila óptica; dicha arteria es el punto de origen de las arterias ciliares posteriores; estas últimas forman un rico plexo circunferencial de vasos (circuito arterial de Zinn-Haller) muy por detrás de la lámina cribosa. Esta última estructura es un órgano esclerótico a manera de cedazo (dural) a través del cual transcurren los axones del segmento central y el nasal del disco óptico. Este círculo arterial irriga el disco óptico y la parte adyacente del nervio óptico, la coroides y el cuerpo ciliar; se anastomosa con el plexo arterial pial que rodea al nervio óptico. La otra rama importante de la arteria oftálmica es la *arteria central de la retina*. Esta última irriga las capas internas de la retina y porciones del disco óptico, donde se divide en cuatro ramas, cada una de las cuales riega un cuadrante de la retina; éstos son los vasos y sus ramas que son visibles mediante la oftalmoscopia. A corta distancia del disco, estos vasos pierden su lámina elástica interna y la capa media (muscular) se adelgaza; entonces se pueden clasificar propiamente como arteriolas. Las láminas internas de la retina, incluidas las células ganglionares y bipolares, reciben su aporte sanguíneo de estas arteriolas y sus capilares, mientras que los elementos fotorreceptores más profundos y la fovea están nutridos por el lecho vascular coroideo subyacente, por difusión a través de las células pigmentarias de la retina y la membrana semipermeable de Bruch, sobre la que descansan. Incluso en el 33% de la población puede surgir una fina arteria cilioretiniana que proviene de vasos coroideos o del circuito de Zinn-Haller y llevar sangre a la mácula. En el caso de oclusión de la arteria central de la retina, la presencia de dicha arteria cilioretiniana permite conservar la zona de agudeza central de la visión.

## Anormalidades de la retina

Como se comentó antes, la fina capa de la retina (100 a 350 nm) y la papila óptica son las partes exteriorizadas del sistema nervioso central y la única parte del mismo que puede ser observada directamente. En casos de pérdida visual, es importante que durante la exploración del fondo de ojo se inspeccione cuidadosamente la zona de la mácula (ubicada 3 a 4 mm por fuera del disco óptico y que proporciona la agudeza visual central). Se observan variaciones en la imagen de la mácula y el disco óptico normales, y por ello es difícil a veces diferenciarlas de cuadros patológicos. La mácula normal se puede considerar anormal a causa de una alteración ligera del epitelio pigmentario de la retina o porque contiene unas cuantas excrescencias hialinas pequeñas (*drusen*). Con experiencia, es posible visualizar la capa de fibras nerviosas amielínicas de la retina mediante iluminación de color verde brillante (luz carente de rojo). Esto a menudo es de utilidad para detectar desmielinización, lesiones tóxicas o hereditarias del nervio óptico, que producen pérdida de haces aislados de axones conforme convergen en el disco.

Cuando se valoran los cambios *de los vasos retinianos*, se debe recordar que éstos son arteriolas, no arterias. Como las paredes de las arteriolas retinianas son transparentes, lo que se observa con el oftalmoscopio es la columna de sangre que contienen. La banda central más clara de muchas arteriolas normales se considera reflejo de la luz proveniente del oftalmoscopio en el punto en que llega al límite de la columna de sangre y la pared vascular cóncava. En caso de *arterioloesclerosis* (por lo general, coexistente con hipertensión), las luces de los vasos se estrechan de manera segmentaria a causa de sustitución de la túnica media por tejido fibroso y engrosamiento de la membrana basal. El enderezamiento de las arteriolas y la compresión arteriolo-venular son otros signos de hipertensión y arterioloesclerosis. En esta circunstancia, la vena queda comprimida por la arteriola engrosada dentro de la cubierta adventicia que comparten ambos vasos en el sitio donde se entrecruzan. La enfermedad arteriolar

progresiva, hasta el punto de ocluir la luz, produce un vaso estrecho y blanco (“en alambre de plata”) sin columna sanguínea visible. Este cambio se relaciona más a menudo con hipertensión grave, pero puede ocurrir después de otros tipos de oclusión de la arteria central de la retina o sus ramas (véanse las descripciones e ilustraciones de la retina más adelante). El recubrimiento de las válvulas probablemente represente fuga focal desde las células, proveniente de los vasos sanguíneos, lo que puede acompañar a las neuropatías inflamatorias, incluyendo la neuritis óptica idiopática. La capa (vaina) que recubre arterias y venillas también se observa en la leucemia, el sarcoide, la enfermedad de Behçet y otras formas de vasculitis.

La *hipertensión maligna o acelerada*, además de hinchar la papila óptica y causar los cambios de arteriolas retinianas comentados, genera lesiones extravasculares: los llamados exudados blancos o zonas algodinosas, exudados perfectamente delimitados y brillantes “duros”, además de hemorragias retinianas (fig. 12-6). En muchos pacientes que presentan tales cambios en la retina se identifican lesiones análogas en el encéfalo (arteriolitis necrosante y microinfartos) y son el elemento básico de la encefalopatía hipertensiva.

Figura 12-6.

Retinopatía hipertensiva que muestra edema del disco óptico, exudados algodinosos, exudados duros y hemorragias intrarretinianas.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los *microaneurismas* de los vasos retinianos tienen el aspecto de puntos pequeños delimitados y rojos situados sobre todo en la región paracentral. Muy a menudo son signo de diabetes mellitus y a veces surgen antes de las manifestaciones clínicas comunes de ésta. El uso de luz no roja (verde) en el oftalmoscopio permite identificar los microaneurismas contra el fondo. En el estudio microscópico los aneurismas asumen la forma de pequeños sacos (evaginaciones) (20 a 90 µm) en las paredes de capilares, venillas o arteriolas. Los vasos de origen de los aneurismas invariablemente son anormales, por ser ramas acelulares de vasos ocluidos o por sí mismos ocluidos por la grasa o la fibrina.

El aspecto oftalmoscópico de las *hemorragias retinianas* depende de las distribuciones estructurales del tejido particular en el que ocurren. En la capa superficial de la retina son lineales o en flama (hemorragias en “astilla”), porque están confinadas por las fibras nerviosas de trayectoria horizontal en esa capa. Estas hemorragias suelen yacer sobre los vasos retinianos y tienden a ocultarlos. Las hemorragias redondas u ovales (“de punto y mancha”) se hallan por detrás de los vasos, en la capa plexiforme exterior de la retina (capa sináptica entre las células bipolares y los núcleos de bastones y conos, fig. 12-3); en esta capa la sangre se acumula en la forma de un cilindro entre las fibras nerviosas de orientación vertical y parece redonda u oval cuando se mira por su extremo con el oftalmoscopio. La rotura de arteriolas sobre la superficie interior de la retina, como sucede en caso de rotura de aneurismas saculares intracraneales, malformaciones arteriovenosas y otros trastornos que producen elevación repentina grave de la presión



intracraneal, permite la acumulación de un lago sanguíneo de bordes precisos entre la membrana limitante interna de la retina y el vítreo o la membrana hialoidea coalescentes (gel condensado en la periferia del cuerpo vítreo); ésta es la hemorragia subhialoidea o prerretiniana también llamada *síndrome de Terson* (fig. 12-7). Tanto las hemorragias superficiales pequeñas como las profundas de la retina pueden mostrar un punto central o excéntrico pálido (de Roth), por la acumulación de leucocitos, fibrina, histiocitos o material amorfo entre el vaso y la hemorragia. Se dice que esta lesión es característica de la endocarditis bacteriana, pero también se observa en caso de leucemia y en la retinopatía embólica a causa de enfermedad carotídea.

Figura 12-7.

Hemorragia prerretiniana (subhialoide) que se extiende a través de la mácula del ojo izquierdo, precipitada por una fuerte maniobra de Valsalva.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las *placas cotonosas* o *exudados blandos* se refieren a áreas de opacificación interna de la retina producidas por isquemia a causa de oclusión de las arteriolas precapilares. Estas manchas, incluso las de gran tamaño, rara vez producen trastornos graves de la visión, a menos que afecten la mácula. Los exudados blandos están compuestos por acumulaciones de formaciones ovoides conocidas como *cuerpos citoides*, que representan las tumefacciones terminales de los axones interrumpidos. Los *exudados duros* se expresan como cuerpos blancos o amarillos punteados; se hallan en la capa plexiforme exterior, por detrás de los vasos retinianos, al igual que las hemorragias punteadas. Si se encuentran en la región macular, se distribuyen en líneas que se extienden hacia la fovea (*estrella macular*). Los exudados duros consisten en lípidos y otros precipitados séricos como consecuencia de anomalías de la permeabilidad vascular de un tipo que no se comprende por completo. Se observan con más frecuencia en los casos de diabetes mellitus e hipertensión crónica.

Los llamados *drusen retinianos* (*cuerpos coloides*) se manifiestan durante la oftalmoscopia como manchas de color amarillo pálido y son difíciles de distinguir de los exudados duros, salvo cuando ocurren de manera aislada; como regla, los exudados duros se acompañan de otras anomalías fundoscópicas. Los drusen retinianos pueden ser benignos, pero en muchos casos reflejan una degeneración macular propia de la senectud y su acumulación en la mácula culmina en pérdida visual notable. Se desconoce su origen, pero pueden ser consecuencia de inflamación crónica generada por degeneración del epitelio pigmentado de la retina. Los *cuerpos hialinos*, localizados en el disco óptico o cerca de él, se conocen también como drusen o cuerpos coloides, pero deben distinguirse de los que se producen en la periferia. A diferencia de los drusen retinianos periféricos, los situados en los discos ópticos probablemente sean residuos mineralizados de axones muertos y en algunos casos se les identifica por tomografía

computarizada (CT, *computed tomography*). La importancia mayor para el neurólogo es que los drusen enterrados debajo del disco a menudo se acompañan de elevación anómala de dicha estructura, que fue considerada erróneamente como papiledema (véase más adelante).

La periferia de la retina puede albergar un hemangioblastoma, que suele manifestarse durante la adolescencia antes de la lesión cerebelosa más característica. Puede observarse una gran arteria retiniana que termina en él y una gran vena que lo drena. Algunas veces el examen de la retina descubre la presencia de una malformación vascular que puede coexistir con una malformación de tamaño mucho mayor del nervio óptico y de las porciones basales del encéfalo.

## Lesiones isquémicas de la retina

### Ceguera monocular pasajera

Los ataques isquémicos pasajeros de pérdida de la visión, que incluyen la totalidad o parte del campo visual de un ojo, se denominan *amaurosis fugax* o *ceguera monocular pasajera* (TMB, *transient monocular blindness*). Son manifestaciones comunes de estenosis carotídea aterosclerótica, pero tiene otras causas. La presencia de un borde horizontal altitudinal o “sombra” suele ser, pero no invariablemente, un aspecto de la pérdida visual. La sombra puede ascender o descender desde el comienzo o al terminar una crisis y a veces persiste durante todo el ataque. La revisión fortuita de la retina durante una crisis puede indicar segmentos de arterias llenas de material blanquecino que emigra en sentido distal en cuestión de minutos. Puede haber estancamiento de la sangre arterial y venosa, situación que se normaliza en término de segundos o minutos conforme se reanuda la visión (Fisher). Una interpretación de las observaciones anteriores es que se ha producido un émbolo en la arteria central de la retina, que se disgregó y desplazó en sentido distal. Fisher refutó la teoría del tiempo según la cual la amaurosis monocular pasajera provenía de un vasoespasmio de arterias retinianas.

Al infarto de un hemisferio cerebral le preceden una serie de crisis o, como suele ocurrir, puede mostrar remisión sin consecuencias adversas. En una serie de 80 pacientes vigilados por Marshall y Meadows durante cuatro años, en una época anterior al tratamiento actual de la aterosclerosis, 16% de los sujetos desarrollaron ceguera unilateral permanente, un accidente cerebrovascular (apoplejía) hemisférico completo o ambas entidades. En el capítulo 33 se detalla el tema en mayor extensión.

La oclusión de la arteria carótida interna por lo común no perturba la visión en absoluto, a condición de que haya ramas anastomóticas adecuadas que provengan de la arteria carótida interna u otros vasos de los que nazca la arteria oftálmica. En ocasiones, la oclusión del segmento proximal de la arteria carótida interna se caracteriza por un episodio de ceguera monocular pasajera en el mismo lado exactamente, del mismo modo que el ataque isquémico pasajero hemisférico denota una oclusión aguda y reciente de la carótida. La oclusión crónica de dicho vaso con colateralización inadecuada, se acompaña de oculopatía isquémica que puede afectar predominantemente los segmentos anterior o posterior, o ambos (véase Young y Appen). En tal situación, la circulación insuficiente al segmento anterior del globo se manifiesta por congestión vascular de la esclerótica, opacidad de la córnea, rubor de la cámara anterior e hipotensión intraocular o, en ocasiones, hipertensión dentro del ojo en caso de que surja neovascularización del iris (rubeosis iridis) y disminuya el flujo de salida del humor acuoso. La isquemia del segmento posterior del ojo se manifiesta por cambios circulatorios en el nervio óptico o por estasis venosa. La amaurosis inducida por la luz, en la cual se precipitan períodos de ceguera por exposición a luz brillante, es un síntoma característico. Pueden estar presentes otros signos de afectación de la carótida, por ejemplo, un soplo local en la bifurcación carotídea.

### Oclusión de la arteria central de la retina

Muy a menudo, la isquemia de la retina puede provenir de oclusión de la arteria central de dicha capa o sus ramas, por acción de trombos o émbolos, lo cual crea la entidad llamada *oclusión de la arteria central de la retina* (CRAO, *central* or BRAO, *branch retinal artery occlusion*). Con la oclusión aparece repentinamente ceguera indolora. La retina se torna opaca y tiene una imagen gris amarillenta; hay angostamiento de arteriolas con segmentación de columnas de sangre. En la fóvea aparece una “mancha en cereza roja” en el sitio donde la retina es más delgada y es visible la circulación coroidea subyacente intacta (fig. 12-8).

Figura 12-8.

Aspecto del fondo de ojo en la oclusión de la arteria central de la retina. Además de la escasez del flujo sanguíneo en los vasos retinianos, la retina tiene una fisonomía gris cremosa y existe una “mancha rojo cereza” en la fóvea. (Cortesía de la Dra. Shirley Wray)

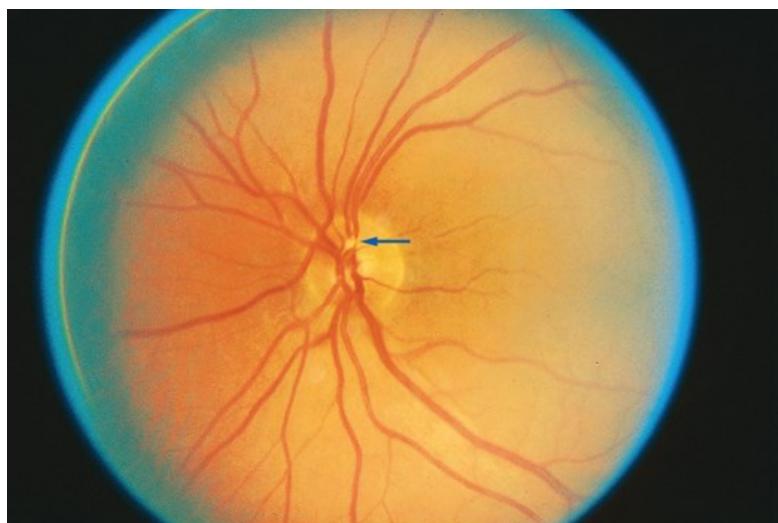


Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En el caso de oclusiones de ramas más finas de la arteria central de la retina por parte de émbolos, el observador puede identificar el material ocluyente. Algunos de los materiales de observación más frecuentes son las placas de Hollenhorst (partículas ateromatosas blancoamarillentas brillantes) (fig. 12-9) observadas en 40 de 70 casos de embolia retiniana, tal como lo señala la serie de Arruga y Sanders. Estas placas también pueden ser manifestaciones asintomáticas de aterosclerosis carotídea o aórtica.

Figura 12-9.

Oclusión reluciente de una “placa de Hollenhorst” de una rama de la arteria superior de la retina (*flecha*). Estas oclusiones representan partículas ateromatosas o émbolos de plaquetas y fibrina. Algunas son asintomáticas y otras se vinculan con pérdida visual segmentaria o se ven después de la oclusión de la arteria central de la retina. (Cortesía de la Dra. Shirley Wray)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Como otra posibilidad, las partículas pueden tener el aspecto de calcio blanquecino por calcificación de válvulas aórtica o mitral o ateroma de grandes vasos, y émbolos rojos o blanquecinos de fibrina/plaquetas de diversos orígenes, más bien indefinidos, o tal vez provenientes del corazón, de sus válvulas o de otras fuentes. Puede ser difícil identificar los émbolos en las ramas de la arteria retiniana sin la retinografía por fluorescencia; aún más, muchos de tales cúmulos pronto desaparecen. Las oclusiones de la arteria retiniana central y sus ramas también ocurren como resultado de estados de hipercoagulabilidad, lo que incluye síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. La arteritis de células gigantes es otra causa importante; los pacientes en la sexta década de la vida o mayores deben monitorearse para detectar este trastorno.

En algunos centros se ha tenido la costumbre de tratar con maniobras urgentes la oclusión aguda de la arteria central de la retina por medio de varios

métodos con la esperanza de que el émbolo o el trombo se desplacen a los vasos más distales. Dichos tratamientos se orientan generalmente a disminuir la presión intraocular ([acetazolamida](#), inhalación de dióxido de carbono; paracentesis de la cámara anterior, peloteo) para dilatar los vasos y restablecer la corriente. Los autores de este texto tienen la impresión de que tales procedimientos a menudo no son útiles, pero los datos de algunas series de casos han sugerido que pudieran serlo las trombólisis locales con agentes intraarteriales. Un estudio multicéntrico comparativo de trombolíticos (estudio Eagle citado por [Schumacher et al.](#)) fue interrumpido en fase temprana por problemas de seguridad.

### Oclusión venosa retiniana

Debido a que la arteria y vena centrales de la retina comparten una misma vaina adventicia, las placas ateromatosas en la arteria, según expertos, se acompañan de *trombosis de la vena retiniana*. Esto resulta en una gama impresionante de lesiones retinianas que difiere del cuadro de la oclusión de la arteria central. Las venas están ingurgitadas y tortuosas, y se advierten múltiples hemorragias retinianas lineales en estrías y difusas de “punto y mancha” ([fig. 12-10](#)). La trombosis venosa retiniana se observa más a menudo en casos de diabetes mellitus, hipertensión y leucemia; su frecuencia es menor en la drepanocitosis; es rara en el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenstrom en relación con la hiperviscosidad que causan ambas enfermedades. En ocasiones no se identifica enfermedad sistémica alguna y en tal caso habrá que considerar siempre la posibilidad de una masa orbitaria (como el glioma del nervio óptico). En la trombosis de la vena retiniana, la pérdida visual es variable y se puede recuperar la visión útil. En casos en que surja edema de la mácula, se puede acelerar la recuperación por medio de fotocoagulación con láser.

Figura 12-10.

Oclusión de la vena central de la retina con tinción de las venas, hinchazón del disco y hemorragias retinianas floridas. (Cortesía de la Dra. Shirley Wray.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

### Vasoespasmo retiniano benigno y migraña

Además de la causa isquémica típica de este síndrome, se observa en ocasiones isquemia retiniana pasajera como manifestación de migraña. En contadas ocasiones, se pudiera atribuir al vasoespasmo de la arteria central de la retina la causa de ceguera monocular pasajera, en cuyo caso los episodios pueden cesar con la introducción de un antagonista de los conductos de calcio, como [Winterkorn et al.](#), señalaron.

## Otras enfermedades de la retina

Además de las lesiones vasculares, otras alteraciones de la retina, en particular desgarros y desprendimientos, pueden deteriorar la agudeza la visión. La variante más común de desprendimiento de la retina es la intrarretiniana, debida a la separación de la capa de epitelio pigmentado de la retina sensitiva con acumulación de líquido a través de un desgarro o un orificio en la retina. En el llamado desprendimiento por tracción (que se observa en casos de nacimiento prematuro o retinopatía proliferativa secundaria a diabetes u otra afección vascular) la contracción del tejido fibroso puede desprender la retina de la coroides.

La *retinopatía serosa*, una causa de perturbaciones en un solo ojo en varones jóvenes o maduros, puede provenir de la corticoterapia. Toda la zona perimacular se eleva por el líquido del edema. Puede presentarse de forma aguda o de manera paulatina. Una presentación común es metamorfopsia (deformación de la visión) en un ojo, y aunque suele deformarse la visión, no se deteriora la agudeza. El disco óptico permanece normal. La alteración de la retina (escape de líquido hacia el espacio subretiniano) obstaculiza la observación detallada de la coroides y se demuestra por medio de una tomografía de coherencia óptica (OCT, *optical coherence tomography*). El trastorno tiende a desaparecer en el transcurso de varios meses o puede tratarse mediante láser para sellar el sitio de escape.

En la *coriorretinitis*, que suele ser un proceso infeccioso, también puede haber dificultades para el diagnóstico. Debe considerarse linforreticulosis benigna (enfermedad por arañazo de gato), causada por *Bartonella henselae*. En muchos de los casos de los autores, el diagnóstico inicial ha sido neuritis retrobulbar. No es posible depender de una estrella macular (véase antes “exudados algodonosos”) para diagnosticarla.

Una gran parte de los pacientes con VIH-sida desarrollan lesiones retinianas de varios tipos. Los signos más frecuentes son infartos de la capa de fibras neurales (exudados algodonosos), hemorragias y vainas perivasculares. La lesión infecciosa más común es toxoplasmosis, cuya frecuencia es seguida por citomegalovirus (CMV), pero también se comprueban como causas histoplasmosis, *Pneumocystis carinii*, herpes zóster, sífilis y tuberculosis. El CMV puede causar una retinitis necrosante de marcada gravedad y deterioro permanente de la visión. Tanto la retina como la coroides pueden estar afectadas en estas enfermedades, en cuyo caso el cuadro oftalmoscópico es característico. La destrucción de la retina y el epitelio pigmentario de la coroides produce lesiones en sacabocados, que dejan expuesta la esclera blanquecina y depósitos de pigmento negro de diversas formas. La coroides puede ser el sitio de las reacciones inflamatorias virales y no infecciosas, muchas veces junto con iridociclitis recurrente e inflamación del aparato lagrimal.

Las *degeneraciones de la retina* son causas importantes de pérdida visual crónica. La degeneración retiniana asume varias formas y puede asociarse con enfermedades progresivas del encéfalo o de otros órganos. La más frecuente en la juventud y la madurez es la *retinitis pigmentaria*, una anomalía hereditaria de la capa fotorreceptora exterior y del epitelio pigmentario subyacente. La retina es delgada y hay depósitos finos de pigmento negro en forma de corpúsculos óseos, más abundantes en la periferia; más tarde los discos ópticos se vuelven atróficos (descritos como “palidez cerosa”). Este trastorno se caracteriza por constricción de los campos con visión central relativamente indemne (visión en “cañón de escopeta”), metamorfopsia (visión deformada), recuperación retrasada del deslumbramiento por resplandores repentinos y nictalopía (reducción de la visión crepuscular). La retinitis pigmentaria y las degeneraciones de la retina relacionadas tienen causas muy variables y se relacionan con déficit en más de 75 genes diferentes. En una forma de retinitis pigmentaria aislada, que sigue una pauta de herencia autosómica dominante, el gen para la rodopsina (una combinación de vitamina A y la proteína opsina de los bastones) produce una opsina defectuosa, que resulta en una reducción de la rodopsina en los bastones, una respuesta disminuida a la luz y degeneración final de éstos (Dryja et al.). La retinitis pigmentaria también puede asociarse con el síndrome de Laurence-Moon-Biedl, ciertas enfermedades mitocondriales (síndrome de Kearns-Sayre, cap. 37) y varias afecciones degenerativas y metabólicas (p. ej., la enfermedad de Refsum) del sistema nervioso. Otra degeneración hereditaria de la retina en los primeros años de la vida, que se caracteriza por lesiones masivas de la retina central, es la forma recesiva autonómica de degeneración tapetoretiniana juvenil de Stargardt. Igual que la retinitis pigmentaria, la enfermedad de Stargardt puede acompañarse de paraparesia espástica progresiva o ataxia. La *degeneración no pigmentaria de la retina* es una característica familiar de varios otros síndromes y enfermedades raras, como la lipofuscinosis ceroides neuronal, las enfermedades de Bassen-Kornzweig, Batten-Mayou y otras (véase cap. 36).

Los *efectos tóxicos de los medicamentos* son una causa del daño retiniano. Los derivados fenotiacínicos, que se utilizan cada vez menos en la práctica, pueden conjugarse con la melanina de la capa pigmentada y con ello degenerar las capas más externas de la retina y surgir una “retinopatía en ojo de buey” observada por medio de angiografía con fluoresceína. Si se administran dichos fármacos en dosis grandes por lapsos prolongados hay que buscar en el paciente defectos de los campos visuales y de la visión cromática. Entre los fármacos utilizados para tratar enfermedades neurológicas, el antiepiléptico *vigabatrina* tiene como aspecto notable causar degeneración retiniana y una restricción concéntrica de campos visuales prácticamente



en la mitad de los pacientes expuestos. Las concentraciones elevadas de ácido aminobutírico gamma (GABA, *gamma-aminobutyric acid*) en la retina tal vez constituyan la causa de la intoxicación. Las dosis elevadas de [tamoxifeno](#) han causado efectos tóxicos de la retina, caracterizados por el depósito de opacidades refráctiles y, en casos más graves, por edema macular.

En enfermos de carcinoma microcítico y otros tumores, como enfermedad paraneoplásica (véase [cap. 30](#)), se ha descrito una *retinopatía vinculada con cáncer* (CAR, *cancer-associated retinopathy*). El cuadro inicial típico incluye un fenómeno visual positivo y la amaurosis bilateral rápida. En el suero de los pacientes se han identificado anticuerpos contra la proteína recoverina, que modula la cinasa de rodopsina ([Grunwald et al.](#); [Kornguth et al.](#); [Jacobson et al.](#)). Recientemente, se ha descrito una retinopatía vinculada con melanoma (MAR, *melanoma-associated retinopathy*), que afecta sólo bastones. Estos procesos paraneoplásicos se describen con profundidad en el [capítulo 30](#).

Ciertas enfermedades lisosómicas de la lactancia y el principio de la infancia se caracterizan por acumulación anormal de proteínas, polisacáridos y lípidos no degradados en las neuronas cerebrales, lo mismo que en la mácula y otras partes de la retina (de aquí los términos *enfermedades del almacenamiento* y *degeneraciones cerebromaculares*). Las anomalías oculares observadas son empañamiento corneal, manchas de color rojo cereza y agrisadas de la retina y atrofia óptica ulterior. En el [capítulo 36](#) se describen estas anomalías.

En algunas de estas enfermedades de la retina, puede resultar problemático identificar mediante oftalmoscopia los cambios mínimos del epitelio pigmentario o de otras capas de la retina que son suficientes para reducir la agudeza visual. Un método para identificar los cambios retinianos sutiles comentados es medir el tiempo necesario para la recuperación de la agudeza visual después de la estimulación lumínica (prueba de fotoestimulación macular). Esta prueba consiste en hacer que resplandezca una luz intensa a través de la pupila del ojo afectado durante 10 s y en medir el tiempo necesario para que la agudeza recupere el nivel anterior a la prueba (normalmente 50 s o menos). En el caso de las lesiones maculares, el tiempo de recuperación es prolongado, pero en el de las lesiones del nervio óptico no se modifica. Como se mencionó antes, dicho fenómeno puede observarse en el ojo del lado de una oclusión carotídea, en esencia una retinopatía isquémica. Las afecciones de la retina reducen o anulan la actividad eléctrica generada por las capas más exteriores de la retina, lo que se puede medir en el electroretinograma (ERG). Son esenciales para el diagnóstico preciso de retinopatías, la retinografía con [fluoresceína](#) y otros nuevos métodos de obtención de imágenes. La OCT utiliza la luz reflejada para elaborar una imagen bidimensional de alta resolución de las capas retinianas y con ella se puede obtener resolución extraordinaria del edema, de desgarros u orificios maculares en la retina y el adelgazamiento de la capa retiniana de fibras nerviosas que surge después de la neuropatía óptica.

#### Degeneración macular relacionada con la edad

La degeneración macular relacionada con la edad (ARMD, *age-related macular degeneration*) es tal vez la causa más importante de pérdida visual en la edad avanzada. A medida que la ARMD comienza a alterar la visión, el paciente observa deformadas las líneas rectas en la parrilla de Amsler. La visión central disminuye de manera gradual con el tiempo, deteriorando la lectura, pero estos pacientes aún pueden desplazarse porque conservan la visión periférica. El examen descubre escotomas centrales y una alteración de la retina alrededor de la mácula. Los dos tipos más comunes de degeneración macular son la de tipo atrófico “seco”, en la cual una verdadera degeneración pigmentaria se asocia con drusen retiniano de causa desconocida, pero con un componente genético y un tipo exudativo o “húmedo”, el cual es consecuencia de neovascularización coroidea que ocasiona daño macular secundario. La forma húmeda puede ser tratada con láser y con la inyección de [ranibizumab](#) en la órbita, un anticuerpo monoclonal antiangiogénico contra el factor de crecimiento del endotelio vascular. El empleo de antioxidantes y de zinc puede frenar un poco la evolución de la forma seca. [DeJong](#) ha revisado minuciosamente los aspectos fisiopatológicos y terapéuticos de la degeneración macular relacionada con la edad.

#### Retinopatía diabética

Aunque en sentido estricto no es un problema que atienden los neurólogos, ésta es una causa tan importante de visión reducida y ceguera, que todos los médicos deben conocer los aspectos básicos. Las primeras alteraciones son microaneurismas y hemorragias intrarretinianas muy pequeñas; se encuentra casi en todos los individuos con diabetes que han padecido la enfermedad tipo 1 durante más de 20 años. A medida que la retina se torna isquémica, aparecen exudados algodonosos y hemorragias pequeñas. De manera subsecuente, hay una retinopatía proliferativa más amenazadora que consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos y el escape consiguiente de proteínas y sangre. La característica proliferativa se presenta en la mitad de los pacientes con diabetes tipo 1 y en 10% de quienes han tenido dicha enfermedad del tipo 2 por 15 a 20 años. Los nuevos vasos pueden crecer hacia el vítreo, producir hemorragias y causar tracción en la retina, que causa desprendimiento. La pérdida visual serosa también puede resultar de edema macular. La reabsorción del edema conduce al depósito de “exudados duros” de lípidos. El mantenimiento del control de la glucosa disminuye la frecuencia y la intensidad de la retinopatía, pero no la evita. Se ha demostrado que las mayores concentraciones locales del factor de crecimiento del endotelio vascular intervienen en la fisiopatología de la neovascularización retiniana en diabéticos y estudios recientes han indicado



que la mejoría en la “fuga” neovascular se obtiene, cuando menos a corto plazo, con las inyecciones intravítreas del [bevacizumab](#), anticuerpo contra el factor de crecimiento endotelial vascular (ant-VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Se recomienda la revisión de [Antonetti et al.](#), sobre este tema.

## Papiledema e hipertensión intracraneal

Entre las diversas anormalidades del disco óptico, el *papiledema* o *edema de la papila óptica* tiene la máxima trascendencia neurológica porque denota la presencia de hipertensión intracraneal. El término papiledema ha terminado por denotar el edema discal por hipertensión intracraneal, aunque existen otras causas de la imagen oftalmoscópica similar. Puede producirse un papiledema con aspecto idéntico durante la oftalmoscopia, por ejemplo, por infarto de la cabeza del nervio óptico (y con neuropatía óptica isquémica anterior) y otras enfermedades que afectan la porción intraorbitaria del nervio óptico (en especial trastornos inflamatorios o infiltrativos). Más adelante se mostrarán algunos signos clínicos y oftalmoscópicos incluidos en el [cuadro 12-2](#), que permiten diferenciar uno y otro cuadros clínicos, aunque ambos comparten como signo básico el edema notable del disco mencionado.

Cuadro 12-2

### CAUSAS PRINCIPALES DEL EDEMA DEL DISCO ÓPTICO

ANORMALIDAD OFTÁLMICA	CAUSA SUBYACENTE	PÉRDIDA VISUAL	SÍNTOMAS CONCOMITANTES	PUPILAS
Papiledema	Elevación de la presión intracraneal	Ninguna o visión borrosa transitoria; constricción de los campos visuales y agrandamiento del escotoma; los signos casi siempre son binoculares	Cefalea; signos de proceso expansivo intracraneal	Normales, a menos que se afecten por la atrofia óptica
Neuropatía óptica isquémica anterior	Infarto del disco y nervio óptico intraorbitario debido a aterosclerosis o arteritis temporal	Pérdida visual aguda, monocular (habitualmente); puede ser un defecto altitudinal	Cefalea con arteritis temporal	Defecto pupilar aferente
Neuritis óptica <sup>a</sup> (“papilitis”)	Cambios inflamatorios en disco y porción intraorbitaria del nervio óptico, por lo general secundarios a MS, a veces a ADEM	Pérdida visual rápidamente progresiva; casi siempre monocular	Ojo sensible, dolor al movimiento ocular	Defecto pupilar aferente
Cuerpos hialinos <sup>b</sup> ( <i>drusen</i> )	Congénita, familiar	Por lo regular ninguna; puede ser lentamente progresiva Agrandamiento del escotoma o defecto nasal inferior arqueado	Por lo general ninguno; rara vez oscurecimiento visual pasajero	Normales

MS, esclerosis múltiple; ADEM, encefalomielopatía diseminada aguda.

<sup>a</sup>La neuritis óptica que afecta la porción retrobulbar del nervio no presenta cambios oftalmoscópicos.

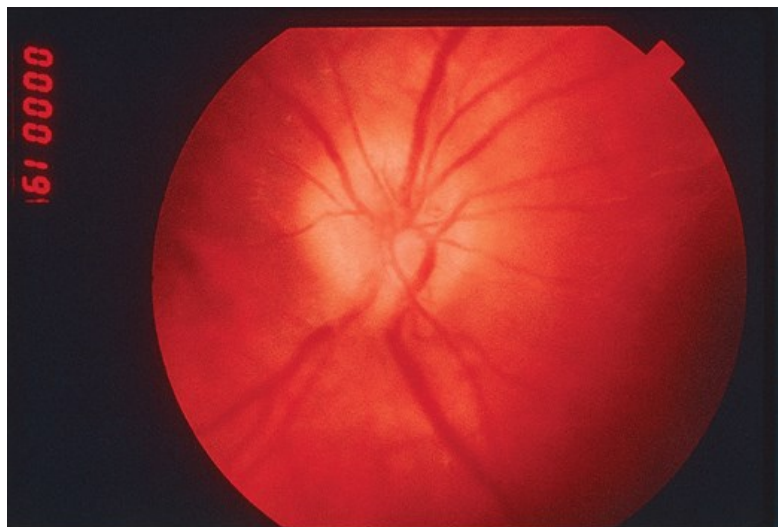
<sup>b</sup>Se puede confundir con papiledema (seudopapiledema).

En su variante más ligera, el papiledema puede adoptar sólo la forma de una ligera elevación del disco y borramiento de sus bordes, sobre todo de los márgenes superior e inferior, y ligera ingurgitación de las venas de dicho disco. La elevación sutil del disco también está indicada por una pérdida de la definición de los vasos que lo recubren a medida que abordan su margen desde la periferia; este aspecto se produce por edema de la retina adyacente. Como en muchos individuos sanos, en especial quienes tienen hipermetropía, están mal definidos los bordes del disco, puede ser difícil identificar la etapa incipiente del papiledema ([fig. 12-11](#)). Las pulsaciones de las venas retinianas, que se identifican mejor en el punto donde se doblan para entrar al disco, por lo común habrán desaparecido en la fecha del surgimiento de la hipertensión intracraneal, pero tal signo no es

específico, porque desaparecen en una fracción de sujetos normales mientras están sentados. Por otra parte, la presencia de pulsaciones venosas espontáneas es un indicador digno de confianza de presión intracraneal menor de 200 mm H<sub>2</sub>O y, por tanto, suele excluir la presencia de papiledema temprano (Levin).

Figura 12-11.

Papiledema ligero con hiperemia del disco y ligero borramiento de los márgenes de éste. (Cortesía de la Dra. Shirley Wray.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Para detectar el edema incipiente de las papilas ópticas son útiles la angiografía con fluoresceína; fotografía del fondo sin rojo (que destaca las fibras nerviosas retinianas) y nuevas técnicas de obtención de imágenes ya mencionadas (OCT).

Los grados más intensos de papiledema asumen la forma de elevación más alta o el aspecto de “setas” de todo el disco y la retina circundante. Se advierte edema sutil o manifiesto y borramiento de los vasos en los bordes discuales y, en algunos casos, hemorragias peripapilares (fig. 12-12). El papiledema, cuando llega a una fase avanzada, casi siempre es bilateral, aunque puede ser asimétrico. En contraste, el edema puramente unilateral del disco óptico puede acompañarse de meningioma perióptico u otros tumores que afectan el nervio óptico, pero puede ocurrir casi en una etapa temprana del aumento de la presión intracraneal. Al volverse crónico el papiledema, la elevación de los bordes del disco se vuelve menos prominente y se hace más manifiesta la palidez de la papila óptica atribuible a la pérdida de fibras nerviosas (atrofia) (fig. 12-13). Persisten grados variables de atrofia óptica secundaria en los casos en que el papiledema perdura por varios días o semanas, lo que confiere al disco color pálido y gliótico.

Figura 12-12.

Papiledema desarrollado por completo. Las principales características son una hinchazón marcada y agrandamiento del disco, ingurgitación vascular, oscurecimiento de los vasos pequeños en el margen del disco como resultado del edema de las fibras nerviosas y “exudados algodanosos” que representan infartos superficiales de la capa de fibras nerviosas. (Cortesía de la Dra. Shirley Wray.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Figura 12-13.

Papiledema crónico con atrofia óptica incipiente, en la cual el disco simula un corcho de champaña. Las hemorragias y los exudados ya se absorbieron, dejando un residuo reluciente alrededor del disco. (Cortesía de la Dra. Shirley Wray.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Mientras el *papiledema agudo* agranda el escotoma, no afecta la agudeza visual (salvo de manera pasajera durante las ondas espontáneas de presión intracraneal elevada). Por consiguiente, la hinchazón del disco óptico en un paciente con una notable disminución de la visión no se debe por lo general al papiledema, sino a una neuritis óptica intraorbitaria (papilitis) o a un infarto de la papila óptica (neuropatía óptica isquémica). En casos poco comunes de seudotumor cerebral, puede esperarse interrupción súbita e inesperada de la visión, que aparece en un día o menos. Esto parece ocurrir más a menudo en pacientes con nervios ópticos constitucionalmente pequeños, sin excavación en la cabeza del nervio óptico y presumiblemente, una abertura pequeña de la lámina cribosa. La pérdida visual súbita en el seudotumor cerebral puede responder a la fenestración urgente del nervio óptico, pero este método es controversial, como se revisa en el [capítulo 30](#), “Seudotumor cerebral”.

El explorador se auxilia en el hecho de que el papiledema por aumento de la presión intracraneal casi siempre es *bilateral*, aunque el grado de hinchazón del disco tiende a ser asimétrico. En contraste, la papilitis y el infarto de la papila óptica afectan habitualmente a un ojo, pero existen excepciones para estos dos preceptos. Asimismo, la reacción fotomotora pupilar disminuye únicamente con el infarto y la neuritis óptica y no con el papiledema agudo (una vez que surge atrofia secundaria del nervio óptico se observa la pérdida de la reacción lumínica aferente). La aparición de papiledema en un lado y de atrofia óptica en el otro se conoce como síndrome de Foster Kennedy y se atribuye a tumor del lóbulo frontal o al

meningioma olfatorio en el lado del disco atrófico. En su forma completa, que se observa sólo a veces, hay también anosmia en el lado de la atrofia óptica. Una causa más frecuente de la misma imagen fundoscópica es el “seudosíndrome de Foster Kennedy” que se observa cuando aparece papilitis en un ojo años después de una neuropatía óptica en el ojo contrario.

El *papiledema crónico* conlleva un riesgo de disminución permanente en la agudeza visual por atrofia secundaria del nervio óptico. Las pruebas de agudeza visual repetidas a menudo son inadecuadas para valorar la evolución del paciente; la valoración seriada del campo visual con pruebas de pantallas perimétricas automatizadas son sensibles a los cambios con reducción del campo visual que levantan preocupaciones sobre una posible atrofia del nervio óptico.

El elemento esencial en la patogenia del papiledema es el incremento de la presión en las vainas que rodean los nervios ópticos que comunican de manera directa con el espacio subaracnoideo del encéfalo; tal situación fue demostrada convincentemente por [Hayreh \(1964\)](#), quien desencadenó el papiledema crónico bilateral en monos al inflar globos en el espacio subaracnoideo y después abrir la vaina de un nervio óptico; el papiledema cedió rápidamente en el lado operado pero no en el contrario. Sin embargo, la imagen del disco edematoso ha sido atribuida a bloqueo del flujo axoplásmico en las fibras del nervio óptico ([Minckler et al.](#); [Tso y Hayreh](#)). Se observó que la compresión del nervio óptico por la mayor presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) ocasionaba hinchazón de los axones por detrás de la papila del nervio óptico, y fuga de su contenido hacia los espacios extracelulares del disco. El solo bloqueo del flujo axoplásmico tal vez no sea la causa de la congestión notable de vasos y la aparición de hemorragias que acompaña al papiledema, y también es probable que exista un componente de congestión vascular.

Aún no se aclara por completo el mecanismo del papiledema que acompaña en raras ocasiones a los tumores raquídeos, en particular los oligodendrogliomas, y al síndrome de Guillain-Barré. El contenido de proteínas en el LCR suele ser mayor de 1 000 mg/100 ml, pero ello no lo explicaría por completo, ya que ocurren casos en los que la concentración de proteínas sólo está muy poco elevada (asimismo, la cantidad de proteínas en los espacios subaracnoideos ventriculares y cerebrales es considerablemente más baja que en el saco lumbar, en donde suele obtenerse la muestra; véase [cap. 29](#)). En otras afecciones que producen papiledema de forma ocasional (p. ej., enfermedad pulmonar crónica con hipercapnia, cáncer con infiltración meníngea o malformación arteriovenosa dural) el mecanismo suele ser un aumento generalizado de la presión intracraneal. Otras causas del papiledema son la cardiopatía congénita cianótica y otras formas de policitemia, hipocalcemia por un mecanismo no precisado y el síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal [*monoclonal gammopathy*] y cambios cutáneos [*skin changes*]; consúltese el [cap. 43](#)).

## Enfermedades de los nervios ópticos

Los nervios ópticos constituyen las proyecciones axonales de las células ganglionares de la retina hacia los cuerpos geniculados laterales y otros sitios. Su porción proximal, la cabeza del nervio óptico, puede inspeccionarse visualmente y los cambios en el disco óptico son de particular importancia. Estos cambios pueden reflejar la presencia de presión intracraneal elevada, como ya se describió; neuritis óptica (“papilitis”); infarto de la papila óptica; defectos congénitos de los nervios ópticos (excavaciones ópticas y colobomas); hipoplasia y atrofia de los nervios ópticos y glaucoma. Se pueden encontrar ilustraciones de éstas y otras anomalías del disco y del fondo ocular en el atlas de [E.M. Chester](#) y en el texto de [Biousse y Newman](#). En general, las neuropatías ópticas se diferencian de otras causas de pérdida visual porque predomina la desaparición de la visión cromática y por la presencia de un defecto pupilar aferente.

En el [cuadro 12-3](#) se encuentra una lista de las causas de neuropatía óptica, que además se describen en las secciones subsecuentes de este capítulo.

## Cuadro 12-3

## CAUSAS PRINCIPALES DE LA NEUROPATÍA ÓPTICA UNILATERAL Y BILATERAL

- I. Desmielinizantes (neuritis óptica)
  - Esclerosis múltiple
  - Neurorretinitis posinfecciosa y viral
- II. Isquémicas
  - Arterioesclerótica (generalmente oclusión *in situ*; a veces enfermedad carotídea)
  - Arteritis granulomatosa (de células gigantes)
  - Arteritis sífilítica
- III. Parainfecciosas
  - Trombosis del seno cavernoso
  - Infección de los senos paranasales
- IV. Toxinas y fármacos
  - Metanol
  - [Etambutol](#)
  - [Cloroquina](#)
  - [Estreptomicina](#)
  - [Clorpropamida](#)
  - [Cloranfenicol](#)
  - [Tiagabina](#)
  - Linezolid
  - [Infliximab](#)
  - [Sildenafil](#)
  - Compuestos del cornezuelo del centeno
- V. Estados deficitarios
  - Vitamina B<sub>12</sub>
  - [Tiamina](#) o tal vez varias [vitaminas](#) del complejo B (ambliopía por “tabaco y alcohol”)
  - Tipos nutricionales epidémicos (cubano, jamaíquino)
- VI. De herencia familiar y del desarrollo
  - Atrofia óptica juvenil dominante
  - Atrofia óptica de Leber
  - Falla de desarrollo del disco o banda papilomacular
  - Invasión progresiva de cuerpo hialino
- VII. Compresivas e infiltrativas
  - Meningioma del ala del esfenoides o del surco olfatorio
  - Metástasis hacia el nervio o el quiasma óptico
  - Glioma del nervio óptico (neurofibromatosis tipo I)
  - Atrofia óptica después del papiledema de larga duración
  - Tumor o accidente cerebrovascular hipofisarios
  - Oftalmopatía tiroidea
  - Sarcoidosis
  - Aneurisma gigante
  - Linfoma
  - Granulomatosis de Wegener
- VIII. Neuropatía óptica por radiación

## Neuritis óptica

El proceso inflamatorio mencionado causa deficiencia aguda unilateral de la visión, que puede surgir en uno o ambos ojos de manera simultánea o sucesiva (véase [cap. 35](#)). Aparece en diversas situaciones clínicas, pero muestra relación especial con la esclerosis múltiple. El cuadro clínico más frecuente es el de un adolescente o una mujer joven adulta que muestra disminución rápida de la visión en un ojo, como si hubiera sido cubierto por un velo, que a veces evoluciona en término de horas o días a la ceguera completa. Es común el dolor con el movimiento del globo ocular, pero no es un síntoma comunicado de forma invariable ([cuadro 12-2](#)). La prueba de luz oscilante confirma un defecto pupilar aferente en el lado afectado, a menos que el ojo contralateral haya sido afectado previamente.

El disco óptico puede tener aspecto normal y en tal situación el trastorno es más bien de la variedad retrobulbar más común. No obstante, si la inflamación está cerca de la papila del nervio, habrá hinchazón del disco (papilitis) ([fig. 12-14](#)). En tal caso, los bordes del disco muestran elevación, borramiento y en contadas ocasiones están rodeados de hemorragia. Se sabe que se forman vainas inflamatorias en las venas retinianas, como lo describió [Rucker](#), pero los autores rara vez las han encontrado en sus pacientes. En casos extremos, el edema del disco puede dispersarse y causar una ondulación en la retina adyacente.

Figura 12-14.

Neuritis óptica aguda. *Derecha*, el disco se encuentra ligeramente hinchado por un proceso inflamatorio cercano a la papila óptica (papilitis). *Izquierda*, MRI de las órbitas con saturación de grasa que muestra reforzamiento patológico del contraste del nervio óptico derecho.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Después de varias semanas o meses, hay recuperación espontánea; la visión se normaliza en más de dos terceras partes de los casos. La recuperación de la visión ocurre de forma espontánea o puede acelerarse por la administración intravenosa de dosis elevadas de corticoesteroides (véase la sección “[Tratamiento de la neuritis óptica](#)” en el [cap. 35](#)). Puede permanecer la disminución del brillo, discromatopsias o escotomas; rara vez quedan déficits visuales graves permanentes. A menudo los pacientes informan un incremento pasajero de la visión borrosa con el esfuerzo o con la exposición al calor (fenómeno de Uhthoff).

A pesar de que en la mayoría de los sujetos con neuritis óptica reaparece la agudeza visual, casi siempre persiste algún grado de atrofia óptica. En tales casos el disco tiene un aspecto contraído y pálido, particularmente en su mitad temporal (palidez temporal), mismo que se extiende más allá de sus bordes y llega a las fibras peripapilares del nervio retiniano. El potencial provocado visual con cambio de patrón muestra retraso; como resultado, el estudio constituye un indicador altamente sensible de episodios de neuritis óptica incluso asintomáticos.

Conforme transcurre el tiempo, más de la mitad de los adultos con neuritis óptica idiopática terminarán por mostrar otros síntomas y signos de esclerosis múltiple, por lo común en un lapso de cinco años y probablemente por lapsos mayores si se les observa todo ese tiempo. Por lo contrario, en alrededor de 15% de los sujetos con esclerosis múltiple los datos de anamnesis permiten identificar que el primer síntoma fue la neuritis retrobulbar. Una proporción de pacientes de neuritis óptica aguda, en el momento del ataque agudo, presenta signos característicos de esclerosis múltiple en la resonancia magnética del encéfalo y la columna. El tratamiento de la neuritis óptica se revisa junto con el de la esclerosis múltiple en el [capítulo 35](#).

La neuritis óptica también es el principal componente de la neuromielitis óptica (enfermedad de Devic; véase [cap. 35](#)); la pérdida de la visión a menudo



es más grave y el pronóstico para la recuperación es peor que para la neuritis óptica en la esclerosis múltiple.

La enfermedad desmielinizante posinfecciosa es una causa posible en algunos casos que no muestran más tarde signos de esclerosis múltiple. Son pocos los estudios sobre niños con neuropatía retrobulbar en quienes el trastorno más a menudo es bilateral y depende frecuentemente de una infección viral anterior (“neurorretinitis”, véase después). El pronóstico en tales casos es mejor que en los adultos. Antes se atribuía la neuritis óptica a enfermedad de senos paranasales, pero tal trastorno rara vez afecta la visión, como se expondrá más adelante. La *neurorretinitis* es un proceso posinfeccioso o parainfeccioso raro que aparece más a menudo en niños y adultos jóvenes, en ocasiones vinculado con la exposición a la bacteria *Bartonella henselae*, que causa linforreticulosis benigna. La papilitis se acompaña de edema macular y exudados situados en sentido radial en la capa de Henle, lo cual produce una imagen de “estrella macular”.

### Neuropatía óptica isquémica

En personas mayores de 50 años la causa más frecuente de pérdida monocular persistente de la visión es el *infarto isquémico de la papila óptica* (fig. 12–15). Con la neuropatía óptica isquémica *anterior*, se afecta el disco óptico y se observa edema del disco óptico en la fase aguda. Por el contrario, en la neuropatía óptica isquémica *posterior* no se observan cambios en el disco óptico hasta que se desarrolla palidez del disco en la etapa crónica. La neuropatía óptica isquémica puede ser arterítica (que se revisa más adelante en el texto) o no arterítica. Con la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION, *nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy*), el inicio suele ser súbito e indoloro, pero en ocasiones la pérdida visual es progresiva durante varios días. No suele haber síntomas o episodios de advertencia de pérdida visual pasajera.

Figura 12–15.

Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION, *nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy*) relacionada con hipertensión y diabetes. Existe un edema difuso del disco debido a un infarto que se extiende en la retina como un edema lechoso. Las venas están ingurgitadas. Se reconocen infartos “algodonosos” a la izquierda del disco y una hemorragia en “flama” se extiende desde el margen derecho del disco.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Con frecuencia el defecto de campo es longitudinal y afecta la zona de fijación central, lo que explica la pérdida acentuada de la agudeza. Es típica la hinchazón del disco óptico y puede ser sectorial, con conservación de ciertas porciones de la circunferencia del disco óptico. También son típicas las hemorragias pequeñas en forma de flama. El trastorno no afecta a la retina ni a sus vasos, como ocurre en casos de oclusión embólica de la arteria central de dicha capa.

A pesar de estas características distintivas, como lo señalan [Rizzo y Lessell](#), en ocasiones es difícil diferenciar la neuropatía óptica isquémica de la neuritis óptica. Lo anterior es particularmente difícil cuando la pérdida visual evoluciona en el transcurso de unos días y el padecimiento isquémico se acompaña de dolor. Pese a ello, la edad del paciente y la naturaleza del defecto del campo (central en la neuritis óptica y altitudinal en la neuropatía isquémica) suelen ser útiles para aclarar esta situación. Aún más, se diferencian las formas arterítica y no arterítica de la neuropatía óptica isquémica, y la primera es consecuencia de la arteritis temporal (de células gigantes).

El pronóstico para la recuperación visual por la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica suele ser peor que para otras formas de neuropatía óptica. Conforme cede el edema del disco óptico, se hace evidente la atrofia óptica. El ojo contralateral puede afectarse de la misma forma en una fecha posterior, en particular en pacientes con hipertensión y diabetes mellitus.

En lo que se refiere a la patogenia de la neuropatía óptica isquémica no arterítica, [Hayreh](#) ha atribuido la forma usual (anterior) a isquemia de la circulación de la arteria ciliar posterior y más específicamente a la oclusión de las ramas del sistema arterial coroideo peripapilar. Un factor de riesgo es un disco óptico “apiñado” con una proporción pequeña de concavidad/disco. La mayoría de los casos se producen con el antecedente de enfermedad vascular hipertensiva y diabetes. La hipotensión nocturna puede ser un factor contribuyente y los pacientes a menudo reciben asesoría para evitar medicamentos que podrían causar que la presión nocturna disminuya a lo largo de la noche. La neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica también puede complicar la cirugía intraocular.

Se ha observado una relación posible entre la neuropatía óptica isquémica y el uso de inhibidores del **óxido nítrico** para tratar la disfunción eréctil, como el **sildenafil**. La deficiencia visual se produjo en término de 24 h de administrar el fármaco y por lo común fue unilateral. Según [Pomeranz et al.](#), todos los pacientes presentaron factores de peligro de tener vasculopatías como hipertensión, diabetes o hiperlipidemia, pero hubo excepciones y es posible que dichos factores estuvieran ya presentes en adultos mayores que posiblemente usaron el medicamento.

La hemorragia masiva o la hipotensión transoperatoria, particularmente al practicar intervenciones quirúrgicas cardíacas con circuito extracorporal, también puede producir amaurosis e infarto isquémico de la retina y el nervio óptico. La neuropatía óptica isquémica unilateral o bilateral notable surge también después de laminectomía prolongadas que se realizan con el paciente en decúbito ventral. Al parecer están expuestos al riesgo de tal complicación los sujetos con obesidad y personas con excavaciones ópticas pequeñas. A partir del registro de [Lee et al.](#), han sido resumidos los casos publicados.

Otra causa importante de neuropatía óptica isquémica es la *arteritis temporal o de células gigantes* (véase también el [cap. 9](#) sobre cefalea relacionada y el [cap. 33](#), para un análisis de la enfermedad cerebrovascular vinculada con arteritis de células gigantes). Antes del infarto del nervio hay síntomas premonitorios pasajeros de pérdida visual (amaurosis fugaz). El infarto causado por arteritis craneal puede afectar los nervios ópticos y la retina en estrecha sucesión y, menos a menudo, también puede afectar las funciones motoras oculares.

### Neuropatía óptica por enfermedad aguda del seno cavernoso y los senos paranasales

Diversos procesos patológicos adyacentes a la órbita y el nervio óptico pueden causar ceguera, casi siempre con signos de compresión o infarto de los nervios óptico y oculomotores. Se observan con mucho menos frecuencia que la neuropatía óptica isquémica y la neuritis óptica. Por ejemplo, la trombosis séptica del seno cavernoso (véase “[Trombosis del seno cavernoso](#)”; [cap. 33](#)) puede ir acompañada de ceguera de un ojo o ambos. La pérdida visual puede presentarse días después de la quemosis y parálisis oculares de la oclusión del seno venoso. El mecanismo de pérdida visual, algunas veces sin hinchazón de la papila óptica, no es claro, pero es muy probable que se relacione con la isquemia retrobulbar del nervio.

Asimismo, los trastornos ópticos y motores oculares pueden complicar las infecciones de los senos etmoidal o esfenoidal. La diabetes grave con mucormicosis u otra infección micótica o bacteriana es el cuadro común de estas complicaciones. La enfermedad sinusal extensa puede producir ocasionalmente neuropatía; por ejemplo, [Slavin y Glaser](#) describieron un caso de pérdida de la visión por sinusitis esenoetmoidal con celulitis en el vértice orbitario. En estas circunstancias pueden identificarse síntomas visuales antes de los signos manifiestos de inflamación local. Un mucocoele esfenoidal, benigno por otra parte, puede causar una neuropatía óptica, por lo general con oftalmoparesia y proptosis ligera concurrentes.

### Neuropatías ópticas tóxica y nutricional

El trastorno simultáneo de la visión en ambos ojos, con escotomas centrales o centrocecales, casi siempre se debe a una deficiencia nutricional ([cuadro 12-3](#)). Este último tipo de anomalía se observa más a menudo en el paciente alcohólico crónico o desnutrido. El trastorno de la agudeza visual evoluciona durante varios días o una a dos semanas y la exploración descubre escotomas centrales o centrocecales burdamente simétricos en ambos lados, pero los campos periféricos se encuentran intactos. Es posible la recuperación completa con tratamiento apropiado (dieta nutritiva y [vitaminas del complejo B](#)) instituido poco después del inicio de la pérdida de la visión. Si se retrasa el tratamiento, los pacientes conservan grados variables permanentes del defecto de la visión central y palidez de las porciones temporales de los discos ópticos. Este trastorno se conoce a menudo como “ambliopía por tabaco y alcohol”, término que supone que se debe a los efectos tóxicos del tabaco, alcohol o ambos. De hecho, el trastorno es una deficiencia nutricional y lo más apropiado es designarlo como *ambliopía por deficiencia o neuropatía óptica nutricional* (véase [cap. 41](#)). Puede

reconocerse la misma anomalía bajo condiciones de privación nutricional grave (véase [cap. 41](#)), lo mismo que en sujetos con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

La neuropatía óptica subaguda puede tener origen tóxico, como se describió en nativos de Jamaica. Se caracterizó por pérdida visual central simétrica en ambos lados y como signos adicionales sordera nerviosa, ataxia y espasticidad en algunos casos. Se ha descrito periódicamente un cuadro similar en otros países del Caribe, hace unos 20 años en Cuba, país en que la neuropatía óptica de proporciones epidémicas se acompañó de polineuropatía sensitiva. La causa posible de estos brotes (véase [Sadun et al.](#), y el señalamiento del *Cuba Neuropathy Field Investigation Team Report*) fue nutricional, a la que tal vez contribuyó el consumo de tabaco (supuestamente habanos en la epidemia cubana). Un signo de algunas de las epidemias ha sido la supuesta participación de exposición a cianuro, sea por tabaquismo o consumo de mandioca (*Manihot esculenta*).

La deficiencia de la visión debida a *intoxicación por alcohol metílico* (metanol) tiene comienzo repentino y se caracteriza por grandes escotomas centrales simétricos, así como síntomas de acidosis. El tratamiento de síntomas se orienta más bien a corregir la acidosis y tal vez a la administración de fomepizol. El mismo cuadro clínico puede presentarse con la ingestión de etilenglicol. En cambio, el desarrollo subagudo de defectos de los campos visuales de la parte central se atribuye también a otras diversas toxinas y a la administración crónica de ciertos agentes terapéuticos, principalmente [etambutol](#), linezolid, [isoniazida](#), [estreptomicina](#), [cloranfenicol](#), metotrexato y [clorpropamida](#). El [infliximab](#) y otros antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor- $\alpha$* ) pueden en ocasiones precipitar neuritis óptica y otros síndromes de desmielinización del sistema nervioso central o periférico. En el [cuadro 12-3](#) se incluyen los principales fármacos publicados con efecto tóxico en los nervios ópticos y que cataloga [Grant](#) de manera más detallada.

### Anomalías hereditarias del nervio óptico

Varias neuropatías ópticas tienen una causa genética identificada. Conforme se incrementa el número de variaciones genéticas patógenas identificadas, se hace más difícil hacer corresponder los fenotipos y genotipos específicos. La neuropatía hereditaria óptica de Leber, que es un trastorno mitocondrial heredado por vía materna, es una causa poco frecuente pero importante de ceguera en adultos jóvenes. Puede remedar las neuropatías inflamatorias ópticas que son más comunes, e incluso en ocasiones muestra un comienzo relativamente repentino de pérdida visual, seguido de un grado moderado de recuperación (véase “[Atrofia óptica hereditaria de Leber](#)” en el [cap. 36](#)). De manera típica, el defecto campimétrico visual asume la forma de un escotoma cecocentral.

La presentación de la atrofia óptica dominante, conocida como neuropatía óptica de Kjer, suele ser menos espectacular; se manifiesta con pérdida visual bilateral, de lenta evolución. La anomalía puede detectarse, por ejemplo, durante un examen de la agudeza visual en los primeros años de edad escolar. La visión típicamente se reduce poco, pero los discos ópticos pueden mostrar palidez temporal significativa con aspecto excavado. La enfermedad muestra un patrón autosómico dominante mendeliano porque es causado por mutación genética nuclear, aunque las proteínas disfuncionales causan un defecto metabólico mitocondrial. Algunos pacientes tienen atrofia óptica dominante “plus”, en el cual el síndrome puede incluir otras anomalías como hipoacusia o neuropatía periférica.

### Anomalías del desarrollo del nervio óptico

Los defectos cavitarios congénitos del disco óptico pueden originarse por cierre defectuoso de la fisura óptica durante la embriogénesis. Estos defectos, conocidos como hoyuelo óptico o coloboma óptico grande, pueden causar alteración de la visión cuando se afecta el haz papilomacular. Por lo general, la anomalía es unilateral y no se asocia con alteraciones del desarrollo encefálico. Se conoce una forma hereditaria ([Brown y Tasman](#)).

La hipoplasia del nervio óptico se refiere a nervios con diámetro anormalmente pequeño. La exploración oftalmoscópica puede revelar el signo de “doble anillo” que hace referencia a un disco óptico pequeño con una gran abertura en el conducto escleral. La hipoplasia del nervio óptico puede ser parte del síndrome de Morsier, que incluye heterotopias corticales y otros patrones de déficit en la línea media, como la ausencia del septo pelúcido y anomalías hipotalámico-hipofisarias.

### Otras neuropatías ópticas

La afección del nervio y quiasma ópticos por gliomas, meningiomas, craneofaringiomas y tumores metastásicos pueden producir escotomas y atrofia óptica (véase [cap. 30](#)). De forma característica, los tumores hipofisarios causan hemianopsia bitemporal, pero los adenomas muy grandes pueden causar pérdida visual que se extiende a través del hemicampo nasal de uno o ambos ojos (véase la sección “[Apoplejía hipofisaria](#)” en el [cap. 30](#)). La

apoplejía hipofisaria se refiere a la hemorragia aguda involutiva en un adenoma hipofisario; se manifiesta como cefalea aguda que puede acompañarse de pérdida visual por compresión del nervio y quiasma ópticos, así como déficit del movimiento ocular.

De importancia capital es el glioma del nervio óptico que se produce de manera esporádica o en pacientes con la neurofibromatosis de von Recklinghausen del tipo I. Por lo general, se desarrolla en niños, muchas veces antes de los cuatro años de edad; es una tumoración dentro de la órbita con pérdida progresiva de la visión. Si el ojo está ciego, el tratamiento recomendado será la ablación quirúrgica para prevenir la extensión hacia el quiasma óptico y el hipotálamo. Si se conserva la visión, el paciente debe ser vigilado cuidadosamente, pero si disminuye la visión, a menudo se recomiendan radioterapia y quimioterapia como modalidades terapéuticas. En muchos de los gliomas mencionados es pequeña la gradación histopatológica, pero en adultos se ha descrito una forma maligna (glioblastoma).

La *lesión de los nervios ópticos inducida por radiaciones* y el quiasma está perfectamente comprobada. De manera típica surge tardíamente y se produce, en promedio, unos 18 meses después de la exposición a tal forma de energía; suele acompañarse de mayor contraste del nervio en las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). Estas complicaciones ocurrieron después de administrar más de 50 Gy (5 000 rad) de radiación (véase [Jiang et al.](#)). En una serie de 219 pacientes del *M.D. Anderson Cancer Center* que recibieron radioterapia por carcinomas de la región nasal o paranasal, sobrevino la retinopatía en siete, neuropatía óptica con ceguera en ocho y lesión quiasmática con trastorno visual bilateral en uno. Entre las estrategias terapéuticas probadas se incluyen corticoesteroides, [oxígeno hiperbárico](#), [bevacizumab](#), un inhibidor de VEGF; todas mostraron resultados muy limitados. Este tema también se revisa en el [capítulo 30](#).

Puede ocurrir infiltración del nervio óptico en casos de sarcoidosis ([fig. 31–4](#), *imagen inferior*), granulomatosis con poliangitis (denominada antes granulomatosis de Wegener) y con ciertas neoplasias, sobre todo leucemia y linfoma. El lupus eritematoso sistémico, diabetes, sarcoidosis, neurosífilis y sida rara vez originan neuropatías ópticas. La enfermedad denominada “seudotumor orbitario” es en esencia una enfermedad inflamatoria de todo el contenido orbitario, que incluye pérdida visual por neuropatía óptica y se revisa en el [capítulo 13](#).

## Lesiones del quiasma, cintilla óptica y fascículo geniculocalcarino

El término *hemianopsia* describe una ceguera en la mitad del campo visual de cada ojo. La *hemianopsia bitemporal* es heterónima porque el déficit del campo visual ocurre en lados opuestos del meridiano vertical de cada ojo. La hemianopsia bitemporal es causada por lesiones que alteran las fibras con decusación del quiasma óptico y es causada más a menudo por extensión suprasilares de un tumor de la glándula hipófisis ([fig. 12–2C](#)). También puede ser consecuencia, en el mismo sitio, de un craneofaringioma, quiste de la hendidura de Rathke, aneurisma sacular o arteria dolicoectásica de la porción anterior del polígono de Willis y meningioma del tubérculo de la silla turca; con menos frecuencia, puede deberse a sarcoidosis, carcinoma metastásico, pinealoma ectópico o disgerminoma, enfermedad de Hand-Schüller-Christian, aracnoiditis opticoquiasmática o hidrocefalia con dilatación y herniación hacia abajo de la porción anterior del tercer ventrículo ([Corbett](#)). En algunos casos, el tumor que empuja hacia arriba comprime las porciones mediales de los nervios ópticos, precisamente por delante del quiasma, contra las arterias cerebrales anteriores.

Son frecuentes las variaciones en las características de la pérdida visual por lesiones del quiasma, en parte por la situación de tal estructura en cada persona. Un quiasma con fijación posterior se ubica en sentido más posterior; es más probable que una lesión por compresión se origine de la silla hipofisaria con déficit relacionado a neuropatía óptica. Por el contrario, un quiasma con fijación previa se ubica en sentido más anterior, de forma que es más probable que una lesión por compresión de la silla turca ocasione compresión a la cintilla óptica más que al quiasma óptico. Como ya se comentó, el patrón del campo visual creado por una lesión del nervio óptico en su unión con el quiasma incluye típicamente un defecto escotomatoso en el lado afectado, aunado a una cuadrantanopsia superior contralateral (una combinación llamada “defecto del campo de unión”). Esta última es causada por la interrupción de las fibras nasales de la retina en el nervio contralateral. Esto se atribuyó originalmente a fibras provenientes de la retina inferonasal que se proyectan hacia la base del nervio óptico afectado antes de regresar a la decusación a través del quiasma; sin embargo, ahora existe evidencia contra la existencia normal de esta estructura, lo que se revisa en la publicación realizada por [Horton](#).

El término *hemianopsia homónima* (pérdida de la visión en las mitades correspondientes de los campos visuales) implica la lesión de las vías visuales por detrás del quiasma. Cuando una hemianopsia homónima es *completa*, es difícil diferenciar la ubicación en la vía visual retroquiasmática con base únicamente en la pérdida del campo visual. Por el contrario, la *hemianopsia homónima incompleta* tiene un valor más relacionado con la localización. Como regla, si los defectos de campo en ambos ojos son idénticos (*congruentes*), es probable que la anomalía se encuentre en la corteza calcarina y la sustancia blanca subcortical del lóbulo occipital. A diferencia de ello, si el déficit homónimo incompleto tiene un patrón diferente en cada ojo (con un ojo con mayor pérdida visual en comparación con el contralateral, pero ambos en el mismo lado del meridiano vertical), el patrón es *incongruente* y la ubicación es más anterior en la vía retroquiasmática, con mayor probabilidad de afección de la cintilla óptica o de las radiaciones ópticas proximales.

En esta porción de la vía visual, los axones que cruzan desde un ojo se encuentran en proceso de sufrir yuxtaposición con sus axones pares del ojo contralateral y una lesión parcial puede afectar de manera desproporcionada más fibras de un ojo en comparación con el otro. En realidad, es rara la congruencia de los defectos de los campos visuales, incluso en el caso de las lesiones occipitales.

Las fibras inferiores del fascículo geniculocalcarino (provenientes de las partes internas de las retinas) se curvan en un amplio arco sobre el asta temporal del ventrículo lateral y a continuación prosiguen hacia atrás para unirse con las fibras altas del fascículo en su camino hacia la corteza calcarina (véase [fig. 12-2](#)). Este arco de fibras se conoce de manera variable como asa de Flechsig, Meyer o Archambault y la lesión que interrumpe dichas fibras causa *cuadrantanopsia homónima superior* (cuadrantes temporal superior contralateral y nasal superior ipsilateral; [fig. 12-2E](#)), o en casos incompletos, un defecto en cuña homónimo superior respecto al meridiano vertical. Harvey Cushing describió por primera vez este efecto clínico, de modo que su nombre se aplicó también al asa de las fibras visuales temporales. Se dice que las anomalías del lóbulo parietal afectan a los cuadrantes inferiores de los campos visuales más que a los superiores.

Al igual que con la representación contralateral de los campos visuales con respecto al meridiano vertical, la representación de los campos visuales superiores se encuentran en el banco de neuronas por debajo de la cisura calcarina y viceversa. Debido al valor localizador de los *defectos cuadránticos*, es de interés el informe de [Jacobson](#), quien encontró en la revisión de estudios de imagen de 41 pacientes con cuadrantanopsia inferior y 30 con cuadrantanopsia superior, que en 76% de los primeros y 83% de los segundos las lesiones estaban confinadas al lóbulo occipital.

Si se destruye toda la cintilla óptica o la corteza calcarina de un lado, la hemianopsia homónima es completa. No obstante, en caso de infarto del lóbulo occipital por oclusión de la arteria cerebral posterior, la región macular, representada en la parte más posterior de la corteza estriada, puede permanecer indemne en virtud de la circulación colateral procedente de la arteria cerebral media. En esta circunstancia, existe un área de 5 a 10° de visión alrededor del punto de fijación en un lado de la hemianopsia (*conservación macular*). Con otros tipos de lesiones destructivas el efecto anterior no se observa. Las lesiones no vasculares de ambos polos occipitales causan escotomas centrales bilaterales. Si hay destrucción completa de toda la corteza calcarina o de todas las fibras geniculocalcarinas subcorticales en ambos lados, las hemianopsias bilaterales causan ceguera cerebral o “cortical” (véase más adelante y el [cap. 21](#)).

Un *defecto altitudinal* es aquel circunscrito por un borde horizontal y que cruza el meridiano vertical. La *hemianopsia altitudinal homónima* suele ser causada por lesiones de ambos lóbulos occipitales por abajo o por arriba de la cisura calcarina, y en contadas ocasiones por una lesión del quiasma óptico o nervio. La causa más común de dicho fenómeno raro sigue siendo la oclusión de ambas arterias cerebrales posteriores. La herniación del lóbulo occipital sobre el margen tentorial puede producir un defecto altitudinal superior homónimo por compresión selectiva de las ramas inferiores de las arterias cerebrales posteriores. En contraste, una hemianopsia altitudinal monocular es casi invariablemente una neuropatía óptica isquémica que surge de la oclusión de los vasos ciliares posteriores.

En algunos casos de hemianopsia homónima, el individuo tiene cierta percepción visual en los campos hemianópsicos, circunstancia que permite el estudio de la vulnerabilidad de las diferentes funciones visuales. Por ejemplo, los objetos de color se pueden percibir en los campos hemianópsicos, en tanto que no sucede así con los acromáticos. Riddoch describió en 1917 la tendencia que tienen los sujetos con lesiones occipitales a mostrar una mayor sensibilidad a los estímulos cinéticos que a los estáticos. Pero incluso en defectos aparentemente hemianópsicos completos, en los cuales el sujeto admite estar ciego, se ha demostrado que puede aún reaccionar a los estímulos visuales cuando se emplean técnicas de elección forzada. [Blythe et al.](#), informaron que 20% de sus pacientes sin discriminación de las pautas en el campo hemianópsico podían aún captar y mirar una luz en movimiento en el campo “ciego”. [Weiskrantz et al.](#), han llamado a este tipo de disfunción visual residual “visión ciega”. Estas funciones visuales residuales se atribuyen en general a la preservación de la función de conexiones corticales retinocudrigéminas o geniculopreestriadas, pero también es posible que se deban a la preservación de pequeñas islas de neuronas calcarinas.

Incluso en otros casos de hemianopsia homónima completa, el paciente puede estar poco incapacitado por su pérdida del campo visual ([Benton et al.](#); [Meienberg](#)). Esto se debe a la preservación de la visión en una pequeña porción monocular del campo visual que se conoce como *semiluna monocular temporal*, que es una parte periférica no trastornada del campo visual localizado a una distancia de 60 y 90° desde el punto de fijación y que se representa en la porción más anterior de la corteza visual estriada. La semiluna temporal es en particular sensible a los estímulos en movimiento, lo que permite al individuo evitar colisiones con personas y objetos.

## Ceguera en el paciente histérico o con patomimia

La *ceguera histérica* o *psicógena* se describe en el [capítulo 47](#), junto con otras características de la histeria, aunque en esta sección se formulan algunos comentarios. Por lo regular, la pérdida visual fingida o histérica se detecta al observar las actividades del paciente cuando piensa que no lo



observan y se puede confirmar con diversas pruebas sencillas. La ceguera totalmente fingida se descarta al observar los movimientos espasmódicos oculares normales en respuesta a un tambor o una tira optocinética en rotación o al advertir que los ojos del individuo siguen su propia imagen en un espejo que se desplazó por delante de ellos. La naturaleza histérica de la *ceguera monocular* se descubre advirtiendo la presencia de una respuesta pupilar a la luz normal. Una respuesta optocinética en el ojo que no ve (con el ojo sano cubierto) es una prueba aún más convincente; además, el potencial provocado visual del ojo falsamente ciego es normal. La amaurosis monocular de origen histérico también puede identificarse por el empleo de anteojos rojos-verdes y un cartelón de agudeza con letras rojas y verdes, en que cada ojo capta sólo letras con el color que tiene la lente. El individuo no puede señalar las letras, salvo que le sean visibles, y pronto se detecta la agudeza intacta en el ojo afectado. La *hemianopsia homónima histérica* es rara y la muestran más bien los individuos simuladores expertos; en esta población se observan todos los tipos de defectos campimétricos (Keane). Los defectos tubulares del campo visual con resección uniforme, propios de la histeria, que no se amplían conforme se incrementa la distancia de la prueba, se mencionaron antes. Los defectos de los campos visuales con forma de estrella y de espiral obtenidas por telemetría manual cinética (Goldmann) también indican pérdida visual psicógena.

## Formas cerebrales de ceguera y agnosia visual

La capacidad para reconocer objetos y palabras presentados de forma visual depende de la integridad no sólo de las vías visuales y el área visual primaria de la corteza cerebral (área 17 de Brodmann), sino también de las zonas corticales situadas precisamente adelante del área 17 (áreas 18 y 19 del lóbulo occipital y área 39, la circunvolución angular del hemisferio dominante) (véase también [cap. 21](#)). La ceguera que resulta de la destrucción de las regiones visuales y adyacentes de los lóbulos occipitales se denomina *ceguera cortical o cerebral*. Existe otro trastorno notable en que el paciente niega u olvida la ceguera a pesar de manifestaciones francas del defecto (síndrome de Anton).

En la distinción de estas formas de ceguera existe otra categoría mucho menos frecuente de alteración visual en la cual el paciente no puede comprender el significado de lo que ve, es decir, experimenta *agnosia visual*. Conserva más o menos intacta la percepción visual primaria y puede describir de manera precisa forma, color y tamaño de los objetos y dibujar copias de ellos. Pese a ello, no pueden identificar los objetos a menos que los escuchen, huelan, saboreen o palpen. La incapacidad para el reconocimiento visual exclusivo de las palabras se denomina *agnosia verbal visual o alexia*. Rara vez aparece agnosia visual de los objetos como dato aislado: como regla, se combina con agnosia visual verbal, hemianopsia homónima, o ambas. Estas anomalías surgen de lesiones de la corteza occipital dominante y las cortezas temporal y parietal adyacentes (circunvolución angular) o, en todo caso, en una alteración de la corteza calcarina izquierda combinada con otra que interrumpe las fibras que se cruzan desde el lóbulo occipital derecho (véase [fig. 21-6](#)). En el último caso, las fibras que determinan la escritura se salvan y el paciente sufre un síndrome de alexia sin grafía.

Se conoce como *simultanagnosia* al hecho de no entender el significado de un cuadro o imagen en su totalidad, a pesar de que el sujeto identifica algunas de sus partes; se observa en las lesiones bilaterales de la unión occipital-parietal. Si se combina con déficit en el control visual del ojo y movimientos de la mano (ataxia óptica y apraxia ocular), el cuadro clínico resultante se conoce como síndrome de Balint. La incapacidad de reconocer caras familiares recibe el nombre de *prosopagnosia* y típicamente resulta de lesiones occipitales-temporales; en el [capítulo 21](#) se exponen con mayor detalle estas y otras variantes de la agnosia visual (incluido el “descuido” visual), así como sus bases patológicas.

Otros trastornos cerebrales de la visión incluyen diversos tipos de deformación en los cuales las imágenes aparentan una lejanía de los objetos mayor a la real (teleopsia), los muestran demasiado pequeños (micropsia) o, menos a menudo, demasiado grandes (macropsia). Si este trastorno se percibe con un ojo nada más, debe sospecharse una lesión local de la retina. Si se percibe con ambos ojos, suele indicar afección de los lóbulos temporales, en la cual los trastornos visuales tienden a producirse en crisis y se acompañan de otros signos de convulsiones del lóbulo temporal (véase [cap. 15](#)). En lesiones parietooccipitales derechas ocurre palinopsia, una persistencia de imágenes consecutivas repetidas, similares al aspecto de la tira de celuloide de una película; ha sido consecutiva a convulsiones en los casos que encontraron los autores, pero también se han descrito casos asociados con trastornos estáticos (tumor, infarto). Los pacientes describen las imágenes como “remolcadas” o “reverberadas”. En caso de lesiones del lóbulo parietal, los objetos pueden parecer torcidos e incluso girados hacia abajo. Las lesiones más frecuentes del núcleo vestibular o sus conexiones inmediatas producen la ilusión de que los objetos están inclinados (tortopía) o que las líneas rectas son curvas. Es posible que esto se deba a la desigualdad entre la imagen visual y la estimulación otolítica o vestibular sobre el sistema visual.

## Anomalías de la visión de los colores

La visión normal de los colores depende de la integridad de los conos, células que son más numerosas en la región macular. Cuando se activan, transmiten información hacia columnas especiales de células situadas en la corteza estriada. Se dice que estas células se caracterizan por tres pigmentos diferentes con sensibilidades óptimas a las ondas luminosas cortas (azules), medianas (verdes) y largas (anaranjadas-amarillas); quizá



cada cono posee sólo uno de estos pigmentos. La transmisión hacia los centros superiores para la percepción del color parece estar a cargo de neuronas y axones que codifican por lo menos dos pares de colores complementarios: rojo y verde en un sistema, y amarillo y azul en el otro. En los nervios y cintillas ópticas, las fibras para el color son de pequeño calibre y parece ser preferencialmente sensibles a ciertos agentes nocivos y la presión; así, la discromatopsia es una característica común de muchas neuropatías ópticas. Los campos visuales para la combinación de azul y amarillo son más pequeños respecto de los que procesan la luz blanca; los campos para rojo y verde son más pequeños en comparación con aquellos para el azul y amarillo.

Las enfermedades pueden afectar la visión de los colores al suprimirla por completo (*acromatopsia*) o en parte al reducir de manera cuantitativa uno o más de los tres atributos del color: brillo, matiz y saturación. En otros casos se pierde sólo uno de los pares complementarios de colores, casi siempre el formado por rojo y verde. El trastorno puede ser congénito y hereditario o adquirido. La forma más frecuente, y a la que suele aplicarse el término *acromatopsia*, es la incapacidad ligada a los varones para ver el rojo y el verde mientras se conserva la agudeza visual. El principal problema surge en relación con las luces que dirigen el tránsito vehicular, pero los pacientes aprenden a utilizar la posición de las mismas como una guía. Se han identificado varias anomalías genéticas más de pigmentos de los conos y su fototransducción como causas de acromatopsia. No es posible ver el defecto durante una inspección de la retina. Una falta de desarrollo o una degeneración de los conos puede causar pérdida de la visión a los colores, pero en estos trastornos suele estar disminuida la agudeza visual, presentarse un escotoma central y, aunque la mácula también parece oftalmoscópicamente normal, la angiografía con *fluoresceína* muestra que el epitelio está defectuoso. Si bien los defectos congénitos de la visión a colores suelen ser protanos (rojo) o detanos (verde) y dejar intacta la visión de los colores amarillo-azul, casi todas las lesiones adquiridas afectan la totalidad de los colores, en ocasiones de forma disparatada. Las alteraciones de los nervios ópticos dañan en mayor grado la combinación de rojo y verde y en menor la de azul y amarillo; sucede lo contrario con las lesiones retinianas. Una excepción es una rara atrofia óptica heredada de manera dominante en la cual el escotoma trazado en un mapa por un objetivo azul de gran tamaño es mayor que el correspondiente al rojo.

**Damasio** llamó la atención sobre un grupo de déficit adquiridos de la percepción de los colores, con preservación de la visión de las formas, efecto de la lesión focal (habitualmente infarto) de la corteza visual de asociación y de la sustancia blanca subyacente. La visión de los colores puede perderse en un cuadrante, en la mitad de un campo visual o en todo el campo. Este último fenómeno, o acromatopsia de campo completo, es resultado de lesiones occipitotemporales bilaterales que incluyen las circunvoluciones fusiforme y lingual, localización que explica su relación frecuente con la agnosia visual (en especial la prosopagnosia) y cierto grado del defecto de campo visual. La lesión restringida de la parte inferior de la región occipitotemporal derecha, que deja indemnes tanto las radiaciones ópticas como la corteza estriada, produce hemiacromatopsia contralateral. En caso de una lesión similar en el lado izquierdo, la hemiacromatopsia derecha se puede acompañar de alexia.

## Otros trastornos visuales

Además de las pérdidas de la percepción de las formas, el movimiento y el color, las lesiones del sistema visual también pueden causar diversas experiencias visuales sensitivas positivas. La más simple es la denominada con el término general de fosfenos, es decir, destellos de luz y puntos coloreados en ausencia de estímulos luminosos. La presión mecánica sobre el ojo normal puede inducirlos a nivel retiniano, como lo descubre cualquier niño. En otras ocasiones aparecen en caso de enfermedad del sistema visual en muchos sitios diferentes. Como se mencionó antes, los pacientes ancianos se quejan a menudo de destellos de luz en los campos periféricos de un ojo, más evidentes en la oscuridad (*bandas destellantes de Moore*); se relacionan con carnosidades del vítreo que descansan sobre el ecuador retiniano y son bastante benignos o pueden ser datos residuales de desprendimiento de retina. Los trastornos autoinmunitarios y las neoplasias asociadas con retinopatía frecuentemente se asocian con fotopsias antes de que ocurra una pérdida visual. Los efectos tóxicos de los digitálicos en la retina causan una cromatopsia con una “visión amarillenta” típica y también pueden propiciar fotopsias. En personas con migraña, la activación de las neuronas en el lóbulo occipital origina líneas brillantes en zigzag, de un espectro de fortificación. La estimulación de las terminaciones corticales de las vías visuales explica las alucinaciones visuales simples o amorfas de la epilepsia. En diversos trastornos ocurren alucinaciones visuales formadas o complejas (de personas, animales, paisajes, etc.), sobre todo en la edad avanzada, cuando la visión falla (síndrome de Charles Bonnet, explicado en “Alucinaciones visuales” en el [cap. 21](#)), en infartos de las regiones occipitoparietal u occipitotemporal (alucinaciones por liberación), en el estado de abstinencia después de la intoxicación crónica con alcohol y otras sustancias sedantes hipnóticas (véase [cap. 41](#)), y con lesiones en el diencefalo (“alucinaciones pedunculares”). Estas enfermedades se consideran en el [capítulo 21](#).

A veces, los pacientes con lesiones parietales pueden percibir transposición de imágenes, deslizamiento de las imágenes en los ejes horizontal o vertical (*alestesia visual*) o una imagen visual que puede persistir por minutos a horas para reaparecer de forma episódica, una vez que ha desaparecido el estímulo excitador (*palinopsia*, descrita antes). Se dice que la *poliopía* o percepción de muchas imágenes cuando se presenta un solo estímulo, se relaciona predominantemente con lesiones occipitales derechas y que puede ocurrir en cualquier ojo. Suele haber una imagen primaria y

varias secundarias y sus relaciones son constantes o cambiantes. [Bender y Krieger](#), quienes describieron a varios pacientes de esta clase, atribuyeron la polipiopía a la fijación inestable. La *oscilopsia*, o movimiento ilusorio del medio ambiente, es una percepción causada por nistagmo y que ocurre sobre todo con lesiones del aparato laberíntico-vestibular; se describe con trastornos de los movimientos oculares. En pacientes que describen oscilopsia *monocular* intermitente, debe considerarse la miocimia de un músculo oblicuo superior (véase la sección “[Parálisis del cuarto par craneal](#)” en el [cap. 13](#)).

En el [capítulo 21](#) se analizan con mayor amplitud los efectos y los síndromes clínicos resultantes de las lesiones del lóbulo occipital.

## Ambliopía por estrabismo al inicio de la vida (ambliopía ex-anopia)

Como ya fue señalado en la introducción de este capítulo, se ha adoptado el término genérico “ambliopía” para una situación especial en que el ojo normal no alcanza su agudeza potencial porque no se proyectan en la fóvea las imágenes en el periodo formativo del desarrollo cerebral. Es un trastorno que, como en la broma de [van Noorden y Campos](#), “el paciente no ve nada y el doctor no ve nada” lo que significa que se observa respuesta pupilar y fondo de ojo normales pese al déficit visual. La degradación de la visión y la falta de uso de la fóvea puede producirse por diversos procesos, lo que incluye mala alineación de los ejes oculares (estrabismo), reducción de los estímulos monoculares (privación, por ptosis o catarata) o errores de refracción desiguales (anisometropía, que se revisan el [cap. 13](#)). El periodo de riesgo incluye los primeros siete años de vida, pero sus consecuencias son más graves en los inicios de tal lapso, aunque más adelante se puede rectificar la deficiencia.

En animales y seres humanos se ha estudiado ampliamente la deficiencia de desarrollo de la corteza occipital que origina la ambliopía; en innumerables textos, incluido el de [van Noorden y Campos](#), hay comentarios del tema. Los neurólogos deben saber que los métodos de cribado de este trastorno en niños son muy útiles, incluso si el tratamiento no siempre genera buenos resultados. En primer lugar, hay que tratar errores de refracción, cataratas u otros problemas oculares corregibles; después se intentará forzar la utilización del ojo en desventaja en vez del normal, y los métodos típicos para ese fin son colocar parches y gotas de [atropina](#). En la revisión de [Holmes y Clark](#) se señalan otras técnicas de tratamiento y un resumen de los estudios clínicos de cada uno. En el [capítulo 14](#) se expone el problema del estrabismo y las forias latentes que son causa de confusión en la exploración neurológica.

## REFERENCIAS

- Antonetti DA, Klein R, Gardner TW: Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med* 366:1227, 2012. [[PubMed: 22455417](#)]
- Arruga J, Sanders M: Ophthalmologic findings in 70 patients with evidence of retinal embolism. *Ophthalmology* 89:1336, 1982. [[PubMed: 7162779](#)]
- Bender MB, Krieger HP: Visual function in perimetric blind fields. *Arch Neurol Psychiatry* 65:72, 1951.
- Benton S, Levy I, Swash M: Vision in the temporal crescent in occipital infarction. *Brain* 103:83, 1980. [[PubMed: 7363060](#)]
- Biousse V, Newman NJ: *Neuro-Ophthalmology Illustrated*. Thieme, New York, 2009.
- Blythe IM, Kennard C, Ruddock KH: Residual vision in patients with retrogeniculate lesions of the visual pathways. *Brain* 110:887, 1987. [[PubMed: 3651800](#)]
- Brown GC, Tasman WS: *Congenital Anomalies of the Optic Disc*. New York, Grune & Stratton, 1983.
- Chester EM: *The Ocular Fundus in Systemic Disease*. Chicago, Year Book, 1973.
- Corbett JJ: Neuro-ophthalmologic complications of hydrocephalus and shunting procedures. *Semin Neurol* 6:111, 1986. [[PubMed: 3332415](#)]
- Damasio AR: Disorder of complex visual processing: Agnosia, achromatopsia, Balint's syndrome and related difficulties of orientation and construction. In: Mesulam M-M (ed): *Principles of Behavioral Neurology*. Philadelphia, Davis, 1985, pp 259–288.
- DeJong PT: Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355:1474, 2006. [[PubMed: 17021323](#)]

Digre KB, Kurcan FJ, Branch DW et al.: Amaurosis fugax associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 25:228, 1989. [[PubMed: 2729913](#)]

Dryja TP, McGee TL, Reichel E et al.: A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 343:364, 1990. [[PubMed: 2137202](#)]

Fisher CM: Observations on the fundus in transient monocular blindness. *Neurology* 9:333, 1959. [[PubMed: 13657292](#)]

Goodale MA, Milner AD: Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosci.* 15:20, 1992.

Grant WM: *Toxicology of the Eye*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1986.

Grunwald GB, Klein R, Simmonds MA, Kornguth SE: Autoimmune basis for visual paraneoplastic syndrome in patients with small cell lung carcinoma. *Lancet* 1:658, 1985. [[PubMed: 2858616](#)]

Hayreh SS: Anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Neurol* 38:675, 1981. [[PubMed: 7305693](#)]

Hayreh SS: Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc. *Br J Ophthalmol* 53:721, 1969. [[PubMed: 4982590](#)]

Hayreh SS: Pathogenesis of oedema of the optic disc (papillo-edema). *Br J Ophthalmol* 48:522, 1964. [[PubMed: 14221776](#)]

Holmes JM, Clarke MP: Amblyopia. *Lancet* 367:1343, 2006. [[PubMed: 16631913](#)]

Horton JC: Wilbrand's knee of the primate optic chiasm is an artefact of monocular enucleation. *Trans Am Ophthalmol Soc* 95:579, 1997. [[PubMed: 9440188](#)]

Hubel DH, Wiesel TN: Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 198:1, 1977. [[PubMed: 20635](#)]

Jacobson DM: The localizing value of a quadrantanopia. *Arch Neurol* 54:401, 1997. [[PubMed: 9109741](#)]

Jacobson DM, Thurkill CE, Tipping SJ: A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol* 28:162, 1990. [[PubMed: 2171418](#)]

Jiang GL, Tucker SL, Guttenberger R, et al: Radiation-induced injury to the visual pathway. *Radiother Oncol* 30:17, 1994. [[PubMed: 8153376](#)]

Keane JR: Patterns of hysterical hemianopia. *Neurology* 51:1230, 1998. [[PubMed: 9781576](#)]

Kornguth SE, Klein R, Appen R, Choate J: The occurrence of anti-retinal ganglion cell antibodies in patients with small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 50:1289, 1982. [[PubMed: 6286090](#)]

Lee LA, Roth S, Cheney FW et al.: The American Society of Anesthesiologists Postoperative Visual Loss Registry: Analysis of 93 spine surgery cases with postoperative visual loss. *Anesthesiology* 105:652, 2006. [[PubMed: 17006060](#)]

Levin BE: The clinical significance of spontaneous pulsations of the retinal vein. *Arch Neurol* 35:37, 1978. [[PubMed: 619871](#)]

Levine DN, Warach J, Farrah M: Two visual systems in mental imagery: Dissociation of "what" and "where" in imagery disorders due to bilateral posterior cerebral lesions. *Neurology* 35:1010, 1985. [[PubMed: 4010939](#)]

Marshall J, Meadows S: The natural history of amaurosis fugax. *Brain* 91:419, 1968. [[PubMed: 5723016](#)]

Meienberg O: Sparing of the temporal crescent in homonymous hemianopia and its significance for visual orientation. *Neuroophthalmology* 2:129, 1981.

- Minckler DS, Tso MOM, Zimmerman LE: A light microscopic autoradiographic study of axoplasmic transport in the optic nerve head during ocular hypotony, increased intraocular pressure, and papilledema. *Am J Ophthalmol* 82:741, 1976. [PubMed: 63246]
- Pandit RJ, Gales K, Griffiths PG: Effectiveness of testing of visual fields by confrontation. *Lancet* 358:1339, 2001. [PubMed: 11684217]
- Pomeranz HD, Smith KH, Hart WM, Egan RA: Nonarteritic ischemic optic neuropathy developing soon after use of sildenafil (Viagra): A report of seven cases. *J Neuroophthalmol* 25:9, 2005. [PubMed: 15756125]
- Rizzo JF, Lessell S: Optic neuritis and ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 109:1668, 1999.
- Rucker CW: Sheathing of retinal venous in multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 47:335, 1972. [PubMed: 4555346]
- Sadun RA, Martone JF, Muci-Mendoza R et al.: Epidemic optic neuropathy in Cuba: Eye findings. *Arch Ophthalmol* 112:691, 1994. [PubMed: 8185530]
- Schumacher M, Schmidt D, Jurklies B et al.: Central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial. *Ophthalmology* 117:1367, 2010. [PubMed: 20609991]
- Slavin M, Glaser JS: Acute severe irreversible visual loss with sphenothmoiditis-posterior orbital cellulitis. *Arch Ophthalmol* 105:345, 1987. [PubMed: 3827709]
- The Cuba Neuropathy Field Investigation Team: Epidemic optic neuropathy in Cuba—clinical characteristics and risk factors. *N Engl J Med* 333:1176, 1995. [PubMed: 7565972]
- Traquair HM. *An Introduction to Clinical Perimetry*. St. Louis, CV Mosby, 1948.
- Tso MOM, Hayreh SS: Optic disc edema in raised intracranial pressure: III. A pathologic study of experimental papilledema. *Arch Ophthalmol* 95:1448, 1977. [PubMed: 407894]
- Tso MOM, Hayreh SS: Optic disc edema in raised intracranial pressure: IV: Axoplasmic transport in experimental papilledema, *Arch Ophthalmol* 95:1458, 1977. [PubMed: 70201]
- Ungerleider LG, Mishkin M. Two cortical visual systems. In: Ingle DJ, Goodale MA, Mansfield RJW (eds.): *Analysis of visual behavior*, Cambridge, MA: MIT press.
- Van Noorden GK, Campos E: *Binocular Vision and Ocular Motility*, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2002.
- Weiskrantz L, Warrington EK, Sanders MD, Marshall J: Visual capacity in the hemianopic field following a restricted occipital ablation. *Brain* 97:709, 1974. [PubMed: 4434190]
- Winterkorn J, Kupersmith MJ, Wirtschafter JD, Forman S: Treatment of vasospastic amaurosis fugax with calcium-channel blockers. *N Engl J Med* 329:396, 1993. [PubMed: 8326973]
- Young LHY, Appen RE: Ischemic oculopathy. *Arch Neurol* 38:358, 1981. [PubMed: 7236064]

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 13: Trastornos de los movimientos oculares y la función pupilar

### INTRODUCCIÓN

Los movimientos oculares y la visión son virtualmente inseparables. Un objeto que se mueve produce desplazamientos oculares y casi al mismo tiempo despierta la atención e inicia el proceso perceptivo. Para la búsqueda visual, se requieren movimientos oculares coordinados, con periodos de fijación estable de la imagen visual en el centro de las dos retinas. Puede decirse que los movimientos oculares están al servicio del sentido visual.

Las anomalías de los movimientos oculares son de tres tipos básicos. Una categoría puede rastrearse hasta encontrar una lesión de los propios músculos extraoculares, la unión neuromuscular o los pares craneales que los inervan (*parálisis nuclear o infranuclear*). El segundo tipo, de interés neurológico particular, es un trastorno de los mecanismos nerviosos muy especializados que permiten a los ojos moverse en conjunto (*parálisis supranuclear o internuclear*). Esta distinción, de acuerdo con el concepto general de las parálisis de las neuronas motoras superior e inferior, apenas muestra la complejidad de los mecanismos nerviosos que controlan los movimientos oculares. El *estrabismo congénito* es el tercer grupo de trastornos, quizá más frecuente, pero no de origen neurológico, en el que existe un desbalance congénito de los músculos fijos que producen el movimiento extraocular. Este desajuste ocular precoz es una de las causas de la reducción en el desarrollo de la visión monocular (ambliopía), como se explica al final del capítulo anterior.

### CONTROL SUPRANUCLEAR DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES

#### Generalidades anatómicas y fisiológicas

En ningún otro aspecto de la anatomía y la fisiología humanas se revela de manera más instructiva la orientación sensitiva de la actividad muscular que en el control nervioso de los movimientos oculares coordinados. La naturaleza completamente impredecible y de “conexiones sólidas” del aparato oculomotor central y periférico permite localizar con gran precisión lesiones dentro de estas vías. Enfocar los ojos de manera voluntaria, estabilizar los objetos para su escrutinio cuando uno está en movimiento, conservar imágenes claras de los objetos que se mueven y enfocar de manera precisa los objetos cercanos y lejanos son aspectos que demandan la coordinación perfecta de seis grupos de músculos extraoculares y tres grupos de músculos intrínsecos (músculos ciliares, esfínteres y dilatador del iris). Los mecanismos nerviosos que controlan estas funciones se hallan en el mesencéfalo y la protuberancia, pero reciben influencia en gran medida de centros del bulbo raquídeo, el cerebelo, los núcleos basales y los lóbulos frontal, parietal y occipital del cerebro. En la actualidad se conoce la mayoría de las estructuras nucleares y las vías relacionadas con la fijación y los movimientos oculares estables, y se sabe mucho de su fisiología tanto por correlaciones clínico-patológicas en seres humanos como por experimentos en monos.

La visión binocular precisa se logra mediante la acción conjunta de los músculos oculares. Se han utilizado varios términos, en cierta medida de manera intercambiable, pero con diferentes significados específicos para describir estos movimientos. El término *ducción* denota el movimiento de un ojo en una sola dirección. El movimiento sincrónico de ambos ojos se denomina *versión*. El término utilizado a menudo, *mirada conjugada*, simplemente indica que los ojos se alinean y se desplazan en la misma dirección. Los movimientos simultáneos de los ojos en direcciones opuestas se denominan *desacoplados* o *disyuntivos*. Los movimientos conjugados son *convergentes* o *divergentes*. Los movimientos de convergencia entran en acción cuando se mira un objeto cercano. Al mismo tiempo, las pupilas se constriñen (aprietan) y los músculos ciliares se relajan para engrosar el cristalino y permitir la visión cercana (reflejo de la visión cercana o tríada de la acomodación). La divergencia, aunque leve, se requiere para la visión distante.

Los movimientos conjugados voluntarios rápidos de los ojos hacia el lado opuesto se inician en el área 8 del lóbulo frontal (véase [fig. 21-2](#)) y hacen relevo en la protuberancia. Estos movimientos rápidos se denominan *sacádicos* la velocidad máxima puede ser mayor de 700 grados por segundo. Su propósito es cambiar con rapidez la fijación ocular a fin de llevar imágenes de los nuevos objetos de interés a las fóveas. Las sacudidas son tan rápidas que subjetivamente no se reconoce el movimiento durante el cambio en la posición del ojo. Los movimientos sacádicos pueden desencadenarse si se

le indica al paciente que mire a la derecha o a la izquierda (sacudidas siguiendo una orden) o mueva los ojos hacia un objetivo (sacudidas de refijación). Los dos movimientos mencionados suelen estar afectados de manera diferente en enfermedades neurológicas. Las sacudidas también pueden iniciarse de forma refleja, por ejemplo, cuando un ruido súbito o la aparición de un objeto en el campo de visión periférico llama la atención y precipita un movimiento automático de los ojos en dirección al estímulo. La latencia sacádica, el intervalo entre la aparición de un objetivo y una sacudida, es de 200 ms aproximadamente.

La pauta neurofisiológica de disparo de las neuronas protuberanciales que produce una sacudida se caracteriza como “de pulsos escalonados”. Este término se refiere al incremento repentino de activación neuronal (el pulso) necesario para superar la inercia y el arrastre viscoso de los ojos, y para moverlos hacia su nueva posición; a esto sigue un retorno hacia el nuevo nivel de activación basal (escalón), que mantiene los ojos en su nueva posición por la contracción tónica constante de los músculos extraoculares (*mantenimiento de la mirada*).

Las sacudidas deben distinguirse de los *movimientos de búsqueda o seguimiento* más suaves, para los cuales el estímulo principal es un objetivo en movimiento. La función de los movimientos de seguimiento es desestabilizar la imagen de un objeto que se mueve con respecto a la posición de la cabeza y los ojos, manteniendo de esta forma una imagen clara continua del objeto sobre la fovea. A diferencia de las sacudidas, los movimientos de busca de cada lado parecen generarse en la corteza parietooccipital *ipsolateral*, pero también participa la porción ipsolateral del cerebelo, en especial el vestibulocerebelo (flóculo y nódulo).

Cuando se sigue un objeto en movimiento, a medida que desaparece la imagen visual de las foveas, aumenta la frecuencia de descargas de las neuronas motoras reguladoras en proporción con la velocidad del objetivo, de tal manera que la velocidad del ojo iguale a la del objeto. Si los ojos no coinciden con el objetivo, es decir, se retrasan, se necesitan movimientos sacádicos adicionales para una nueva fijación. Por tanto, el movimiento de rastreo no es suave, sino a sacudidas (seguimiento “sacádico”). La lesión de un hemisferio cerebral puede determinar que los movimientos de persecución hacia ese lado se desdoblén en sacudidas. Las enfermedades de los núcleos basales son una causa común de seguimiento sacádico en todas las direcciones.

Si una serie de objetivos visuales entra al campo visual, como cuando se miran los árboles desde un coche en movimiento o las franjas de un tambor rotatorio, las rápidas sacudidas involuntarias, repetidas, vuelven a enfocar los ojos en dirección central; los ciclos reiterados resultantes del seguimiento y la refijación se conocen con el término *nistagmo optocinético*. El fenómeno anterior se utiliza como un método de evaluación directo y su principal utilidad es descubrir una lesión del lóbulo parietal posterior ipsolateral; también puede observarse que una lesión del lóbulo frontal elimina la fase rápida de nueva fijación nistagmoide, y la aleja del lado de la lesión, de modo que los ojos continúan buscando el objetivo hasta que desaparece de la vista; este fenómeno optocinético se describe con mayor detalle en la sección de nistagmo.

Las influencias vestibulares tienen importancia particular en la estabilización de las imágenes sobre la retina. Por medio del *reflejo vestibuloocular* (VOR, *vestibuloocular reflex*) se produce un movimiento de latencia rápido y breve de los ojos que es igual y opuesto al movimiento de la cabeza. Durante la rotación sostenida de la cabeza, el VOR se complementa con el sistema optocinético, que permite al individuo conservar los movimientos oculares compensatorios durante un periodo más prolongado. Si el VOR se pierde, como en la enfermedad del aparato vestibular o del VIII par craneal, los movimientos más ligeros de la cabeza, en especial los que ocurren durante la locomoción, producen movimientos de las imágenes a través de la retina de tamaño suficiente para trastornar la visión. La pérdida unilateral del VOR sugiere una enfermedad del aparato vestibular del lado al que rota la cabeza. Cuando los objetos se persiguen con movimientos tanto oculares como de la cabeza, los VOR inducidos por el giro de la cabeza deben suprimirse porque de otro modo los ojos quedarían fijados en el espacio; es probable que las señales suaves de persecución cancelen las vestibulares indeseables (Leigh y Zee). Se deduce que la incapacidad de suprimir el VOR en tanto se identifica un objetivo mientras el paciente es rotado, es indicativo de un defecto del seguimiento supranuclear.

## Mirada horizontal

### Movimientos sacádicos

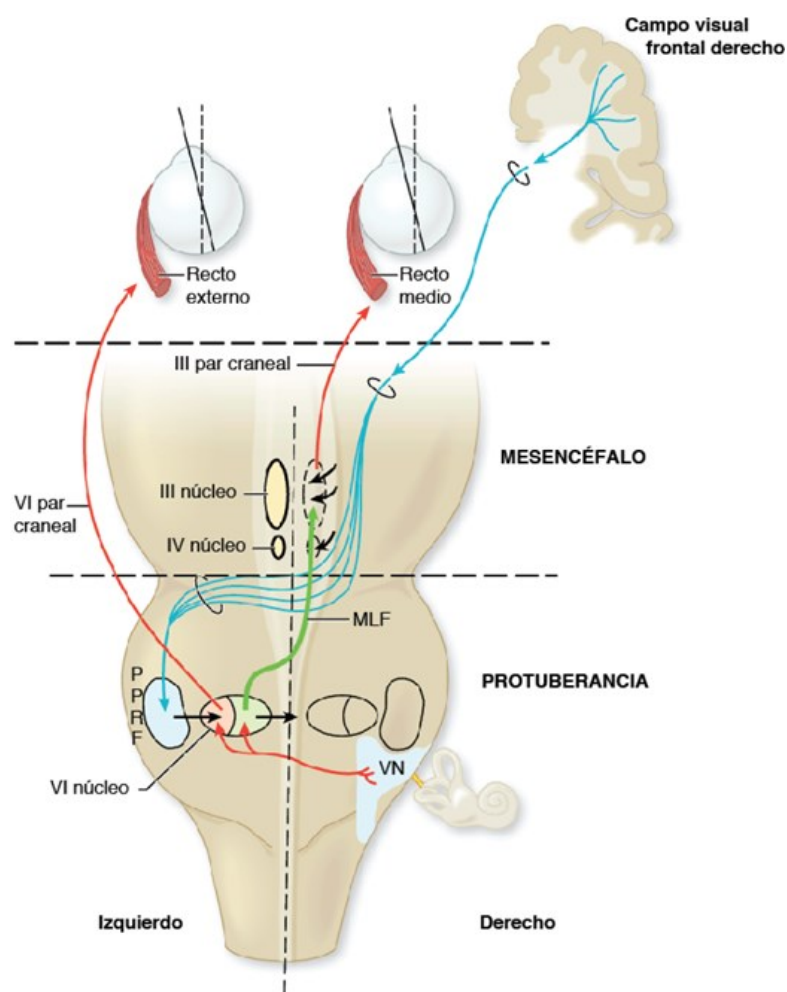
Como ya se mencionó, las señales para la mirada horizontal volitiva por sacudidas se originan en el campo ocular del lóbulo frontal opuesto (área 8 de Brodmann, véase [fig. 21-2](#)) y el campo visual motor complementario adyacente y las áreas corticales visuales posteriores las modulan. [Leichnetz](#) rastreó en el mono las vías corticales a protuberanciales para la mirada horizontal a sacudidas. Observó que estas fibras atraviesan la cápsula interna y se separan a la altura del diencéfalo rostral en dos haces o fascículos: un fascículo primario pero ventral indirecto “capsulopeduncular”, que desciende a través de la parte más medial de la base del pedúnculo cerebral. Esta vía más ventral sufre una decusación parcial en el mesencéfalo bajo,



a la altura del núcleo troclear, y su principal terminación es la formación reticular protuberancial paramediana (PPRF, *paramedian pontine reticular formation*), contralateral, cuyas neuronas, a su vez se proyectan al núcleo adyacente del nervio motor ocular externo (VI par craneal) (fig. 13-1). Un segundo, el fascículo “transtalámico” más dorsal, es predominantemente directo y corre por la lámina bulbar interna y las porciones paralaminas del tálamo para terminar de manera difusa en la región pretecal, el colículo superior y la sustancia gris periacueductal. Una extensión de estas fibras (fascículo oculomotor prefrontal) se proyecta hacia la parte rostral del núcleo oculomotor y hacia el núcleo rostral intersticial del fascículo longitudinal medial (riMLF, *rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus*) ipsilateral, así como al núcleo intersticial de Cajal (INC, *interstitial nucleus of Cajal*), que participan en los movimientos verticales de los ojos, como se describe en la siguiente sección.

Figura 13-1.

Vías supranucleares encargadas de la mirada horizontal sacádica hacia la izquierda. La vía se origina en la corteza frontal derecha, desciende por la cápsula interna, se decusa a nivel de la porción rostral de la protuberancia y desciende para hacer sinapsis en la formación reticular protuberancial paramediana (PPRF) izquierda. Se indican también las conexiones posteriores con el núcleo ipsilateral del VI par craneal y el fascículo longitudinal medial contralateral. El MLF derecho (línea verde) está etiquetado entre los núcleos del motocular externo y el núcleo vestibular (VN), que se muestra en el lado derecho. LR, recto externo (*lateral rectus*); MLF, fascículo longitudinal medial; MR, recto medio (*medial rectus*).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

### Seguimiento con la mirada

Las vías para los movimientos regulares de seguimiento con la mirada se conocen menos. Una tal vez se origine en la corteza parietal posterior y la corteza temporal adyacente y occipital anterior (área MT del mono), y descienda hacia los núcleos protuberanciales dorsolaterales ipsolaterales.

También contribuyen a los movimientos de persecución suave ciertas proyecciones desde los campos frontales de los ojos hasta los núcleos protuberanciales dorsolaterales ipsolaterales. A su vez, los últimos se proyectan al flóculo y al vermis dorsal del cerebelo, que proporcionan estabilidad para los movimientos de seguimiento. Sin embargo, para los propósitos de las labores clínicas, se sabe que las lesiones de la corteza parietal posterior deterioran el seguimiento hacia el lado dañado. En experimentos se ha observado que parte de los campos oculares frontales participan en los movimientos de seguimiento ocular, pero la influencia de dicha área en ese fenómeno es mucho menor que la de los lóbulos parietales, y no tiene importancia clínica.

### Vías del tronco del encéfalo (internucleares) y núcleos oculomotores

Por convención, el término *núcleo motores oculares* se refiere a los núcleos del tercero, cuarto y sexto pares craneales; el término *núcleo oculomotor* se refiere al núcleo del tercer nervio solo. Por último, todas las vías que median los movimientos a sacudidas y de persecución en el plano horizontal, lo mismo que los movimientos vestibulares y optocinéticos, convergen sobre los centros protuberanciales para la mirada horizontal, la PPRF. Se considera que la PPRF se proyecta al núcleo del sexto nervio para controlar el movimiento ocular horizontal. Sin embargo, se ha entendido por experimentos en animales que las señales nerviosas que codifican la persecución suave y los movimientos vestibulares y optocinéticos salvan la PPRF y se proyectan de manera independiente hacia los núcleos motores abductores (Hanson et al.). Para los movimientos de versión horizontales también se requiere el núcleo prepósito del hipogloso y la comisura, los núcleos abductor y vestibular medial, así como las vías del tegmento protuberancial y mesencefálico que interconectan los núcleos motores oculares (fig. 13-1).

El haz de fibras que conecta el tercer y el sexto núcleos, y que conecta estos dos núcleos con los núcleos vestibulares se encuentra en el techo medial del tronco encefálico; esta vía es el *fascículo longitudinal medial* (MLF, *medial longitudinal fasciculus*). Las fibras del MLF que surgen del núcleo del sexto nervio cruzan la protuberancia anular y ascienden al subnúcleo del recto interno contralateral del tercer nervio. De esta manera, la abducción de un ojo está fijada a la aducción del otro para producir la mirada horizontal conjugada (fig. 13-1).

El núcleo abductor contiene dos grupos de neuronas, cada uno con propiedades morfológicas y fisiológicas distintivas: 1) las neuronas motoras intranucleares del nervio abductor, que se proyectan hacia el músculo recto externo ipsolateral, y 2) las neuronas internucleares del abductor, que se proyectan por el MLF contralateral hacia las neuronas del recto medial (interno) del núcleo oculomotor opuesto. La mirada lateral conjugada tiene efecto gracias a la activación simultánea del recto externo ipsolateral y el recto interno contralateral, una vez más, y este último, por la intervención de fibras que transcurren en la porción interna del fascículo longitudinal medial. La interrupción del MLF explica el trastorno diferenciado o pérdida de la aducción del ojo ipsolateral en relación con la lesión del MLF, fenómeno conocido como *oftalmoplejía internuclear*, cuyos detalles se analizan más adelante (véase fig. 13-1).

Se han rastreado otras dos vías ascendentes entre los centros protuberanciales y la formación reticular mesencefálica: una atraviesa el fascículo tegmentario central y termina en la región pretectoria, en el núcleo de la comisura posterior; el otro es un fascículo separado del MLF que pasa alrededor de los núcleos de Cajal y de Darkschewitsch hacia el núcleo rostral intersticial del rMLF. Estos núcleos participan más en la mirada vertical y se describen más adelante. Además, cada núcleo vestibular envía proyecciones al núcleo del motor ocular externo y al fascículo longitudinal medial del lado contrario y se considera que dicha vía genera la fase lenta del reflejo vestibuloocular.

Según Leigh y Zee, una conceptualización más precisa de estas influencias voluntarias sería la de una jerarquía de estaciones celulares y vías paralelas que no se proyectan de manera directa hacia los núcleos motores oculares, sino hacia las *neuronas premotoras* o *de descarga*, que producen estímulos a frecuencias elevadas precisamente antes de las sacudidas. Las neuronas premotoras o de descarga para las sacudidas horizontales se encuentran dentro de la PPRF y las de las sacudidas verticales, en el rMLF (véase más adelante). Una tercera clase de neuronas (células de omnipausa), que se encuentra en la línea media de la protuberancia, participa en la inhibición de las descargas indeseables de las neuronas sacádicas. No obstante, en el trabajo clínico, el circuito que comprende la secuencia: 1) campos oculares del lóbulo frontal, 2) PPRF contralateral, 3) núcleo abductor, 4) MLF y 5) núcleo oculomotor opuesto hace incomprensibles varios defectos muy característicos del movimiento ocular horizontal, como se detalla en el resto del capítulo.

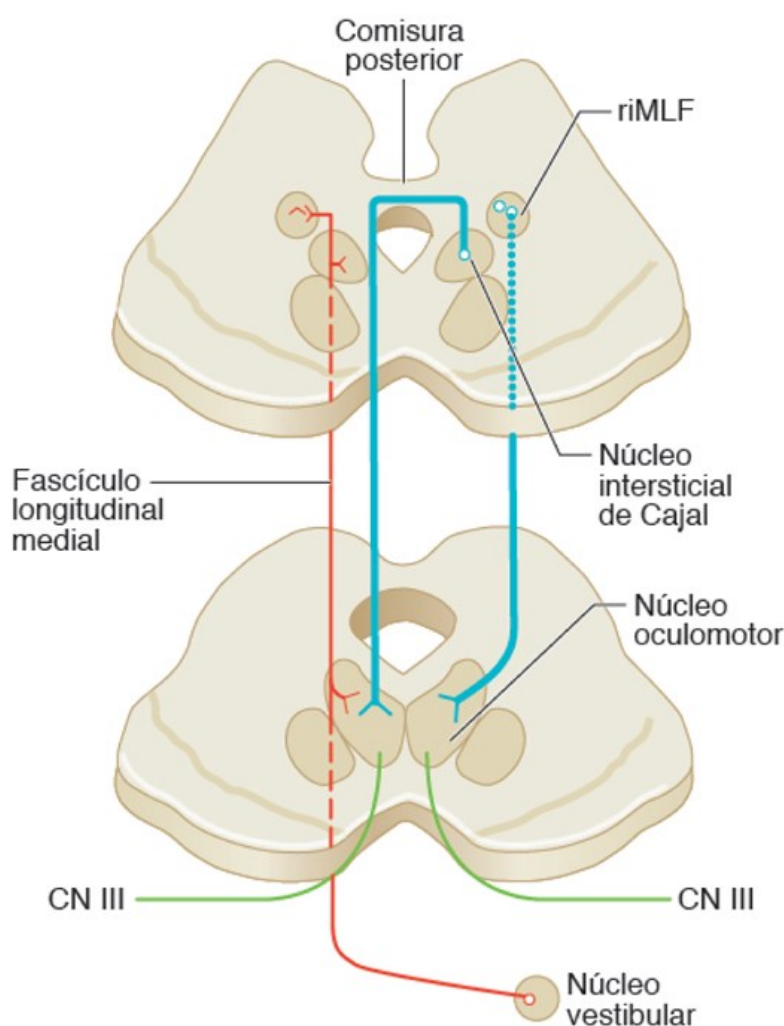
### Mirada vertical

A diferencia de la mirada horizontal, generada por grupos unilaterales de neuronas cerebrales y protuberanciales, con pocas excepciones, los movimientos oculares verticales están bajo el control bilateral de la corteza cerebral y la parte alta del tronco del encéfalo. Los grupos de células y fibras nerviosas que controlan tanto la mirada hacia arriba y hacia abajo, como las sacudidas torsionales, se localizan en las áreas pretectorias del

mesencéfalo e involucran tres estructuras integrales: el núcleo rostral intersticial del fascículo longitudinal medial, el núcleo intersticial de Cajal (INC), y el núcleo y las fibras de la comisura posterior (fig. 13-2).

Figura 13-2.

Vías para el control de los movimientos oculares verticales. Las principales estructuras son el núcleo intersticial de Cajal (INC), el núcleo rostral intersticial del fascículo longitudinal medial (riMLF) y los subnúcleos del III par craneal, todos localizados en la porción dorsal del mesencéfalo. Los movimientos verticales voluntarios inician por la actividad simultánea de ambos campos corticales frontales de los ojos. El riMLF sirve como el generador de las sacudidas verticales y el INC actúa de manera tónica para mantener la mirada vertical excéntrica. El INC y el riMLF se conectan con sus núcleos contralaterales a través de la comisura posterior, donde las fibras están expuestas al daño. Las proyecciones para la mirada superior cruzan a través de la comisura, antes de descender para inervar el núcleo del III par craneal, mientras que las de la mirada inferior pueden atravesar de manera directa al núcleo del III par craneal, lo que explica la frecuencia de parálisis selectivas de la mirada hacia arriba (véase el texto). El MLF conduce impulsos desde los núcleos vestibulares, sobre todo ipsolateralmente, para estabilizar los ojos en el plano vertical (VOR) y mantener la posición vertical tónica.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor: Principios de neurología, 11ª Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El *riMLF* se halla en la unión del mesencéfalo y el tálamo, en el extremo rostral del fascículo longitudinal medial, precisamente dorsomedial al polo rostral del núcleo rojo. El *riMLF* funciona como núcleo “premotor” o “células de descarga” para la producción de los movimientos de versión y de torsión rápidos (sacádicos). Las aferencias al *riMLF* provienen tanto de la PPRF como de los núcleos vestibulares. Cada *riMLF* tiene una proyección principal ipsilateral a los núcleos oculomotor y troclear, pero cada *riMLF* se conecta con su contraparte por medio de fibras que atraviesan la comisura posterior. Las lesiones bilaterales del *riMLF* o sus interconexiones en la comisura posterior son más frecuentes que las unilaterales y causan

una pérdida de las sacudidas hacia abajo o de todas las sacudidas verticales.

El *INC* es un conjunto pequeño de células que yace justo caudal al *riMLF* en cada lado. Cada núcleo se proyecta a las neuronas motoras de los músculos elevadores (recto superior y oblicuo inferior) por medio de fibras que cruzan a través de la comisura posterior y se proyectan a los músculos depresores del mismo lado (recto inferior y oblicuo superior). Al parecer, la función del *INC* consiste en mantener la mirada vertical excéntrica, en especial después de una sacudida ocular; también se integra al reflejo vestibuloocular. Las lesiones del *INC* producen un nistagmo torsional provocado por la mirada vertical y una reacción de inclinación ocular; es probable que alteren todos los movimientos conjugados de los ojos, sobre todo los verticales.

Las lesiones de la *comisura posterior* interrumpen las señales que cruzan hacia y desde el *INC* y el *riMLF*. Una lesión en ese sitio produce de manera característica parálisis de la mirada ascendente y de la convergencia, que a menudo se acompaña de pérdida de midriasis leve, pérdida de acomodación, nistagmo de convergencia, retracción del párpado (signo de Collier del “párpado embutido”) y, con menor frecuencia, ptosis. Esto último es el *síndrome de Parinaud*, también conocido como síndrome pretectal, dorsal del mesencéfalo o del acueducto de Silvio (véase “[Parálisis de la mirada vertical](#)” más adelante). En algunos casos, sólo se observa una combinación limitada de estos signos. El mismo síndrome puede producirse por lesiones unilaterales de la comisura posterior, al parecer por la interrupción de sus conexiones en ambos sentidos del *riMLF* y el *INC*. Con lesiones agudas de la comisura ocurre desviación tónica de los ojos hacia abajo y retracción palpebral (“signo del sol naciente”).

El *MLF* es el principal conductor de los impulsos de la mirada vertical desde los núcleos vestibulares del bulbo raquídeo hasta los centros mesencefálicos. Por esta razón, con la oftalmoplejía internuclear, junto con la paresia característica del aductor en el lado afectado, los movimientos de persecución verticales y VOR resultan disminuidos. Esto es más evidente cuando se presenta oftalmoplejía internuclear bilateral. Puede verse una desviación vertical del ojo ipsolateral (*obliqua*) en casos de oftalmoplejía internuclear unilateral, como se revisa más adelante.

## Influencias vestibulocerebelosas sobre los movimientos oculares

Existen influencias vestibulocerebelosas importantes tanto sobre los movimientos suaves de persecución como sobre los movimientos sacádicos oculares (véase también [caps. 5 y 14](#)). El flóculo y el vermis posterior del cerebelo reciben abundantes proyecciones sensitivas de los propioceptores de la musculatura cervical (responden a la velocidad de la cabeza), las retinas (sensibles a la velocidad del objetivo), propioceptores de los músculos oculares (posición y velocidad oculares), receptores auditivos y táctiles, y los colículos superiores y PPRF. Las vías cerebelosas eferentes relacionadas con los movimientos oculares se proyectan hacia los núcleos vestibulares y estos últimos a su vez influyen en los mecanismos de la mirada mediante varios sistemas de proyección: uno, para los movimientos horizontales, consiste en proyecciones directas desde los núcleos vestibulares hacia el núcleo del VI nervio contralateral; otro, para los movimientos verticales, se proyecta por medio del *MLF* contralateral hacia los núcleos de los nervios III y IV ([figs. 13-1 y 13-2](#)).

Las lesiones del flóculo y el vermis posterior se relacionan de manera congruente con déficit en los movimientos suaves de persecución e incapacidad para suprimir el reflejo vestibuloocular mediante la fijación ([Baloh et al.](#)). Las lesiones del flóculo también son una causa importante del nistagmo hacia abajo. Además, como se indica en el [capítulo 5](#), los pacientes con lesiones cerebelosas (floculares) son incapaces de mantener las posiciones excéntricas de la mirada y deben efectuar sacudidas repetidas para mirar un objeto alejado de la posición neutra (*nistagmo de mirada paralítica*). Este fenómeno se explica por el hecho de que con lesiones agudas de un lado del vestibulocerebelo, las descargas inhibitorias de las células de Purkinje sobre el núcleo vestibular medial ipsolateral se eliminan y los ojos se desvían para apartarse del sitio de lesión. Cuando se intenta la mirada hacia el lado de la lesión, los ojos vuelven a la línea media y su posición sólo puede corregirse mediante una sacudida. Es posible que la cabeza y el cuello también se aparten del sitio de la lesión (el occipucio se desvía hacia la lesión y la cara se aleja de la misma). Además, los reflejos oculares vestibulares, que coordinan los movimientos de los ojos con los de la cabeza, se ajustan de manera impropia ([Thach y Montgomery](#)). El lector interesado encontrará mayores detalles relacionados con las influencias cerebelosas sobre los movimientos oculares en la monografía de [Leigh y Zee](#), y en la revisión de [Lewis y Zee](#).

## Pruebas de la mirada conjugada

Por los comentarios precedentes es posible comprender que de un análisis de los movimientos oculares es posible obtener información clínica considerable. A fin de examinarlos por completo, puede pedirse a la persona que vea con rapidez a cada lado y asimismo hacia arriba y abajo (sacudidas) y que siga un objetivo en movimiento (seguimiento de una luz, el dedo del examinador o un tambor optocinético). Un paciente con estupor y coma puede examinarse girando pasivamente la cabeza e irrigando los meatos auditivos externos; éstos son estímulos vestibulares para

reflejar el movimiento del ojo como se revisa en los [capítulos 14 y 16](#).

Casi todas las personas realizan sacudidas oculares precisas hacia un objetivo. Las alteraciones persistentes de los movimientos sacádicos, en particular cuando los ojos ven más allá (*hipermetría*), son características de una lesión cerebelosa. La lentitud de los movimientos sacádicos resulta principalmente de una afección de los núcleos basales, como las enfermedades de Huntington y Wilson, la ataxia-telangiectasia, la parálisis supranuclear progresiva, la atrofia multisistémica y ciertas enfermedades por almacenamiento de lípidos. Las lesiones que afectan la PPRF pueden acompañarse de movimientos sacádicos lentos en el lado afectado. Las sacudidas hipométricas lentas que ocurren sólo cuando se efectúa aducción del ojo en la mirada lateral rápida indican oftalmoparesia internuclear causada por lesión del MLF ipsolateral. Si el primer signo de un trastorno cinético progresivo de los ojos son los movimientos sacádicos lentos en el plano vertical, el diagnóstico posible es parálisis supranuclear progresiva, pero el mismo signo puede aparecer en la enfermedad de Parkinson y cuadros clínicos menos comunes que afectan los núcleos basales, como se expone en el apartado de “Parálisis de la mirada vertical”. También en la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C se identifican movimientos sacádicos lentos de arriba hacia abajo.

Además de las anomalías de la velocidad ocular sacádica, la latencia sacádica o tiempo de reacción (intervalo entre el impulso para el movimiento y la ocurrencia del movimiento mismo) se prolonga en caso de corea de Huntington y de enfermedad de Parkinson. La latencia sacádica se incrementa también en la degeneración ganglionar corticobasal (véase [cap. 38](#)), en cuyo caso parece correlacionarse con el grado de apraxia motora. La necesidad obligada de iniciar los movimientos oculares con un parpadeo a menudo es un signo sutil de control supranuclear alterado de los movimientos conjugados que es evidente en estas mismas enfermedades y en otros procesos, como las lesiones del lóbulo frontal.

Un trastorno más de los movimientos oculares sacádicos adopta la forma de incapacidad para iniciar los movimientos voluntarios, ya sea en sentido vertical u horizontal. Esta anomalía puede ser de naturaleza congénita, como en la “apraxia” ocular de la infancia (síndrome de Cogan, véase después) y en la ataxia-telangiectasia; la dificultad para iniciar los movimientos o sacudidas se observa como una anomalía adquirida en los pacientes con enfermedad de Huntington o con una lesión del lóbulo frontal contralateral o del tegmento protuberancial ipsolateral.

La fragmentación del movimiento suave de búsqueda, un signo neurooftalmológico frecuente, es una sacudida irregular en el seguimiento que se denomina “búsqueda sacádica”. La alteración asimétrica de estos últimos indica una lesión del lóbulo parietal o frontal. Como se describió, el seguimiento se deteriora hacia el lado de una lesión parietal y al contrario en una frontal. Más adelante se explica la valoración del seguimiento visual mediante pruebas optocinéticas.

Además, la búsqueda deteriorada puede surgir de trastornos vestibulocerebelosos y extrapiramidales. El primero a menudo es resultado de la intoxicación con sedantes (barbitúricos, [diazepam](#) y otros) o de una lesión del aparato vestibulocerebeloso. Asimismo, puede haber nistagmo dirigido a la mirada que interrumpe los movimientos de búsqueda.

Un fenómeno de apariencia similar, pero que no causa nistagmo, se conoce como “*movimientos oculares en rueda dentada*” y se observa en ciertas enfermedades extrapiramidales, como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y parálisis supranuclear progresiva. En estas afecciones suele haber un deterioro de los movimientos oculares suaves parecido a una pala para trinquete acompañado de sacudidas hipométricas lentas (“búsqueda ocular sacádica”). De hecho, según [Vidailhet et al.](#), en todos los tipos de degeneraciones ganglionares basales se encuentran deteriorados los movimientos de seguimiento suaves.

### Prueba de reflejo vestibuloocular (VOR)

El reflejo vestibuloocular se valora al mover la cabeza del paciente en sentido horizontal o vertical mientras el individuo conserva la fijación visual a un punto inmóvil distante. Cuando el VOR funciona normalmente, los ojos se desplazan automáticamente en dirección opuesta al giro de la cabeza (de hecho permanecen sin movimiento con relación a la habitación y se desplazan sólo con respecto a la cabeza). Si hay afectación del sistema vestibular, el giro de la cabeza no desencadena el movimiento ocular normal en sentido contrario. En su lugar, los ojos giran junto con la cabeza y el paciente más tarde hace un movimiento ocular sacádico para regresar los ojos al punto de fijación. Los movimientos sacádicos que fijan el ojo a la posición predeterminada se observan con mayor facilidad que el deslizamiento de los ojos del objetivo. La estimulación térmica de los laberintos o su activación eléctrica inducen un fenómeno idéntico, como se describe en el [capítulo 16](#) sobre el Coma. Cuando se instila agua fría en un oído, se estimula la fisiología de la cabeza, girándola en dirección opuesta. Los ojos hacen un movimiento reflejo lento hacia el estímulo frío. En pacientes conscientes esto se acompaña de movimientos fásicos rápidos (nistagmo) en dirección opuesta, alejándose del estímulo frío.

En condiciones normales, el movimiento de la cabeza a una velocidad de uno a dos ciclos por segundo no causa visión borrosa por la rapidez, con la

cual el reflejo vestibuloocular realiza los movimientos oculares compensatorios. La agudeza *visual dinámica* es un término aplicado a la prueba en la que se pide al paciente que vea una cartilla oftalmológica mientras la cabeza se hace rotar hacia adelante y hacia atrás. Una deficiencia sustancial de la agudeza visual que ocurre con los movimientos de la cabeza a esta velocidad es indicativa de falla del VOR. Zee ha descrito otra forma de probar el VOR en donde el examinador observa la papila óptica mientras el paciente gira la cabeza hacia adelante y hacia atrás. Con el VOR normal, el disco óptico no parece desplazarse porque la posición del ojo en el espacio permanece sin cambios. Sin embargo, si hay afectación del reflejo vestibuloocular, parece que existe oscilación de la papila óptica.

### Reflejo de fijación óptica (supresión del reflejo vestibuloocular)

La capacidad para *suprimir el VOR* mediante la fijación visual puede aportar información considerable y puede valorarse mientras el paciente fija su mirada en el pulgar de la mano extendida. No debe perderse la fijación, con velocidades moderadas de rotación. El nistagmo durante esta maniobra refleja la incapacidad para suprimir el VOR y conservar la fijación, lo que resulta un signo anormal. Como consecuencia de la incapacidad para suprimir el VOR, el paciente experimenta la sensación de inestabilidad. Ocurre alteración de la supresión del VOR con diversos trastornos que afectan los circuitos cerebelosos y del tronco del encéfalo que mantienen la estabilidad de la mirada; la parálisis supranuclear progresiva y la esclerosis múltiple son dos ejemplos en los que esta manifestación puede ser prominente.

### Valoración de la respuesta a objetos cercanos (tríada acomodativa)

Los movimientos de convergencia y acomodación combinados se estudian al pedirle al paciente que vea la uña de su pulgar, el dedo del examinador u otro objeto a medida que se lleva hacia sus ojos. Sin embargo, estos movimientos de fusión suelen estar deteriorados en la edad avanzada y en pacientes confusos o desatentos; en dichas circunstancias, no debe interpretarse como resultado directo de una afección en las vías oculomotoras. De lo contrario, la ausencia o alteración de estos movimientos sugiere una lesión en el mesencéfalo rostral como componente del síndrome de Parinaud. Los *espasmos de convergencia*, que pueden simular la parálisis bilateral del sexto par craneal y el *nistagmo de retracción* pueden acompañar a la parálisis de la mirada vertical por lesiones de la región dorsal del mesencéfalo. Sin embargo, cuando tales espasmos convergentes ocurren de forma aislada, no suele ser orgánicos. Los colirios ciclopléjico, los que suprimen la acomodación y la miosis pupilar en ocasiones suprimen los espasmos de convergencia psicógenos.

## Parálisis de la mirada conjugada

### Parálisis de la mirada horizontal

En términos estrictos, la parálisis de la mirada se refiere a la pérdida completa de los movimientos sacádicos y de búsqueda hacia un lado. La paresia de la mirada se refiere a la pérdida incompleta de la misma capacidad. La parálisis de la mirada puede superarse por mecanismos reflejos, refiriéndose principalmente al reflejo vestibuloocular (VOR), cuando el trastorno afecta los estímulos aferentes supranucleares hacia los centros de la mirada de la protuberancia anular. Por el contrario, las lesiones nucleares e infranucleares causan alteración insalvable de la mirada que no puede superarse excepto quizá por el movimiento físico de los globos oculares (ducción forzada).

Como regla, las parálisis de la mirada horizontal de origen cerebral y protuberancial se distinguen con facilidad junto con una hemiparesia que las acompaña. Cuando hay desviación tónica ipsolateral de los ojos por una lesión cerebral, los ojos ven hacia la lesión del cerebro y al contrario de la hemiparesia. Lo opuesto corresponde a las parálisis de la mirada por afección del tronco del encéfalo, es decir, la mirada está deteriorada hacia el lado opuesto a la lesión y, si hay desviación de la mirada, los ojos giran hacia una hemiparesia. Las parálisis de origen protuberancial no necesitan acompañarse de una hemiparesia, pero se asocian con otros signos de enfermedad protuberancial, en particular parálisis periférica facial y oftalmoplejía internuclear en el mismo lado de la parálisis de la mirada. Las parálisis de la mirada de origen protuberancial tienden a durar más que las provenientes del encéfalo. Asimismo, en una lesión cerebral (pero no en una protuberancial), los ojos pueden girarse hacia el lado paralizado si se fijan en el objetivo y se gira pasivamente la cabeza al lado opuesto (es decir, mediante el VOR).

### Parálisis de la mirada horizontal de origen cerebral

Una lesión aguda de un lóbulo frontal, como un infarto, casi siempre causa impersistencia o paresia de la mirada contralateral (más que una parálisis real de la mirada) y los ojos pueden girar de manera involuntaria por un tiempo limitado hacia el lado de la lesión cerebral. En casi todos los casos de daño agudo de un lóbulo frontal, la parálisis de la mirada es incompleta y temporal, y perdura una semana o menos. Casi de manera invariable se



acompaña de hemiparesia. El cierre forzado de los párpados puede ocasionar que los ojos se desplacen paradójicamente hacia el lado de la hemiparesia (*espasticidad de Cogan* de la mirada conjugada; esta manifestación es variable y de utilidad clínica limitada). Similarmente, durante el sueño, los ojos pueden desviarse de forma conjugada del lado de la lesión al de la hemiplejía. Asimismo, como se comentó, los movimientos de seguimiento al lado contrario de la lesión tienden a perderse o fragmentarse. Las lesiones parietales posteriores reducen los movimientos de seguimiento, pero no causan parálisis de la mirada.

En las lesiones frontales bilaterales, es posible que el paciente sea incapaz de girar sus ojos voluntariamente en cualquier dirección, pero conserva los movimientos de fijación y seguimiento. En ocasiones, una lesión cerebral profunda, en particular una hemorragia talámica que se extiende hacia el mesencéfalo, determina que los ojos se desvíen de manera conjugada hacia el lado opuesto de la lesión (mirada “oblicua” o “al revés”); no se ha establecido la base de este fenómeno anómalo, pero [Tijssen](#) postuló una interferencia en los fascículos oculomotores en el mesencéfalo. Cabe resaltar que la parálisis cerebral de la mirada no se acompaña de estrabismo o diplopía, es decir, los ojos se mueven de forma conjugada. Las causas usuales son oclusión vascular con infarto, hemorragia y absceso o tumor del lóbulo frontal.

Una convulsión originada en el lóbulo frontal puede dirigir transitoriamente los ojos hacia el lado opuesto, dando la impresión de parálisis de la mirada. Además, en el periodo posictal los ojos pueden persistir en la dirección contraria, ipsolateral al foco convulsivo. Un fenómeno inexplicable que los autores han observado es la desviación extrema de los ojos hacia un lado en el contexto de las alucinaciones visuales inducidas por un ataque occipital. Esto también puede ocurrir en una rara forma infantil de ataques occipitales.

Una lesión unilateral en el tegmento del mesencéfalo rostral, mediante la interrupción de las vías cerebrales para la mirada conjugada horizontal antes de su decusación, también pueden causar paresia supranuclear de la mirada hacia el lado opuesto. Las lesiones vestibulocerebelosas pueden causar un trastorno más de la mirada conjugada que simula parálisis de la mirada en la que los ojos se obligan o se conducen a un lado de una manera llamada “pulsión” que impide el movimiento voluntario al otro lado.

### Parálisis de la mirada vertical

Las lesiones del mesencéfalo que afectan la región pretectórica y la región de la comisura posterior interfieren con los movimientos conjugados en el plano vertical. La parálisis de la mirada vertical es una característica destacada del *síndrome de Parinaud o del mesencéfalo dorsal* ya descrito. En general, se afecta con mucha mayor frecuencia la mirada hacia arriba que la mirada para abajo porque, como se explicó, algunas de las fibras dedicadas a la mirada hacia arriba cruzan de manera rostral y posterior entre el riMLF y el INC, y están expuestas a interrupciones antes de descender a los núcleos oculomotores, en tanto que las vías para la mirada hacia abajo aparentemente se proyectan de forma directa hacia abajo desde los dos centros de control.

Los límites de la mirada hacia arriba se restringen con frecuencia por diversos factores extraños, como somnolencia, incremento de la presión intracraneal y, en particular, por el envejecimiento. En los pacientes que no pueden elevar los ojos a voluntad, la presencia de desviación refleja de los ojos hacia arriba en respuesta a la flexión forzada de la cabeza (“maniobra de la cabeza de muñeca”) o al cierre forzado de los párpados (*fenómeno de Bell*) suele indicar que los mecanismos nucleares e infranucleares para la mirada hacia arriba están intactos, y que el defecto es supranuclear. Sin embargo, esta regla puede ser útil, en algunos casos de enfermedad del aparato neuromuscular periférico, como en el síndrome de Guillain-Barré y en la miastenia grave, en las cuales puede limitarse la mirada voluntaria hacia arriba y un estímulo fuerte de cierre de los ojos puede ocasionar desviación hacia arriba, mientras que los intentos voluntarios de la mirada hacia arriba pueden no tener éxito, lo que sugiere, erróneamente, una lesión de la porción superior del tronco del encéfalo. No obstante, alrededor de 15% de los adultos sanos no muestran fenómenos de Bell y en otros la desviación de los ojos ocurre de manera paradójica hacia abajo.

En pacientes que durante la vida experimentaron parálisis aislada de la mirada hacia abajo, la necropsia descubrió lesiones bilaterales (infartos) del tegmento mesencefálico rostral, precisamente medial y dorsal en relación con los núcleos rojos. Un caso único, descrito por [Bogousslavsky et al.](#), sugiere que puede ocurrir parálisis de la mirada vertical después de un infarto unilateral que afecta la comisura posterior, el riMLF y el INC. [Hommel y Bogousslavsky](#) resumieron la localización de los accidentes cerebrovasculares que causan parálisis de la mirada vertical monocular y binocular.

Varios procesos *degenerativos* y padecimientos relacionados exhiben parálisis selectivas de la mirada hacia arriba o mirada vertical, como se mencionó antes ([cuadro 13-1](#)). En la parálisis supranuclear progresiva, un signo muy característico es la parálisis selectiva de la mirada vertical, y otro más específico sería la parálisis descendente que comienza con perturbación de los movimientos sacádicos y más tarde restricción de todos los movimientos verticales. Las enfermedades de Parkinson y de cuerpos de Lewy (véase [cap. 38](#)), la degeneración corticonuclear basal (véase [cap. 38](#)) y la enfermedad de Whipple del encéfalo (véase [cap. 31](#)) pueden producir parálisis de la mirada vertical conforme la enfermedad progresa.

Cuadro 13-1

**ENFERMEDADES QUE DEMUESTRAN PARÁLISIS DE LA MIRADA HACIA ARRIBA O VERTICAL**

Infarto y hemorragia mesencefálicos
Tumor de la región mesencefálica (p. ej., pinealoma)
Hidrocefalia avanzada con agrandamiento del tercer ventrículo
Parálisis supranuclear progresiva
Enfermedad de Parkinson
Enfermedad de cuerpos de Lewy
Degeneración corticonuclear basal
Enfermedad de Whipple
Enfermedades metabólicas de la infancia (Niemann-Pick tipo C, Gaucher, Tay-Sachs)
Cualquier causa de oftalmoplejía internuclear bilateral (p. ej., esclerosis múltiple)

**Otros trastornos de origen supranuclear de la mirada**

La *reacción de inclinación ocular*, en la que una desviación sesgada (separación vertical supranuclear de los ojos, se describe más adelante) se combina con torsión ocular e inclinación de la cabeza, se atribuye al desbalance en los reflejos otolítico-ocular y otolítico-cólico. En lesiones unilaterales de los núcleos vestibulares, como se observa en el infarto de la mitad externa del bulbo, el ojo está en nivel más bajo en el lado de la lesión. En el caso de lesiones del fascículo longitudinal medial o del núcleo intersticial de Cajal, que también puede causar una reacción de basculación ocular, el ojo en el lado de la lesión está en un nivel más alto.

Otro trastorno inusual de la mirada son las *crisis o espasmos oculógiros*, que consisten en un espasmo tónico de la desviación conjugada de los ojos, por lo general hacia arriba y menos a menudo en sentido lateral o hacia abajo. Los ataques recurrentes, que a veces se relacionaban con espasmos de los músculos del cuello, la boca y la lengua, y que duraban desde unos cuantos segundos hasta 1 o 2 h, fueron patognomónicos de parkinsonismo posencefálico. En la actualidad, este fenómeno se observa raras veces como una reacción aguda en los pacientes que reciben fármacos del grupo de la fenotiazina y en la enfermedad de Niemann-Pick. La patogénesis de estos espasmos oculares se desconoce. La forma inducida por medicamentos puede suprimirse si se administra un medicamento anticolinérgico, como benzotropina.

La “*apraxia*” *oculomotora congénita* (síndrome de Cogan) es un trastorno congénito caracterizado una incapacidad de efectuar sacudidas horizontales voluntarias normales cuando la cabeza se halla fija. Los movimientos oculares y de la cabeza inusuales ocurren juntos de manera obligada durante los intentos para cambiar la posición de los ojos. Si la cabeza está libre para moverse y se pide al paciente que mire hacia un objeto situado en cualquiera de los lados, la cabeza se desplaza hacia un lado y los ojos se vuelven en la dirección opuesta; la cabeza sobrepasa el objetivo y los ojos, al volver hacia la posición central, se fijan sobre el mismo. Tanto las sacudidas oculares voluntarias como la fase rápida del nistagmo vestibular son defectuosas. No se comprende la anatomía patológica, pero el trastorno cede con el tiempo. Este fenómeno se observa también en la ataxia-telangiectasia (enfermedad de Louis-Bar, [cap. 37](#)) y en relación con agenesia del cuerpo calloso.

La insuficiencia de convergencia puede causar diplopía y visión borrosa en puntos cercanos; la mayoría de los casos son consecuencia de lesión cefálica, algunos por encefalitis o por esclerosis múltiple. La entidad definida de enfermedad de *insuficiencia de divergencia* causa de diplopía a la

distancia por el cruce de los ejes visuales; en tales pacientes las imágenes se fusionan sólo en posiciones cercanas. Este trastorno puede relacionarse con cambios en la órbita y en la posición del globo ocular en la órbita. Sin embargo, en accidentes cerebrovasculares en el mesencéfalo rostral se observa un tipo especial de parálisis de divergencia; éstos muestran movimientos de abducción asimétricos, incompletos, en ambos lados (*seudoparálisis del sexto par craneal* o *espasmos de convergencia*). A partir de los escasos datos disponibles, se propone la existencia de un centro para la divergencia activa que se localizaría en el tegmento del mesencéfalo rostral.

## TRASTORNOS NUCLEARES E INFRANUCLEARES DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES

### Consideraciones anatómicas

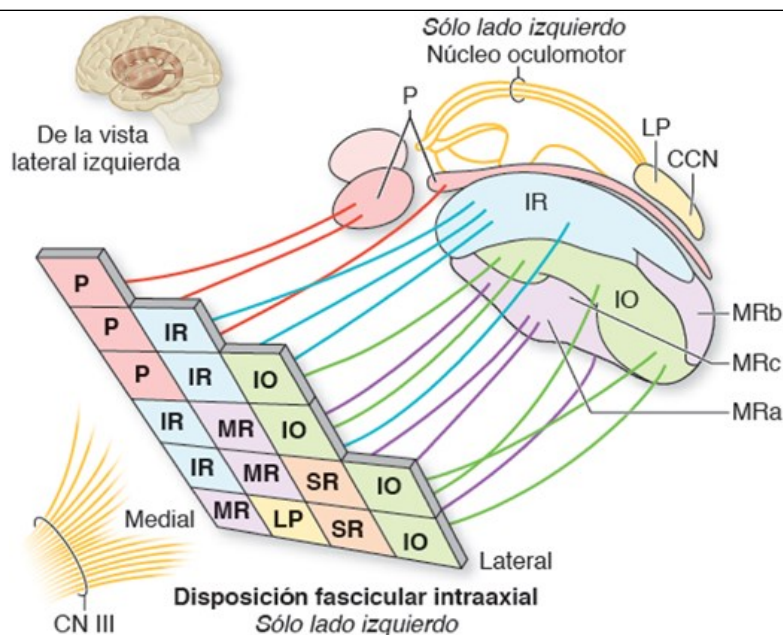
Los pares craneales oculomotor (III), troclear (IV) y abductor (VI) inervan los músculos extrínsecos del ojo. Resulta adecuado considerarlos en conjunto porque sus acciones están integradas de modo estrecho y muchas enfermedades afectan todos estos núcleos a la vez.

El núcleo *oculomotor* (III par craneal) está constituido por varios grupos de pares de células nerviosas adyacentes a la línea media y ventrales en relación con el acueducto de Silvio, a nivel del colículo superior. Un grupo central de células que inervan los esfínteres pupilares y los cuerpos ciliares (músculos de la acomodación) está situado en la parte dorsal del núcleo de Edinger-Westphal, que permite las reacciones pupilares a la luz y la respuesta a la visión cercana; ésta es la porción parasimpática del núcleo oculomotor. Ventrales a este grupo nuclear, están las células que median las acciones de los músculos elevador del párpado, rectos superior e inferior, oblicuo inferior y recto interno en orden dorsoventral. Dicha distribución funcional se determinó en gatos y monos al extirpar los músculos oculares extrínsecos individuales y observar los cambios celulares retrógrados ([Warwick](#)). Estudios subsecuentes en los que se utilizaron técnicas de trazadores radiactivos demostraron que las neuronas para el músculo recto interno ocupan tres localizaciones distintas dentro del núcleo oculomotor en vez de confinarse a su punta ventral ([Büttner-Ennever](#) y [Akert](#)). Estos experimentos también indican que los músculos rectos interno, inferior y oblicuo inferior tienen una representación homolateral en los núcleos oculomotores; el músculo recto superior recibe sólo fibras cruzadas y el elevador del párpado superior tiene inervación bilateral. Los movimientos de vergencia se encuentran bajo el control de neuronas del recto interno y no, como alguna vez se supuso, por un grupo medial no pareado de células (núcleo de Perlia).

Las fibras del núcleo del III nervio siguen en dirección ventral en el tronco del encéfalo y cruzan el fascículo longitudinal medial, el núcleo rojo, la sustancia negra y la parte medial del pedúnculo cerebral. En consecuencia, las lesiones que afectan estas estructuras pueden interrumpir fibras oculomotoras en su trayecto intrabulbar y originar varios síndromes cruzados de hemiplejía y parálisis ocular. Con respecto a los subnúcleos oculomotores, se ha deducido la disposición esquemática de sus proyecciones de varias fuentes, la mayor parte experimentales y algunas clínicas; se muestra en la figura de Ksiazek *et al.* ([fig. 13-3](#)). Las fibras emergentes pueden considerarse como situadas en grupos medial, lateral y rostrocaudal; los reflejos pupilares ocupan la parte rostromedial. Esta localización de los axones destinados a la pupila continúa por el tercer par craneal. Dicha información es útil para reconocer las parálisis combinadas de la pupila y los músculos rectos inferior e interno de un lado que pueden ser resultado de una lesión fascicular del nervio oculomotor.

Figura 13-3.

Disposición topográfica de las fibras fasciculares oculomotoras en el mesencéfalo. P, Pupila; SR, recto superior; IR, recto inferior; MR, recto interno; IO, oblicuo inferior; LP, elevador del párpado; CCN, núcleo caudal central. (Tomada de Ksiazek SM, Slamovits TL, Rosen CE, *et al.*: Fascicular arrangement in partial oculomotor paresis. *Am J Ophthalmol* 118:97, 1994. Con autorización.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor, Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Poco después de emerger del tronco del encéfalo, el nervio oculomotor pasa entre las arterias cerebelosa superior y cerebral posterior. El nervio (y a veces la arteria cerebral posterior) puede comprimirse en este punto por hernia de la circunvolución del hipocampo del lóbulo temporal a través de la abertura tentorial (véase [cap. 16](#)). Justo posterior y superior al seno cavernoso, el nervio oculomotor (III par craneal) cruza la porción terminal de la arteria carótida interna en su unión con la arteria comunicante posterior. Un aneurisma en este sitio con frecuencia lesiona el tercer par craneal; esto sirve para localizar el sitio de compresión o hemorragia. Si las lesiones compresivas retrocavernosas por debajo de la apófisis clinoides, como los aneurismas y los tumores, afectan el oculomotor, también tenderán a abarcar las tres ramas del trigémino. En la porción posterior del seno cavernoso, se incluyen la primera y segunda divisiones del nervio trigémino junto con los nervios motores oculares; en la porción anterior sólo se afecta la división oftálmica del nervio trigémino porque la tercera división no pasa través del seno cavernoso.

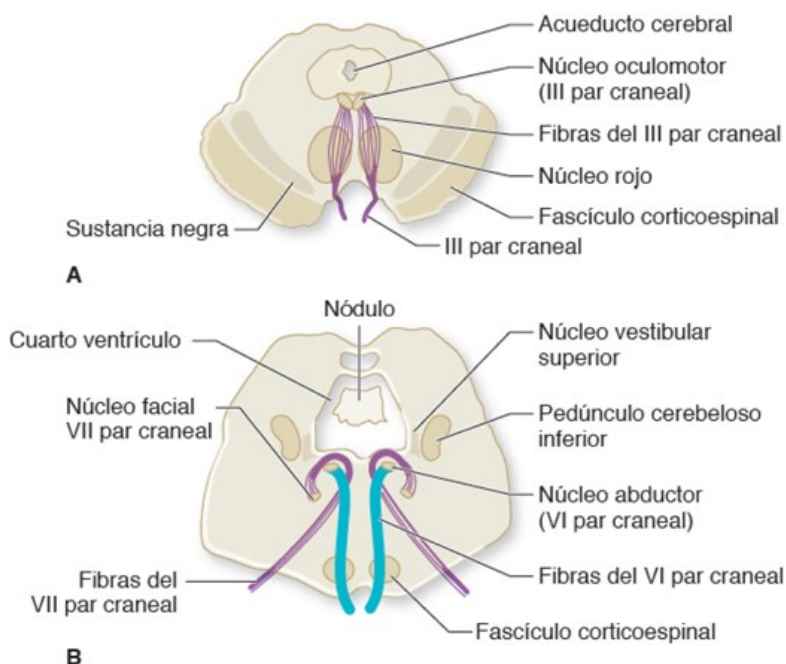
Conforme el nervio oculomotor entra en la órbita se divide en ramas superior e inferior, aunque una división funcional ocurre bastante antes de la bifurcación anatómica. La rama superior inerva el músculo recto superior y la porción voluntaria (estriada) del elevador del párpado (la porción involuntaria está bajo el control de las fibras simpáticas de Müller); la rama inferior inerva los músculos pupilares y ciliar, y todos los músculos extrínsecos del ojo restantes, excepto el oblicuo superior y el recto externo, que reciben su inervación de los nervios troclear y abductor, respectivamente. Las *lesiones de la rama superior* producidas por un aneurisma o relacionadas con diabetes o una infección viral causan ptosis y paresia uniocular de la mirada hacia arriba.

El *nervio abductor (VI par)* se origina en la parte baja de la protuberancia, de un grupo par de células en el piso del cuarto ventrículo, adyacente a la línea media. La porción intraprotuberancial del nervio facial hace un asa alrededor del núcleo del VI nervio antes de volverse en dirección anterolateral para salir de la protuberancia; por tanto, una lesión localizada en este sitio causa parálisis homolateral de los músculos faciales y recto externo. Es importante señalar que las fibras eferentes de los núcleos oculomotor y abductor tienen una extensión intrabulbar considerable, por ejemplo, sus porciones fasciculares ([fig. 13-4A y B](#)).

Figura 13-4.

A. Corte horizontal del mesencéfalo, en el que se indican los efectos de las lesiones en diferentes puntos a lo largo del curso intrabulbar de las fibras del III par craneal. La lesión a la altura del núcleo oculomotor resulta en parálisis homolateral del III par craneal y anestesia homolateral de la córnea. La lesión a nivel del núcleo rojo causa parálisis homolateral del III par craneal y temblor contralateral (síndromes de Benedikt y Claude). Las lesiones cerca del punto de salida de las fibras del III par craneal causan parálisis homolateral de éste y signos cruzados del fascículo corticoespinal (síndrome de Weber; véase [cuadro 44-2](#)). B. Tronco del encéfalo a la altura de los núcleos del VI par craneal que indica los efectos de las lesiones en diferentes sitios. Las lesiones a nivel del núcleo producen parálisis homolateral de los nervios VI y VII con grados variables de nistagmo y debilidad de la mirada conjugada hacia el lado homolateral. La lesión a la altura del fascículo corticoespinal causa parálisis homolateral del VI par craneal y hemiplejía

cruzada (síndrome de Millard-Gubler).

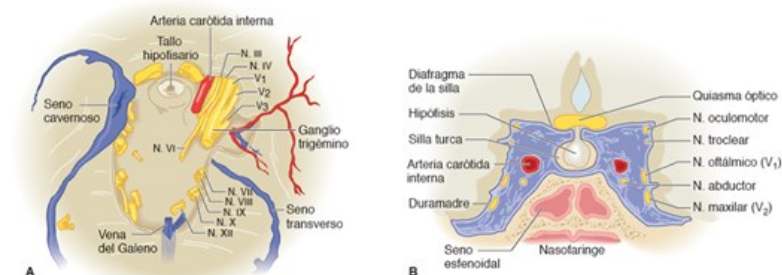


Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Después de salir del tronco del encéfalo, el nervio se desplaza hacia arriba a lo largo del clivus y luego transcurre a lo largo del III y IV pares craneales; en conjunto transcurren en sentido anterior, perforan la duramadre justo por fuera de la apófisis clinoides posterior y transcurren en la pared lateral del seno cavernoso, donde se aplican estrechamente con la arteria carótida interna y la primera y segunda divisiones del V par craneal (fig. 13-5; véase también “Trombosis del seno cavernoso” en el cap. 33).

Figura 13-5.

El seno cavernoso y sus relaciones con los pares craneales. A. Base del cráneo; se resecó el seno cavernoso en el lado derecho. B. El seno cavernoso y su contenido vistos en el plano coronal.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las células de origen de los **nervios trocleares (IV par craneal)** están justo caudales a las de los nervios oculomotores en la porción inferior del mesencéfalo. A diferencia del resto de los pares craneales, el IV emerge de la superficie dorsal de la porción inferior del mesencéfalo, y luego sigue un trayecto hacia atrás (en sentido dorsal) y establecer decusación a poca distancia de su punto de origen, exactamente en sentido caudal al tubérculo cuadrigémino inferior. El nervio sigue un trayecto circunferencial y ventral alrededor del mesencéfalo hasta su punto de entrada en la porción posterior del seno cavernoso. En consecuencia, inerva el músculo oblicuo superior *contralateral*. El trayecto extraaxial largo y la posición de los nervios adyacentes al tronco del encéfalo son una posible explicación para la complicación común de parálisis del IV par craneal en los traumatismos cefálicos (véase cap. 34). El músculo oblicuo superior forma un tendón que pasa a través de una estructura en polea (la tróclea) y se inserta en la superficie superior del globo. Cuando se aduce el ojo, el músculo tira hacia arriba, pero como está insertado en el globo por detrás del eje de rotación, lo abate; en la abducción, de este modo lleva el meridiano ocular hacia la nariz, de tal modo que causa rotación interna (es decir, movimiento del ojo

derecho en el sentido de las manecillas del reloj y al contrario en el izquierdo desde la perspectiva del examinador).

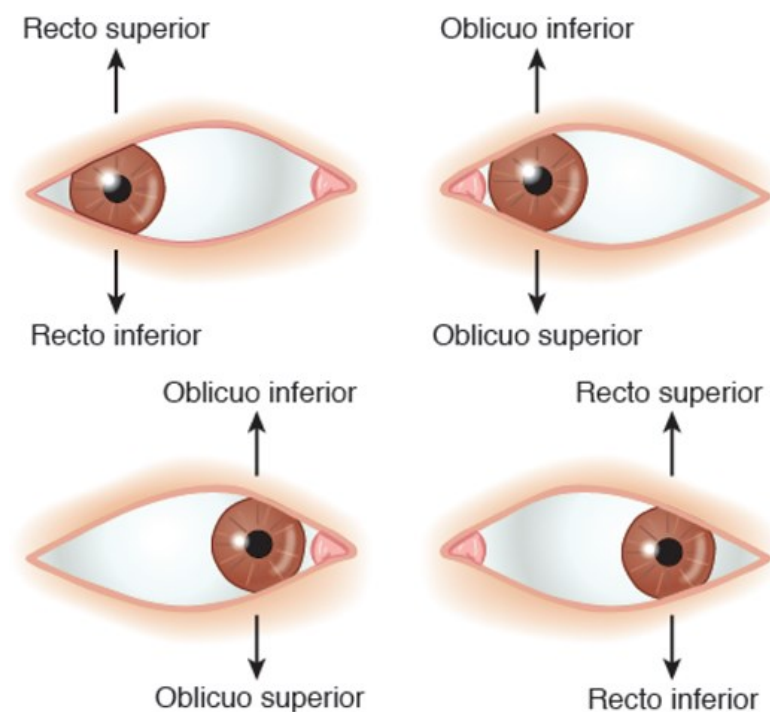
Junto con la primera división del V par craneal, los pares craneales III, IV y VI entran en la órbita a través de la fisura orbitaria superior.

## Diplopía y estrabismo

En condiciones normales, todos los músculos extraoculares participan en cada uno de los movimientos de los ojos; para que un desplazamiento ocurra de manera apropiada, la contracción de cualquier músculo requiere la relajación de su antagonista. Sin embargo, en el contexto clínico, un movimiento ocular debe concebirse en términos del principal músculo productor de un movimiento agonista en esa dirección; por ejemplo, la rotación externa del ojo requiere la acción del recto lateral; la rotación interna, la acción del recto medial. La acción de los rectos superior e inferior y los músculos oblicuos varía con la posición del ojo. El elevador es el recto superior y el depresor es el recto inferior cuando el ojo rota hacia afuera. Cuando lo realiza hacia adentro, el elevador y el depresor son los músculos oblicuos inferior y superior, respectivamente. Las acciones de los músculos oculares en diferentes posiciones de la mirada se ilustran en la [figura 13-6](#) y el [cuadro 13-2](#).

Figura 13-6.

Principales músculos encargados de los movimientos verticales de los ojos en las diferentes posiciones de la mirada. (Adaptada con autorización de [Cogan DG: Neurology of the Ocular Muscles](#), 2a ed, Springfield IL, Charles C Thomas, 1956.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.



Cuadro 13-2

## ACCIONES DE LOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES

MÚSCULO	ACCIÓN PRIMARIA	ACCIÓN SECUNDARIA	NERVIO OCULOMOTOR
Recto interno	Aducción	—	III
Recto externo	Abducción	—	VI
Recto superior	Elevación	Rotación interna	III
Recto inferior	Depresión	Rotación externa	III
Oblicuo superior	Rotación interna	Depresión	IV
Oblicuo inferior	Rotación externa	Elevación	III

(Véase también [fig. 13-5](#).)

El término *diplopía binocular* denota la visión doble en ambos ojos causada por alineación deficiente de sus ejes visuales. Sólo está presente cuando ambos ojos están abiertos y pueden ver. Dicho de otra manera, cubrir un ojo suele obstruir la visión doble. Por el contrario, la *diplopía monocular* persiste cuando se cierra un ojo y a menudo se debe a enfermedad lenticular o retiniana o bien, no tiene una causa orgánica.

En términos estrictos, el *estrabismo* es el desequilibrio muscular de cualquier tipo que origina alineación defectuosa de los ejes visuales, pero los neurólogos lo utilizan más a menudo para describir una variedad congénita de alineación defectuosa.

El estrabismo puede ser causado por debilidad de un solo músculo extraocular (*estrabismo paralítico*) o por desequilibrio del tono muscular, posiblemente por deficiencia del mecanismo “central” que conserva normalmente el ángulo exacto entre los dos ejes visuales (*estrabismo no paralítico* o *de los niños*; véase más adelante). Casi todo el mundo tiene ligera tendencia al estrabismo, conocida como *foria*; por lo general se supera mediante los mecanismos de fusión. La mala alineación que se manifiesta durante la visión binocular de un objetivo y que no puede superarse se denomina *tropía*. En este caso la alineación defectuosa se puede detectar si se mira la posición de los ojos del paciente en tanto los fija en un objetivo distante. Cuando se realiza la prueba monocular, la amplitud de movimiento del ojo afectado es normal o casi normal. Los prefijos *eso-* y *exo-* indican que la *foria* o la *tropía* se dirigen hacia adentro o hacia afuera, respectivamente, y los prefijos *hiper-* e *hipo-*, que la desviación ocurre hacia arriba o hacia abajo. El estrabismo paralítico es un problema sobre todo de naturaleza neurológica; el no paralítico (denominado *estrabismo concomitante* si el ángulo entre los ejes visuales es igual en todos los campos de la mirada) es tratado por un oftalmólogo, aunque se relaciona con varias enfermedades congénitas y diversas formas de retraso en el desarrollo.

**Estrabismo no paralítico de los niños**

Precisamente con este significado suele utilizarse el término no médico *estrabismo*. La exotropía leve que es normal en los neonatos se corrige aproximadamente a los 90 días. Las alineaciones defectuosas grandes que rebasan los 15° son consideradas anormales incluso en el nacimiento. Muchos niños con estrabismo esotrópico del desarrollo son llevados al pediatra entre los dos y tres años, en tanto que quienes tienen exotropía presentan el problema en muy diversas fechas de los años preescolares. Al inicio, las desviaciones esotrópicas son intermitentes, pero después se tornan persistentes; las desviaciones exotrópicas por lo común son intermitentes. En ambos casos, los movimientos oculares son plenos y el niño en el comienzo alterna la fijación.

Un tipo de esotropía, denominada *esotropía de acomodación*, es típicamente un trastorno adquirido que tiene relación con la hipermetropía con compromiso de la respuesta compensadora a la visión cercana, que obliga a que se crucen los ojos. La adaptación de lentes en término de los primeros seis meses de comenzar el estrabismo restaura la visión y permite que los ejes se realineen. Grados importantes de esotropía que no son consecuencia de hipermetropía se tratan mejor con realineación quirúrgica.

A diferencia de ello, el estrabismo exotrópico persistente en un menor suele vincularse con retraso del desarrollo, a menudo como parte de un síndrome de retraso mental identificable, como se señala en el [capítulo 37](#), o con algunas alteraciones oculares. Sin embargo, se le detecta en niños neurológicamente normales. Si la exotropía intermitente es leve, es tratada en el comienzo por algún medio no quirúrgico como sería colocar un parche sobre un ojo y hacer ejercicios visuales para estimular la convergencia; se reserva la corrección quirúrgica para pacientes que no mejoran. Consúltese la revisión del tema hecha por Donohue.

Una vez establecida la fusión binocular, que se origina comúnmente a los seis meses de vida, cualquier tipo de desequilibrio de músculos extraoculares causará diplopía, porque las imágenes se situarán en zonas diferentes o discordantes de las dos retinas funcionalmente activas. Sin embargo, después de algún tiempo el niño eliminará la diplopía al suprimir la imagen de un ojo. Después de un lapso variable la supresión se torna permanente y la persona crece con menor agudeza en ese ojo, a consecuencia del desuso duradero (*ambliopía ex anopsia*), como se describió en los últimos párrafos del [capítulo 12](#).

El estrabismo no paralítico puede plantear un problema a los neurólogos. A veces se percibe por primera vez después de un traumatismo craneoencefálico o de una infección, o puede exponerse durante algún otro trastorno neurológico o una intoxicación con sustancias que trastornan los mecanismos de fusión (vergencia).

En un paciente que colabora, el estrabismo no paralítico se demuestra al observar que cada ojo puede moverse por completo cuando el otro está cubierto. Las tropías y las forias pueden detectarse con facilidad mediante las pruebas simples de “cubrir” y “cubrir y descubrir”. Cuando la fusión se altera al cubrir un ojo, el ojo cubierto se desvía; descubrir el ojo produce un movimiento corrector rápido diseñado para restablecer el mecanismo de fusión.

## Efectos clínicos de lesiones de los pares craneales oculares III, IV y VI

### Oculomotor (III par craneal)

Una *parálisis completa del tercer par craneal* causa ptosis, o caída del párpado superior (ya que el elevador del párpado recibe su inervación principal de este nervio), e incapacidad para girar el ojo hacia arriba, abajo o adentro. Ello se debe a una debilidad de los músculos rectos interno, superior e inferior y del oblicuo inferior. Las acciones restantes de los nervios IV y VI dan lugar a la nemotecnia “abajo y afuera”. El paciente experimenta diplopía, con la imagen del ojo afectado proyectada arriba y hacia la línea media. Además, se observa una pupila dilatada no reactiva (iridoplejía) y parálisis de la acomodación (cicloplejía) debidas a interrupción de las fibras parasimpáticas en el III par craneal. No obstante, es posible que en algunas enfermedades los músculos extrínsecos e intrínsecos (pupilar) del ojo se afecten por separado. Por ejemplo, una lesión de la porción central del nervio oculomotor, como ocurre en la oftalmoplejía diabética, de manera típica no afecta la pupila, ya que las fibras parasimpáticas preganglionares que contraen la pupila se sitúan cerca de la superficie. A la inversa, las lesiones compresivas del nervio por lo general dilatan la pupila como una manifestación temprana. Después de la lesión, la regeneración de las fibras del III par craneal puede ser aberrante; algunas de las fibras que de origen movían el ojo en una dirección particular, ahora llegan a otro músculo o al iris. En este último caso la pupila, que no reacciona a la luz, puede constreñirse cuando el ojo se vuelve hacia arriba y hacia adentro.

### Troclear (IV par craneal)

Una lesión del *cuarto par craneal*, que inerva el músculo oblicuo superior, es la causa más común de diplopía vertical sintomática aislada. Aunque la parálisis oculomotora fue una causa más frecuente de diplopía vertical en la serie de [Keane de 1975](#), como se comentó, en los casos en que existe una alteración única predomina la parálisis troclear (y las lesiones del tronco del encéfalo). La parálisis del músculo oblicuo superior causa rotación externa y debilidad del movimiento hacia abajo del ojo afectado, más notable cuando el ojo se vuelve hacia adentro ([fig. 13-7E](#)), de manera que el paciente se queja de dificultades especiales para leer o bajar escaleras. El ojo afectado tiende a desviarse ligeramente hacia arriba cuando el paciente mira de frente y la desviación hacia arriba se incrementa conforme el ojo permanece en aducción cuando intenta la mirada horizontal. En presencia de parálisis del III par craneal, puede valorarse la función del IV par craneal al valorar si el ojo gira hacia adentro al intentar desviar la mirada hacia abajo. La visión doble por parálisis aislada del IV par craneal es peor cuando la cabeza se inclina en dirección ipsolateral. La inclinación de la cabeza hacia el hombro opuesto (signo de Bielschowsky) es muy característica de las lesiones del IV par craneal; esta maniobra produce rotación interna compensadora del ojo indemne y mejora la visión doble. Las lesiones que afectan el núcleo troclear (y no al nervio mismo) causan paresia del músculo oblicuo superior contralateral; en este caso, el paciente inclina la cabeza al lado de la lesión para reducir la diplopía.

Figura 13-7.

Puntos de diplopía con parálisis de músculos individuales. *El marcador rojo de Maddox se encuentra frente al ojo derecho y ocasiona elevación de la línea derecha y el campo se proyecta conforme el paciente ve la imagen.*

*A.* Parálisis del recto externo derecho. Características: el ojo derecho no se mueve hacia la derecha. Campo: la línea vertical roja se desplaza a la derecha y la separación de las imágenes se incrementa al mirar hacia la derecha.

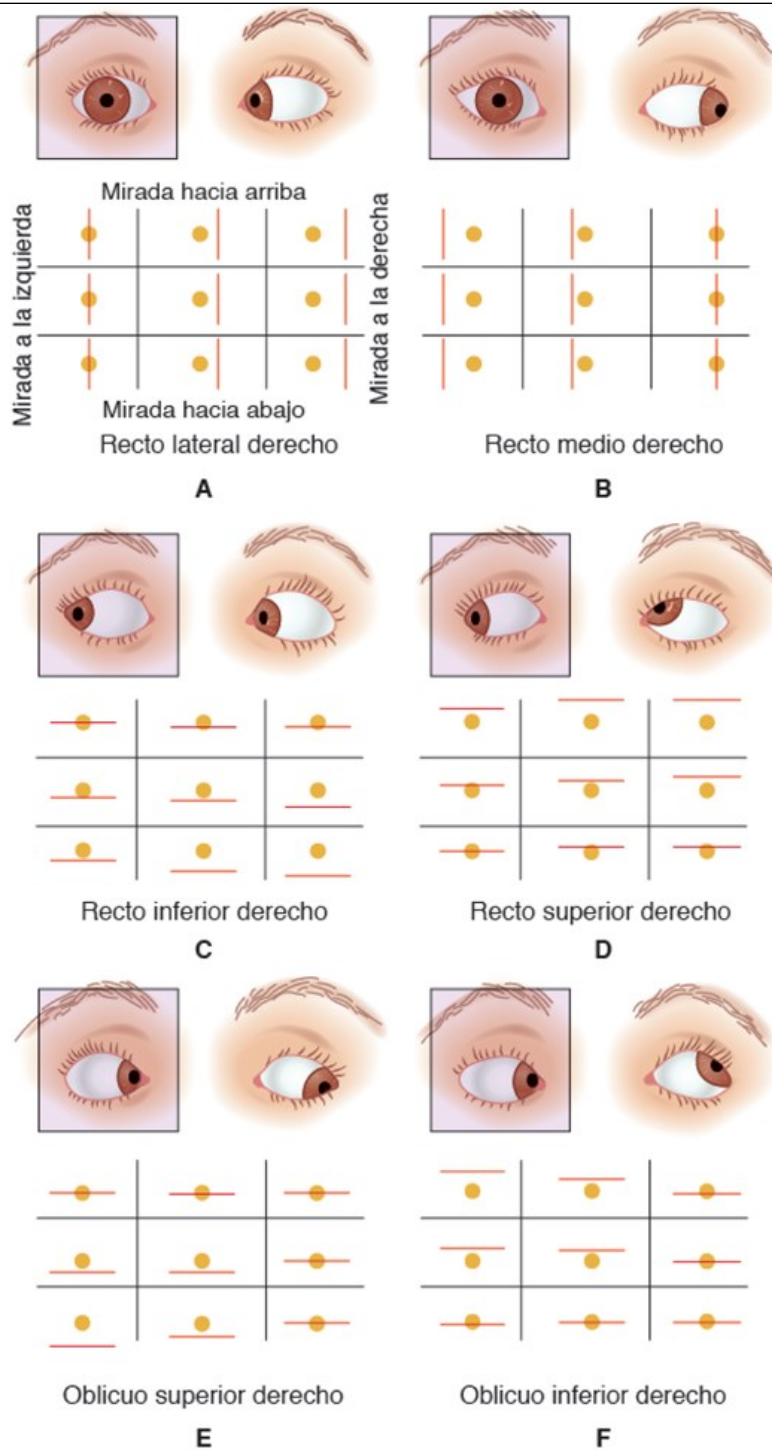
*B.* Parálisis del músculo recto interno derecho. Características: el ojo derecho no se mueve hacia la izquierda. Campo: diplopía cruzada horizontal que se intensifica al mirar hacia la izquierda.

*C.* Parálisis del músculo recto inferior derecho. Características: el ojo derecho no se mueve hacia abajo cuando los ojos giran hacia la derecha. Campo: diplopía vertical (con la línea roja, que se observa en el ojo derecho, se desplaza en sentido inferior) lo que incrementa la mirada hacia la derecha y hacia abajo.

*D.* Parálisis del músculo recto superior derecho. Característica: el ojo derecho no se mueve hacia arriba cuando los ojos miran hacia la derecha. Campo: diplopía vertical (con la línea roja desplazada en sentido superior) se incrementa la vista hacia la derecha y hacia arriba.

*E.* Parálisis del músculo oblicuo mayor o superior derecho. Característica: el ojo derecho no se mueve hacia abajo cuando los ojos giran hacia la izquierda. Campo: diplopía vertical (con la línea roja desplazada hacia abajo) se incrementa la mirada hacia la izquierda y hacia abajo.

*F.* Parálisis del músculo oblicuo inferior derecho (menor). Características: el ojo derecho no se mueve hacia arriba cuando los ojos giran hacia la izquierda. Campo: diplopía vertical (con la línea roja desplazada en sentido superior), incrementándose la visión a la izquierda y hacia arriba.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las parálisis trocleares bilaterales, que pueden presentarse después de un traumatismo craneoencefálico, causan una hiperdesviación alternante característica según la dirección de la mirada (es más común la paresia troclear traumática unilateral encontrada con daño cefálico). [Palla y Straumann](#) proporcionan una revisión de la conducta clínica en la diplopía vertical.

### Abductor (VI par craneal)

Las lesiones del VI par craneal ocasionan parálisis del músculo recto externo con debilidad resultante de los movimientos laterales o hacia afuera, ocasionando cruce de los ejes visuales. El ojo afectado se *desvía en sentido medial*, es decir, en la dirección del músculo opuesto. La diplopía se

experimenta como una separación horizontal que es mayor cuando se mira en la dirección de la parálisis del VI par craneal y a la distancia (fig. 13-7A). En las parálisis incompletas del sexto nervio, el giro de la cabeza hacia el lado del músculo parésico resuelve la diplopía.

Muchas causas de las *parálisis oculomotoras combinadas* se revisan más adelante en esta sección y se enlistan en el [cuadro 13-3](#), además de ilustrarse en la [figura 13-7](#) y la próxima sección.

Cuadro 13-3

**CAUSAS PRINCIPALES DE PARÁLISIS OCULOMOTORAS INDIVIDUALES Y COMBINADAS**

<b>Lesiones del III par craneal (oculomotor)</b>
<p><i>Nuclear e intrabulbar (fascicular)</i></p> <p>Infarto (accidente cerebrovascular mesencefálico)</p> <p>Desmielinización</p> <p>Tumor</p> <p>Traumatismo</p> <p>Enfermedad de Wernicke</p>
<p><i>Radicular (espacio subaracnoideo y borde tentorial)</i></p> <p>Aneurisma (comunicante posterior o basilar)</p> <p>Meningitis (infecciosa, neoplásica, granulomatosa)</p> <p>Infarto diabético</p> <p>Tumor</p> <p>Incremento de la presión intracraneal (desviación y herniación de la porción medial del lóbulo temporal, hidrocefalia, pseudomotor cerebral)</p>
<p><i>Seno cavernoso y fisura orbitaria superior</i></p> <p>Infarto diabético del nervio</p> <p>Aneurisma de la arteria carótida interna</p> <p>Fístula carotídea-cavernosa</p> <p>Trombosis cavernosa (séptica y blanda)</p> <p>Tumor (hipofisario, meníngeo, carcinoma nasofaríngeo, metástasis)</p> <p>Accidente cerebrovascular hipofisario</p> <p>Sinusitis y mucocelo esfenoidales</p> <p>Herpes zóster</p> <p>Síndrome de Tolosa-Hunt</p>
<p><i>Órbita</i></p> <p>Traumatismo</p> <p>Infección micótica (mucormicosis, etc.)</p> <p>Tumor y granuloma</p> <p>Seudotumor orbitario</p>
<p><i>Localización incierta</i></p> <p>Migraña</p> <p>Mononeuropatía y polineuropatía craneales posinfecciosas</p>
<b>Lesiones nervio troclear (IV par craneal)</b>
<p><i>Nuclear e intrabulbar (fascicular)</i></p>

<p>Hemorragia e infarto mesencefálicos</p> <p>Tumor</p> <p>Malformación arteriovenosa</p> <p>Desmielinización</p>
<p><i>Radicular (espacio subaracnoideo)</i></p> <p>Traumática</p> <p>Tumor (pineal, meningioma, metástasis, etc.)</p> <p>Hidrocefalia</p>
<p>Seudotumor cerebral y otras causas e incremento de la presión intracraneal</p>
<p>Meningitis (infecciosa, neoplásica, granulomatosa)</p>
<p><i>Seno cavernoso y fisura orbitaria superior</i></p> <p>Tumor</p> <p>Síndrome de Tolosa-Hunt</p> <p>Aneurisma de la carótida interna</p> <p>Herpes zóster</p> <p>Infarto diabético</p>
<p><i>Órbita</i></p> <p>Traumatismo</p> <p>Tumor y granuloma</p>
<p><b>Lesiones del nervio abductor (VI par craneal)</b></p>
<p><i>Nuclear (caracterizada por parálisis de la mirada) e intrabulbar (fascicular)</i></p> <p>Síndrome de Möbius</p> <p>Síndrome de Wernicke</p> <p>Infarto (accidente cerebrovascular protuberancial)</p> <p>Desmielinización</p> <p>Tumor</p> <p>Lupus</p>
<p><i>Radicular (subaracnoideo)</i></p> <p>Aneurisma</p> <p>Traumatismo</p> <p>Meningitis</p> <p>Tumor (clivo, schwannoma del V y el VIII pares craneales, meningioma)</p>
<p><i>Petrosa</i></p> <p>Infección ósea de la porción mastoidea y petrosa</p> <p>Trombosis de la vena petrosa inferior</p> <p>Traumatismo</p>
<p><i>Seno cavernoso y fisura orbitaria superior</i></p> <p>Aneurisma carotídeo</p> <p>Trombosis del seno cavernoso</p> <p>Tumor (hipofisario, nasofaríngeo, meningioma)</p>



Síndrome de Tolosa-Hunt  
Infarto diabético o arterítico  
Herpes zóster

#### Órbita

Tumor y granulomas

#### Localización incierta

Migraña  
Viral y posviral  
Pasajera en recién nacidos

Fuente: Adaptado de Leigh y Zee, con autorización.

## Análisis de la diplopía

Casi todos los casos de diplopía binocular (es decir, cuando un objeto único se percibe como doble) son resultado de parálisis o paresia adquirida de uno o más músculos extraoculares. Los signos de las parálisis oculomotoras, como se mencionó antes, se manifiestan en diversos grados, desde parciales hasta completos. En el caso de las parálisis completas, el músculo afectado suele ser arrastrado desde las posiciones de reposo disconjugadas de los globos. En el caso de la paresia incompleta, detectar las posiciones relativas del reflejo luminoso corneal y pedir al paciente que realice movimientos comunes de versión, permitirá identificar el músculo o músculos deficientes conforme los ojos se adentran en el campo de acción del músculo parésico. No obstante, la debilidad muscular puede ser tan ligera que no se observa estrabismo o defecto alguno en los movimientos oculares y aun así el paciente experimenta diplopía. Por ello, es necesario estudiar las posiciones relativas de las imágenes de ambos ojos. Deben tomarse ciertas precauciones en la prueba: una es el conocimiento de la ausencia mencionada de diplopía cuando los ejes visuales están muy separados y la nariz del sujeto no debe ocultar el objeto o la luz usados para la prueba.

En el análisis de la diplopía se aplican dos reglas de forma secuencial para identificar el músculo ocular afectado:

1. La *dirección en que las imágenes están en su separación máxima es la dirección de acción de un par de músculos afectados*. Por ejemplo, si la separación horizontal más grande se produce al mirar hacia la derecha, el músculo abductor derecho (recto lateral) o el aductor izquierdo (recto medial) pueden estar débiles; cuando se mira hacia la izquierda participan el recto lateral izquierdo y el recto medial derecho (fig. 13-6A y B). Como corolario, si la separación que predomina es horizontal, la paresia se ha de encontrar en uno de los rectos que actúan en ese sentido (debe descartarse una disparidad vertical pequeña); cuando la separación es vertical, ante todo la paresia se encontrará en los músculos que actúan en sentido vertical; es necesario descartar una desviación horizontal pequeña.
2. La *segunda fase del análisis identifica cuál de los dos músculos afectados causa la diplopía. La imagen proyectada más lejos desde el centro es atribuible al ojo con el músculo parésico*.

La maniobra más simple para analizar la diplopía consiste en pedir al paciente que siga un objeto o una lámpara de bolsillo en las seis posiciones cardinales de la mirada. Cuando se identifica la separación máxima de las imágenes, se cubre un ojo y se pide al paciente que identifique la imagen que desapareció. La prueba del *vidrio rojo* es un adelanto más confiable de esta técnica. Se coloca un vidrio rojo enfrente del ojo derecho del paciente (la elección del ojo derecho es arbitraria, pero si se realiza esta prueba en la misma forma se simplifica su interpretación). En seguida, se pide al enfermo que vea la luz de una linterna eléctrica (sostenida a 1 m de distancia), que gire los ojos secuencialmente en los seis puntos cardinales de los campos visuales, e indique las posiciones de las imágenes roja y blanca, y las distancias relativas entre ellas. Se grafican las situaciones de las dos imágenes a medida que el paciente se las manifiesta al examinador (es decir, desde la perspectiva del enfermo; fig. 13-7). Esto permite identificar el campo de separación máxima y el ojo que genera la imagen excéntrica. Si la imagen blanca en la mirada lateral derecha está a la derecha de la roja (es decir, la imagen del ojo izquierdo se proyecta hacia afuera), entonces el músculo recto interno izquierdo está débil.

Si la separación vertical máxima de las imágenes se produce al mirar hacia abajo y hacia la *izquierda*, y la imagen blanca se proyecta bastante más hacia abajo que la roja, el músculo parésico es el recto inferior izquierdo; si la imagen roja (del ojo derecho) está más abajo que la blanca, el músculo

parésico es el oblicuo superior derecho. Como ya se mencionó, la corrección de la diplopía vertical mediante la inclinación de la cabeza implica al músculo oblicuo superior del lado contrario (o al núcleo troclear ipsolateral). De manera semejante, la separación de las imágenes al mirar hacia arriba y hacia la derecha o hacia la izquierda permite distinguir la paresia del músculo oblicuo inferior y la del recto superior. Muchos pacientes prestan la atención suficiente para abrir y cerrar cada ojo (párpado) e identificar el origen de la imagen, yéndose más hacia afuera en el campo de separación máxima.

Se cuenta con varios métodos alternativos para estudiar las posiciones relativas de las imágenes de los dos ojos. Uno, un perfeccionamiento de la prueba del vidrio rojo, es el *bastón de Maddox*, en el que el oclisor consiste en una lente roja transparente con una serie de barras cilíndricas paralelas que transforman un haz de luz en uno rojo perpendicular al eje del cilindro; la posición de la línea roja se compara con la posición de un haz de luz blanca visto con el otro ojo. Otra, la *prueba de cobertura alternada*, requiere menos colaboración que la prueba del vidrio rojo y, por tanto, tiene mayor utilidad para examinar a los niños y pacientes distraídos. Sin embargo, demanda suficiente función visual para permitir la fijación central con cada ojo. La prueba consiste en alternar con rapidez un oclisor entre un ojo y el otro, y en observar las desviaciones desde el punto de fijación y de regreso hacia el mismo, como se describió antes cuando se habló de las tropías y las forias. Medir la corrección prismática de cada campo de la mirada con una barra prismática permite cuantificar la desviación y también constituye un método para vigilar la diplopía con el tiempo.

El método más complejo de Lancaster utiliza lentes rojas/verdes y una barra de láser roja y verde proyectada en una pantalla; con ella se logra esencialmente el mismo resultado, pero tiene la ventaja de reflejar la posición y la torsión real de cada ojo. En las monografías de [Leigh y Zee](#), y [Glaser](#) se incluyen las descripciones detalladas de la varilla de Maddox y otras pruebas de tapar ojos como las que utilizan preferentemente los neurooftalmólogos. En todos los estudios al explorador le será de gran utilidad retener de memoria las acciones cardinales de los músculos extraoculares presentadas en la [figura 13-6](#) y el [cuadro 13-2](#).

Las pruebas del vidrio rojo y otras similares son muy útiles cuando la diplopía depende de un músculo. Si los estudios sugieren que está afectado más de un músculo, es necesario asegurarse de no dejar pasar por alto miastenia grave y oftalmopatía tiroidea, que afectan varios músculos de la motilidad ocular. La parálisis del nervio oculomotor causa una situación similar.

La *diplopía monocular* ocurre más a menudo en relación con las enfermedades de la córnea y el cristalino que en las de la retina; por lo general, las imágenes están sobrepuestas en vez de separadas. En la mayoría de los casos, la diplopía monocular puede rastrearse hacia distorsión o desplazamiento del cristalino, pero en algunos casos, no puede encontrarse anomalía alguna y los síntomas tienen una base no orgánica. Se informa diplopía monocular en relación con las enfermedades cerebrales ([Safran et al.](#)), pero su ocurrencia es muy rara. A veces, los pacientes con escotomas homónimos causados por lesión del lóbulo occipital observan imágenes múltiples (poliopía) en el campo defectuoso de la visión, sobre todo cuando el objetivo está en movimiento.

## Causas de las parálisis de los pares craneal III, IV y VI

Las parálisis oculares pueden ser centrales (es decir, causadas por una lesión del núcleo o de la porción intrabulbar [fascicular] del par craneal), pero tienden a ser periféricas ([cuadro 13-3](#)). La debilidad de los músculos oculares debida a una lesión en el tronco del encéfalo suele acompañarse de la inclusión de otros pares craneales y de signos referibles a los síndromes “cruzados” del tronco del encéfalo de parálisis de un par craneal en un lado y debilidad o anomalías en el lado opuesto (véanse [cuadro 33-3](#) y [cap. 44](#)). Las lesiones periféricas, que pueden o no ser únicas, tienen gran variedad de causas.

En la serie informada por [Rucker](#) (1958, 1966), quien analizó 2 000 casos de parálisis de los nervios oculomotores, encontró que las causas más frecuentes eran tumores de la base del encéfalo o cráneo (primarios, metastásicos, carcinomatosis meníngea), traumatismos craneoencefálicos, infarto isquémico de un nervio (por lo general vinculado con diabetes) y aneurisma del polígono de Willis, en ese orden. El VI par craneal se afectó en cerca de la mitad de los casos; las parálisis del III par craneal fueron casi la mitad de frecuentes que las del VI par craneal, y las del IV nervio representaron menos de 10% de los casos. En una serie de 1 000 casos no seleccionados que [Rush y Younge](#) informaron de manera subsecuente, el traumatismo fue una causa más común que la neoplasia y la frecuencia de los casos relacionados con aneurisma declinó un poco; por otra parte, los signos fueron similares. Las causas menos comunes de parálisis de los nervios oculomotores incluyeron variantes del síndrome de Guillain-Barré, herpes zóster, arteritis de células gigantes, migraña oftalmopléjica, meningitis carcinomatosa o linfomatosa y sarcoidosis y el síndrome de Tolosa-Hunt, así como meningitis micóticas, tuberculosas, sifilíticas y otras formas de meningitis sobre todo crónicas. La *miastenia grave*, discutida en el [capítulo 46](#), debe considerarse siempre en los casos de parálisis de los músculos oculares, en particular si varios músculos se afectan y si la ptosis fluctuante es una característica notable. La oftalmopatía tiroidea, que se revisa adelante, se presenta de forma similar, pero por lo general con menos

proptosis y retracción del párpado sin ptosis palpebral. En realidad, en la serie mencionada no pudo adjudicarse una causa en el 20 a 30%, aunque ahora más casos se resuelven con imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*).

### Parálisis del III par craneal

Por lo común, este nervio se comprime por aneurisma, tumor o herniación del lóbulo temporal. En una serie de 206 casos de parálisis del III par craneal registrados por [Wray y Taylor](#), las enfermedades neoplásicas explicaron 25% y los aneurismas 18%. Un 25% de las neoplasias correspondió a meningiomas paraselares y 4% a adenomas hipofisarios. La parálisis suele ser crónica, progresiva e indolora. Como ya se mencionó, el agrandamiento de la pupila es un signo de compresión extrabulbar del III par craneal por la localización periférica en el nervio de las fibras constrictoras pupilares. En contraste, el infarto del nervio, como ocurre en los individuos diabéticos, por lo general respeta la pupila porque la lesión suele afectar la porción central del nervio. La parálisis oculomotora como complicación de la diabetes (ésta fue la causa en 11% de la serie de [Wray y Taylor](#)) se desarrolla en unas horas y se acompaña de dolor casi siempre intenso en la frente y alrededor del ojo. El pronóstico para la recuperación (como en otras lesiones no progresivas de los nervios oculomotores) suele ser bueno.

En lesiones compresivas crónicas del III par craneal (aneurisma de las arterias carótida distal, basilar o, más a menudo, comunicante posterior; tumor hipofisario, meningioma, colesteatoma) casi siempre se afecta la pupila con dilatación o disminución de la respuesta a la luz. Pese a ello, la cronicidad de la lesión puede permitir una regeneración aberrante del nervio, que se manifiesta por constricción pupilar en la aducción del ojo o retracción del párpado superior en la mirada hacia abajo o en la aducción.

Rara vez, los niños o los adultos jóvenes tienen uno o más crisis de parálisis ocular en conjunto con una migraña por lo demás típica (migraña oftalmopléjica). Los músculos (tanto extrínsecos como intrínsecos) inervados por el nervio oculomotor o en casos muy raros por el nervio abductor, están afectados. Posiblemente, el espasmo intenso de los vasos que riegan estos nervios o la compresión de éstos por arterias edematosas causa una parálisis isquémica transitoria, pero son especulaciones. Los arteriogramas que se efectúan tras el inicio de la parálisis no suelen revelar anormalidades. La parálisis oculomotora de la migraña tiende a la recuperación; no obstante, después de varias crisis puede quedar cierta paresia permanente.

### Parálisis del IV par craneal

Un gran número de casos de parálisis del IV par craneal se mantuvo como idiopático aun después de la investigación cuidadosa. El cuarto nervio es bastante vulnerable a un traumatismo craneoencefálico (fue la causa en 43% de 323 casos de lesiones del nervio reunidos de la literatura por [Wray](#)). Suele especularse que la causa de esta vulnerabilidad es el trayecto cruzado largo de los nervios. Los pares craneales IV y VI casi nunca se afectan por un aneurisma. El herpes zóster oftálmico puede afectar cualquiera de los nervios oculomotores, pero en particular el troclear, que comparte una vaina común con la división oftálmica del nervio trigémino. El infarto diabético del IV par craneal ocurre, pero con mucho menos frecuencia que el de los pares craneales III o VI. La parálisis del nervio troclear también puede ser un signo localizador falso en casos de incremento de la presión intracraneal, pero de ninguna manera se acerca a la frecuencia de la parálisis del abductor. Se han descrito parálisis del nervio troclear en pacientes con lupus eritematoso y síndrome de Sjögren, pero su patología básica se desconoce. Algunos casos de parálisis del IV par craneal son idiopáticos y la mayoría de estos desaparece.

La *mioquimia oblicua superior* es un trastorno del movimiento inusual, pero fácil de identificar; se caracteriza por episodios recurrentes de diplopía vertical, visión borrosa monocular y sensación de temblor en el ojo afectado; de esta manera simula una parálisis. Se observa que el globo afectado realiza pequeños movimientos de torsión arrítmicos, sobre todo durante la valoración clínica. El problema suele ser benigno y responder a la [carbamazepina](#). Suele sugerirse que la variedad idiopática se debe a compresión del IV par craneal por una rama pequeña en asa de la arteria basilar, de manera análoga a varios otros síndromes de compresión vascular mejor documentados. Este concepto lo apoyan signos de compresión vascular en las imágenes de resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) publicados por [Yousry et al.](#) En casos poco comunes presagian glioma de la protuberancia anular o enfermedad desmielinizantes.

### Parálisis del VI par craneal

El infarto del VI par craneal es una causa común de parálisis del mismo en individuos con diabetes, en cuyo caso suele haber dolor cerca del canto externo del ojo en el inicio de la enfermedad. Se conoce asimismo una forma idiopática que ocurre sin diabetes. La parálisis unilateral aislada o bilateral del VI par craneal con cefalea global puede ser la manifestación inicial de incremento de la presión intracraneal por cualquier causa, lo que

incluye tumores cerebrales, meningitis y pseudotumor cerebral; rara vez puede aparecer después de punción lumbar, inyecciones epidurales o colocación de derivaciones ventriculares. En los niños, el tumor más común que afecta este nervio es un glioma protuberancial; en los adultos, es un tumor metastásico que se origina de la nasofaringe.

Conforme el nervio abductor pasa cerca del vértice de la porción petrosa del temporal, establece una relación cercana con el nervio trigémino. Es posible que ambos estén implicados por lesiones inflamatorias o infecciosas de la apófisis petrosa (petrositis del vértice), manifestadas por dolor facial y diplopía (síndrome de Gradenigo). Entre las causas de este síndrome está la osteomielitis del hueso petroso. Las fracturas de la base del cráneo y los tumores del clivo petroso pueden tener un efecto similar, y en ocasiones la única causa atribuible es una lesión cefálica. A veces, el VI par craneal es comprimido por una arteria trigeminiana congénita y persistente. Una forma congénita de parálisis del músculo recto externo de ambos ojos acompaña a la parálisis facial bilateral (síndrome de Mobius) y se expone en el [capítulo 38](#). Los pacientes con retracción de Duane con síndrome tipo 1 (ausencia del VI par craneal) tienen abducción limitada y la aducción muestran retracción característica del globo ocular por la contracción simultánea del músculo recto interno y el músculo recto externo.

### Síndrome del seno cavernoso, síndrome de Tolosa-Hunt y pseudotumor orbitario

Algunas de las enfermedades que se comentaron se acompañan de cierto grado de dolor, con frecuencia en el epicentro de un nervio o músculo afectado o en su área circundante inmediata. Pero la presencia durante varios días o más tiempo de una *oftalmoplejía unilateral dolorosa* constituye un síndrome especial que en el estudio puede deberse a un aneurisma, tumor o proceso inflamatorio y granulomatoso en la porción anterior del seno cavernoso o en la fisura orbitaria superior adyacente ([cuadro 13-4](#)). En el *síndrome del seno cavernoso*, la afección del nervio oculomotor en uno o ambos lados se acompaña de dolor periorbitario y quemosis ([fig. 13-5B](#)). En una serie de 151 de estos casos informados por Keane, los pares craneales III (casi siempre con anomalías pupilares) y VI se afectaron en casi todos, y el IV en un tercio de ellos; la oftalmoplejía completa, por lo general unilateral, se presentó en 28%. Con frecuencia se añadió pérdida sensitiva en la distribución de la división oftálmica del nervio trigémino, un signo útil para diferenciar la enfermedad del seno cavernoso de otras causas de edema orbitario y debilidad de la musculatura ocular.

Cuadro 13-4

## CAUSAS DE OFTALMOPLÉJÍA DOLOROSA

*Vasculares*

Aneurisma intracavernoso de la arteria carótida  
Aneurisma de las arterias comunicante o cerebral posteriores  
Trombosis del seno cavernoso (séptica y aséptica)  
Fístula carotídea-cavernosa  
Neuropatía oculomotora diabética  
Arteritis temporal  
Migraña oftalmopléjica

*Neoplásicas*

Adenoma hipofisario  
Accidente cerebrovascular hipofisario  
Meningioma pericavernoso  
Nódulos metastáticos en la duramadre del seno cavernoso  
Tumor de célula gigante del hueso de la órbita  
Tumor nasofaríngeo que invade el seno cavernoso o la órbita

*Inflamatorias e infecciosas*

Síndrome de Tolosa-Hunt  
Seudotumor orbitario  
Sinusitis  
Mucocele  
Herpes zóster  
Mucormicosis  
Sarcoidosis

Los traumatismos y la invasión neoplásica son las causas más frecuentes del síndrome del seno cavernoso. La tromboflebitis, un aneurisma o fístula de la carótida intracavernosa, una infección micótica, meningioma y un tumor o hemorragia hipofisarios explican una pequeña proporción (véase “Tromboflebitis séptica del seno cavernoso” y “Trombosis del seno cavernoso” en los [caps. 12 y 33](#)). Otra causa rara sería la fístula arteriovenosa de la duramadre.

El trastorno granulomatoso idiopático se denomina *síndrome de Tolosa-Hunt*; un proceso similar pero más extenso se conoce como *seudotumor orbitario*. Este último causa un agrandamiento inflamatorio de los músculos extraoculares que suele abarcar también el globo y otros componentes orbitarios ([fig. 13-8](#)). Con frecuencia se acompaña de hiperemia de la conjuntiva y el párpado, además de mínima proptosis. En el pseudotumor orbitario puede afectarse un solo músculo o varios; se observa una tendencia a las recaídas y a la afección ulterior del globo ocular opuesto. La pérdida visual por compresión del nervio óptico es una complicación rara. Se han comunicado asociaciones con tejido conjuntivo y cada vez más se han identificado como causa la escleritis relacionada con IgG4. El examen ecográfico o por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de la órbita muestra aumento de tamaño de los músculos de la órbita, lo que incluye los tendones, a diferencia de la oftalmopatía tiroidea en la cual los músculos se encuentran aumentados de tamaño, pero los tendones suelen permanecer sin afección.

Figura 13-8.

Resonancia magnética de un pseudotumor orbitario en que se advierte la hinchazón de los músculos extraoculares y el contenido orbitario vecino. Es característica la apariencia en “corriente” en la grasa, como se observa en la órbita derecha. Hubo mejoría con los corticosteroides.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e.  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las alteraciones inflamatorias en el síndrome de Tolosa-Hunt se limitan a la fisura orbitaria superior y en ocasiones se detectan mediante una MRI; las imágenes coronales obtenidas después de inyectar gadolinio muestran mejor la lesión. Sin embargo, la sarcoidosis, la infiltración linfomatosa y un pequeño meningioma pueden producir signos radiográficos similares; la arteritis granulomatosa (temporal) en raras ocasiones origina oftalmoplejía. La velocidad de sedimentación en los pacientes de los autores con pseudotumor cerebral o síndrome de Tolosa-Hunt es variada, pero en algunos casos muestra un aumento, a veces acompañado de leucocitosis al inicio de los síntomas. La sarcoidosis también infiltra la cara posterior de la órbita o el seno cavernoso y causa oftalmoparesias unilaterales únicas o múltiples, como se expone en los [capítulos 12 y 44](#).

## Tratamiento

Tanto el síndrome de Tolosa-Hunt como el pseudotumor orbitario deben tratarse con corticosteroides. Una respuesta notable con disminución del dolor y mejoría de la oftalmoplejía en uno o dos días confirma el diagnóstico; no obstante, como se señala en la revisión de [Kline](#) y [Hoyt](#), también pueden responder los tumores de la región paraselar que causan oftalmoplejía, aunque no en el mismo grado. Los autores de este texto suelen administrar 60 mg de [prednisona](#) y disminuirlo de forma gradual; no hay datos que guíen la dosis apropiada por lo que el tratamiento debe continuarse durante varias semanas o más tiempo. La falta de respuesta a los esteroides obliga a reconsiderar el diagnóstico de síndrome de Tolosa-Hunt.

## Oftalmoplejía aguda

Cuando evoluciona una pérdida total o casi completa de los movimientos del ojo en el transcurso de uno o varios días, surge la posibilidad de un número limitado de posibilidades diagnósticas ([cuadro 13-5](#)). Keane, quien analizó 60 de dichos casos, encontró que en 18 la lesión causal se localizaba dentro del tronco del encéfalo (por lo general infarto y menos a menudo enfermedad de Wernicke), en los pares craneales en 26 (síndrome de Guillain-Barré o meningitis tuberculosa), dentro del seno cavernoso en ocho (tumores o infección) y en la unión neuromuscular en ocho (miastenia grave y botulismo). La experiencia de los autores tiende hacia las variantes de [Miller Fisher](#) del síndrome de Guillain-Barré, como ocurrió con la serie de [Keane \(2007\)](#) y la miastenia. La forma oftalmopléjica del síndrome de Guillain-Barré casi siempre se acompaña de anticuerpos circulantes al gangliósido GQ1b (véase [cap. 44](#)). Puede haber una parálisis concurrente del dilatador y constrictor de la pupila (“oftalmoplejía interna”), que no se observa en la miastenia.



Cuadro 13-5

**CAUSAS DE OFTALMOPLEJÍA COMPLETA**

*Lesiones del tronco del encéfalo*

Enfermedad de Wernicke\*  
Infarto protuberancial\*  
Glioma infiltrante  
Encefalomiелitis aguda diseminada y esclerosis múltiple

*Lesiones de pares craneales*

Síndrome de Guillain-Barré\*  
Meningitis neoplásica  
Meningitis granulomatosa (tuberculosa, sarcoide)  
Trombosis del seno cavernoso  
Síndrome de Tolosa-Hunt  
Seudotumor orbitario\*

*Síndromes de la unión neuromuscular*

Miastenia grave\*  
Oftalmopatía tiroidea  
Síndrome de Lambert-Eaton  
Botulismo\*  
Síndromes miasténicos congénitos (enfermedad de “canal-lento”)

*Miopatías*

Oftalmoplejía externa progresiva (tipos mitocondriático y distrófico)  
Distrofia oculofaríngea  
Polimiopatías congénitas (miotubular, bastón de nemalina, núcleo central)

\*Los síndromes agudos se indican con un asterisco.

La *oftalmoplejía unilateral completa* tiene un número incluso más limitado de causas, relacionadas en gran parte con una afección local en la órbita y el seno cavernoso, en particular infecciosa, neoplásica o trombótica.

**Oftalmoplejía bilateral crónica y progresiva**

Este trastorno suele deberse a una miopatía ocular (el trastorno de las mitocondrias conocido como oftalmoplejía externa progresiva). El defecto mitocondrial puede mostrar un patrón hereditario mendeliano, como ocurre con POLG1 o las mutaciones genéticas de la proteína Twinkle o bien, puede ser consecuencia de una mutación en el DNA mitocondrial que muestran herencia sólo materna (véase [cap. 45](#)). Otras causas incluyen miastenia grave o síndrome de Lambert-Eaton. Los autores han encontrado casos de síndrome miasténico de Lambert-Eaton que causaban una oftalmoplejía casi completa (pero no como un signo inicial, como puede ser en la miastenia) y un paciente con encefalitis paraneoplásica del tronco del encéfalo similar al caso publicado por [Crino et al.](#), aunque por cierto ambos son raros como causas de pérdida completa de los movimientos oculares. Entre el grupo de miopatías congénitas, la mayoría se denomina por una característica morfológica de la musculatura de la extremidad afectada, como los tipos de núcleo central, miotubular y nemalina. Asimismo, el síndrome miasténico congénito de canal lento puede causar una oftalmoparesia generalizada (véase [cap. 46](#)). Entre los trastornos crónicos, al final la parálisis supranuclear progresiva puede producir oftalmoplejía completa después de afectar primero la mirada vertical. A continuación, se revisa la oftalmopatía tiroidea como causa de oftalmoparesia crónica.

El *síndrome de retracción de Duane* toma una de varias formas, dependiendo del patrón de los músculos oculares afectados. En la presentación más común, hay alteración de la abducción con retracción del globo ocular y estrechamiento de la fisura palpebral, que se desencadena al intentar la

aducción. Estas características ocurren porque el músculo recto externo tiene inervación irregular por ramas del III par craneal. La contracción coexistente de los rectos interno y externo retrae el globo ocular.

### Oftalmoparesia restrictiva mecánica incluyente de oftalmopatía tiroidea

Varias causas de pseudoparálisis de los músculos oculares que se deben a la restricción mecánica de los músculos se distinguen de las enfermedades neuromusculares y del tronco encefálico descritas antes. Los procesos que infiltran la órbita, como el linfoma, carcinoma y granulomatosis pueden limitar la amplitud del movimiento de uno o todos los músculos oculares. En la *enfermedad tiroidea*, un músculo recto inferior o superior inflamado y tenso puede limitar la mirada ascendente y descendente; la afectación del músculo recto interno limita la abducción. La frecuencia de ataque de músculos extraoculares señalada por [Wiersinga et al.](#), es la siguiente: recto inferior, 60%; recto interno 50%, y recto superior, 40%. En casi todos los casos de oftalmopatía tiroidea es claro el diagnóstico, ya que hay una proptosis asociada, pero cuando no existe este último signo, y en particular si están afectados los músculos oculares en un lado de manera predominante, es posible que al principio no haya la seguridad de que dependa de una enfermedad de la tiroides. El crecimiento del músculo extraocular puede demostrarse con CT y ecografía. Este trastorno se comenta más ampliamente en el [capítulo 45](#). En un número importante de casos (10%, según [Bahn y Heufelder](#)), no hay signos de hipertiroidismo.

La restricción mecánica del movimiento se confirma con *pruebas de ducción forzada*, en las que el examinador tira o empuja físicamente el ojo. Antes, se anestesiaban las inserciones de los músculos extraoculares y se sujetaban con pinzas dentadas para intentar mover el globo ocular, con lo que se percibía la restricción; lo más frecuente ahora es aplicar un hisopo de algodón en la esclerótica para manipular el globo ocular.

### Mirada conjugada mixta y parálisis de los músculos oculares

Hasta ahora se consideraron dos tipos de parálisis de los músculos extraoculares: parálisis de los movimientos conjugados (mirada) y parálisis nerviosa de músculos oculares individuales. Aquí se estudia un tercer síndrome más complejo, esto es, el de mirada mixta y parálisis de los músculos oculares. El tipo mixto es siempre un signo de lesión intraprotuberancial o mesencefálica a causa de una amplia variedad de alteraciones patológicas.

### Oftalmoplejía internuclear y otras parálisis protuberanciales de la mirada

Con una lesión completa del fascículo longitudinal medial (MLF), no se aduce el ojo ipsolateral izquierdo cuando el paciente mira hacia la derecha; este trastorno se denomina *oftalmoplejía internuclear* (INO, *internuclear ophthalmoplegia*; [fig. 13-1](#)); de manera recíproca, en una lesión del MLF del lado derecho, el ojo derecho no se aduce cuando el paciente mira hacia la izquierda, lo cual se denomina oftalmoplejía internuclear derecha. Con gran frecuencia, en lugar de una parálisis completa de la aducción, se tornan lentas las sacudidas aductorales en el ojo afectado, en tanto que el opuesto llega muy pronto a su posición de abducción completa. Ello puede observarse cuando se le pide al paciente que efectúe grandes movimientos de refijación de un lado a otro entre dos objetivos, o bien al observar las sacudidas correctivas más lentas inducidas por estimulación optocinética. Por lo general, el ojo afectado en reposo no se encuentra en posición de abducción, pero existen excepciones y en la mayoría de los casos la ausencia de exotropía distingue con seguridad la INO de una parálisis parcial del III par craneal con debilidad del músculo recto interno. La excepción es el síndrome WEBINO descrito más adelante.

Un segundo componente de la INO es un nistagmo que se limita al ojo opuesto (en abducción) o es más notable en él. La intensidad del nistagmo varía considerablemente con el caso. Se plantean varias explicaciones para este nistagmo disociado, todas especulativas. La que más se prefiere invoca la ley de Hering, que pares activados de músculos unidos reciben una inervación igual y simultánea; debido a un incremento adaptativo en la inervación del aductor débil, ocurre un aumento proporcionado de la inervación del abductor fuerte. La falta de coordinación entre el pulso generado y las señales escalonadas ocasiona nistagmo de disociación que se manifiesta en dicho ojo. [Zee et al.](#), valoraron este concepto al analizar si la colocación de un parche ocular a corto plazo en un ojo alteraba la respuesta adaptativa central y, por tanto, modulaba la extensión del nistagmo en abducción en pacientes con INO. En varios casos, encontraron que la colocación de parches en el ojo afectado por varios días ocasionaba que se redujera el nistagmo de abducción en el ojo contralateral. Por el contrario, la colocación de parche en el ojo no afectado ocasionó incremento en el nistagmo de abducción en el ojo contralateral.

El fascículo longitudinal medial también contiene axones que nacen en núcleos vestibulares y que controlan la posición vertical del ojo, razón por la cual una oftalmoplejía internuclear también puede causar una desviación (desviación vertical de un ojo). El nistagmo vertical y la alteración de la persecución vertical son otras características comunes, en especial con INO bilateral.

Los dos fascículos longitudinales mediales se encuentran juntos entre sí, situado cada uno adyacente a la línea media, de tal manera que con

frecuencia se afectan ambos y originan una oftalmoplejía internuclear bilateral. Cuando el MLF se afecta por una lesión en la protuberancia, se conserva la convergencia y la alineación de los ojos normales de la mirada primaria. Cuando ambos ojos están en abducción ligera, se produce un “INO con ojos a la pared” o síndrome WEBINO (*wall-eyed INO*). Las lesiones que afectan el MLF en la porción alta del mesencéfalo afectan la convergencia y también causan exotropía por su proximidad con el subnúcleo del músculo recto interno. El nistagmo de abducción tiende a ser ligero en este tipo mesencefálico.

También se han aplicado los términos INO “anterior” y “posterior” a estos síndromes topográficos, pero su significado ha sido interpretado de manera distinta por varios autores, lo que reduce su utilidad. Cogan clasificó INO como anterior con afectación de la convergencia y con conservación de la convergencia posterior, pero con afección parcial de la abducción o de la mirada horizontal. Por el contrario, el término “INO posterior o de Lutz” se refiere a la paresia en abducción que no puede superarse con la estimulación vestibular. Se propone que la lesión causal se ubicaría entre el PPFR y el núcleo del VI par craneal.

#### Causas de INO

La principal causa de *INO unilateral* es un infarto protuberancial paramediano pequeño. Otras lesiones comunes son infarto bulbar lateral (en el que suele añadirse desviación oblicua), una placa desmielinizante de esclerosis múltiple (más común como una causa de INO bilateral, como se comenta más adelante) y tumores infiltrativos del tronco del encéfalo y la región del cuarto ventrículo. En ocasiones, una INO es un signo inexplicable después de una lesión leve de la cabeza o con un hematoma subdural o hidrocefalia. Keane (2005) ha tenido experiencia personal con algunos de los casos más raros. Además, la debilidad del aductor por miastenia grave puede simular una INO, incluso hasta el grado de causar nistagmo en el ojo en abducción.

Con más frecuencia la *INO bilateral* es resultado de una lesión desmielinizante (esclerosis múltiple) en la parte posterior del tegmento protuberancial medio. La mielínolisis protuberancial, el infarto protuberancial por oclusión de la arteria basilar, enfermedad de Wernicke o tumores infiltrantes son otras causas. En ocasiones el síndrome se debe a daño del tronco del encéfalo consecutivo a compresión por una masa cerebral grande.

La alteración oculomotora más simple que resulta de una lesión en el tegmento paramediano es una parálisis ipsolateral de la mirada. El *síndrome de uno y medio* es más complejo, afecta el centro protuberancial de la mirada más la MFL ipsolateral de un lado, lo que combina INO y parálisis de la mirada horizontal del mismo lado. Por lo general, es de origen vascular, con menor frecuencia se debe a desmielinización. Por supuesto, la parálisis de la mirada es del lado de la lesión y los ojos están desviados al lado contrario. Como resultado, un ojo se encuentra fijo en la línea media para todos los movimientos horizontales; el otro sólo realiza movimientos de abducción y puede demostrar en nistagmo horizontal en dirección de la abducción (véase Fisher; también Wall y Wray). A diferencia de la situación en la oftalmoplejía internuclear sola, el ojo móvil conserva la abducción por parálisis de la mirada, signo que ha sido llamado “exotropía protuberancial paralítica”. En algunos casos el individuo puede colocar el ojo en aducción (“exotropía no paralítica, cuadro que también tiene otras causas). Una versión incompleta del síndrome de uno y medio sólo incluye nistagmo bilateral con la mirada en una dirección (por paresia de la mirada) y nistagmo sólo en el ojo abductor con la mirada dirigida al lado contrario (por la lesión en el MLF del mismo lado). Las oclusiones trombóticas de la porción superior de la arteria basilar (síndromes “altos de la basilar”) causan diversas anomalías de los movimientos oculares. Éstos incluyen parálisis de la mirada hacia arriba o completa de la mirada vertical, desviación parcial de la mirada y lo que se conoce comoseudoparálisis del VI par craneal, antes mencionada. Caplan resumió sus características de manera detallada.

#### Desviación oblicua

La desviación oblicua es un trastorno en que existe desviación vertical de un ojo por arriba del otro, causado por desequilibrio de los estímulos de entrada vestibulares al sistema oculomotor. A diferencia de la parálisis del IV par craneal, donde la separación de las imágenes es más pronunciada cuando el ojo afectado se encuentra en aducción y gira hacia abajo, la desviación parcial típicamente es simultánea, lo que significa que la cantidad de alineación ocular incorrecta es relativamente similar en todas las direcciones de la mirada. La desviación oblicua no tiene un valor de localización exacto y acompaña a diversas lesiones del cerebelo y el tronco del encéfalo, en particular las que afectan el fascículo longitudinal medial. En el caso de la desviación oblicua por enfermedad cerebelosa, el ojo en el lado de la lesión suele estar en un nivel más bajo (con una proporción de 2:1 en la serie de Keane), pero a veces está más alto que el otro ojo.

En algunos casos, se ha sabido que el ojo hipertrófico se alterna con la dirección de la mirada (“desviación alternante de la mirada”) con el ojo derecho en posición más elevada con la mirada a la derecha y el ojo izquierdo en posición más elevada con la mirada a la izquierda. Su causa frecuente es una lesión cerebelosa u otra en la fosa posterior. Se ha planteado la posibilidad de que este signo tenga un mecanismo basado en influencias otolíticas en los centros cerebelosos. Ford et al., han descrito una forma rara de desviación oblicua causada por parálisis monocular de la elevación, que nace de

una lesión en plano inmediatamente rostral al núcleo ipsolateral del oculomotor (III par craneal). Se planteó la posibilidad de una lesión de los eferentes de la mirada hacia arriba, desde rMLF ipsolateral, pero otra explicación sería una anomalía del mecanismo de detención de la mirada vertical vinculada con la función del núcleo intersticial de Cajal.

Entre los trastornos más inusuales del complejo ocular está una inclinación subjetiva de todo el campo visual que puede producir cualquier ángulo de divergencia, pero más a menudo crea una ilusión de inclinación ambiental de 45 a 90° (*tortopía*) o una visión de 180° (*visión invertida*). Los objetos que suelen encontrarse en el piso, como sillas o mesas, se perciben en la pared o en el techo. Aunque este síntoma puede originarse como resultado de una lesión del lóbulo parietal o el aparato otolítico (utrículo), con más frecuencia se relaciona con oftalmoplejía internuclear y desviación oblicua leve. Es probable que exista trastorno del núcleo vestibular-otolítico o sus conexiones en el fascículo longitudinal medial que conservan la posición vertical del ojo ipsolateral. Una causa frecuente ha sido el infarto de la mitad externa del bulbo; otras causas pueden ser migrañosas (Ropper, 1983). La lateropulsión ocular, en que los ojos son arrastrados a un lado y la persona se siente empujada o arrastrada en la misma dirección, es otro componente en algunos casos del infarto mencionado como se analizó en el capítulo 33.

## NISTAGMO

El *nistagmo* se refiere a los movimientos rítmicos involuntarios de los ojos y es de dos tipos generales. En el más común, el *nistagmo de sacudidas*, los movimientos alternan entre un componente lento y un corrector rápido, o sacudida, en la dirección opuesta. En el *nistagmo pendular*, las oscilaciones tienen casi igual velocidad en ambas direcciones, aunque en la mirada lateral el tipo pendular puede convertirse en el de sacudidas, con el componente rápido hacia el lado de la mirada. El nistagmo refleja un desequilibrio en uno o más de los sistemas que mantienen la estabilidad de la mirada. En consecuencia, es posible considerar que las causas se originan en: 1) estructuras que conservan la constancia de la mirada en la posición primaria; 2) el sistema que sostiene la mirada excéntrica (el llamado integrador neural); o 3) VOR, que conserva la fijación fovea de las imágenes a medida que se mueve la cabeza. Sin embargo, para los propósitos del trabajo clínico, suele reconocerse que ciertos tipos de nistagmo corresponden a lesiones en estructuras precisas dentro de cada uno de estos sistemas, y ese es el enfoque que priva en las siguientes páginas. Una clasificación considera que el nistagmo resulta de una alteración en el aparato vestibular o sus núcleos en el tronco del encéfalo, el cerebelo o varias regiones específicas del tronco del encéfalo, como el fascículo longitudinal medial (MLF).

En la valoración del nistagmo es necesario examinar los ojos primero en la posición central y a continuación durante los movimientos hacia arriba, abajo y a los lados. El tipo más común es el *nistagmo de sacudida*. Puede ser horizontal o vertical y se despierta en particular con el movimiento ocular en estos planos, o bien ser rotatorio y, rara vez, refractario o vergente. Por costumbre, el sentido del nistagmo se designa según la dirección del componente rápido (referido como “golpe” hacia ese lado). Hay diversas variedades de nistagmo de sacudida. Algunas ocurren de modo espontáneo, otras se inducen con facilidad en personas sanas por medicamentos o estimulación laberíntica o visual.

La causa más frecuente de nistagmo es una intoxicación farmacológica; en este sentido los elementos más comunes son alcohol, barbitúricos y otros fármacos sedantes e hipnóticos, la *fenitoína* y otros fármacos antiepilépticos. Esta forma de nistagmo es más notable en la desviación de los ojos en el plano horizontal, pero en ocasiones también suele presentarse en el vertical. Por alguna razón desconocida, puede ser asimétrico en los dos ojos.

En muchos individuos sanos se observan unas cuantas sacudidas irregulares conforme sus ojos vuelven desde la mirada de lejos hacia un lado (sacudidas “nistagmoides”), pero no se presentan movimientos rítmicos sostenidos una vez que la fijación se logra. Un nistagmo rítmico fino puede ocurrir en la mirada lateral extrema, más allá de los límites de la visión binocular, pero no suele encerrar importancia clínica si es bilateral y desaparece cuando el ojo se mueve unos cuantos grados hacia la línea media. Es probable que estos movimientos sean análogos al temblor de los músculos esqueléticos que se contraen al máximo.

La *oscilopsia* es el movimiento ilusorio del entorno en el que objetos fijos parecen moverse hacia atrás y adelante, arriba y abajo o de un lado a otro. Puede originarse por aleteo ocular (un signo cerebelar que se discute después) o nistagmo burdo de cualquier tipo. En lesiones de los laberintos (como en la toxicidad por aminoglucósidos), el síntoma de la oscilopsia se desencadena de manera característica por el movimiento (p. ej., caminar o viajar en un automóvil) e indica un deterioro de la capacidad del sistema vestibular para estabilizar la fijación ocular durante el movimiento del cuerpo (es decir, deterioro de la función del VOR). En estas circunstancias, el examen rápido de los ojos no suele mostrar anomalías; no obstante, si se gira con lentitud la cabeza del paciente de un lado a otro o se mueve con rapidez en una dirección en tanto se intenta fijar un objetivo, se ocasiona el deterioro de los movimientos suaves del ojo y su sustitución por movimientos sacádicos o nistagmoides (véase cap. 14 para un comentario más amplio de estas pruebas). Si la oscilopsia es episódica y sólo afecta un ojo, puede deberse a mioquimia de un músculo ocular (por lo general el oblicuo superior).

## Nistagmo de origen laberíntico

El cuadro clínico es predominantemente un nistagmo espasmódico unidireccional, horizontal o vertical, a menudo con un componente torsional leve, que se manifiesta cuando los ojos se acercan a la posición central, y no cambia con la dirección de la mirada (véase también [cap. 14](#)). Es más notable cuando la fijación visual es eliminada (en cambio, es suprimido por la fijación). Comprobar la supresión con la fijación visual se facilita mediante las lentes de Frenzel, pero casi todos los casos son obvios sin un aparato complicado. El nistagmo vestibular de origen periférico (laberíntico) late en la mayoría de los casos en el lado contrario a la lesión y aumenta a medida que se voltean los ojos en dirección de la fase rápida (ley de Alexander). En contraste, como se comenta más adelante, el nistagmo que se origina en el tronco del encéfalo y el cerebelo es más aparente cuando el paciente fija y sigue un objetivo en movimiento, la dirección del nistagmo cambia con la de la mirada.

El tinnitus y la hipoacusia a menudo se asocian con enfermedad del mecanismo laberíntico periférico; el vértigo, náusea, vómito y marcha inestable pueden acompañar a la enfermedad de cualquier parte del aparato laberíntico-vestibular o sus conexiones centrales. Como un ejemplo característico, el nistagmo intenso o vértigo posicional (véase [cap. 14](#)) benigno se desencadena por la acción del movimiento de la posición sentada a la supina con la cabeza volteada hacia un lado. En este trastorno, se presentan nistagmo de tipo vertical-torsional y vértigo en unos cuantos segundos y persisten otros 10 a 15 s. Cuando el paciente se sienta con rapidez, el nistagmo cambia y late en la dirección opuesta.

## Nistagmo optocinético

Cuando una persona ve un objeto en movimiento (p. ej., el paso del paisaje desde la ventana de un tren, un tambor rotatorio con franjas verticales o una tira de tela con franjas similares), en condiciones normales aparece un nistagmo de sacudidas rítmicas, el *nistagmo optocinético* (OKN, *optokinetic nystagmus*). Este fenómeno es explicado por un componente lento del nistagmo que representa un movimiento de seguimiento involuntario hasta el límite de la mirada conjugada cómoda, seguido de un movimiento sacádico rápido en dirección contraria, para fijar el siguiente objetivo que se incorpora al campo visual. Con lesiones unilaterales de la región parietal, el OKN puede perderse o disminuir cuando el estímulo se mueve, por ejemplo, cuando el tambor rayado para obtener el OKN se rota hacia el lado de la lesión, mientras que la rotación del tambor al lado opuesto desencadena una respuesta normal. (Un neurólogo eminente que conoció a los autores recientemente estableció el diagnóstico correcto de un absceso en el lóbulo parietal al basarse en la presencia de fiebre y la falta de seguimiento hacia el lado de la lesión.) Al contrario, los pacientes con hemianopsia por una lesión del lóbulo occipital suelen tener una respuesta optocinética bilateral normal. La desaparición de la fase de seguimiento en caso de una lesión parietal se explica tal vez por interrupción de las vías eferentes, de la corteza parietal a los centros del tronco del encéfalo, correspondientes a la mirada conjugada. Por otra parte, los individuos con lesiones del lóbulo frontal seguirán un objetivo en movimiento en cualquier dirección horizontal, pero muestran escasa o nula corrección de fase rápida en la dirección contraria a la lesión.

Un hecho importante acerca del OKN es que su presencia demuestra que el paciente no está ciego. Cada ojo puede examinarse por separado para excluir ceguera monocular. Por lo tanto, tiene particular valor en la exploración de los pacientes histéricos y los simuladores que refieren que no pueden ver, y en los neonatos y los niños pequeños (un OKN naciente se establece en las primeras horas posteriores al nacimiento y se produce con más facilidad en los primeros meses de vida). No obstante, la demostración de un OKN intacto simplemente demuestra que se conserva cierta visión pero no que la función visual sea en realidad normal.

## Nistagmo inducido por calor

La *estimulación laberíntica* (es decir, la irrigación del conducto auditivo externo con agua tibia o fría) produce un nistagmo notable. El agua fría induce una desviación tónica lenta de los ojos en dirección del oído irrigado y un nistagmo compensador en dirección opuesta en el paciente consciente; el agua tibia propicia el fenómeno inverso. De ahí el acrónimo “COWS” que por generaciones se ha enseñado a estudiantes de medicina: del inglés “*cold opposite, warm same*” (opuesta con fría, igual con tibia) para referirse a la dirección del nistagmo inducido. El componente lento refleja el efecto de impulsos que se originan en los canales semicirculares y el componente rápido es un movimiento de corrección. Los pacientes en estado de coma con VOR intacto mostrarán desviación de la mirada de fase lenta sin el nistagmo de fase rápida al cual se refiere la nemotecnia. La producción de nistagmo mediante estimulación laberíntica y otras características del nistagmo vestibular se revisan en el [capítulo 14](#).

## Nistagmo causado por padecimientos del tronco del encéfalo y del cerebelo

Las lesiones del tronco del encéfalo a menudo causan un *nistagmo dependiente de la mirada* burdo y unidireccional, que puede ser horizontal o vertical, lo que significa que el nistagmo se exagera cuando los ojos mantienen una posición de mirada excéntrica. Por lo general, el nistagmo vertical

se manifiesta en la mirada hacia arriba, con menos frecuencia en la mirada hacia abajo. A diferencia del nistagmo vestibular antes comentado, el tipo central suele cambiar de dirección según lo haga la mirada. El vértigo es menos común o menos intenso en comparación con el nistagmo laberíntico, pero son frecuentes los signos de enfermedad de otras estructuras nucleares y haces en el tronco del encéfalo.

El *nistagmo hacia abajo*, que siempre es de origen central, es característico de lesiones en la región cervical-bulbar, como siringobulbia, malformación de Chiari, invaginación basilar y placas desmielinizantes. También se observa con la enfermedad de Wernicke y puede ser un signo inicial de encefalitis paraneoplásica del tronco del encéfalo o degeneración cerebelosa con opsoclono. El nistagmo hacia abajo se observa asimismo en pacientes con intoxicación por litio o en la pérdida grave de magnesio (Saul y Selhorst). Halmagyi *et al.*, que estudiaron 62 pacientes con nistagmo hacia abajo, encontraron que en la mitad de ellos esta anomalía se acompañaba de la malformación de Chiari y varias formas de degeneración cerebelosa; en la mayor parte del resto, no fue posible determinar la causa. Antonini *et al.*, y otros grupos han publicado casos relacionados con anticuerpos contra la ácido glutámico descarboxilasa (GAD, *glutamic acid decarboxylase*), una sustancia con relación documentada con el síndrome del hombre rígido. No se sabe si la presencia de dicho anticuerpo explica los casos idiopáticos.

Con frecuencia se observa *nistagmo hacia arriba* espontáneo en los pacientes con enfermedades desmielinizantes o vasculares, tumores y enfermedad de Wernicke. Se desconocen las bases anatómicas del nistagmo amplio hacia arriba, pero se han asociado con lesiones del mesencéfalo y del cerebelo (en particular de la vermis cerebelosa anterior). Kato *et al.*, citan casos con una lesión en la unión bulboprotuberancial que comprende el núcleo prepuesto del hipogloso que recibe conexiones vestibulares y se proyecta hacia todo el tronco del encéfalo y las regiones cerebelosas relacionadas con las funciones oculomotoras.

Ocurre nistagmo de varios tipos (entre los cuales se cuentan el nistagmo determinado por la mirada, nistagmo hacia abajo y “nistagmo de rebote” [nistagmo determinado por la mirada que cambia de dirección con la refijación a la posición primaria]), con una enfermedad del cerebelo (más específicamente con lesiones del vestibulocerebelo) o con lesiones del tronco del encéfalo que incluyen los núcleos prepuesto del hipogloso y vestibular medial. Una característica de la enfermedad cerebelosa son varios trastornos cercanamente relacionados del movimiento sacádico (opsoclono, aleteo, dismetría) que se describen más adelante. Los tumores ubicados en el ángulo cerebeloprotuberancial pueden causar nistagmo horizontal bilateral amplio con amplitud mayor hacia el lado de la lesión (*nistagmo de Brun*).

El nistagmo que sólo ocurre en el ojo en abducción se denomina *nistagmo disociado* y, como se comentó, es un signo común de oftalmoplejía internuclear.

## Nistagmo infantil (pendular, congénito)

Este nistagmo puede ocurrir en asociación con pérdida visual grave o con una anomalía aislada con conservación relativa de la función visual. Cuando se acompaña de pérdida visual, puede asociarse con albinismo, amaurosis congénita de Leber y diversas enfermedades de la retina y de los medios de refracción. En ocasiones se observa como una anomalía congénita, incluso sin mala visión. Se piensa que el defecto es una inestabilidad de los mecanismos de seguimiento suave o sostenimiento de la mirada. El nistagmo siempre es en un plano, es decir, permanece horizontal incluso durante el movimiento vertical. Es puramente, o de manera principal, pendular (sinusoidal) excepto en los extremos de la mirada, en los que se torna parecido al nistagmo en sacudida. Los registros de los movimientos oculares demuestran una velocidad exponencial de la fase lenta.

Con frecuencia, el nistagmo infantil se suprime durante la convergencia. Muchos individuos tienen una “posición nula”, en la cual el nistagmo se amortigua en una dirección particular de la mirada. Por tanto, estos pacientes adoptan un giro compensador de la cabeza a fin de utilizar la posición nula, donde la imagen en la retina es más estable, con su máximo efecto. También es característica una respuesta paradójica a pruebas optocinéticas (véase más adelante), en donde la fase rápida está en la misma dirección que la rotación del tambor.

El *nistagmo latente* es un trastorno relacionado que hace referencia al nistagmo que ocurre cuando se ocluye un ojo. La fase rápida del nistagmo ocurre en la dirección del ojo ocluido. El signo puede ocurrir cuando aún está ocluido el ojo o bien, puede ser asimétrico y ocurrir sólo cuando se ocluye uno de los ojos, pero no es contralateral. Se considera que el nistagmo latente es consecuencia de alteración del desarrollo de la visión estereoscópica binocular. En algunos individuos con este trastorno que más tarde pierden su visión en un ojo, el nistagmo latente se hace evidente de forma constante y se denomina *nistagmo latente manifiesto*.

Incluso en la edad adulta, la ceguera adquirida grave puede producir nistagmo de las variedades pendular o por sacudidas. Son evidentes tanto el componente horizontal como el vertical y la característica distintiva es una fluctuación durante varios segundos de observación en la dirección dominante de la sacudida. Las oscilaciones de los ojos suelen ser muy rápidas, con incremento de la mirada hacia arriba y puede asociarse con



oscilaciones compensadoras de la cabeza. Un síndrome que era frecuente, el llamado “nistagmo del minero”, surge en individuos que han trabajado muchos años en oscuridad relativa.

El *espasmo con inclinación de cabeza*, un tipo específico de nistagmo pendular de la infancia se acompaña de cabeceo y en ocasiones posiciones torcidas del cuello. Casi todos los casos se inician entre los cuatro y doce meses de vida, nunca después del tercer año. El nistagmo puede ser horizontal, vertical o rotatorio; suele ser más intenso en un ojo (o limitarse a un ojo) e intensificarse cuando se inmoviliza o endereza la cabeza. Muchos lactantes se recuperan en cuestión de meses o años. Casi todos los casos son idiopáticos, pero los síntomas como los del espasmo con inclinación de cabeza denotan la presencia de un tumor periquiasmático o del tercer ventrículo (consúltese también lo referente a nistagmo en sierra en el apartado de “Otros tipos de nistagmo”, más adelante); en ocasiones aisladas tal signo acompaña a retinopatías de la niñez. No guarda relación directa, pero el cuadro raro llamado “síndrome de la cabeza giratoria de muñeca”, que consiste en movimientos rítmicos de la cabeza, también es causado por lesiones en el tercer ventrículo o junto a él, como se describe en el [capítulo 29](#).

Las formas adquiridas del nistagmo pendular pueden ocurrir con leucodistrofias, lo que incluye el síndrome de Pelizaeus-Merzbacher (véase [cap. 36](#)), esclerosis múltiple (véase [cap. 35](#)) e intoxicación por tolueno. En la miorritmia oculomasticatoria de la enfermedad de Whipple, el nistagmo se asocia con movimientos rítmicos de la mandíbula ([cap. 31](#)).

## Otros tipos de nistagmo

En varios contextos se ha mencionado la presencia del *nistagmo de convergencia*, para referirse a la oscilación rítmica en que, después de la abducción lenta de ambos ojos, surge un movimiento rápido de aducción, acompañado por lo común de movimientos de retracción rítmica rápidos de los ojos (*nistagmo de retracción*), o por uno o más componentes del síndrome de la porción dorsal del mesencéfalo de Parinaud, descrito al inicio de este capítulo. También puede haber movimientos rítmicos de los párpados o espasmo sostenido de convergencia, que se induce mejor con el intento de elevación de los ojos o la rotación descendente de un tambor de OKN (véase adelante la discusión del nistagmo optocinético, OKN). Todos estos fenómenos raros apuntan a una lesión del tegmento del mesencéfalo superior y suelen ser manifestaciones de enfermedad vascular, enfermedad traumática o tumor, sobre todo pinealoma, que comprime la región.

El *nistagmo en sierra* es una oscilación torsional-vertical en la que el ojo en rotación interna se mueve hacia arriba y el opuesto (en rotación externa) hacia abajo; luego ambos se mueven en la dirección inversa. En ocasiones se observa junto con hemianopsia bitemporal a causa de masas selares o paraselares y después de la cirugía de la hipófisis.

El *nistagmo alternante periódico* (PAN, *periodic alternating nystagmus*) es una sacudida horizontal notable que cambia de dirección de forma periódica (casi cada 90 s), interpuesta con un periodo neutral breve durante el cual los ojos no muestran nistagmo ni sacudida hacia abajo. El nistagmo alternante se observa en lesiones del tronco del encéfalo inferior, pero también se comprueba en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalopatía hepática, lesiones del núcleo cerebeloso, meningitis carcinomatosa, anticuerpos anti-GAD y muchos otros procesos. Una forma congénita acompaña al albinismo. Difiere de la *mirada de ping pong*, que es una variante sacádica con alternancia más rápida de la mirada de lado a lado, y que suele resultar de enfermedades bilaterales hemisféricas.

El llamado *temblor palatino* se debe a la lesión del fascículo tegmentario central y puede acompañarse de nistagmo de convergencia-retracción que tiene el mismo ritmo que los músculos palatinos y faríngeos, como se revisó en el [capítulo 4](#).

## Otros movimientos oculares espontáneos

Los movimientos errantes conjugados de los ojos son característicos del coma ligero. Las desviaciones oculares horizontales lentas que cambian después de unos segundos de lado a lado (*mirada de ping pong*) son una variante de los movimientos oculares errantes que ocurre con infartos bihemisféricos o a veces con lesiones de la fosa posterior. Fisher notó una oscilación de los ojos similar, lenta, de lado a lado, pendular (“ojos de limpiaparabrisas”). Este fenómeno se relaciona con lesiones hemisféricas bilaterales en las que al parecer se libera un marcapasos del tronco del encéfalo.

La *inmersión o bamboleo ocular* (*ocular bobbing*) es un término acuñado por Fisher para describir una sacudida de los ojos espontánea, rápida y hacia abajo, seguida por rotación lenta hacia arriba, hacia la posición media. Por lo general, se observa en pacientes en estado de coma, en quienes los movimientos oculares horizontales están ausentes por lesiones destructivas grandes de la protuberancia, y con menos frecuencia del cerebelo. Los movimientos oculares pueden ser desconjugados en el plano vertical, en especial si se presenta una parálisis relacionada del III par craneal en un

lado.

Otros movimientos oculares verticales espontáneos reciben una diversidad de nombres confusos: *bamboleo atípico*, *bamboleo inverso*, *bamboleo retrógrado* e *inmersión ocular*. La mayoría se observa en el coma de origen metabólico o anóxico y en el contexto de los movimientos oculares horizontales preservados (en comparación con el bamboleo ocular). La *inmersión ocular* es un término que los autores emplean para describir un movimiento arrítmico lento conjugado hacia abajo seguido en varios segundos por un movimiento hacia arriba más rápido; ocurre de manera espontánea, pero a veces lo propicia el movimiento de las extremidades o el cuello. La causa más común ha sido encefalopatía anóxica, pero unos cuantos casos se atribuyen a sobredosis de medicamentos (Ropper, 1981).

Como se comentó, la *crisis oculógira*, que antes se relacionaba con parkinsonismo posencefálico, en la actualidad suele deberse a fármacos fenotiazínicos.

### Intrusiones sacádicas (opsoclono, aleteo ocular y movimientos sacádicos de onda cuadrada)

Este grupo de movimientos oculares básicos o repetitivos se diferencia del nistagmo en que cada uno está compuesto por movimientos sacádicos anormales sin una fase lenta de movimientos oculares. El *opsoclono* es el término que se aplica a las oscilaciones oculares, conjugadas, rápidas en direcciones horizontal, rotatoria y vertical, que empeoran por el movimiento voluntario o la necesidad de fijar los ojos. Estos movimientos son continuos y caóticos, sin una pausa intersacádica (*sacadomanía*). Pueden observarse incluso cuando los ojos están cerrados y a menudo persisten durante el sueño. Como se indica en el capítulo 4, son parte de un mioclono más amplio relacionado con una enfermedad paraneoplásica o parainfecciosa. En adultos, los cánceres pulmonar, mamario y testicular son consideraciones de importancia, mientras que en niños es esencial la valoración en busca de neuroblastoma (véase la sección “Degeneración cerebelosa paraneoplásica”, que se revisa en el cap. 30). Otras causas menos frecuentes incluyen infección por VIH, infección posestreptocócica, encefalitis por virus del Nilo occidental e infecciones por rickettsias. El opsoclono puede observarse en pacientes intoxicados con antidepresivos, anticonvulsivos, organofosforados, cocaína, litio, talio y haloperidol; en el estado hiperosmolar y en la enfermedad cerebral de Whipple, en la que se acompaña de movimientos rítmicos de la mandíbula (miorritmia oculomasticadora). Una forma infantil benigna que responde a la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) puede persistir por años sin explicación, como en los “ojos danzantes” de los niños (síndrome de Kinsbourne). También se observa una forma benigna que cura sola en los neonatos.

El término *aleteo ocular* se refiere a las descargas ocasionales de oscilaciones horizontales muy rápidas alrededor del punto de fijación; esta anomalía se relaciona también con enfermedad cerebelosa. El aleteo ocular que ocurre al final de una sacudida, que se denomina *dismetría de aleteo* (“nistagmo en cola de pez”), tiene el aspecto de la dismetría, pero el análisis cuidadoso indica que tal vez sea un fenómeno diferente. Mientras que las sacudidas imprecisas de la ataxia están separadas por intervalos normales entre sacudidas (intervalo intersacádico), la dismetría del aleteo ocular consiste en sacudidas consecutivas sin intervalo entre ellas (Zee y Robinson). Sin embargo, todos esos movimientos tienen las mismas consecuencias de la enfermedad corticocerebelosa. Una hipótesis relaciona el opsoclono y el aleteo ocular con un trastorno de las “neuronas de pausas” sacádicas, pero sus bases anatómicas precisas aún no se aclaran. En el mono se producen movimientos similares mediante la producción de lesiones bilaterales en la zona pretectora. Algunos individuos sanos pueden inducir voluntariamente aleteo por periodos breves, pero el movimiento no puede ser sostenido (“nistagmo voluntario”).

Los *movimientos sacádicos de onda cuadrada* se refieren a movimientos involuntarios que alteran la fijación. Los ojos se observan en posición horizontal que se alejan del objetivo, hacen una pausa por aproximadamente 200 ms y después regresan. El término movimientos sacádicos de onda cuadrada provienen de una descripción del registro de estos movimientos oculares. Pueden ser un signo normal en personas de edad avanzada, pero su frecuencia se incrementa en diversas enfermedades, en particular en trastornos neurodegenerativos como parálisis supranuclear progresiva.

Un movimiento ocular difícil de clasificar es la *neuromiotonía ocular*, que aparece después de radiación que incluya el campo de los nervios oculomotores (y de forma menos característica, debida a compresión vascular o tumoral). Existe diplopía intermitente a causa de contracción paroxística de uno o más músculos oculares, por lo general después de su activación. Al igual que la miocimia oblicua superior (revisada antes), la neuromiotonía ocular puede responder a fármacos anticonvulsivos como la carbamazepina.

### Trastornos de los párpados y del parpadeo

La discusión de los trastornos oculomotores estaría incompleta si no se hace alguna referencia a los párpados y al parpadeo. En el individuo sano, los párpados de ambos lados están al mismo nivel con respecto al limbo corneal y se observa una prominencia variable de los ojos que depende de la

amplitud de la fisura palpebral. La función de los párpados consiste en proteger las delicadas superficies corneales contra las lesiones y las retinas contra los resplandores; esto se logra mediante el parpadeo y la secreción lagrimal. Por lo general, el movimiento de los párpados se coordina con los movimientos oculares (los párpados superiores se elevan cuando se mira hacia arriba y descienden cuando se mira hacia abajo). Volver con rapidez los ojos hacia un lado a veces se acompaña de un parpadeo único, que es necesariamente breve para no interferir con la visión. Cuando la duración del parpadeo se prolonga en este contexto indica que se requiere un esfuerzo anormalmente intenso para iniciar la sacudida; suele deberse a daño del lóbulo frontal o de los núcleos basales.

El cierre y la abertura de los párpados se logran mediante la acción recíproca de los músculos elevadores de los párpados y orbiculares de los ojos. La relajación del elevador y la contracción del orbicular producen el cierre; la acción inversa de estos músculos abre los párpados cerrados. La abertura de los párpados se auxilia con la inervación simpática tónica de los músculos de Müller, constituida por fibras simpáticas. El elevador está inervado por el nervio oculomotor y el orbicular por el nervio facial. Los nervios trigéminos brindan la sensibilidad a los párpados y son también las ramas aferentes de los reflejos corneal y palpebral. Los movimientos centrales para el control del parpadeo, además de las conexiones reflejas del tronco del encéfalo entre el III, el V y el VII núcleos de los pares craneales, incluyen los circuitos polisinápticos del cerebro, los núcleos basales y el hipotálamo. El cierre voluntario inicia a través de las conexiones nucleares frontobasales.

Los párpados se mantienen abiertos gracias a la contracción tónica de los músculos elevadores, que supera las propiedades elásticas de los músculos periorbitarios. Los párpados se cierran durante el sueño y en ciertos estados de trastorno del conocimiento a causa de relajación de los músculos elevadores. La parálisis facial origina que un cierre sea incompleto.

El *parpadeo* normal ocurre siempre de forma bilateral e irregular a un ritmo de 12 a 20 veces por minuto; la frecuencia varía con el estado de concentración y las emociones. Los estímulos naturales para el reflejo de parpadeo son contacto corneal, golpecitos sobre las cejas o alrededor de los ojos, amenazas visuales y ruidos intensos inesperados, además de volver los ojos hacia un lado, como se indicó antes. En condiciones normales, el parpadeo se adapta con rapidez a los estímulos visuales y auditivos, pero no a la estimulación corneal.

La electromiografía de los músculos orbiculares de los ojos revela dos componentes de la reacción de parpadeo, uno temprano y otro tardío, características que se corroboran con facilidad mediante la observación clínica. La reacción temprana consiste sólo en un movimiento ligero de los párpados superiores; la reacción tardía es más forzada y aproxima los párpados superiores e inferiores. En tanto que la porción inicial del reflejo de parpadeo está fuera del control voluntario, la segunda puede inhibirse a voluntad.

El *blefaroespasmo*, un cierre forzado y excesivo de los párpados con mayor frecuencia, es un trastorno que ocurre de manera aislada o como parte de diversas discinesias y trastornos del movimiento inducidos por fármacos. Formas extremas de este problema pueden culminar en ceguera funcional. El tratamiento para el síndrome de ojo seco a menudo es ineficaz; las inyecciones periódicas de toxina botulínica pueden aliviar los síntomas. La combinación de blefaroespasmo con movimientos distónicos de gesticulación de la porción inferior de la cara se denomina síndrome de Meige.

El signo opuesto, frecuencia reducida de parpadeo (<10/min), es característico en la parálisis supranuclear progresiva y la enfermedad de Parkinson. En estos trastornos, se altera la adaptación al golpeteo supraorbitario repetido a una velocidad de cerca de 1/s; por tanto, el paciente continúa parpadeando con cada percusión en la frente o la glabella, referido como signo glabellar o *signo de Myerson*.

La lesión del nervio oculomotor, al paralizar el músculo elevador, produce *ptosis*, es decir, caída del párpado superior. La lesión del nervio facial, como en caso de parálisis de Bell, causa incapacidad para cerrar los párpados a causa de debilidad del músculo orbicular del ojo (lagofthalmia). En algunos casos de parálisis de Bell, incluso después de la recuperación casi total de los movimientos faciales, la frecuencia del parpadeo puede reducirse en el lado afectado. La lesión del nervio trigémino de un lado, al disminuir la sensibilidad corneal, interfiere con el reflejo de parpadeo en ambos lados, en tanto que la parálisis de Bell no suprime el parpadeo contralateral. La regeneración aberrante del III par craneal puede resultar en un trastorno en el que el párpado superior se retrae con la mirada lateral o hacia abajo (seudosigno de von Graefe). La regeneración anormal del nervio facial después de la parálisis de Bell tiene un efecto contrario: cierre del párpado con los movimientos de la mandíbula o al hablar (uno de los fenómenos de Marcus Gunn, el otro es un defecto pupilar aferente a la luz). Se ha observado también una anomalía congénita y a veces hereditaria en la cual momentáneamente hay retracción del párpado ptótico cuando el sujeto abre la boca o desplaza el maxilar inferior hacia un lado. En otros casos, hay inhibición del músculo y ptosis cuando se abre la boca ("fenómeno inverso de Marcus Gunn" o síndrome de Marin Amat).

La *ptosis unilateral* es un rasgo notable de lesiones del III par craneal (véase antes) y de parálisis simpática, como en el síndrome de Horner. En el primer caso, la debilidad del músculo elevador del párpado puede producir ptosis pronunciada o incluso completa, mientras que en la última, la debilidad del músculo de Müller produce sólo 1 a 2 mm de ptosis. En algunos casos de síndrome de Horner, ocurre una "ptosis inversa" con ligera

elevación del párpado inferior que contribuye a la ilusión de que el ojo tiene retracción ligera (seudoenftalmos). Una causa común de ptosis unilateral es una dehiscencia de la inserción del músculo del tarso palpebral; suele identificarse por pérdida del pliegue del párpado superior precisamente abajo de la ceja.

Puede acompañarse de una reacción excesiva (compensación) de los músculos frontal y elevador del párpado contralaterales. En los pacientes con miastenia, Cogan describió un fenómeno de “palpitación palpebral”, en el que ocurre una retracción transitoria del párpado superior cuando el paciente mueve la fijación visual de la posición hacia abajo a la de frente. Una breve vibración de los márgenes del párpado también es característica de la miastenia. Una regla clínica útil consiste en que la parálisis combinada de los músculos elevadores de los párpados y orbiculares de los ojos (es decir, los músculos que abren y cierran los párpados) casi siempre indica un trastorno miopático, como miastenia grave o distrofia miotónica. Esto se debe a que el III y el VII pares craneales rara vez se afectan juntos en las enfermedades de nervios periféricos o del tronco del encéfalo.

La *ptosis bilateral* es un rasgo característico de ciertas distrofias musculares y de miastenia grave; la ptosis congénita y el retraso progresivo de los párpados superiores en el anciano son otras formas frecuentes, así como el botulismo, ya sea adquirido de manera normal o después de tratamientos con toxina botulínica. Una manera eficaz de demostrar la bilateralidad de la ptosis leve consiste en levantar un lado y observar que el párpado opuesto cae de inmediato. Ello indica el aumento del esfuerzo necesario para conservar la abertura de los párpados.

Lo opuesto a ptosis, es decir, la *retracción de los párpados superiores*, a menudo con expresión de mirada fija (signo de Collier), ocurre en caso de enfermedad tiroidea, parálisis supranuclear progresiva, hidrocefalia y síndrome mesencefálico dorsal. En la oftalmopatía tiroidea el término “retracción palpebral” se refiere al retraso en la relajación del párpado cuando se intenta la mirada hacia abajo (signo de von Graefe). La proptosis y la restricción de los músculos oculares ocurre en la forma plena de la enfermedad. La PSP tiene anomalías prominentes en la mirada vertical voluntaria. En la hidrocefalia, el giro de los ojos hacia abajo a menudo se conoce como “signo del ocaso”. Este elemento del síndrome mesencefálico dorsal se describió antes en este capítulo. No se acompaña del signo de von Graefe al mirar hacia abajo, en contraste con lo que se observa en caso de oftalmopatía tiroidea. Asimismo, se detecta retracción palpebral ligera en pacientes con cirrosis hepática, enfermedad de Cushing, miopatía crónica por esteroides y parálisis hiperpotasémica periódica. Es posible que la retracción palpebral sea una reacción a la ptosis en el lado opuesto; esto puede esclarecerse al levantar el párpado ptótico con la mano y observar la desaparición de la retracción contralateral como ya se mencionó.

La distrofia miotónica caracteriza a la ptosis como componente de la facies miopática. En la miotonía congénita, el cierre forzado de los párpados induce una contracción tardía fuerte. En ciertas enfermedades extrapiramidales, en particular en la parálisis supranuclear progresiva y enfermedad de Parkinson, incluso el cierre suave de los párpados puede desencadenar blefaroclono y blefaroespasma cuando se intenta abrir los párpados; o bien, puede haber retraso en la abertura de párpados fuertemente cerrados. La lesión aguda parietal derecha o las lesiones bifrontales a menudo producen una peculiar aversión a que los párpados se abran, incluso hasta el punto de ofrecer una resistencia activa a los intentos de abertura forzada. Los párpados cerrados dan la falsa impresión de disminución de la alerta y se le ha llamado de manera incorrecta *apraxia de la abertura palpebral*.

## PUPILAS

Las pruebas del tamaño y la reactividad pupilar, que pueden efectuarse mediante una lamparilla de mano y un pupilómetro simple, aportan información clínica importante y a menudo vital. Desde luego, la interpretación adecuada de las reacciones pupilares resulta esencial y requiere de algunos conocimientos de sus mecanismos nerviosos subyacentes.

El diámetro de la pupila depende del equilibrio de la innervación entre el esfínter innervado de manera vegetativa y los músculos dilatadores del iris de distribución radial. Las *fibras pupiloconstrictoras* (parasimpáticas) se originan en el núcleo de Edinger-Westphal en la parte superior del mesencéfalo, se unen con el oculomotor (III par craneal) y hacen sinapsis en el ganglio ciliar (oftálmico), que se localiza en la parte posterior de la órbita. A continuación, las fibras posganglionares entran en el globo ocular por los nervios ciliares cortos. Sólo 3% de estas fibras median la constricción pupilar a la luz, mientras que el 97% restante ocasionan la constricción que ocurre como parte de la respuesta a la visión cercana durante la acomodación. Según [Corbett y Thompson](#), el esfínter de la pupila está constituido por 50 unidades motoras.

Las fibras *pupilodilatadoras* (simpáticas) se originan en la parte posterolateral del hipotálamo y descienden sin cruzarse por el tegmento lateral del mesencéfalo, la protuberancia, el bulbo raquídeo y la médula espinal cervical hasta el octavo segmento cervical, y el primero y segundo segmentos torácicos, donde hacen sinapsis con las neuronas del asta lateral. Estas últimas células emiten fibras preganglionares, la mayoría de las cuales deja la médula espinal por la segunda raíz torácica ventral y prosigue hasta el ganglio estrellado, para hacer sinapsis en el ganglio cervical superior; las fibras posganglionares discurren a lo largo de la arteria carótida interna y atraviesan el seno cavernoso, donde se unen con la primera división del nervio

trigémino y, por último, llegan al ojo como nervio ciliar largo, que inerva el músculo dilatador del iris. Algunas de las fibras posganglionares inervan también las glándulas sudoríparas y las arteriolas de la cara y el músculo de Müller del párpado.

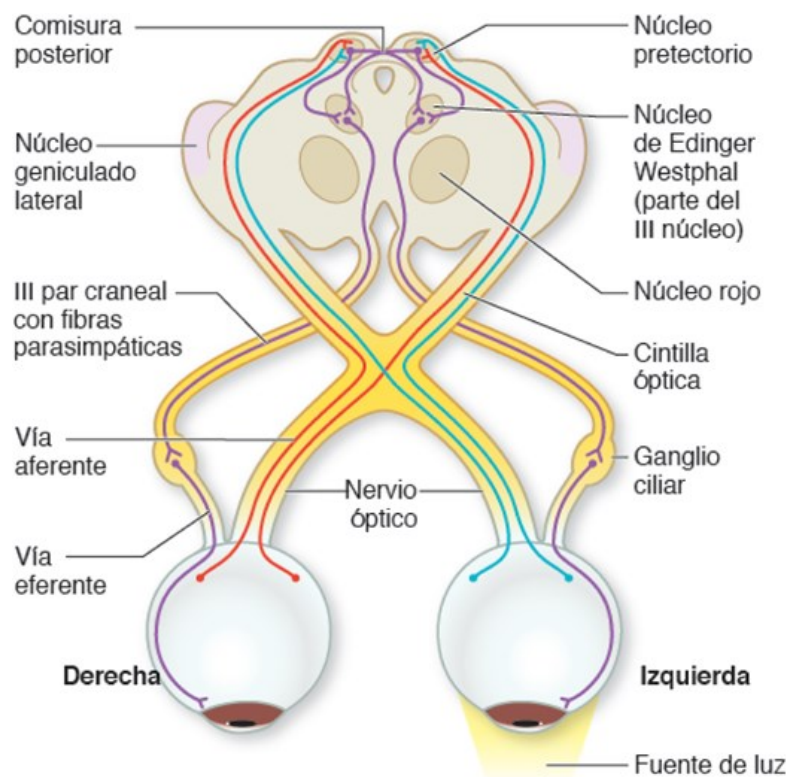
## Reflejo pupilar a la luz

El estímulo más frecuente para la constricción pupilar es la exposición de la retina a la luz. La constricción pupilar refleja también forma parte del acto de la convergencia y la acomodación para los objetos cercanos (sincinesia de cerca).

La vía para el reflejo pupilar a la luz está constituida por tres partes (fig. 13-9). Hay una rama aferente, cuyas fibras tienen su origen en las células receptoras de la retina, pasan por las células bipolares y hacen sinapsis con las células ganglionares retinianas. Además de la estimulación de las células fotorreceptoras como conos y bastones, la luz también estimula la constricción pupilar al estimular las células ganglionares retinianas intrínsecamente fotosensibles (ipRGC, *intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*) que contienen melanopsina y participan en la señalización directa en presencia de la luz (Hattar). Las fibras del reflejo a la luz dejan el tracto óptico en un sitio justo rostral en relación con el cuerpo geniculado externo y entran en la parte superior del mesencéfalo, donde hacen sinapsis en el *núcleo pretectorio*. Las neuronas especiales intercaladas originan las fibras pupilomotoras, que pasan en sentido ventral hacia el *núcleo de Edinger-Westphal* y, a través de fibras que se cruzan en la comisura posterior, hasta el núcleo de Edinger-Westphal contralateral (fig. 13-9). La rama eferente del reflejo consiste en una vía de dos neuronas eferentes desde el núcleo de Edinger-Westphal que establecen sinapsis en el ganglio ciliar, a partir del cual los nervios ciliares cortos inervan el esfínter para producir constricción pupilar. Después de la constricción inicial, la pupila puede dilatarse ligeramente en condiciones normales pese al estímulo luminoso estable en uno o en ambos ojos.

Figura 13-9.

Diagrama de las vías del reflejo pupilar a la luz. (Redibujada con autorización de Bradford CA [ed]: *Basic Ophthalmology*, 7a ed. San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 1975.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Alteraciones de las pupilas



Las pupilas tienden a ser grandes en los niños y pequeñas en los adultos mayores, a veces notablemente mióticas, pero aún reactivas (miosis senil). Se encuentra una asimetría de las pupilas de 0.3 a 0.5 mm en 20% o más de los individuos sanos (Lam). Normalmente la pupila se constriñe bajo una luz intensa (reflejo directo) y la pupila no expuesta también se constriñe (reflejo cruzado). La interrupción completa o casi completa del nervio óptico hace que la pupila no reaccione a la estimulación luminosa directa; sin embargo, la pupila del ojo ciego aún muestra el reflejo cruzado, es decir, se constriñe cuando entra luz en el ojo sano. A la inversa, la ausencia de reflejo directo y cruzado a la luz con retención del cruzado en el ojo opuesto ubica la lesión en la rama eferente del arco reflejo, es decir, en el nervio oculomotor homolateral o en su núcleo. Una lesión de la rama aferente de la vía del reflejo luminoso no afecta las reacciones pupilares a la visión de cerca y las lesiones de la vía visual caudales al punto donde las fibras del reflejo a la luz salen del haz óptico no alterarán el reflejo pupilar a la luz (fig. 13-9).

Este “defecto pupilar aferente relativo” o *pupila de Marcus Gunn* expone una neuropatía óptica retrobulbar. Se identifica mejor mediante la “prueba de luz oscilante”, en el cual cada pupila se expone de forma alterna a la luz a intervalos de 1 s; las pupilas muestran mala constricción o incluso dilatación paradójica cuando la luz se dirige al lado de la neuropatía óptica. Es mejor realizar la prueba en una habitación ligeramente oscura con la mirada del paciente fija en un punto distante.

La *atetosis pupilar*, fluctuación rápida del diámetro pupilar, es frecuente en casos de encefalopatía metabólica, pero en otras situaciones no posee importancia particular y a veces se le detecta en personas sanas. Para distinguir la atetosis pupilar del defecto pupilar aferente de Marcus Gunn, se observa con cuidado el primer movimiento de la pupila mientras la luz se mueve en repetidas ocasiones al ojo afectado; en la atetosis pupilar, la mitad de las respuestas iniciales es dilatadora, la mitad es de constricción, mientras que en la pupila sin aferencia todos los movimientos iniciales son dilatación.

### Síndrome de Horner

La interrupción de las fibras simpáticas resulta en miosis y ptosis (por parálisis del músculo dilatador de la pupila y del músculo de Müller, respectivamente). La lesión puede ser de origen central, entre el hipotálamo y los puntos de salida de las fibras simpáticas, desde la médula espinal (C8 a T3, principalmente T2), o periférica, en la cadena simpática cervical, el ganglio cervical superior o en el curso de la arteria carótida. Regularmente se identifica una forma congénita causada por lesión perinatal, por lo común de la cadena simpática del cuello (fig. 13-10). También se sabe de una forma hereditaria del síndrome de Horner (autosómico dominante), pero no siempre acompaña a la ausencia congénita del pigmento en el iris afectado (heterocromía del iris) (Hageman et al.).

Figura 13-10.

Síndrome de Horner congénito en la mitad izquierda. Además de la miosis y la ptosis, el iris de ese lado tiene color gris y el de la derecha, marrón.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

A los signos oftálmicos mencionados se puede agregar pérdida de sudación en el mismo lado de la cara e hiperemia de la conjuntiva. Se ha llamado al



complejo *síndrome de Horner*, o de *Bernard-Horner* o parálisis oculosimpática. El cambio pupilar puede ser sutil y a veces obliga a cubrir los ojos o disminuir en un lado la luz ambiental para observar la ausencia de la midriasis esperada.

Muchos casos son causados por la interrupción periférica de la cadena simpática, pero el mismo efecto puede ser producido por lesiones ipsolaterales del haz simpático en el bulbo raquídeo o la médula espinal. La distribución de la anhidrosis puede ser útil para localizar la lesión, en la forma siguiente: si la lesión se localiza a nivel de la arteria carótida primitiva, la anhidrosis abarca todo un lado de la cara. Si las lesiones están en un punto distal a la bifurcación carotídea, la pérdida del sudor no se detecta o se circunscribe a la mitad interna de la frente y ese lado de la nariz ([Morris et al.](#)). La retracción del globo ocular (enofthalmía) considerada como componente del síndrome, quizá sea una ilusión creada por el angostamiento de la abertura palpebral.

El *síndrome de Horner bilateral* es un fenómeno raro; suele encontrarse en las neuropatías autónomas y en la transección superior de la médula espinal cervical. Aunque es difícil de apreciar, puede detectarse (mediante pupilometría u observación directa) al notar un retraso en la redilatación de las pupilas pequeñas de inicio cuando la luz se retira ([Smith y Smith](#), 1999).

La estimulación o la irritación de las fibras simpáticas, un fenómeno poco común, tiene el efecto opuesto, es decir, retracción palpebral, dilatación de la pupila y proptosis manifiesta. Este fenómeno es de utilidad al valorar el *reflejo pupilar cilioespinal*, el cual se desencadena al pellizcar el cuello (aferentes, C2, C3) con dilatación pupilar mediante fibras simpáticas eferentes cervicales.

La constricción extrema bilateral (miosis) de las pupilas se observa a menudo en lesiones protuberanciales, tal vez por interrupción de las fibras dilatadoras de la pupila, pero no se ha identificado claramente el mecanismo. La ingestión de narcóticos es la causa más frecuente de miosis bilateral en la práctica clínica, salvo en los adultos mayores, en quienes tal signo suele ser adquirido, particularmente si se utilizan gotas oftálmicas contra el glaucoma.

La interrupción de las fibras parasimpáticas causa dilatación anormal de las pupilas (midriasis), a menudo con pérdida de los reflejos pupilares a la luz; en casos de coma, la pupila “estallada” (pupila de Hutchinson) es el resultado de lesiones mesencefálicas o de compresión directa del nervio oculomotor (véase [cap. 16](#)). Suelen conjuntarse otros signos de parálisis oculomotora.

Como una prueba auxiliar para determinar la causa de cambios en el tamaño de las pupilas, también puede establecerse la integridad funcional de las terminaciones simpáticas y parasimpáticas en el iris utilizando varios fármacos, que se detallan en la siguiente sección. Los atropínicos dilatan las pupilas al paralizar las terminaciones nerviosas parasimpáticas; la *fisostigmina* y la *pilocarpina* producen constricción pupilar, la primera mediante inhibición de la actividad de la colinesterasa en la unión neuromuscular y la última por estimulación directa del músculo esfínter del iris. La adrenalina y la *fenilefrina* dilatan las pupilas por estimulación directa del músculo dilatador. La *morfina* y otros narcóticos actúan de forma central y producen constricción pupilar.

En un ojo con inervación simpática intacta, la cocaína ocasiona dilatación de la pupila al evitar la reabsorción de la noradrenalina en las terminales nerviosas. Con el síndrome de Horner, la pupila sana se dilata, pero la pupila miótica permanece pequeña; una diferencia de tamaño de 0.8 mm o más se considera diagnóstica ([Kardon](#)). Recientemente, se ha observado que la anisocoria del síndrome de Horner puede ser corregida con certeza con la *apraclonidina*, un fármaco débil agonista alfa directo, y ha constituido el agente de elección para la valoración. En condiciones normales, la *apraclonidina* no ejerce efecto dilatador significativo, pero con la hipersensibilidad de deservación que acompaña al síndrome de Horner, la pupila miótica se dilata en respuesta al fármaco. En cada ojo se coloca una gota (solución al 0.5%), se cierran los párpados durante 1 min y se repite la aplicación de la gota 5 min después. La miosis de la pupila afectada, que presenta un diámetro mayor que la no afectada, 30 a 45 min después de la instilación, es un signo que prueba de forma definitiva la existencia del síndrome de Horner. También disminuye la ptosis a veces en grado extraordinario. El fármaco se obtuvo originalmente para tratar el glaucoma ([Koc et al.](#)).

En la *diabetes mellitus*, en la que a menudo se afectan los nervios espinales y craneales, se observan trastornos de las pupilas en la mayoría de los casos. Son más pequeñas de lo que cabría esperar para la edad a causa de afección de las fibras simpáticas pupilodilatadoras y la midriasis es excesiva cuando se instilan fármacos simpaticomiméticos. El reflejo a la luz, mediado por fibras parasimpáticas, se reduce, por lo general, en mayor grado que en la constricción o la acomodación ([Smith y Smith](#), 1987). La demostración de algunas de estas anomalías requiere métodos especiales.

## Pupila de Argyll-Robertson

En casi todas las formas de sífilis tardía, en particular tabes dorsal, ambas pupilas suelen ser pequeñas, irregulares y desiguales; no reaccionan a la

luz, aunque sí se constriñen durante la acomodación (disociación del reflejo a la luz y de la visión cercana) y no se dilatan de manera apropiada en respuesta a fármacos midriáticos (cuadro 13-6). En algunos casos se añade al cuadro clínico atrofia del iris. Se configura así la llamada *pupila de Argyll-Robertson*. La localización precisa de la lesión no está del todo clara; en general se cree que se encuentra en la región tectoria del mesencéfalo proximal en relación con los núcleos oculomotores, donde las fibras pupilodilatadoras descendentes están en proximidad con las fibras del reflejo a la luz (fig. 13-9). Una anomalía pupilar semejante se observa también en la meningoradiculitis de la enfermedad de Lyme y en la diabetes. Una disociación del reflejo a la luz de la reacción de acomodación-convergencia a veces se nota con el síndrome del mesencéfalo dorsal pero no suelen presentarse miosis, irregularidad de las pupilas ni falta de respuesta a los midriáticos.

Cuadro 13-6

**CARACTERÍSTICAS DE LAS PUPILAS DE ARGYLL-ROBERTSON Y DE ADIE**

	DIÁMETRO Y LADO	REACCIÓN A LA LUZ	REACCIÓN A LA ACOMODACIÓN	SIGNOS ESPECIALES
Pupila de Argyll-Robertson	Pequeña, irregular y asimétrica	No	Sí	Sifilítica, pero también diabética
Pupila tónica de Adie	Inicialmente fija y más tarde con un diámetro medio; bilateral	No o mínima; solamente con luz brillante y sostenida	Sí, con reacción tónica	Contracción tónica a la acomodación duradera; acompaña a la arreflexia

### Pupila tónica de Adie (síndrome de Holmes-Adie)

Otra anomalía pupilar interesante es la reacción tónica, conocida también como *pupila de Adie*. Este síndrome se debe a degeneración de los ganglios ciliares de las fibras parasimpáticas posganglionares, que en condiciones normales constriñen la pupila y efectúan la acomodación (cuadro 13-6). El paciente puede quejarse de visión borrosa unilateral o fotofobia, o quizá se percate de que una pupila es de mayor tamaño que la otra. En un inicio, la pupila afectada está un poco dilatada en un ambiente iluminado, y la reacción a la luz está ausente o muy reducida si se somete a prueba de la manera ordinaria, aunque el tamaño de la pupila cambia poco a poco con la estimulación máxima prolongada. De manera característica, hay disociación de la visión de cerca, es decir, la pupila de Adie, como la pupila de Argyll-Robertson, responde mejor al enfoque de cerca (acomodación) que a la luz. El rasgo más característico es que una vez que la pupila se constriñe, tiende a mantener la constricción tónica y se dilata con mucha lentitud (el aspecto “tónico” del síndrome). Una vez dilatada, la pupila se mantiene en ese estado durante muchos segundos, quizá 60 o más. La parálisis a la luz y la acomodación de cerca de uno o varios segmentos del esfínter pupilar es también un fenómeno característico del síndrome; esta irregularidad segmentaria puede observarse con las lentes positivas altas del oftalmoscopio. La pupila afectada se constriñe con prontitud en respuesta a los fármacos mióticos usuales y suele ser en extremo sensible a la solución de *pilocarpina* a 0.1%, una concentración que sólo tiene efecto mínimo sobre la pupila normal (supersensibilidad de desnervación).

La pupila tónica suele manifestarse durante la tercera o cuarta décadas de la vida y es mucho más frecuente en mujeres que en varones; puede relacionarse con ausencia de los reflejos rotuliano y del tobillo (*síndrome de Holmes-Adie*) y, por tanto, confundirse con tabes dorsal. Según todos los datos disponibles, representa una forma especial de polineuropatía hereditaria leve. Hay una propensión familiar al síndrome. Se ha observado como acompañante de la ganglionopatía difusa asociada con el síndrome de Sjögren, otras enfermedades paraneoplásicas o autoinmunitarias y después de la recuperación de síndrome de Guillain-Barré.

### Pupila de resorte (midriasis benigna unilateral)

Debe mencionarse un fenómeno pupilar raro que se caracteriza por crisis pasajeras de midriasis unilateral para las que no puede encontrarse la causa (*pupila de resorte*). Estas crisis de midriasis, que son más frecuentes en mujeres, duran minutos a días y pueden reaparecer a intervalos al azar. Las parálisis oculomotoras y la ptosis están ausentes de manera notable. En ocasiones la pupila se distorsiona en una forma ovoide o de renacuajo durante la crisis. Algunos pacientes se quejan de visión borrosa y dolor de cabeza en el lado de la midriasis, lo que sugiere una forma atípica de

migraña oftalmopléjica. En niños, una pupila puede quedar dilatada durante un periodo prolongado tras una crisis convulsiva menor o mayor. La principal consideración en un paciente consciente es que la córnea se exponga de forma inadvertida (o a propósito) a soluciones mediáticas, entre ellas fármacos broncodilatadores, [escopolamina](#) y pesticidas organofosforados.

## Diagnóstico diferencial de anisocoria

En lo que respecta a los trastornos de la pupila, hay dos problemas principales que tiene que afrontar el neurólogo ([fig. 13-11](#)). Uno es el de pupilas desiguales (anisocoria) y determinar si esta anomalía se debe a deservación simpática o parasimpática. El segundo es el defecto pupilar aferente relativo, y cómo reconocerlo; lo anterior ya fue comentado.

Al estudiar la anisocoria, se observa que 20% de las personas sanas muestran una desigualdad de 0.3 a 0.5 mm o más en el diámetro pupilar. Se trata de una forma “simple” o *fisiológica* aunque puede ser origen de confusión en personas con pequeñez pupilar. Su característica principal es que, en situaciones de poca luz, luz ambiental y luz brillante, persiste el mismo grado de asimetría en el diámetro. También varía con el día e incluso de un momento a otro, y para el momento de la segunda exploración a menudo desapareció ([Loewenfeld; Lam et al.](#)).

La primera fase del análisis de la asimetría pupilar es decidir cuál de las pupilas es anormal. Se puede identificar una pupila midriática anormal por la reacción fotomotora directa y cruzada. Si la pupila de menor tamaño causa la asimetría, no se ensanchará en respuesta al ensombrecimiento de ambos ojos o a la disminución de la luz ambiental. Dicho de forma más simple, la luz exagera la anisocoria debida a una lesión del III par craneal, y la oscuridad acentúa la anisocoria en un síndrome de Horner.

La pupila pequeña persistente plantea siempre la duda de síndrome de Horner, un diagnóstico que puede dificultarse si la ptosis es ligera. En la oscuridad, la pupila de Horner se dilata con mayor lentitud y en menor grado que la normal porque carece de la tracción del músculo dilatador (retraso de dilatación). En el pasado, el diagnóstico se confirmaba al aplicar una o dos gotas de cocaína a 2 a 10% en cada ojo; la pupila afectada por el síndrome de Horner no se dilataba o lo hacía en grado mucho menor que la normal. Una técnica reciente, más fiable y que ahorra la dificultad de obtener cocaína, es aplicar la [apraclonidina](#), agonista alfa, en los dos ojos y observar la *corrección (inversión) de la miosis* en el lado afectado (el efecto contrario al de la cocaína).

Las respuestas a uno y otro fármaco se producirán al haber una lesión en cualquier punto de la vía simpática, porque al final las lesiones de neuronas simpáticas de primer o de segundo orden agotarán sus reservas de noradrenalina en la sinapsis con neuronas de tercer orden. La disminución de dicho neurotransmisor en las terminaciones nerviosas del músculo dilatador ciliar disminuye enormemente los efectos de bloqueo de la recaptación de la cocaína. Si la aplicación posterior (24 h después de usar cocaína) de la hidroxianfetamina, un midriático adrenérgico (1%), no ejerce efecto alguno, la lesión estará localizada en la porción posganglionar de la vía, porque este último fármaco libera la noradrenalina que pudo haber quedado en la neurona de tercer orden. La localización de la lesión en la zona central o preganglionar de la vía simpática depende de los síntomas y signos que se manifiesten (véase [cap. 26](#)).

Lesiones diversas, entre ellas algunas puramente oftálmicas, como la uveítis, también pueden dar surgimiento a *midriasis*.

La iridoplejía farmacoinducida es otra causa de anisocoria. En ocasiones, en particular en enfermeras y farmacéuticos, la midriasis fija es el resultado de aplicación accidental o deliberada de un fármaco atropínico o simpaticomimético. Los autores han observado esto en los médicos de guardia que participan en la reanimación de un paro cardíaco y se les rocía de manera inadvertida con un fármaco simpaticomimético. El hecho de que las gotas de [pilocarpina](#) al 1% no contraigan la pupila es prueba de que el esfínter del iris ha quedado bloqueado por la [atropina](#) u otro anticolinérgico; lo anterior es en particular cierto cuando está afectado un solo ojo.

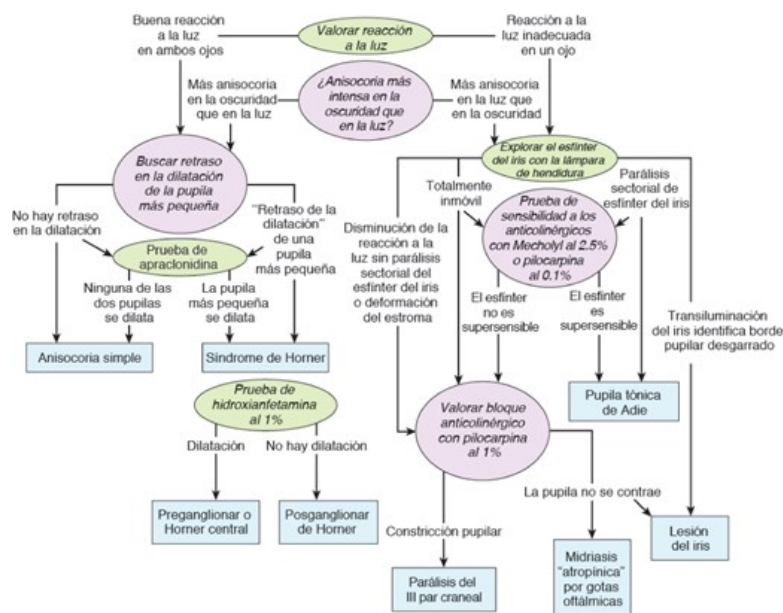
Por norma, la disminución del diámetro de ambas pupilas no constituye un problema diagnóstico difícil. Se han señalado los vínculos clínicos agudos y crónicos. Las pupilas de Adie anteriores tienden a ser pequeñas y mostrar respuestas tónicas a los objetos cercanos; se puede diferenciar fácilmente de las pupilas de Argyll-Robertson, que se aprietan con rapidez a la acomodación cercana y se aprietan de nuevo en muy breve plazo una vez que cesa el estímulo cercano.

La [figura 13-11](#) es un esquema útil creado por [Thompson y Pilley](#) para diferenciar los tipos de anisocoria.

Figura 13-11.

Algoritmo para dilucidar la naturaleza de la anisocoria. (Adaptada, con autorización, de [Thompson y Pilley](#).)

Downloaded 2020-10-12 2:20 P Your IP is 190.106.205.238



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## REFERENCIAS

Antonini G, Nemni R, Giubilei F, et al: Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in downbeat nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:998, 2003. [PubMed: 12810806]

Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, et al: Electromyographic features of levator palpebrae superioris and orbicularis oculi muscles in blepharospasm. *Brain* 117:27, 1994. [PubMed: 8149212]

Bahn RS, Heufelder AE: Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 329:1468, 1993. [PubMed: 8413459]

Baloh RW, Yee RD, Honrubia V: Late cortical cerebellar atrophy: Clinical and oculographic features. *Brain* 109:159, 1986. [PubMed: 3484651]

Bogousslavsky J, Miklossy J, Deruaz JP, et al: Unilateral left paramedian infarction of thalamus and midbrain: A clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:686, 1986. [PubMed: 3734825]

Büttner-Ennever JA, Akert K: Medial rectus subgroups of the oculomotor nucleus and their abducens internuclear input in the monkey. *J Comp Neurol* 197:17, 1981. [PubMed: 6894456]

Caplan LR: "Top of the basilar" syndrome. *Neurology* 30:72, 1980. [PubMed: 7188637]

Cogan DG: A type of congenital ocular motor apraxia presenting jerky head movements. *Am J Ophthalmol* 36:433, 1953. [PubMed: 13030653]

Cogan DG: Internuclear ophthalmoplegia, typical and atypical. *Arch Ophthalmol* 84:583, 1970. [PubMed: 5478883]

Cogan DG: *Neurology of the Ocular Muscles*, 2nd ed. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1956.

Cogan DG: *Neurology of the Visual System*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1966.

Corbett JJ, Thompson HS: Pupillary function and dysfunction. In: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds): *Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992, pp 490-500.

- Crino PR, Galetta SL, Sater RA, et al: Clinicopathologic study of paraneoplastic brainstem encephalitis and ophthalmoparesis. *J Neuroophthalmol* 16:44, 1996. [[PubMed: 8963420](#)]
- Donahue SP: Pediatric strabismus. *N Engl J Med* 356:1040, 2007. [[PubMed: 17347457](#)]
- Fisher CM: Some neuro-ophthalmological observations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 30:383, 1967. [[PubMed: 6062990](#)]
- Ford CS, Schwartz GM, Weaver RG, Troost BT: Monocular elevation paresis caused by an ipsilateral lesion. *Neurology* 34:1264, 1984. [[PubMed: 6540418](#)]
- Glaser JS (ed): *Neuro-Ophthalmology*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- Hageman G, Ippel PF, Nijenhuis F: Autosomal dominant congenital Horner syndrome in a Dutch family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:28, 1992. [[PubMed: 1548493](#)]
- Halmagyi GM, Rudge P, Griesty M, Sanders MD: Downbeating nystagmus. *Arch Neurol* 40:777, 1983. [[PubMed: 6639406](#)]
- Hanson MR, Hamid MA, Tomsak RL, et al: Selective saccadic palsy caused by pontine lesions: Clinical, physiological and pathological correlations. *Ann Neurol* 20:209, 1986. [[PubMed: 3752965](#)]
- Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW: Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science* 295: 1065, 2002. [[PubMed: 11834834](#)]
- Hommel M, Bogousslavsky J: The spectrum of vertical gaze palsy following unilateral brainstem stroke. *Neurology* 41:1229, 1991. [[PubMed: 1866011](#)]
- Kardon RH, Denison CE, Brown CK, Thompson HS: Critical evaluation of the cocaine test in the diagnosis of Horner's syndrome. *Arch Ophthalmol* 108:384, 1990. [[PubMed: 2310339](#)]
- Kato I, Nakamura T, Watanabe J, et al: Primary posterior upbeat nystagmus: Localizing value. *Arch Neurol* 42:819, 1985. [[PubMed: 4026620](#)]
- Keane JR: Acute bilateral ophthalmoplegia: 60 cases. *Neurology* 36:279, 1986. [[PubMed: 3945401](#)]
- Keane JR: Bilateral ocular paralysis. Analysis of 31 inpatients. *Arch Neurol* 64:178, 2007. [[PubMed: 17296832](#)]
- Keane JR: Cavernous sinus syndrome: Analysis of 151 cases. *Arch Neurol* 53:967, 1996. [[PubMed: 8859057](#)]
- Keane JR: Internuclear ophthalmoplegia. Unusual causes in 114 of 410 patients. *Arch Neurol* 62:714, 2005. [[PubMed: 15883257](#)]
- Keane JR: Ocular skew deviation. *Arch Neurol* 32:185, 1975. [[PubMed: 1119961](#)]
- Kline IB, Hoyt WF: The Tolosa-Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:577, 2001. [[PubMed: 11606665](#)]
- Koc F, Kavuncu S, Kansu T, et al: The sensitivity and specificity of 0.5% apraclonidine in the diagnosis of oculosympathetic paralysis. *Br J Ophthalmol* 89:1442, 2005. [[PubMed: 16234449](#)]
- Lam BL, Thompson HS, Corbett JJ: The prevalence of simple anisocoria. *Am J Ophthalmol* 104:69, 1987. [[PubMed: 3605282](#)]
- Leichnetz GR: The prefrontal cortico-oculomotor trajectories in the monkey. *J Neurol Sci* 49:387, 1981. [[PubMed: 7217990](#)]
- Leigh RJ, Zee DS: *The Neurology of Eye Movements*, 2nd ed. Philadelphia, Davis, 1991.

Lewis RF, Zee DS: Ocular motor disorders associated with cerebellar lesions: Pathophysiology and topical localization. *Rev Neurol* 149:665, 1993. [\[PubMed: 8091079\]](#)

Loewenfeld IE: "Simple, central" anisocoria: A common condition seldom recognized. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 83:832, 1977.

Morris JGL, Lee J, Lim CL: Facial sweating in Horner's syndrome. *Brain* 107:751, 1984. [\[PubMed: 6478177\]](#)

Palla A, Straumann D: Neurological evaluation of acute vertical diplopia. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 153:180, 2002.

Ropper AH: Illusion of tilting of the visual environment. *J Clin Neuroophthalmol* 3:147, 1983. [\[PubMed: 6224817\]](#)

Ropper AH: Ocular dipping in anoxic coma. *Arch Neurol* 38:297, 1981. [\[PubMed: 7224916\]](#)

Rucker CW: Paralysis of the third, fourth, and sixth cranial nerves. *Am J Ophthalmol* 46:787, 1958. [\[PubMed: 13606195\]](#)

Rucker CW: The causes of paralysis of the third, fourth and sixth cranial nerves. *Am J Ophthalmol* 61:1293, 1966. [\[PubMed: 5938012\]](#)

Rush JA, Younge BR: Paralysis of cranial nerves III, IV, and VI: Cause and prognosis in 1000 cases. *Arch Ophthalmol* 99:76, 1981. [\[PubMed: 7458744\]](#)

Safran AB, Kline LB, Glaser JS, Daroff RB: Television-induced formed visual hallucinations and cerebral diplopia. *Br J Ophthalmol* 65:707, 1981. [\[PubMed: 7317323\]](#)

Saul RF, Selhorst JB: Downbeat nystagmus with magnesium depletion. *Arch Neurol* 38:650, 1981. [\[PubMed: 7295110\]](#)

Smith AS, Smith SC: Assessment of pupillary function in diabetic neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, et al. (eds): *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia, Saunders, 1987, pp 134–139.

Smith SA, Smith SE: Bilateral Horner's syndrome: Detection and occurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:48, 1999. [\[PubMed: 9886450\]](#)

Thach WT, Montgomery EB: Motor system. In: Pearlman AL, Collins RC (eds): *Neurobiology of Disease*. New York, Oxford University Press, 1990, pp 168–196.

Thompson HS, Pilley SFJ: Unequal pupils: A flow chart for sorting out the anisocorias. *Surv Ophthalmol* 21:45, 1976. [\[PubMed: 959997\]](#)

Tijssen CC: Contralateral conjugate eye deviation in acute supratentorial lesions. *Stroke* 25:215, 1994.

Vidailhet M, Rivaud S, Gouider-Khouja N, et al: Eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann Neurol* 35:420, 1994. [\[PubMed: 8154868\]](#)

Wall M, Wray SH: The one-and-a-half syndrome—a unilateral disorder of the pontine tegmentum: A study of 20 cases and review of the literature. *Neurology* 33:971, 1983. [\[PubMed: 6683820\]](#)

Warwick R: Representation of the extraocular muscles in the oculomotor nuclei of the monkey. *J Comp Neurol* 98:449, 1953. [\[PubMed: 13069631\]](#)

Warwick R: The so-called nucleus of convergence. *Brain* 78:92, 1955. [\[PubMed: 14378452\]](#)

Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, et al: Clinical presentation of Grave's ophthalmopathy. *Ophthalmic Res* 21:73, 1989. [\[PubMed: 2786616\]](#)

Wray SH: Neuro-ophthalmologic diseases. In: Rosenberg RN (ed): *Comprehensive Neurology*. New York, Raven Press, 1991, pp 659–697.

Wray SH, Taylor J: Third nerve palsy: A review of 206 cases. Unpublished data, quoted in Wray SH (above).

Yousry I, Dieterich M, Naidich TP, et al: Superior oblique myokymia: Magnetic resonance imaging support for the neurovascular compression



---

hypothesis. *Ann Neurol* 51:361, 2002. [[PubMed: 11891831](#)]

---

Zee DS: Ophthalmoscopy in examination of patients with vestibular disorders. *Ann Neurol* 3:373, 1978. [[PubMed: 307363](#)]

---

Zee DS, Robinson DA: A hypothetical explanation of saccadic oscillations. *Ann Neurol* 5:405, 1979. [[PubMed: 111605](#)]

---

Zee DS, Yee RD, Cogan DG, et al: Ocular motor abnormalities in hereditary cerebellar ataxia. *Brain* 99:207, 1976. [[PubMed: 990897](#)]

---

Zee DS, Hain TC, Carl JR: Abduction nystagmus in internuclear ophthalmoplegia. *Ann Neurol* 21:383, 1987. [[PubMed: 3579224](#)]

---

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 14: Hipoacusia, mareos y trastornos del equilibrio

### INTRODUCCIÓN

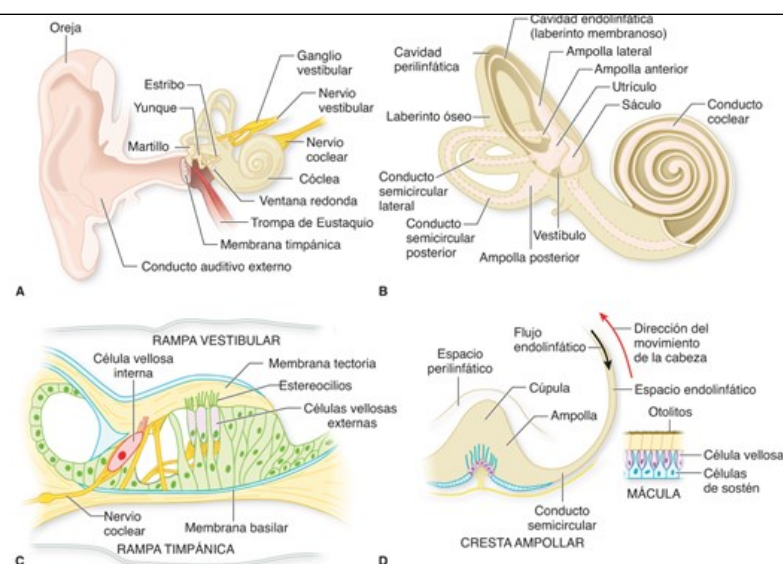
Los sonidos nos alertan del peligro; la palabra hablada es el medio universal de comunicación; la música es uno de nuestros placeres estéticos más exaltativos. La pérdida de este sentido aísla a la persona del acontecer exterior, y las medidas de ajuste y recuperación de tal deficiencia obligan a una reorientación profunda. La función vestibular garantiza al individuo ponerse y mantenerse de pie, estabilizar la posición de los ojos mientras se mueve la cabeza y desplazarse con elegancia. De aquí que la comprensión de las funciones del VIII par craneal y sus trastornos por enfermedad sean una preocupación legítima tanto del neurólogo como del otólogo. Como regla general, la asociación de vértigo e hipoacusia indica un proceso patológico de los órganos finales de la función auditiva y vestibular, o del VIII par craneal. El lugar preciso de la enfermedad se determina mediante pruebas de las funciones laberíntica y auditiva, que se describen más adelante, y por los hallazgos en el examen neurológico y en estudios de imágenes que implican las conexiones primarias y secundarias del referido par craneal.

### GENERALIDADES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS

El VIII par craneal tiene dos componentes independientes: el nervio coclear, cuya función es la audición, y el vestibular, destinado a las funciones de equilibrio y orientación del cuerpo y de los ojos al entorno. La división acústica tiene sus cuerpos celulares en el ganglio espiral de la cóclea, compuesto por células bipolares cuyas proyecciones periféricas transmiten los impulsos auditivos desde el neuroepitelio especializado del oído interno, el órgano espiral de Corti. Éste representa al órgano terminal de la audición, en el que el sonido se convierte en impulsos nerviosos. Consiste en cerca de 15 000 células neuroepiteliales (vellosas), que descansan sobre la membrana basilar, que se extienden a lo largo de las dos y media vueltas de la cóclea (caracol). Desde la superficie interior de cada célula vellosa se proyectan cerca de 60 vellosidades muy finas, o estereocilios, que están embebidos en la membrana tectoria, una estructura gelatinosa que cubre el órgano de Corti (fig. 14-1). El sonido determina que la membrana basilar vibre; el desplazamiento de la membrana basilar hacia arriba dobla los estereocilios hasta cierto punto fijos y produce un estímulo adecuado para activar las células vellosas. En seguida el estímulo se transmite hacia las fibras sensitivas del nervio coclear, que termina por medio de sinapsis en la base de cada célula vellosa.

Figura 14-1.

Sistemas auditivo y vestibular. *A*, Oído derecho, vista desde el frente que muestra el oído externo y el conducto auditivo externo, el oído medio y sus huesecillos, y el oído interno. *B*, Partes principales del oído interno derecho, vistas desde el frente. La *perilinfa* se localiza entre la pared del laberinto óseo y el laberinto membranoso. En el caracol el espacio perilinfático adopta la forma de dos tubos enrollados: la *escala* (o rampa) *vestibular* y la *escala* (o rampa) *timpánica*. La *endolinfa* se localiza dentro del laberinto membranoso, que incluye los tres conductos semicirculares, el utrículo y el sáculo. *C*, *Órgano de Corti*. Es el órgano terminal de la audición; consiste en una sola fila de células vellosas internas y tres filas de células vellosas externas. Los estereocilios de las células vellosas están embebidos en la membrana tectoria. *D*, Esquema de una cresta ampollar, epitelio sensitivo especializado de un conducto semicircular. La cresta percibe el desplazamiento de la endolinfa durante la rotación de la cabeza. La dirección de la rotación de la cabeza está indicada con la *flecha roja* y el flujo de la endolinfa con la *flecha negra*. La *mácula* es el sitio del epitelio sensorial en el utrículo y el sáculo. Nótese que las puntas de las células vellosas están en contacto con los otolitos (material calcáreo), que a su vez se encuentran empotrados en una masa gelatinosa denominada *cúpula*.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Cada fibra auditiva aferente y la propia célula vellosa con la que se conecta tiene un umbral mínimo a una frecuencia (frecuencia “característica” o “mejor”). La membrana basilar vibra a frecuencias diferentes en toda su longitud, según la frecuencia del estímulo sonoro. De esta manera las fibras del nervio coclear reaccionan a todos los límites del sonido audible y pueden distinguir y resolver complejos de sonidos.

Las células ciliadas, que son alrededor de 3 500, asumen importancia particular porque establecen sinapsis con aproximadamente 90% de las 30 000 neuronas cocleares aferentes. Las proyecciones centrales de las neuronas auditivas primarias constituyen la división coclear o auditiva del VIII par craneal. Además, el nervio contiene unas 500 fibras eferentes, que surgen del núcleo olivar superior (80% del núcleo contralateral y 20% del ipsilateral) y hacen sinapsis con las neuronas aferentes que provienen de las células vellosas (Rasmussen). La función de esta vía eferente no está clara. Según los expertos, interviene en forma parcial en las modificaciones o procesamiento auditivo generadas en el propio oído, tal vez para mejorar la finura de la percepción sonora por algún mecanismo de retroalimentación. El VIII par craneal contiene también fibras posganglionares adrenérgicas que se derivan de la cadena vegetativa cervical e inervan la cóclea y el laberinto. Su función ha sido tema de investigación, pero permanece incierta.

En conjunto, los conductos semicirculares, el utrículo y el sáculo constituyen el aparato vestibular, contiene los órganos sensitivos para la detección de la aceleración angular y lineal. Están llenos de un líquido intracelular, que es la endolinfa, y rodeados por el líquido ceforraquídeo (perilinf) dentro de espacios excavados en el hueso temporal, que son los conductos semicirculares; este último término a veces se usa indistintamente con el de canales, para describir el aparato vestibular.

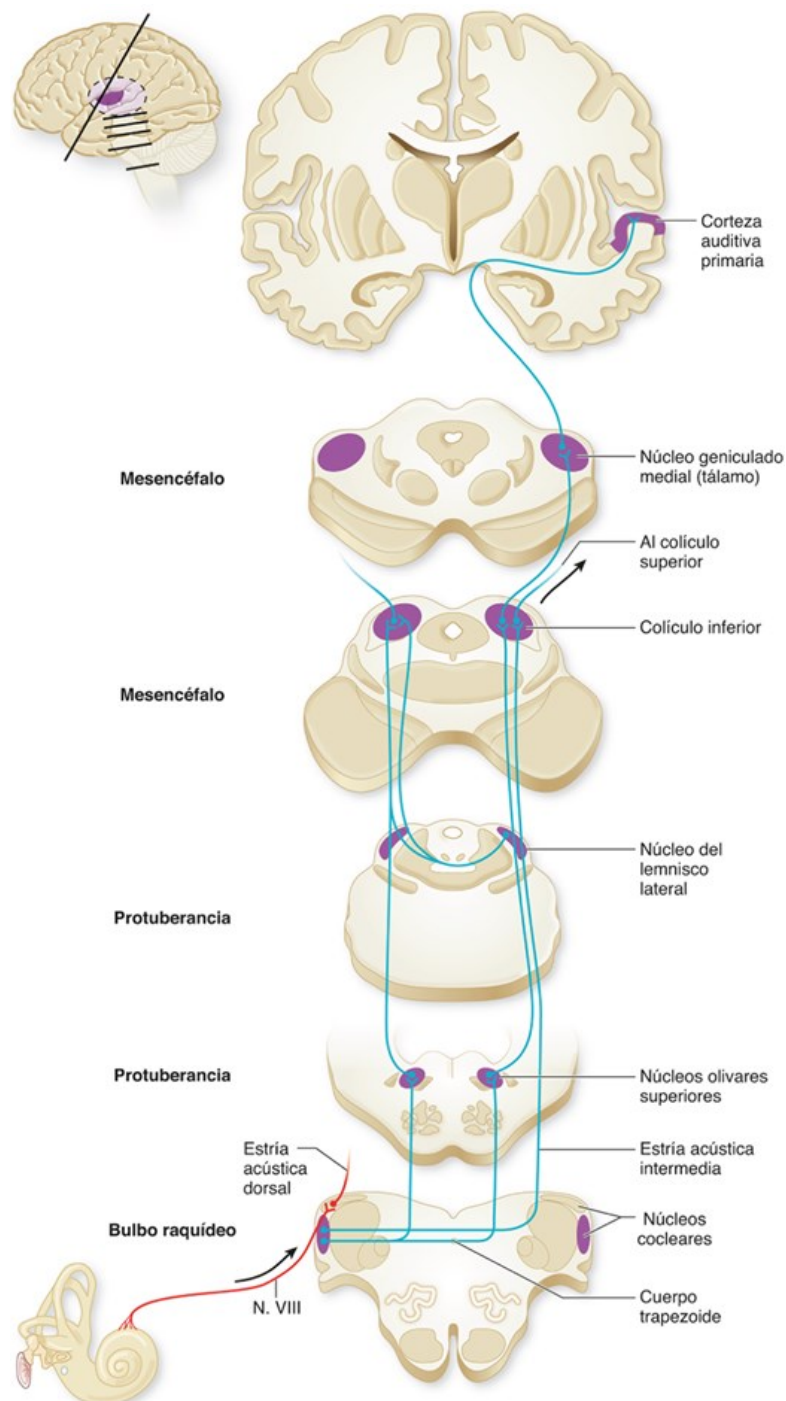
La división vestibular del VIII par se origina en las células del ganglio vestibular, o de Scarpa, que se localiza en el meato auditivo interno; dicho ganglio también está compuesto de neuronas bipolares, cuyas prolongaciones periféricas terminan en las células ciliares del epitelio sensitivo especializado del aparato laberíntico. El epitelio sensitivo está en las crestas en los orificios dilatados o ampollas de los conductos semicirculares, sitio en que han sido llamados *crestas ampollares*, y en el utrículo y el sáculo, en donde han recibido el nombre de *manchas acústicas*. Las células vellosas de las máculas están cubiertas por la *membrana otolítica*, u *otolito*, formada por cristales de carbonato de calcio incrustados en una matriz gelatinosa. Las células sensitivas de las crestas están cubiertas por una sustancia gelatinosa en forma de velo que se denomina *cúpula* (fig. 14-1). Los conductos semicirculares laberínticos transducen la aceleración angular de la cabeza, y los otolitos transducen la aceleración lineal que incluye los efectos de la gravedad.

Las fibras centrales de las células de los ganglios espiral y vestibular viajan en un tronco común, el octavo par craneal, que entra a la cavidad craneal por el meato auditivo interno (acompañado de los nervios facial e intermedio). Atraviesa el ángulo pontocerebeloso e ingresa en el tronco del encéfalo en la unión entre el puente y el bulbo raquídeo. Aquí las fibras cocleares y vestibulares se separan. Las cocleares se bifurcan y terminan casi en su totalidad en los núcleos cocleares dorsal y ventral. Las fibras de cada núcleo coclear siguen por decusaciones y vías ascendentes separadas; se transmiten hacia ambos colículos inferiores (sobre todo del lado opuesto) por los lemniscos laterales. Las fibras acústicas secundarias se proyectan por el cuerpo trapezoide y el lemnisco lateral hacia los cuerpos geniculados mediales o internos, un componente especial del sistema sensorial

talámico (fig. 14-2). Algunas fibras terminan en el cuerpo trapezoide y el complejo olivar superior y se encargan de funciones reflejas como la atención auditiva, la localización de los sonidos, el sobresalto auditivo y la orientación oculopostural del sonido.

Figura 14-2.

Vías auditivas ascendentes. La parte inferior del diagrama es un corte horizontal a través de la parte superior del bulbo raquídeo. (Reproducida con autorización a partir de Noback CR: *The Human Nervous System*, 3a ed. New York, McGraw.Hill, 1981.)



Fuente: A.J.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e.  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En cada nivel de estas vías se localizan neuronas tanto excitadoras como inhibitoras. En todos los niveles hay conexiones comisurales fuertes a través

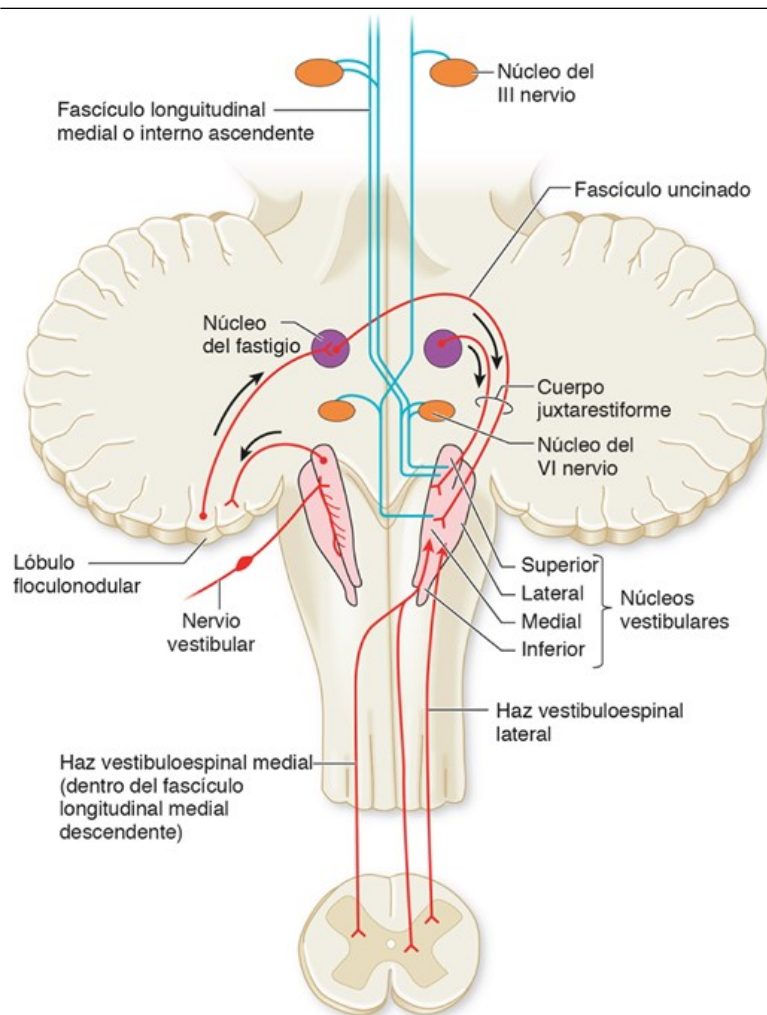
de las cuales llegan a representarse en forma bilateral las señales auditivas en el cerebro. De los cuerpos geniculados mediales o internos las fibras se proyectan hacia la corteza por las radiaciones auditivas, fascículos más o menos compactos que corren en sentido ventrolateral hacia las partes posteriores de ambos putámenes antes de dispersarse y terminar en las *circunvoluciones transversas de Heschl* y otras áreas corticales auditivas (Tanaka et al.).

El campo de la corteza auditiva comprende la circunvolución temporal superior y el suelo de la profunda cisura de Silvio (área 41 de Brodmann; véase fig. 21-1), o *corteza auditiva primaria*, y las cortezas secundaria y terciaria vecinas en el lóbulo temporal adyacente. Estas últimas tienen importancia particular en la interpretación del sonido (Celesia), incluido el lenguaje hablado. Las lesiones bilaterales del lóbulo temporal que afectan los fascículos geniculocorticales dan por resultado hipoacusia cortical, aunque estas lesiones son raras; las lesiones corticales unilaterales no afectan la audición, pero mediante pruebas especializadas es posible descubrir defectos funcionales como escucha dicótica. En varios niveles de estos sistemas de fibras ascendentes hay retroalimentación hacia estructuras inferiores.

Las fibras vestibulares del VIII par craneal terminan en los cuatro núcleos vestibulares: superior (de Bechterew), lateral (de Deiters), medial o interno (triangular o de Schwalbe) e inferior (espinal o descendente). Además, algunas de las fibras que provienen de los conductos semicirculares establecen proyecciones directas con el cerebelo a través del cuerpo yuxtarestiforme y terminan en el lóbulo floculonodular y la corteza vecina del vermis (en consecuencia, se ha dado el nombre de “vestibulocerebelo” a dichas estructuras, como se señala en el cap. 5). Las fibras eferentes de esta porción de la corteza cerebelosa se proyectan en sentido ipsolateral hacia los núcleos vestibulares y el núcleo del fastigio; a su vez, las fibras provenientes de éste se proyectan hacia los núcleos vestibulares contralaterales, de nuevo por la vía del cuerpo yuxtarestiforme. Por tanto, cada lado del cerebelo ejerce una influencia sobre los núcleos vestibulares de ambos lados (fig. 14-3; véase también cap. 4).

Figura 14-3.

Esquema simplificado de las vías vestibulocerebelosa y vestibuloespinal, y las conexiones entre los núcleos vestibulares y motores oculares. Los fascículos longitudinales mediales (*líneas azules*) son las principales vías para los impulsos vestibulares ascendentes. (Véase el texto y también fig. 14-1.)



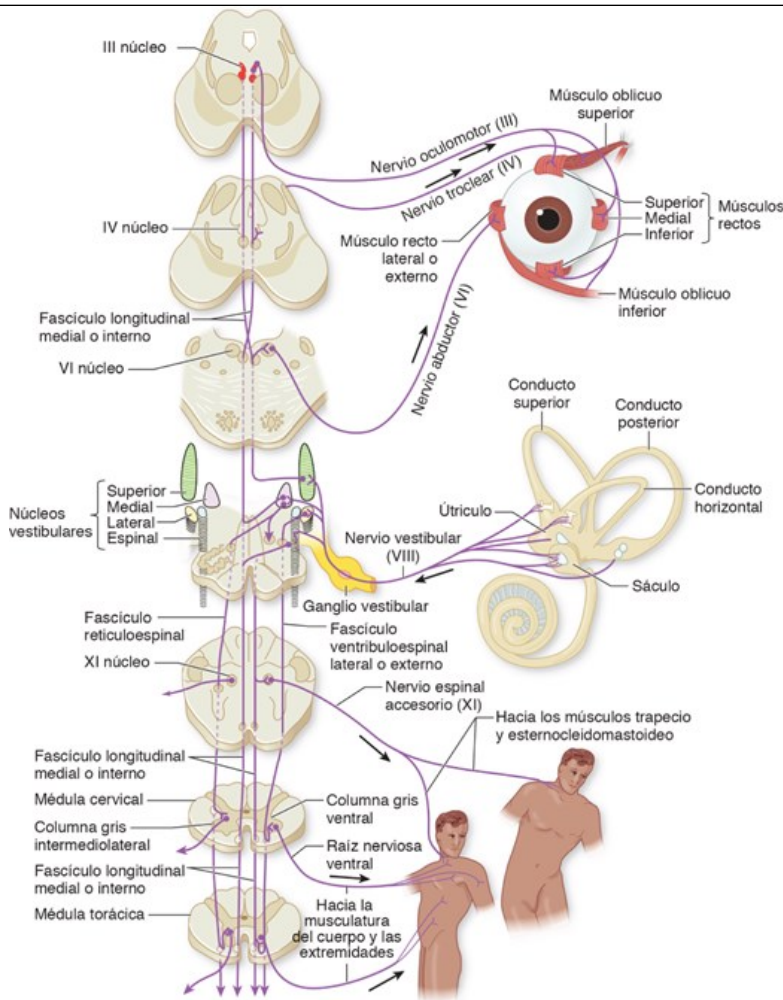
Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los núcleos vestibulares lateral o externo y medial o interno también establecen conexiones importantes con la médula espinal, sobre todo a través del fascículo vestibuloespinal lateral directo y los fascículos vestibuloespinales mediales o internos, cruzados y directos (fig. 14-4). Al parecer, los efectos vestibulares sobre la postura están mediados por estas vías (los músculos axiales reciben su inervación sobre todo del fascículo vestibuloespinal medial o interno, mientras los de las extremidades, la reciben del fascículo lateral o externo). Los núcleos de los pares craneales III, IV y VI quedan bajo la influencia de los núcleos vestibulares, en especial el superior y el medial (o interno), a través de las vías de proyección, en particular el fascículo longitudinal descrito en el capítulo 13. Asimismo, todos los núcleos vestibulares tienen conexiones aferentes y eferentes con la formación reticular protuberancial (fig. 14-4). Estas últimas conexiones se encargan de los reflejos vestibulooculares y vestibuloespinales esenciales para la visión clara y la postura estable.

Figura 14-4.

Vías vestibulares reflejas. (Reproducida con autorización de House EL. *A Systematic Approach to Neuroscience*. New York, McGraw-Hill, 1979.)





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Por último, existen proyecciones desde los núcleos vestibulares hacia la corteza cerebral, de manera específica las regiones del surco intraparietal y la circunvolución de Silvio superior. En el mono estas proyecciones son casi exclusivamente contralaterales y terminan cerca del “área de la cara” de la primera corteza somatosensitiva (área 2 de Brodmann). Las lesiones de la parte posterior de la ínsula trastornan el sentido de la verticalidad, la orientación del cuerpo y los movimientos. Aún no se establece completamente si en el ser humano los núcleos vestibulares se proyectan al tálamo; la mayoría de los anatomistas indica que no existen estas conexiones directas.

Estas breves observaciones ofrecen un panorama de la compleja organización anatómica y funcional del sistema vestibular (véanse las monografías de Brodal y de Baloh y Honrubia para encontrar una descripción completa). Dada la cercanía de los elementos cocleares y vestibulares, puede entenderse que muestren afección simultánea las funciones acústica y vestibular en la evolución de alguna enfermedad, pero ambas partes pueden ser afectadas por separado.

## HIPOACUSIA, ACÚFENOS Y OTROS TRASTORNOS DE LA PERCEPCIÓN AUDITIVA

### Hipoacusia

Las cifras del *National Health Survey* (del [National Institute on Deafness and Other Communication Disorders](#)) indicaron que unos 28 millones de estadounidenses de todas las edades mostraban un grado importante de hipoacusia, y de ellos, dos millones padecían hipoacusia profunda. Más de 33% de sujetos mayores de 75 años han tenido hipoacusia moderada como discapacidad.

La hipoacusia es de tres tipos generales: 1) *hipoacusia de conducción*, causada por un defecto en el mecanismo mediante el cual el sonido se transforma (amplifica) y se conduce hacia cóclea. Son trastornos del oído externo o medio, como obstrucción del conducto auditivo externo por

atresia o cerumen, engrosamiento de la membrana timpánica por infección o traumatismo, otitis media crónica, otoesclerosis (la principal causa de hipoacusia al principio de la vida adulta) y obstrucción de la trompa de Eustaquio. 2) *Hipoacusia neurosensitiva* (llamada también, de forma imprecisa, *sordera nerviosa*), que se debe a enfermedad de la cóclea o de la división coclear del octavo par craneal. A pesar de que se han incluido en una sola categoría (neurosensitiva) las causas coclear y neuroauditiva (del VIII par) de la sordera, por costumbre el neurólogo sabe que los síntomas y las causas de ambas son muy diferentes y que se debe considerar que existe sordera coclear (de órgano terminal) y retrococlear (nerviosa). 3) *Hipoacusia central*, causada por lesiones de los núcleos cocleares y sus conexiones con las áreas receptoras primarias en los lóbulos temporales. Por ejemplo, la sordera completa de tonos, cuyo origen probable es un rasgo autosómico dominante, es otro trastorno central.

Es importante diferenciar entre sí las dos formas periféricas de sordera, de conducción y neurosensitiva, porque se dispone de medidas importantes para corregirlas, en particular la primera. Las pruebas con el diapasón suelen ser de mucha utilidad para distinguir entre una y otra formas. Cuando se sostiene un diapasón vibrando, de preferencia con frecuencia de 512 Hz, a unos 2.5 cm del oído (prueba para la conducción aérea), las ondas sonoras sólo pueden percibirse conforme se transmiten a través del oído medio; su percepción se reduce con la enfermedad en esta localización. Cuando se aplica el diapasón vibrante en el cráneo (prueba para conducción ósea), las ondas sonoras se transmiten de manera directa a la cóclea, sin intervención del aparato de transmisión de sonido del oído medio, por lo que no se reduce ni pierde en las enfermedades del oído externo o del oído medio. En condiciones normales, la conducción aérea es mejor que la ósea, y el sonido transmitido por el aire se percibe por un tiempo casi dos veces mayor que el transmitido por el hueso.

Estos principios forman la base de varias pruebas de la función auditiva simple. En la *prueba de Weber* el diapasón se aplica a la frente en la línea media (o a un incisivo central). La persona normal escucha por igual el sonido conducido por los huesos con ambos oídos. En la sordera nerviosa el sonido se percibe en el oído normal por razones obvias; en la de conducción, el sonido se percibe con más intensidad en el oído afectado debido a que la interferencia de sonidos del ambiente está apagada en ese lado. En la *prueba de Rinne* el diapasón se aplica a la apófisis mastoides. En el momento en que el sonido cesa, el diapasón se sostiene en la proximidad del meato auditivo. En la sordera del oído medio el sonido no puede escucharse mediante conducción aérea tras interrumpirse la conducción ósea (prueba de Rinne anormal o negativa). En la sordera nerviosa, el planteamiento contrario es válido (prueba normal de Rinne), aunque puede haber disminución cuantitativa de las conducciones aérea y ósea. La *prueba de Schwabach* consiste en comparar la conducción ósea del paciente con la de un examinador normal.

En general la sordera neurosensitiva temprana se caracteriza por pérdida parcial de la percepción de los sonidos de tono alto, y la de conducción, por pérdida parcial de los sonidos de tono bajo. Esto puede verificarse con diapasones de frecuencias diferentes, pero con mayor precisión mediante un audiómetro y la elaboración de un audiograma que revela los límites totales de audición de un solo vistazo. El audiograma es la parte esencial de cualquier valoración de la hipoacusia y el punto de partida para la valoración diagnóstica subsecuente. Un reloj de pulsera mecánico (pocas veces encontrado en las muñecas o bolsillos de los médicos en la actualidad) o el frotamiento del pelo del paciente mismo junto al oído pueden usarse como una prueba sustituta muy general de la audición en la clínica, pero estas maniobras emiten sobre todo sonidos de alta frecuencia y no detectan la pérdida conductiva de frecuencias bajas.

Es posible reconocer una pérdida de la audición de tipo coclear por la presencia de los síntomas de reclutamiento y diplacusia. *Reclutamiento* se refiere a una percepción más intensa del ruido una vez que excedió el umbral de audición; de ahí la frase “no tienes que gritar” cuando el examinador aumenta la voz (véase más adelante). *Diplacusia* es un defecto en la discriminación de la frecuencia que se manifiesta por falta de claridad de las sílabas habladas o percepción de que la música está fuera de tono y es desagradable (que los pacientes describen como un “chisporroteo” de sonidos).

Cada núcleo coclear está conectado con la corteza de ambos lóbulos temporales, razón por la cual en lesiones unilaterales del cerebro no se perturba la audición. La sordera causada por lesiones del tronco encefálico es más bien rara, porque se necesitaría una lesión masiva para interrumpir las proyecciones cruzada y no cruzada desde los núcleos cocleares, tan grande por norma, que las demás anomalías neurológicas impedirían en absoluto la evaluación de la audición.

## Procedimientos audiológicos especiales

Diversas pruebas especiales son útiles para distinguir entre las lesiones cocleares y las retrococleares (nerviosas). Aunque no puede establecerse una distinción absoluta con base en cualquier prueba aislada, cuando los resultados de las pruebas se toman en conjunto (en particular el reclutamiento de intensidad y la disminución del tono umbral) es posible predecir el sitio de la lesión con precisión considerable. Estas pruebas, que por lo general efectúa un otólogo o un audiólogo, son las siguientes:

1. **Reclutamiento de intensidad.** Este fenómeno, aludido antes, al parecer depende de la destrucción selectiva de los elementos de baja intensidad que proporcionan las células ciliadas externas del órgano de Corti. Los elementos de alta intensidad se preservan, de modo que la agudeza se aprecia sólo a las intensidades elevadas. Cuando se somete a prueba este aspecto, se estima la diferencia en la audición entre ambos oídos y la intensidad del estímulo de tono puro de una frecuencia determinada que se aplica a cada oído se incrementa de manera regular. En la *sordera sin reclutamiento* (característica de una lesión nerviosa) la diferencia original en la audición persiste en todas las comparaciones de agudeza por arriba del umbral, puesto que tanto las fibras de alta intensidad como las de baja intensidad están afectadas. En la *sordera de reclutamiento* (que ocurre con lesión del órgano de Corti, p. ej., enfermedad de Ménière), la agudeza del oído más afectado es superior y por último puede ser igual que el mejor. En la enfermedad bilateral el reclutamiento se valora con base en la intensidad del estímulo que produce malestar. En la persona normal el umbral del malestar se acerca a 100 dB (decibeles).
2. **Discriminación del lenguaje.** Consiste en presentar al paciente una lista de 50 palabras monosílabas equilibradas desde el punto de vista fonético (p. ej., *bien*, *sien*) a niveles supraumbrales. La puntuación de discriminación del lenguaje es el porcentaje de las 50 palabras que el paciente repite en forma correcta. Una de las características de las lesiones del nervio retrococlear (VIII par) es la disminución extraordinaria (menos de 30%) de las cifras de discriminación del habla.
3. **Audiometría.** Se presentan tonos continuos e interrumpidos a diversas frecuencias. Los trazos se efectúan con base en la medición de los incrementos a los que el paciente debe aumentar el volumen para seguir escuchando los tonos continuos e ininterrumpidos precisamente por arriba del nivel umbral. Clínicamente, el análisis de muchos trazos mostró que hay cuatro configuraciones básicas, que se refieren como los audiogramas de Békésy de los tipos I a IV. Los tipos III y IV suelen indicar presencia de lesión retrococlear, la respuesta del tipo II señala una lesión de la propia cóclea y la del tipo I se considera normal. Antes se utilizaban con mayor frecuencia que en la actualidad pruebas relacionadas como la decadencia del tono umbral y el índice de sensibilidad de incremento corto; por esta razón no se describen aquí.
4. **Potenciales evocados (provocados) auditivos del tronco del encéfalo (BAEP, brainstem auditory evoked potentials) o respuesta auditiva provocada del tronco del encéfalo (BAER, brainstem auditory evoked response) (cap. 2).** Este método proporciona información muy refinada sobre la integridad de las vías auditivas primarias y secundarias de la cóclea al colículo inferior. Tiene la ventaja de ser preciso en pacientes que no cooperan e incluso comatosos y asimismo en lactantes que no pueden cooperar en la audiometría. Es de alguna utilidad para detectar schwannomas acústicos o vestibulares; para localizar lesiones del tronco del encéfalo como las causadas por desmielinización; para corroborar el estado de muerte encefálica en la cual quedan anuladas todas las ondas, excepto respuestas ocasionales del VIII par (onda I), y para evaluar daño neurosensitivo en recién nacidos que han padecido meningitis o han estado expuestos a fármacos ototóxicos.
5. El **reflejo acústico estapedíco** puede emplearse para medir la conducción por el nervio auditivo (y el facial). En condiciones normales este reflejo protege las cócleas contra los sonidos muy intensos. Cuando un sonido de una intensidad mayor de 70 a 90 dB por arriba del umbral llega al oído interno, los músculos estapedios de ambos lados se contraen de manera refleja, con lo que relajan el tímpano y establecen impedimento a los sonidos ulteriores. Este reflejo puede someterse a prueba mediante insuflación del conducto auditivo externo con aire a presión, tras lo cual se miden los cambios de la presión que ocurren precisamente después de introducir un ruido intenso. La reacción es nula en los pacientes con sordera de conducción a causa de la restricción mecánica del movimiento de los huesecillos, pero por lo demás la prueba es sensible en las lesiones cocleares y del nervio acústico.

## Acúfenos

Ésta es la otra manifestación principal de las enfermedades cocleares y auditivas. El término latino *tinnitus aurium* significa literalmente “oídos cascabeleantes” o “zumbido de oídos” (del lat. *tinnire*, tañer o tintinear) y se refiere a los sonidos que se originan en el oído, aunque no por fuerza deben tener el carácter de tañido de campanas o cascabeleo. Se informan también sonidos muy variables como zumbidos, retumbos, silbidos, rugidos, soplidos, chasquidos, chirridos o sonidos pulsátiles. Algunos otólogos emplean el término acúfenos o tinnitus cerebral para distinguir otros sonidos de la cabeza de los que se originan en el oído, pero el término acúfenos suele emplearse sin calificación y se refiere al *tinnitus aurium*.

El acúfeno es un síntoma muy frecuente que afecta a más de 37 millones de estadounidenses según [Marion y Cevette](#). Puede definirse como cualquier sensación de sonido que no se origina fuera del individuo. Se reconocen dos tipos básicos, *tónico* y *no tónico* (no vibratorio y vibratorio, en la terminología de [Fowler](#)). El tipo tónico es con mucho el más común y es lo que significa cuando se utiliza el término no calificado *acúfenos*. También se llama *acúfeno subjetivo*, porque sólo puede escucharlo el paciente. En ocasiones la forma no tónica es *objetiva*, en el sentido de que bajo ciertas circunstancias al acúfeno pueden escucharlo tanto el examinador como el paciente. En cualquier caso, ya sea que el acúfeno se produzca en el oído

interno o en alguna otra parte de la cabeza o el cuello, las neuronas auditivas sensitivas deben estimularse, puesto que sólo las vías nerviosas auditivas transmiten los impulsos que se percibirán como sonido.

Según una encuesta grande que llevaron a cabo [Stouffer y Tyler](#), alrededor de un tercio de los pacientes comenta que el zumbido de oídos persistente es unilateral; los otros lo experimentan en ambos lados o con una predominancia lateralizada. Muchos más pacientes tienen episodios breves de acúfenos y les preocupa lo suficiente para referirlo al médico; algunos se producen por ruidos intensos o por la ingestión de fármacos frecuentes, como ácido acetilsalicílico, pero la mayor parte de esos casos es transitoria e inocua.

### Acúfenos no tónicos y pulsátiles

Estos ruidos de la cabeza son de origen mecánico y se conducen hacia el oído interno a través de diversas estructuras duras o blandas, o por los medios líquidos o gaseosos del cuerpo. No se deben a una disfunción primaria del mecanismo nervioso auditivo, sino que se originan en la contracción de los músculos de la trompa de Eustaquio, el oído medio (estapedio, tensor del tímpano), los palatinos (mioclono palatino) o la faringe (músculos de la deglución), o en estructuras vasculares próximas al oído. Una de las formas más frecuentes de acúfenos subjetivos es el soplo que el propio paciente escucha, cuyo origen es el flujo turbulento de la sangre en los grandes vasos del cuello o en una malformación arteriovenosa o un tumor del glomo yugular. El paciente percibe el sonido de manera pulsátil y asimétrica, pero rara vez es detectable para el explorador.

Otras causas notables de acúfenos pulsátiles son pseudotumor cerebral e incremento de la presión intracraneal de cualquier tipo, casos en los que la cualidad pulsátil se atribuye a un gradiente de presión entre los elementos venosos craneales y cervicales y la turbulencia venosa resultante; aumento de tamaño de la glándula tiroides con incremento de su flujo sanguíneo venoso. Causas alternas incluyen un aneurisma intracraneal, estenosis aórtica y tumores vasculares del cráneo, como en la histiocitosis X. En caso de un tumor vascular o una malformación arteriovenosa grande, el examinador puede escuchar el soplo sobre la apófisis mastoides. La anulación del sonido mediante la compresión suave de la vena yugular en el lado sintomático es un indicador útil de un origen venoso. Se ha sugerido que las enfermedades que aumentan de forma notable el gasto cardíaco (como la anemia grave) pueden causar zumbido de oídos pulsátil. También se incrimina a un soplo relacionado con el flujo, originado por displasia fibromuscular, estenosis aterosclerótica, disección carotídea y aumento del flujo sanguíneo en un vaso contralateral a una oclusión de la carótida. Sin embargo, la estenosis carotídea pocas veces es causa de un soplo escuchado por el paciente. Lo mismo se aplica a las enfermedades de la arteria vertebral. En 100 casos consecutivos de acúfenos pulsátiles reunidos por [Sismanis y Smoker](#), las causas más frecuentes fueron hipertensión intracraneal, tumores glómicos y enfermedad de carótidas. El médico debe ser muy cauto para no dar una interpretación exagerada del síntoma, porque algunas personas normales pueden captar su pulso cuando están acostadas sobre un oído en una almohada, y los sujetos introspectivos pueden sentir enorme preocupación por tal hecho. Los autores han sugerido que algunos casos benignos podrían ser explicados por variaciones normales en el tamaño y el sitio del golfo de la yugular ([Adler y Ropper](#)).

Otro tipo de chasquido es el rítmico del mioclono palatino causado por contracción intermitente del músculo tensor del tímpano o estapedio, llamado *mioclono del oído medio*, como se analiza en el [capítulo 4](#) con otras formas de temblor. Se ha tratado con diversos medicamentos, entre otros [diazepam](#) o, en casos extremadamente molestos, mediante sección de los músculos causales ([Badia et al.](#)). Los chasquidos causados por el mioclono del paladar han sido tratados con buenos resultados con la inyección de toxina botulínica en los tejidos blandos de esa zona ([Jamieson et al.](#)).

En el inusual proceso de dehiscencia del canal superior (síndrome de Lloyd Minor) existen experiencias auditivas, incluida una sensibilidad intensificada a la propia voz (autofonía) y los ruidos cardíacos, y el sonido causa vértigo (fenómeno de Tullio). Este trastorno se describe más adelante.

### Acúfenos tónicos

Esta forma de acúfenos se origina en el oído medio o interno y en una proporción de los pacientes se vincula con daño coclear. Por esta razón, el primer paso en el análisis después del examen clínico es un audiograma. Bajo circunstancias acústicas ideales (en una habitación a prueba de ruido con un nivel de ruido ambiental de 18 dB o menos), hay acúfenos ligeros en 80 a 90% de los adultos (“acúfenos fisiológicos”). El grado del ruido ambiental en las condiciones de vida usuales suele ser mayor de 35 dB y es de suficiente intensidad para ocultar el acúfeno fisiológico. El zumbido auricular proveniente de enfermedad del oído medio y de los mecanismos nerviosos auditivos también puede ser disimulado por ruido ambiental y por ello adquiere características molestas sólo en un entorno tranquilo; por ejemplo, por la noche o en el campo y otros sitios.

El zumbido de oídos subjetivo significa más a menudo un trastorno de la membrana timpánica, los huesecillos del oído medio, el oído interno o el VIII par craneal. Como se mencionó, la mayoría de los pacientes que se quejan de acúfenos persistentes tiene también cierto grado de sordera. La variante localizada en un oído que se describe con un carácter tónico (como sonido de timbre, sonido de campana o tono musical alto sostenido) suele

acompañarse de un trastorno de la función coclear o nerviosa. Con frecuencia el acúfeno que se relaciona con pérdida neurosensitiva de la audición de alta frecuencia se describe como “chirridos” y el de frecuencia baja como “silbidos” o soplos ([Marion y Cevette](#)). El acúfeno como consecuencia de enfermedad del oído medio (caso de la otosclerosis) tiende a ser más constante que el que aparece en trastornos neurosensitivos; tiene intensidad variable, tono bajo y se caracteriza por chasquidos de diverso tipo y ruidos a manera de silbatos.

Como ya se remarcó, el tono del acúfeno que se relaciona con hipoacusia conductiva es de baja frecuencia (frecuencia media de 490 Hz, con límites de 90 a 1 450 Hz). El que acompaña a la pérdida neurosensitiva es más alto (frecuencia mediana de 3 900 Hz, con límites de 545 a 7 500 Hz). Esta regla no se aplica a la enfermedad de Ménière, en la que los acúfenos tienden a describirse como silbidos, rezumbidos o rugidos de tono bajo (frecuencia mediana de 320 Hz, con límites de 90 a 900 Hz), por lo que se parece al zumbido de oídos que acompaña a la sordera conductiva más que a la neurosensitiva ([Nodar y Graham](#)). El acúfeno de la enfermedad de Ménière suele tener intensidad fluctuante, igual que la pérdida de la audición.

El mecanismo del zumbido auricular tónico aún no se establece, aunque se proponen numerosas teorías. Una de ellas postula sobreactividad o desinhibición de las células vellosas adyacentes a una parte lesionada de la cóclea. Otra sugiere un desacoplamiento de las células vellosas y la membrana tectoria. Otra más se basa en la identificación de una pauta de descarga anormal de las neuronas aferentes que se atribuye a la transmisión efáptica entre las fibras nerviosas lesionadas por compresión vascular ([Møller](#)).

## Tratamiento

En algunos casos se ha logrado aliviar el acúfeno unilateral mediante descompresión vascular del octavo par craneal en una forma comparable al espasmo hemifacial, la mioquimia del oblicuo superior y algunos casos de neuralgia del trigémino ([Jannetta](#)). Sin embargo, para casi todas las formas de acúfenos, es muy poco eficaz el tratamiento (véase la revisión de [Lockwood et al.](#)). Muchos pacientes terminan por aceptar su presencia una vez que se le explica la naturaleza del trastorno. Es posible dotar a algunos pacientes de un instrumento audiológico especial, a manera de auxiliar de la audición, que enmascara el zumbido de oídos al producir un sonido de tono e intensidad similares. Los pacientes con probabilidad de beneficiarse pueden identificarse en el audiograma porque notan mejoría del acúfeno con la aplicación de tonos superpuestos. También un dispositivo para mejorar la audición puede suprimir o disminuir el acúfeno. Se ha sugerido usar los antiepilépticos y el clorhidrato de tocinida como farmacoterapia, aunque en la experiencia de los autores no han sido útiles. Se han logrado resultados moderados con dosis pequeñas de [amitriptilina](#) por la noche. En circunstancias extremas, algunos grupos han experimentado con estimulación implantada en la corteza temporal.

Si el acúfeno bilateral es la causa de molestia persistente, a menudo se descubre que el paciente está ansioso o deprimido, en cuyo caso la anamnesis cuidadosa revelará las otras manifestaciones de estos trastornos. El tratamiento debe dirigirse entonces a los síntomas psiquiátricos. En su revisión, [Lockwood et al.](#) sugieren proteger a todos los pacientes con acúfenos indiferenciados de ruidos intensos o de fármacos ototóxicos (de los cuales los principales son antibióticos aminoglucósidos, ciertos diuréticos de asa, quimioterapias neurotóxicas como la del [cisplatino](#) y tal vez dosis altas de ácido acetilsalicílico). La página de internet de *The American Tinnitus Association* es útil en algunos casos como fuente de tranquilización (<http://www.ata.org>).

Los acúfenos unilaterales, pulsátiles o fluctuantes y acompañados de vértigo deben investigarse con estudios neurológicos y audiológicos apropiados.

## Otros trastornos de la percepción auditiva

En ocasiones las lesiones protuberanciales pueden acompañarse de ilusiones auditivas complejas, a veces con las cualidades de alucinaciones verdaderas (alucinosis auditiva protuberancial), como en los tres pacientes descritos por [Cascino y Adams](#). Consisten en tonos musicales alternantes, como los de un órgano; una caótica mezcla de sonidos, como una orquesta sinfónica afinando los instrumentos, o sonidos del tipo de una sirena o del zumbido de un enjambre de abejas. Estos trastornos del sentido de la audición son más complejos que el zumbido de oídos neurosensitivo, pero menos bien formados que las alucinaciones del lóbulo temporal. Suelen relacionarse con trastorno de la audición en uno o ambos oídos, y con otros signos neurológicos vinculados con lesión protuberancial. Se informa también un grado desagradable de hiperacusia en el oído contralateral en casos de lesiones tegmentarias de la parte alta del puente. Los potenciales provocados del tronco del encéfalo indican respuestas coclear, del nervio auditivo y nuclear coclear intactas. Como en el caso de la alucinosis visual peduncular, los pacientes creen que los sonidos son irreales, es decir, están convencidos de su naturaleza ilusoria.

En ancianos con sordera neurosensitiva añeja se observa otro tipo de alucinosis auditiva identificada, pero inexplicable. La persona durante todo el



día o durante algunas horas cada vez percibe canciones, sinfonías, música coral o melodías conocidas o no conocidas interrumpidas sólo por el ruido ambiental, el sueño o conversaciones que captan su atención. No resulta sorprendente que la “elección” de la música se refiera a una etapa más temprana de la vida del paciente. Los casos de los autores, a semejanza de los publicados por [Hammeke et al.](#), no han tenido como origen la demencia senil ni la depresión, y no fueron útiles los antiepilépticos ni los neurolépticos. [Kasai et al.](#), en un paciente con tales características, activaron la corteza auditiva derecha con la tomografía de emisión monofotónica (SPECT, *single-photon emission tomography*) y la magnetoencefalografía. El problema puede ser análogo al de síndrome de Charles Bonnet, en que los ancianos con visión deficiente presentan alucinaciones visuales vívidas. Los autores han observado que en algunos casos quizá dependieron de lesiones protuberanciales, como ya fue mencionado.

Las alucinaciones auditivas complejas pueden ocurrir como parte de convulsiones del lóbulo temporal que se originan en diversas lesiones de éste. En cambio, las convulsiones pueden inducirse tanto por sonidos musicales como por otros estímulos auditivos. Estos tópicos se estudian en los [capítulos 15 y 21](#). La paracusia, trastorno en el que un sonido, un tono o una voz se repiten durante varios segundos, es también un fenómeno auditivo cerebral similar en cierto sentido al fenómeno visual de palinopsia. La anatomía precisa se desconoce. Como se comenta en el [capítulo 49](#), se estudiaron en forma extensa las alucinaciones auditivas de la esquizofrenia en relación con la actividad de los lóbulos temporales.

Otro fenómeno comentado aquí de manera casual es la experimentación repetida de partes de una canción o melodía escuchada poco antes, una “canción pegada”. El problema se resuelve en forma espontánea, aunque en ocasiones se vuelve una molestia médica crónica similar a la alucinosis auditiva, quizá una molestia obsesiva, aunque raras veces atribuida a convulsiones del lóbulo temporal, aunque con bases inciertas.

## Hipoacusia del oído medio

Las causas frecuentes son otosclerosis, otitis media y traumatismo. La otosclerosis es el más frecuente de los diversos tipos de sordera conductiva progresiva y causa sordera bilateral (pero no necesariamente simétrica) en cerca de la mitad de los casos que inician al principio de la edad adulta (por lo general, durante el segundo o el tercer decenio de la vida). Una predisposición a otosclerosis se transmite como un carácter autosómico dominante de penetración variable. Desde el punto de vista anatomopatológico, se caracteriza por un crecimiento excesivo del hueso capsular del laberinto alrededor de la ventana oval que conduce a fijación progresiva del estribo. Los progresos notables en la microcirugía otológica, cuya finalidad es movilizar o sustituir el estribo y reconstruir los huesecillos, cambiaron de manera importante el pronóstico de esta enfermedad; en la actualidad puede lograrse mejoría considerable de la audición en la mayoría de estos pacientes.

El empleo de antibióticos ha disminuido notablemente la incidencia de otitis media purulenta en sus formas aguda y crónica, que hace algunos años constituían causas frecuentes de hipoacusia por conducción en niños. Los ataques repetidos de otitis media serosa aún son una causa importante de pérdida de la audición de este tipo.

Las fracturas del hueso temporal, en particular las del eje largo del peñasco, pueden lesionar los elementos del oído medio; a menudo hay también hemorragia hacia el interior del oído medio y rotura de la membrana timpánica. Las roturas transversales a través del peñasco del temporal tienden más a lesionar tanto los elementos cocleares y laberínticos como el nervio facial. Otras enfermedades del peñasco del temporal como enfermedad de Paget, displasia fibrosa y osteopetrosis pueden alterar la audición por compresión del nervio coclear. Hay que señalar que la rotura de la membrana timpánica, como en el caso de una lesión por estallido, no causa una gran pérdida auditiva; en el caso del estallido, la causa del deterioro es el daño coclear.

## Hipoacusia neurosensorial

Este trastorno tiene muchas causas. Es probable que la hipoacusia neurosensorial común de alta frecuencia en el anciano (presbiacusia) sea resultado de la degeneración neuronal; es decir, pérdida progresiva de las neuronas del ganglio espiral ([Suga y Lindsay](#)). Las explosiones o el ruido intenso y sostenido en ciertos ambientes industriales o por disparos de armas de fuego o incluso música de rock pueden resultar en pérdida de la audición neurosensorial de los tonos elevados por daño coclear. Ciertos antimicrobianos (p. ej., los del grupo de los aminoglucósidos y la [vancomicina](#)) lesionan las células vellosas cocleares y, después de su empleo prolongado, pueden resultar en hipoacusia grave. Si estos fármacos se usaron para tratar la meningitis bacteriana, resulta difícil determinar si la causa es el antibiótico o la infección. Hay diversos fármacos ototóxicos más, como ciertos agentes de quimioterapia para el cáncer que son neurotóxicos, en particular los de platino, casi siempre de manera dependiente de la dosis (véase [Nadol](#)). La quinina y el ácido acetilsalicílico pueden afectar la función neurosensorial de manera pasajera.

La cóclea de un feto puede lesionarse *in utero* a causa de rubeola en la mujer embarazada. Enfermedades como la parotiditis, la meningitis purulenta aguda (en particular por *neumococo* y *Haemophilus*) o las infecciones crónicas que se extienden desde el oído medio hacia el oído interno pueden



producir sordera nerviosa en la infancia. Es posible que la infección meníngea se extienda a lo largo del acueducto coclear, elemento nervioso que conecta el espacio del líquido cefalorraquídeo (LCR) con la perilinfa de la cóclea. La vacuna contra el sarampión, la infección por *Mycoplasma pneumoniae* y la fiebre escarlatina algunas veces se relacionan con sordera aguda, con síntomas vestibulares o sin ellos. No está claro si en estos casos la sordera se debe a infección directa o representa una reacción autoinmunitaria dirigida al oído interno. Además, el oído interno contiene melanocitos, y su afectación en la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada agrega disacusia, acúfenos y sordera neurosensible a las manifestaciones usuales de vitiligo en las cejas, poliosis (un mechón de pelo despigmentado), iritis, despigmentación retiniana y meningitis recurrente. La hemorragia meníngea, un proceso poco común causado por episodios repetidos de hemorragia subaracnoidea, también causa daño al VIII par craneal y sordera, al parecer como efecto tóxico del depósito de hierro en las meninges adyacentes al nervio. Hay casos de hipoacusia neurosensible aguda o disminución de la agudeza auditiva después del drenaje de líquido cefalorraquídeo o punción lumbar, quizá como resultado de la tracción en el nervio coclear por los gradientes de presión o por hidropesía endolinfática (véase más adelante) a través del acueducto coclear. La mayor parte de los casos son pasajeros.

Casi siempre la *sordera episódica de un oído*, incluso sin vértigo, es resultado de la *enfermedad de Ménière* (véase más adelante).

Los otólogos describen un tipo neurosensible progresivo de pérdida de la audición como manifestación tardía de la sífilis congénita que suponen ocurre a pesar del tratamiento previo con dosis adecuadas de penicilina. Se afirma que la administración de esteroides a largo plazo puede ser útil en estos casos. Las bases fisiopatológicas de la pérdida de la audición aún no se identifican y sus relaciones causales con la sífilis congénita todavía no se establecen.

El nervio *auditivo* puede alterarse por tumores del ángulo pontocerebeloso o por meningitis micótica, linfomatosa, tuberculosa, por listeriosis, melioidosis u otros tipos de meningitis crónica, y raras veces también por sarcoidosis. Al parecer la meningitis linfomatosa es la causa más probable de la hipoacusia unilateral, y los autores observaron varios de estos casos en los que ningún otro par craneal se infiltró. La meningitis carcinomatosa puede causar la misma alteración, pero casi siempre en el contexto de otras parálisis de pares craneales y raquídeos (véase [cap. 31](#)). Los tumores sólidos que incluyen al nervio auditivo con mayor frecuencia son schwannomas, neurofibromas, meningiomas, dermoides y carcinoma metastásico. En la neurofibromatosis central tipo II en forma típica hay ataque bilateral por schwannomas de tipo vestibular y acústico como se analiza en el [capítulo 37](#). La sordera unilateral también puede ser resultado de placas desmielinizantes, infarto o tumor que afectan las fibras nerviosas cocleares o los núcleos en el tronco del encéfalo. Rara vez la sordera se debe a lesiones bilaterales de los lóbulos temporales ([cap. 22](#)). La alteración denominada *sordera pura a las palabras* se debe también a enfermedad del lóbulo temporal; las palabras habladas no pueden comprenderse a pesar de la percepción de tonos puros y la audiometría normales y de los potenciales provocados auditivos del tronco del encéfalo también normales. Este trastorno se describe en el [capítulo 23](#).

### Hipoacusia idiopática súbita

También preocupante para los neurólogos es el inicio de la hipoacusia unilateral súbita y permanente en un adulto, sin vértigo ni otras manifestaciones de la enfermedad de Ménière. El síndrome clínico fue descrito por [Fetterman et al.](#) Se sabe poco sobre la patogenia de este síndrome (idiopático). En ciertos casos se ha postulado una causa vascular (oclusión de la arteria coclear o el espasmo arterial). Los autores no saben cómo interpretar los hallazgos de [DeFelice et al.](#) y otros investigadores, los cuales informan que las arterias comunicantes posteriores no existen en una cantidad desproporcionada de pacientes con pérdida auditiva súbita. Unos cuantos casos se deben a herpes zóster complicado, parotiditis complicadas, pero aparte de esos, no existe relación con las infecciones respiratorias virales usuales. También es posible que haya una causa inmunitaria en algunos pacientes, hipótesis que ha llevado a algunos neurólogos y otólogos a tratar a estos pacientes con un curso corto de corticoesteroides orales. En un reporte prospectivo sobre la evolución natural de 88 casos de pérdida auditiva neurosensible aguda, dos tercios recuperaron la audición por completo después de unos días o hasta en una semana o dos ([Mattox y Simmons](#)). En los pacientes restantes, la recuperación fue mucho más lenta y a menudo incompleta; en este último grupo, predominó la pérdida auditiva para los tonos altos y en algunos casos se relacionó con grados variables de vértigo y respuestas calóricas hipoactivas.

El mismo problema se ha publicado después de una cirugía con circulación extracorpórea y se adjudica a microémbolos, sin una confirmación. Con menor frecuencia, este fenómeno sigue a la anestesia general para un procedimiento no otológico ([Evan et al.](#)), se desconoce la patogenia. Ninguno de los fármacos populares en la actualidad, como histamina, antagonistas de los conductos de calcio, anticoagulantes, inhalación de gas carbónico (dióxido de carbono al 30%) y corticoesteroides, parece afectar el resultado de la sordera unilateral o bilateral súbita sin vértigo. No obstante, como se mencionó, se prescriben a menudo corticoesteroides con base en una teoría incierta de que este trastorno es análogo a una forma inmunitaria de neuritis vestibular.

## Hipoacusia hereditaria

Se ha identificado un gran número de *síndromes de origen genético* que incluyen algún tipo de sordera nerviosa o de conducción; algunos de ellos son congénitos y otros comienzan en la niñez o inicios de la vida adulta (consultar los artículos de [Tekin et al.](#) y de [Gorlin et al.](#)) (**Cuadro 14-1**). La mayor parte de los casos de sordera congénita se heredan con carácter autosómico recesivo sin otras características de síndrome. En casi la totalidad del resto la herencia es de tipo autosómico dominante y en un número pequeño está ligada al sexo.

Cuadro 14-1

### FORMAS GENÉTICAS REPRESENTATIVAS DE HIPOACUSIA

DESIGNACIÓN	HERENCIA	DEFECTO GÉNICO	TIPO DE HIPOACUSIA	DEFECTOS RELACIONADOS	FRECUENCIA
<b>I. No sindrómica</b>					
DFN A	AD	GJB2 (conexina), MYO7, USH, SLC26A4, y variantes alélicas de estos genes; GJB2 causa la mitad de los casos en la mayor parte de las poblaciones (AD)	Neurosensitiva progresiva	Mismo locus que el que causa pérdida de la audición sindrómica, como los síndromes de Usher y Pendred, según se comenta abajo; 80% de sordera hereditaria por gen recesivo	Causa la mitad de la sordera recesiva no sindrómica (conexina)
DFN B	AR (más común)	—	—	—	—
DFN X	Ligada a cromosoma X	—	—	—	—
<i>Otoesclerosis familiar</i>	AD con penetrancia reducida	COLIA1	Conductiva	—	—
<b>II Sindrómica</b>					
Waardenburg	AD	PAX3 y algunas causadas por SOX, WSIV (factores de transcripción)	Neurosensitiva variable	Cantos distópicos, heterocromía, iritis, poliosis	Pérdida de la audición sindrómica dominante más común; causa 3% de pérdida de la audición en la niñez
Tipo I	—	—	—	—	—
Tipo II	—	—	—	El mismo tipo I pero sin distopia	—
Tipo III	—	—	—	Defectos de la extremidad superior	—
Tipo IV	—	EDN (receptores en vías de endotelina)	—	Defectos pigmentarios y enfermedad de Hirschsprung	—

Síndrome Braquial-ótico-renal	AD	EYA1 en la mitad (factor de transcripción relacionado en el desarrollo del oído interno y el riñón)	Conductiva (75%), neurosensitiva y mixta	Segunda forma dominante más común de pérdida de la audición. Quistes de la hendidura braquial, paladar hendido, malformaciones del oído externo y el riñón	2%
Stickler	AD	STL 1-3	Pérdida de la audición neurosensitiva progresiva	Paladar hendido, displasia epifisaria; miopía grave y desprendimiento de la retina en los tipos 1 y 3	—
Neurofibromatosis tipo 2	AD	NF2	Neuromas acústicos	Obvio en MRI; propensión a otros tumores	—
Usher	AR	Genes USH (miosina no convencional y moléculas de adherencia)	Pérdida de la audición neurosensitiva congénita grave, disfunción vestibular; retinitis pigmentaria	Tipos recesivos más comunes; retinitis pigmentaria después del primer decenio; en el tipo 1 es anormal la función vestibular	3-6%
Tipo I					
Tipo II	—	—	Pérdida de la audición moderada a grave, retinitis tardía	—	—
Tipo III	—	—	Pérdida de la audición progresiva y retinitis variable	—	—
Pendred	AR	SLC13A4 en la mitad (la misma mutación causa pérdida de la audición no sindrómica)	Pérdida de la audición neurosensitiva congénita profunda; laberinto óseo anormal (displasia de Mondini)	Bocio eutiroideo	4%
Jervell y Lange-Nielsen	AR	KVQT, KCNE (rectificador tardío de potasio en el oído interno)	Sordera congénita	Intervalo QT prolongado en el ECG; síncope, muerte súbita	<1%
Refsum	AR	—	Sordera neurosensitiva progresiva	Retinitis pigmentaria, polineuropatía sensitiva; ácido fitánico elevado	—

Alport	Ligada al cromosoma X	Ligada al cromosoma X en 85% pero también formas dominantes y recesivas (formación de membrana basal en cóclea, ojo y riñón)	Pérdida de la audición neurosensitiva progresiva	Glomerulonefritis e insuficiencia renal	1%
Mohr-Tranebjerg	Ligada al cromosoma X	TIMMBA (una proteína de transposición de citosol a mitocondria)	Hipoacusia de la niñez progresiva	Incapacidad visual, distonía, retraso leve	—
Kearns-Sayre	Mitocondrial	MTRNT 1 en el sitio 3243 y MTTT 1 del genoma mitocondrial	Pérdida de la audición neurosensitiva progresiva de inicio tardío	Diabetes, otras características asociadas, típicamente con mutaciones mitocondriales, véase <a href="#">cap. 36</a>	—
Bartter IV	—	BSND; conducto del CI—	Congénita, grave	Pérdida de sal	—

AD, Autosómico dominante; AR, autosómico recesivo.

El adelanto singular en este campo ha sido la identificación en la sordera no sindrómica recesiva de una mutación del gen 26 de conexina en el cromosoma 13 (designado GJB2). Esta mutación se encuentra en la mitad de los casos familiares recesivos de sordera pura; lo que es más llamativo es que la misma anomalía génica ocurre en el 37% de los casos de sordera congénita esporádica, casi con certeza por una mutación espontánea ([Estivill et al.](#), [Morell et al.](#)). La proteína conexina es un componente de las uniones de intersticio y se piensa teóricamente que la mutación interfiere con el reciclamiento de potasio de las células piliformes cocleares a la endolinfa. Como resultado del proyecto del genoma, se detectaron más de 20 locus génicos adicionales que pueden relacionarse con síndromes de sordera congénita; los resumieron [Tekin et al.](#) Pero con excepción del de la conexina, ninguno explica más que una proporción muy pequeña de los casos. Estos tipos separados no sindrómicos de sordera congénita derivan de genes en una familia llamada DFN (por *DeaFNess*, sordera en inglés); por ejemplo, la mutación en la conexina está en DFNB1. Las mutaciones en este gen pueden ser recesivas, dominantes o ligadas a X. Los errores genéticos incluyen proteínas citoesqueléticas o estructurales del órgano de Corti o el aparato del canal iónico.

También debe resaltarse que la sordera es un componente de más de 400 síndromes genéticos diferentes (p. ej., de Waardenburg, braquial-ótico-renal, de Stickler, de Pendred, de Usher, de Alport, de Bartter, entre muchos otros enlistados en el [cuadro 14-1](#) y los omitidos por su rareza). En ellos está incluido el hallazgo de una mutación en un gen llamado PAX3 en el síndrome de Waardenburg, que a principio de la década de 1990 inició el descubrimiento precipitado de otros defectos génicos subyacentes a muchos trastornos que se habían descrito con bases clínicas en el siglo pasado. Las mutaciones que dan lugar a algunas de estas enfermedades, en particular el síndrome de Usher, también pueden causar sordera congénita no sindrómica. Las formas sindrómicas de las sorderas de origen genético han sido clasificadas en gran medida por sus defectos acompañantes: retinitis pigmentaria, malformaciones del oído externo; anomalías integumentarias como hiperqueratosis, hiperplasia o hipoplasia de las cejas, albinismo, zonas hiperpigmentadas o hipopigmentadas de gran tamaño, anomalías oculares como el hipertelorismo, la miopía intensa, la atrofia del óptico y cataratas congénitas y juveniles, ataxia cerebelosa, mioclonos, y deficiencia mental; anomalías del esqueleto y de riñones, tiroides o corazón. La sordera también es una manifestación de algunas enfermedades mitocondriales, en particular el síndrome de Kearns-Sayre, y a veces del síndrome MELAS (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares [*stroke-like episodes*]). El síndrome de Wolfram, una de las principales manifestaciones es la sordera, puede tener un origen genético nuclear o mitocondrial. En el [cuadro 14-1](#) se resumen este último y los otros síndromes hereditarios principales. [Chinnery et al.](#) resumieron las causas mitocondriales de sordera. En los [capítulos 37 y 39](#) se comenta con mayor amplitud la asociación de hipoacusia neurosensitiva con enfermedades neurológicas degenerativas.

Un grupo de aplasias acústicas difiere de las degeneraciones. Se han descrito cuatro tipos de aplasia del oído interno: 1) *defecto de Michel*, una ausencia total de la cápsula ótica y el octavo nervio; 2) *defecto de Mondini*, un desarrollo incompleto de los laberintos óseo y membranoso y el ganglio espiral; 3) *defecto de Scheibe*, una displasia membranosa cocleasacilar con atrofia de los nervios vestibular y coclear, y 4) aberraciones

cromosómicas raras (trisomías) que se caracterizan por anomalía del órgano final y ausencia del ganglio espinal.

## Hipoacusia histérica

Es posible diferenciar de diversas maneras entre la sordera histérica y la fingida respecto de la originada por enfermedad estructural. Por lo general, en la sordera bilateral la distinción se establece al observar un parpadeo (reflejo cocleoorbicular) o una alteración en la transpiración (reflejo cutáneo psicogalvánico) en respuesta a los sonidos intensos. La sordera histérica unilateral puede detectarse mediante un audiómetro, con ambos oídos conectados, o al susurrar en la campana de un estetoscopio que el paciente tiene colocado en los oídos, cerrando primero uno de los tubos y después el otro sin que el paciente se percate. La presencia de las primeras ondas de potenciales provocados auditivos del tronco del encéfalo proporciona una prueba indiscutible de que los sonidos alcanzan las estructuras auditivas receptoras y que el paciente debe ser capaz de oír. Raras veces un breve episodio de sordera con conservación de la consciencia íntegra se produce por actividad convulsiva en un lóbulo temporal (supresión epiléptica de la audición).

## MAREO Y VÉRTIGO

El mareo y otras sensaciones de desequilibrio están entre las molestias más frecuentes en la medicina, junto con la cefalea, dolor de espalda y fatiga (Kroenke y Mangelsdorff). La importancia de tales quejas varía mucho. Casi todas estas manifestaciones son benignas, pero siempre pueden indicar la presencia de un trastorno neurológico importante. El diagnóstico de la enfermedad subyacente demanda el análisis correcto de los mareos; primero se identifica la naturaleza funcional del trastorno y luego se determina su localización anatómica. Este enfoque clásico para el diagnóstico neurológico tiene su valor máximo en el paciente cuya queja principal es el mareo.

El paciente aplica el término *mareo* a diversas experiencias sensitivas: sensación de torsión o giro, así como balanceo no rotatorio, debilidad, sensación de desmayo, de cabeza hueca o inestabilidad. Los fenómenos como visión borrosa, sensaciones de irrealidad, síncope e incluso pequeño mal u otros fenómenos convulsivos pueden llamarse “crisis de mareo”. Las experiencias mencionadas se han dividido en cuatro categorías: 1) vértigo, sensación física de movimiento de la persona o del entorno; 2) síncope casi consumado, sensación de desmayo; 3) desequilibrio, trastorno de desequilibrio de la bipedación o la marcha, y 4) obnubilación imprecisa, síntoma que a veces acompaña a la ansiedad. El primer paso en el estudio clínico incluye preguntar con gran detenimiento a la persona, qué intenta significar con el término *mareo*.

## Consideraciones fisiológicas

Diversos mecanismos se encargan de mantener la postura equilibrada y la percepción de la posición del cuerpo en relación con el entorno y la gravedad. Los impulsos aferentes continuos provenientes de ojos, laberintos, músculos y articulaciones informan al individuo la posición de las diversas partes de su cuerpo. Los movimientos de adaptación necesarios para conservar el equilibrio se efectúan en respuesta a estos impulsos. En circunstancias normales no se percata de dichos ajustes, porque en gran medida actúan a nivel reflejo. Los impulsos aferentes más importantes son los siguientes:

1. *Impulsos visuales* de las retinas y tal vez impulsos propioceptivos de los músculos oculares, que permiten al individuo darse una idea de la distancia entre los objetos y el cuerpo. Esta información se coordina con la información sensorial de los laberintos y el cuello (véase más adelante) para estabilizar la mirada durante los movimientos de la cabeza y el cuerpo.
2. *Impulsos de los laberintos*, que funcionan como propioceptores espaciales de alta especialización y registran los cambios en la velocidad del movimiento (aceleración o desaceleración) y la posición del cuerpo en relación con la gravitación vertical. Las crestas de los tres conductos semicirculares captan la aceleración angular de la cabeza en los tres planos del rodamiento, arrastre hacia adelante y desviación desde la línea recta, y las manchas del saco y el utrículo captan la aceleración lineal y el arrastre gravitacional. En cada una de las estructuras mencionadas el estímulo eficaz es el desplazamiento de las células ciliadas sensitivas. En los conductos semicirculares, ello se logra por el movimiento del líquido endolinfático que a su vez, es desencadenado por la rotación de la cabeza. En el utrículo y el sáculo los cilios son desplazados por el movimiento de los otolitos en respuesta a la fuerza de gravedad, y de este modo se genera otra fuerza que los desplaza. Este órgano terminal es un transductor de fuerza que transforma la fuerza generada en los impulsos nerviosos, conducidos por el nervio vestibular, hasta los núcleos de igual nombre. En cualquier caso (aceleración angular o lineal), la fuerza despolariza las terminaciones nerviosas y se desencadenan impulsos en el nervio vestibular, y así surgen las dos principales respuestas reflejas: la vestibuloocular, que estabiliza los ojos, y la vestibuloespinal que tiene la misma función, pero en la posición de la cabeza y del cuerpo.

3. *Impulsos de los propioceptores* de las articulaciones y los músculos, que son esenciales para todos los movimientos reflejos, posturales y volitivos. Los provenientes del cuello tienen importancia especial para relacionar la posición de la cabeza con el resto del cuerpo. Los órganos de los sentidos que se mencionaron antes están conectados con el cerebelo y con centros y vías neurales que se localizan en el tronco del encéfalo, en particular los núcleos vestibulares, y con los núcleos oculomotores por medio de los fascículos longitudinales mediales. Estas estructuras, cerebelosa y del tronco del encéfalo, son los coordinadores importantes de los datos sensitivos y proporcionan los ajustes posturales y el mantenimiento del equilibrio. Constituyen la base de los mecanismos mediante los cuales se integran las percepciones del propio yo (el esquema del cuerpo) y el entorno del individuo (el esquema del ambiente). En consecuencia, cualquier enfermedad que altere estos mecanismos neurales causa vértigo y desequilibrio. La interdependencia de los dos esquemas (el propio y el ambiental) se atribuye al hecho de que los diversos órganos de los sentidos (retinianos, laberínticos y propioceptivos) por lo general se activan de manera simultánea por cualquier movimiento corporal.

Un elemento del sentido del equilibrio estable deriva de la capacidad para empatar la información visual y la postural durante el movimiento. A través de mecanismos reflejos, la persona percibe los objetos como estacionarios mientras se mueve (sobre todo el reflejo de fijación ocular), y percibe los objetos móviles en movimiento cuando el sujeto se mueve o permanece estacionario (reflejo vestibuloocular). En ocasiones, sobre todo cuando la información sensitiva es incompleta, la persona confunde el movimiento del entorno con movimientos del propio cuerpo. Un ejemplo bien conocido es la sensación de movimiento que se experimenta en un tren estacionado cuando el tren vecino se mueve.

Un factor que influye en el equilibrio es el efecto del envejecimiento en todas las estructuras aferentes que mantiene la estabilidad. Los ancianos pueden perder el equilibrio al extender el cuello y en general sus aferencias sensitivas periféricas están trastornadas, lo mismo que los mecanismos posturales, fenómenos que vuelven más frecuentes las caídas. Una lesión destructiva de uno o ambos laberintos puede dejar al anciano con desequilibrio permanente, en tanto que la persona más joven compensa con prontitud la pérdida.

## Características clínicas del vértigo

Los datos de la anamnesis y la exploración física cuidadosas por lo común sientan las bases para diferenciar el vértigo verdadero respecto del mareo causado por el episodio cercano al síncope, trastornos locomotores y ansiedad. Cualquier ilusión o alucinación de movimiento en cualquier plano califica como vértigo. El reconocimiento del tipo de vértigo usualmente no es difícil cuando el paciente señala que los objetos de su ambiente giran o se mueven rítmicamente en una dirección, o que tiene la sensación de que su cabeza y su cuerpo dan vueltas. En ocasiones se logra la distinción entre el vértigo subjetivo, que significa sensación de que el propio cuerpo gira, y el objetivo, que constituye una ilusión de movimiento del ambiente, pero su importancia es limitada.

Sin embargo, a menudo el paciente no es tan explícito y pueden describirse diversas experiencias relacionadas. La sensación puede describirse como un movimiento del cuerpo en vaivén hacia adelante y hacia atrás, y hacia arriba y hacia abajo, por lo general de la cabeza, o el paciente puede comparar la sensación con la impartida por el vaivén de un barco que navega en alta mar. O quizá parezca que las paredes o el suelo se inclinan o se hunden y elevan. Cuando el individuo camina puede sentirse inestable y con la sensación de que se desvía hacia un lado. O tal vez sienta que se inclina o se ve atraído hacia el suelo o hacia un lado u otro (pulsión o inclinación estática), como si lo atrajera un imán potente. Esta sensación es característica del vértigo. La oscilopsia, movimiento ilusorio del ambiente, es otro efecto de los trastornos vestibulares, sobre todo si la inducen los movimientos de la cabeza. Algunos pacientes observadores pueden percibir un movimiento rítmico del ambiente a causa de nistagmo.

Algunos individuos son capaces de identificar sus síntomas sólo cuando se les pide que los comparen con la sensación de movimiento que experimentan al detenerse después de una rotación rápida. Si el paciente no es observador o proporciona descripciones imprecisas, una táctica útil es inducir varias sensaciones disímiles mediante rotación rápida o pedir al paciente que se incline por 1 min y luego se levante, se le mantiene de pie relajado por 3 min y se mide su presión sanguínea para buscar un efecto ortostático y, en particular, se le pide que hiperventile por 3 min. Es probable que la anamnesis sea demasiado imprecisa para las finalidades diagnósticas si el paciente es incapaz de distinguir entre estos diversos tipos de mareos inducidos o de determinar la semejanza de uno de los tipos con su propio estado.

Cuando los síntomas del paciente son leves o los describe de manera deficiente, algunos aspectos menores de su historia clínica (resistencia a encorvarse o a caminar durante un ataque; tendencia a inclinarse hacia un lado; agravamiento de los síntomas al rodarse sobre la cama o al cerrar los ojos; sensación de desequilibrio cuando efectúa un giro rápido sobre un pie o en un automóvil, y preferencia por una posición del cuerpo o la cabeza) ayudan a identificarlos como vértigo. En el otro extremo de la escala se encuentran los ataques de aparición muy repentina y gravedad suficiente para determinar que el paciente caiga al suelo. Los ataques vertiginosos que ocurren de manera independiente de la variedad ordinaria caracterizan estas crisis de caídas al suelo como parte de la enfermedad de Ménière (véase más adelante). Por otra parte, es improbable que una sensación de mareo



que no se agrava mucho con la agitación vigorosa de la cabeza se relacione con vértigo, sobre todo el tipo causado por enfermedad vestibular periférica.

Salvo las formas más leves de vértigo, todas las demás se acompañan de cierto grado de náusea, vómito, palidez, diaforesis y algunas dificultades para caminar. El paciente puede simplemente resistirse a caminar o lo hace de manera inestable y se inclina hacia un lado, o quizá sea incapaz de caminar en lo absoluto si el vértigo es intenso. Forzado a recostarse, el individuo se percata de que una posición, casi siempre sobre un lado con los ojos cerrados, reduce el vértigo y la náusea, y que el movimiento más ligero de la cabeza los agrava. Una forma común de vértigo, que es la posicional benigna (véase adelante), aparece cuando la persona cambia de posición estando en decúbito, sentada, al girar el cuerpo o llevar la mirada hacia arriba. El sitio de origen de la marcha atáxica relacionada con el vértigo (ataxia vertiginosa) lo reconoce el paciente “en la cabeza”, no en el control de las piernas y el tronco. Es notable que la coordinación de los movimientos de las extremidades del individuo no se trastorna en estas circunstancias, un aspecto que señala la diferencia de la mayor parte de las enfermedades cerebelosas. La pérdida del conocimiento como parte de un ataque vertiginoso casi siempre significa otro tipo de trastorno (convulsiones o desmayos).

### **Tipos de mareo no vertiginoso**

Es importante diferenciar el vértigo, de otras manifestaciones a las que los pacientes llaman mareo. Incluyen la sensación de desmayo inminente (cercana al síncope), un trastorno de la marcha (desequilibrio) y la sensación poco precisa de obnubilación. Muchos sujetos en la última categoría que señalan inicialmente tener mareo, con las preguntas más acuciosas describen que se sienten como “alejados”, que “caminan en las nubes”, “no se pueden concentrar” o cualquier sensación no natural en su cabeza. Tales experiencias sensitivas son particularmente comunes en estados caracterizados por ataques de ansiedad o pánico y (a veces) por depresión.

Este conjunto de síntomas no vertiginosos ha sido conocido en forma poco precisa como vértigo “fóbico”, “funcional” y “psicógeno”. Cualquier médico en su práctica se topa con muchos pacientes de ese tipo. Con base en la amplia experiencia de [Brant \(1996\)](#), el vértigo fóbico (su término preferido) ocupó el segundo lugar únicamente después del vértigo posicional benigno (descrito más adelante), como causa de consulta en su clínica del mareo. Vinculó el trastorno con crisis de ansiedad y pánico, pero detectó que existe más a menudo como una entidad independiente que puede mejorar después de explicación y tranquilización verbal cuidadosa. Los autores concuerdan con [Furman y Jacobs](#) en que el término *mareo psiquiátrico*, si es que se usa, debe limitarse al mareo que es parte de un síndrome psiquiátrico reconocido y en particular el trastorno de ansiedad extrema. A menudo, el paciente evita las multitudes, espacios abiertos y circunstancias con constricción. Al parecer no es útil dignificar los síntomas no vertiginosos que diferencian los términos que se basan en circunstancias en que suelen aparecer (como “síndrome del supermercado”; “síndrome de desorientación del motorista”; “vértigo postural fóbico”; “neurosis de la calle”), pero destacan la naturaleza psicógena y pueden facilitar su identificación del síndrome. Furman y Jacobs relacionaron el mareo de tipo ansiedad con grados menores de disfunción vestibular, pero no ha sido posible determinar si existe un trastorno laberíntico real en todos estos pacientes.

Los trastornos oculomotores, como la oftalmoplejía con diplopía, pueden ser la causa de desorientación espacial y sensaciones breves de vértigo, náusea leve y tambaleo. Dichos síntomas alcanzan su nivel máximo cuando el paciente mira en dirección de la acción del músculo paralizado; esto es atribuible a la recepción de dos señales visuales contradictorias. Algunas personas normales experimentan los referidos síntomas por periodos breves cuando se les ajustan lentes bifocales por primera vez.

En un síntoma peculiar llamado *fenómeno de Tullio*, un sonido intenso o el bostezo produce una sensación breve de vértigo o inclinación del entorno. Algunos pacientes con este síntoma tienen ausencia o adelgazamiento del techo óseo del conducto semicircular superior, lo que puede detectarse en una CT con cortes delgados (1 mm). El trastorno mencionado (síndrome de Llyod Minor), que es una forma de fístula perilinfática, es causado por la dehiscencia espontánea o traumática del hueso del conducto superior. A veces algunas personas con la enfermedad de Ménière señalan dicho síntoma.

El médico y el paciente se topan con mayor dificultad para definir otras causas del mareo. En los estados anémicos graves, sobre todo la anemia perniciosa, y en la estenosis aórtica, la fatiga fácil y la languidez pueden acompañarse de sensación de cabeza hueca, relacionada en particular con el cambio postural y los esfuerzos. En el paciente enfisematoso los esfuerzos físicos pueden acompañarse de debilidad y sensaciones cefálicas peculiares, y es posible que los paroxismos violentos de tos produzcan mareos e incluso desmayo (síncope tusígeno) que se deben a reducción del retorno venoso hacia el corazón. Los mareos que a menudo se relacionan con la hipertensión son difíciles de valorar; en algunos casos son expresión de ansiedad o pueden deberse a un ajuste inestable del flujo sanguíneo cerebral. Es dudoso que la hipertensión crónica cause mareo, aunque muchos de los fármacos para tratarla pueden causar el síntoma.

Los mareos posturales son otro estado en el que los reflejos vasomotores inestables impiden la circulación cerebral constante; son frecuentes en personas con hipotensión ortostática primaria de cualquier origen (p. ej. en pacientes que toman antihipertensores), así como en individuos con polineuropatía que tienen un componente autónomo. Tales personas, al levantarse de manera repentina de las posiciones de decúbito o sedente, experimentan un mareo de tipo oscilatorio, oscurecimiento de la visión y manchas delante de los ojos que duran varios segundos. El paciente se ve forzado a quedarse quieto y a sostenerse sujetándose a un objeto cercano. En ocasiones ocurre un ataque de síncope en estos momentos (véase [cap. 18](#)). La hipoglucemia genera otra forma de mareo, caracterizado por una sensación de hambre y acompañado de temblores, sudación y otros síntomas del sistema autónomo. La intoxicación, particularmente por alcohol, sedantes y antiepilépticos, puede inducir un mareo inespecífico y, en fases avanzadas, vértigo verdadero.

En la práctica no es difícil diferenciar los tipos mencionados del mareo respecto del vértigo verdadero, porque no siempre aparecen algunos de los síntomas, como la sensación de rotación, impulso, movimiento oscilatorio de arriba hacia abajo, oscilopsia u otras perturbaciones cinéticas. También están ausentes los síntomas accesorios del vértigo, o sea náusea, vómito, acúfenos, sordera, tambaleo y el alivio obtenido al sentarse o permanecer inmóvil. Además, no es infrecuente encontrar más de un tipo de mareo en una persona si se examina con cuidado.

## Causas neurológicas y otológicas de vértigo

El hecho de que el vértigo sea un aura de ataque epiléptico se inclina en favor de que este síntoma tenga un origen corticocerebral. Por lo comentado, puede desencadenar vértigo intenso la estimulación eléctrica de la corteza cerebral en una persona no anestesiada, concretamente en las caras posteroexternas del lóbulo temporal o el lóbulo parietal inferior junto a la cisura de Silvio. Sin embargo, pocas veces el vértigo aparece como síntoma inicial de una convulsión. En estos casos ocurre una sensación de movimiento (ya sea del cuerpo que se aparta del lado de la lesión o del ambiente en la dirección opuesta) que dura unos cuantos segundos antes de sumergirse en otra actividad convulsiva. La epilepsia vertiginosa de este tipo debe distinguirse de las convulsiones vestibulogénas, en las que una descarga vestibular excesiva sirve como estímulo de las convulsiones. Esta última es una forma rara de epilepsia refleja en que las pruebas que inducen el vértigo pueden causar la crisis convulsiva (véase [cap. 16](#)).

El tema de la *migraña* como una causa de vértigo ha dado lugar a muchas discusiones. Varios clínicos autorizados atribuyen muchos casos de mareo y vértigo inexplicables de otra manera a migraña con aura, pero no es del todo claro si se refieren a un ataque de migraña basilar, por lo general en niños (vértigo migrañoso), o a episodios de desequilibrio o vértigo vago en algunas ocasiones en migrañosos, lo que ha sido más típico en la experiencia de los autores. En una encuesta extensa realizada por [Neuhauser et al.](#) se observó que 7 a 9% de los pacientes tuvieron síntomas migrañosos convencionales durante un ataque vertiginoso o después del mismo, y en la mitad de los de vértigo se acompañaba de manera regular de migraña.

El que las lesiones del cerebelo produzcan vértigo depende de la parte de este órgano que esté afectada. Procesos grandes y destructivos en los hemisferios y vermis del cerebelo, como la hemorragia cerebelar, pueden causar vértigo, aunque a veces no ocurre así. Sin embargo, los accidentes en el territorio de la rama interna de la arteria cerebelosa posteroinferior (que nace en sentido distal a las ramas que van al bulbo y, en consecuencia, no afecta la mitad externa de este último) puede causar vértigo intenso y vómito, cuadro *idéntico al causado por un trastorno laberíntico*. En dos de estos pacientes estudiados desde el punto de vista patológico se encontró una gran zona de infarto que se extendía hasta la línea media y que afectaba el lóbulo floculonodular ([Duncan et al.](#)). En estos casos la caída ocurrió hacia el lado de la lesión; los pacientes presentaron nistagmo de la mirada hacia cada lado, pero era más acentuado en la mirada hacia el lado del infarto. Estos hallazgos se confirmaron mediante CT e imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) ([Amarenco et al.](#)). Al inicio del curso de un ataque agudo de vértigo, cuando puede ser difícil valorar la marcha y la calidad del nistagmo, es necesario excluir infarto o hemorragia cerebelosa mediante procedimientos de imagenología.

Por otra parte, la enfermedad laberíntica causa nistagmo con predominio unidireccional hacia el lado contrario al laberinto afectado, y balanceo o caídas hacia el lado afectado; es decir, la dirección del nistagmo es contraria a la de la caída y a la señalización rebasada (esto último se refiere a que el dedo del paciente rebasa un objetivo con los ojos cerrados, según la descripción original de [Bárány \[1921\]](#)). Por supuesto que la ataxia y la disartria son típicas de muchas formas de enfermedad cerebelosa, pero pueden ser mínimas o inexistentes en la hemorragia cerebelosa y algunos infartos, además de que están ausentes de todas las formas de enfermedad vestibular.

En el [capítulo 33](#) y en el apartado “Vértigo originado en el tronco del encéfalo” se revisa el tema del vértigo con isquemia fluctuante en el territorio de las arterias basilar y vertebrales [isquemia cerebral transitoria (TIA, *transient ischemic attack*)] y el problema del síndrome de robo de la subclavia. En la práctica también es frecuente atender casos de vértigo causados por las lesiones desmielinizantes de la esclerosis múltiple, como se indica en la última sección.

**Biemond y DeJong** describieron una clase de nistagmo y vértigo que se origina en las raíces cervicales superiores y los músculos y ligamentos que inervan (el llamado vértigo cervical). Se dice que el espasmo de los músculos cervicales, los traumatismos del cuello y la irritación de las raíces sensitivas cervicales superiores producen estimulación espinovestibular asimétrica y por tanto causan nistagmo, vértigo prolongado y desequilibrio.

**Toole y Tucker** demostraron flujo reducido por estos vasos (en cadáveres) al girar o hiperextender la cabeza. En opinión de los autores, la coexistencia del “vértigo cervical” y nistagmo, o por lo menos estas interpretaciones de su ocurrencia, aún es motivo de dudas. Sin embargo, los autores reconocen que han tenido pacientes con distonía cervical que describen algo semejante a vértigo y ello puede indicar una relación entre propioceptores cervicales y vértigo.

Más adelante se comentan las causas de vértigo diferentes de la enfermedad de Ménière que se originan en el nervio vestibular.

En resumen, para fines prácticos el vértigo indica un trastorno de los órganos terminales vestibulares, la división vestibular del octavo par craneal o de los núcleos vestibulares en el tronco del encéfalo y sus conexiones inmediatas, incluida la parte inferior del cerebelo. Aunque las lesiones de la corteza cerebral, ojos y quizá los músculos cervicales pueden causar vértigo, no son causas frecuentes de este síntoma, y el vértigo rara vez es la manifestación principal del trastorno de estas estructuras. El problema clínico se resuelve por sí mismo al decidir qué parte del aparato laberíntico vestibular está afectada de manera primordial. Por lo general esta decisión puede tomarse con base en la forma del ataque vertiginoso, en la naturaleza de los síntomas y signos auxiliares, así como las pruebas de la función laberíntica. Estas últimas se describen a continuación, seguidas por una descripción de los síndromes laberinticovestibulares frecuentes.

## Pruebas de la función laberíntica

La prueba más rudimentaria de la función del laberinto consiste tan sólo en pedir al paciente que agite la cabeza de un lado a otro para despertar los síntomas que estimulan el mareo descrito y observar el grado de inestabilidad postural durante esta maniobra. Una caída y el aumento notable del mareo casi siempre indican una enfermedad laberíntica. Asimismo, puede desencadenarse nistagmo, lo que indica inestabilidad vestibular. Se obtiene más información para identificar un trastorno del laberinto con la prueba de “impulso rápido de la cabeza”, que se realiza al pedir al paciente que fije la mirada en un objetivo y luego el examinador rota 10 grados la cabeza del paciente con rapidez (debe darse una explicación para alentar al paciente a relajar los músculos del cuello y mantenerse enfocado en el punto de fijación). Se observan los ojos para detectar el deslizamiento del objetivo; esto es más palpable con un retorno sacádico rápido al punto de enfoque. Es posible observar inestabilidad ocular cuando el paciente gira la cabeza hacia el lado del laberinto afectado. Según **Halmagyi y Crener**, dicho empleo del reflejo vestibuloocular constituye uno de los métodos más fiables de la función laberíntica en la cabecera del enfermo.

Las maniobras diseñadas para despertar vértigo posicional cambiando con celeridad de la posición sentada a la supina con la cabeza girada hacia un lado, causan vértigo en varios padecimientos, pero se destinan específicamente para detectar el llamado vértigo posicional y se describen más adelante.

En la identificación de la disfunción vestibular, para complementar los métodos corrientes cabe utilizar otras pruebas interesantes pero no validadas que desencadenan inestabilidad en la bipedestación y la marcha. La maniobra de Unterberger-Fukuda requiere que el paciente camine en su sitio con los ojos cerrados y los brazos extendidos. De manera habitual, se observan más o menos 15° de rotación; la asimetría de la función del laberinto se manifiesta por una rotación excesiva al contrario del lado enfermo. Otra prueba similar comprende pedir al paciente que con sus ojos cerrados camine alrededor de una silla; el radio cada vez mayor o menor de su marcha denota desequilibrio entre los dos lados del aparato laberíntico. Sin embargo, las dos pruebas suelen indicar también anomalías propias de enfermedad del cerebelo, en las cuales el paciente se desvía hacia el lado afectado. Se ha cuestionado la sensibilidad de las maniobras mencionadas. Sólo cabe comentar que en su experiencia, los autores al parecer demuestran lesiones vestibulocerebelosas.

La estimulación vestibular (laberíntica) puede producirse haciendo girar al paciente en una silla de Bárány o en cualquier tipo de silla giratoria. Los ojos del paciente deben mantenerse cerrados o tapados, o desenfocados con lentes de Frenzel durante la rotación para evitar los efectos del nistagmo optocinético. La respuesta normal es el nistagmo en dirección contraria a la rotación. En cambio, si se pide al paciente que se enfoque en su propio dedo pulgar con el brazo extendido, no debe haber nistagmo si la velocidad de rotación es lenta; la capacidad para suprimir esta respuesta vestibuloocular refleja la integridad del órgano y el nervio vestibular en el lado hacia donde se dirige la rotación. La electronistagmografía (ENG) proporciona un método más refinado para detectar alteraciones de la función del laberinto porque permite registrar con precisión los movimientos del ojo sin fijación visual. La ENG suele acoplarse a la estimulación calórica o dispositivos modernos para pruebas rotacionales que permiten controlar con precisión la velocidad, aceleración y extensión de la rotación mejor de lo que puede llevarse a cabo con la silla tradicional de Bárány.

La irrigación del conducto auditivo en forma alterna con agua fría y tibia (prueba calórica) puede utilizarse para identificar una disminución de la función laberíntica, en la forma de disminución o pérdida del nistagmo termoinducido en el lado afectado. La prueba calórica se realiza con el paciente en posición supina sobre la mesa de exploración, con la cabeza inclinada al frente unos 30 grados para colocar el conducto semicircular en el plano vertical, la posición de máxima sensibilidad de este conducto a los estímulos térmicos. Cada conducto auditivo externo es irrigado durante 30 s, en primer lugar, con agua a 30°C y después con agua a 44°C, con un intervalo de 5 min como mínimo entre una y otra irrigación. En las personas normales, el agua fría induce una leve desviación tónica de los ojos hacia el lado que se irriga, después de un periodo de latencia de unos 20 s, seguidos de un nistagmo, hacia el lado contrario (dirección de la fase rápida). El agua caliente induce nistagmo hacia el lado que se irriga [como se señala en el [cap. 16](#), puede utilizarse un recurso mnemotécnico (*cold opposite, warm same*, COWS), en que la dirección de la fase rápida del nistagmo se dirige al lado contrario al aplicar frío y lo mismo sucede con aplicación de calor]. En los sujetos normales el nistagmo suele persistir durante 90 a 120 s, aunque los límites son mucho mayores. Los individuos sensibilizados pueden experimentar náusea y síntomas de actividad refleja vagal excesiva.

La irrigación simultánea de ambos conductos con agua fría produce desviación tónica de los ojos hacia abajo, con nistagmo (componente rápido) hacia arriba. La irrigación bilateral con agua tibia produce un movimiento tónico ascendente y nistagmo en la dirección contraria (“frío hacia arriba, tibio abajo, de nuevo con referencia a la fase rápida del nistagmo; “CUWD”, *cold upward, warm down*). Las pruebas calóricas resuelven dentro de buenos límites de confianza si los órganos vestibulares terminales reaccionan y la comparación de las reacciones de los dos oídos indica cuál es el parésico. El registro de los movimientos durante la prueba, como se describe más adelante, permite cuantificar estas respuestas. La estimulación galvánica del laberinto no ofrece ninguna ventaja sobre la estimulación calórica.

## Enfermedad de Ménière y otras formas de vértigo laberíntico

La enfermedad laberíntica es la causa más frecuente de vértigo verdadero. La *enfermedad de Ménière* se caracteriza por ataques recurrentes de vértigo relacionados con acúfenos y sordera fluctuantes. De los últimos síntomas, uno u otro pueden faltar durante los ataques iniciales de vértigo, pero invariablemente aparecen por sí solos al evolucionar la enfermedad y se intensifican en un ataque agudo. La enfermedad de Ménière afecta a ambos géneros por igual e inicia más a menudo durante el quinto decenio de la vida, aunque puede presentarse antes o después. Por lo general los casos de enfermedad de Ménière son esporádicos, pero se describen formas hereditarias raras, tanto autosómicas dominantes como recesivas (véanse las revisiones de [Konigsmark](#)). El cambio patológico principal consiste en incremento del volumen de la endolinfa y distensión del sistema endolinfático (hidropesía endolinfática). Desde hace varios decenios se especula que los ataques paroxísticos de vértigo se relacionan con roturas del laberinto membranoso y liberación de endolinfa con potasio hacia la perilinfa, cambios que tienen un efecto paralizante en las fibras nerviosas vestibulares e inducen degeneración de las delicadas células vellosas cocleares ([Friedmann](#)). Se ha planteado la patogenia inmunitaria, basada provisionalmente en parte en la presencia de anticuerpos circulantes que en algunos pacientes se supone surgen contra la proteína de choque calórico.

En la enfermedad de Ménière típica los ataques de vértigo son repentinos y duran entre varios minutos y 1 h o más. El vértigo es inconfundiblemente de tipo rotatorio y suele ser tan intenso que el paciente no puede ponerse de pie o caminar. El cuadro siempre se acompaña de grados variables de náusea y vómito, zumbido de oídos de tono bajo, sensación de plenitud en un oído y disminución de la capacidad auditiva. El nistagmo se presenta durante el ataque agudo; es de tipo horizontal, por lo general con componente rotatorio y con la fase lenta hacia el lado del oído afectado. El individuo se sobrepasa cuando intenta tocar un objetivo con los ojos cerrados y también se observa una tendencia a caer hacia el lado del oído afectado. El paciente prefiere acostarse con el oído enfermo hacia arriba y muestra resistencia a mirar hacia el lado normal, lo que exagera el nistagmo y el vértigo. Tanto la audición como la sensación de plenitud en el oído mejoran cuando los ataques ceden; sin embargo, la sordera se incrementa de manera progresiva con los siguientes ataques.

La frecuencia y la gravedad de los ataques varían en grado considerable. Pueden recurrir varias veces a la semana durante muchas semanas hasta interrumpirse o haber remisiones de varios años de duración. A menudo los ataques recurrentes originan un estado crónico leve de desequilibrio y resistencia a mover la cabeza o volverse con rapidez. En las variantes más leves de la enfermedad el paciente puede quejarse más de malestar cefálico y dificultad para concentrarse que de vértigo y entonces puede ser considerado como ansiedad. Los síntomas de ansiedad son comunes en los pacientes con enfermedad de Ménière, sobre todo en los que sufren ataques intensos frecuentes.

Una proporción de pacientes pequeña con enfermedad de Ménière experimenta ataques de caídas violentos y súbitos. Estos episodios reciben el nombre peculiar de “catástrofe otolítica de [Tumarkin](#)”, quien lo atribuyó a deformación de la membrana otolítica del utrículo y el sáculo. Los pacientes

describen una sensación de verse empujados o arrojados hacia el suelo sin advertencia, o un movimiento o una inclinación repentinos del ambiente precisamente antes de la caída. No pierden el conocimiento, y el vértigo de tipo ordinario y sus acompañantes no forman parte del ataque de caída, aunque algunos pacientes se percatan de estos síntomas después de caer. Los ataques pueden presentarse pronto o tarde durante la evolución de la enfermedad. Por lo general ocurren ataques graves durante un periodo de un año o menos y remiten de manera espontánea (Baloh et al.). Es importante diferenciar el ataque inicial respecto de otros tipos de ataque de atonía, pero el diagnóstico se aclara cuando aparecen los ataques vertiginosos de la enfermedad de Ménière, con sordera y acúfenos, y que son más típicos.

La pérdida auditiva en la enfermedad de Ménière suele preceder al primer ataque de vértigo, pero también puede aparecer después. La sordera en crisis sin vértigo se denomina *síndrome coclear de Ménière*. Como se mencionó antes, con ataques recurrentes se observa pérdida auditiva unilateral progresiva saltatoria (en la mayor parte de las series sólo se afectan ambos oídos en 10% de los casos, pero Baloh ofrece una cifra cercana a 30%). Al principio de la enfermedad, la sordera afecta en especial los tonos bajos y fluctúa de gravedad; de hecho, se afectan más temprano tonos menores de 500 Hz y esta pérdida no es obvia para el paciente. Sin las fluctuaciones en los umbrales audiométricos de tonos puros, el diagnóstico es incierto. Más adelante cesan las fluctuaciones y se afectan los tonos altos. Se preserva relativamente la discriminación del habla. Los ataques de vértigo suelen desaparecer cuando la sordera es total, pero es posible que haya un intervalo de meses o mayor antes que ocurra. La audiometría revela un tipo de sordera neurosensible con depresión similar de las conducciones aérea y ósea. A condición de que la sordera no sea completa, puede demostrarse reclutamiento del ruido en el oído afectado (véase más arriba).

## Tratamiento

En el ataque agudo de la enfermedad de Ménière el tratamiento más eficaz es el reposo absoluto, y el paciente por lo común detecta una posición en la cual es mínimo el vértigo. En los casos más prolongados son útiles los antihistamínicos ciclicina y meclizina, o la *escopolamina* transdérmica. La *prometazina* ayuda a suprimir la náusea y el vómito, lo mismo que la trimetobenzamida, administrada en supositorios de 200 mg, que también suprime la náusea y el vómito. Durante años se ha usado una combinación de dieta con poco *sodio*, *cloruro* de amonio o de potasio y diuréticos, pero nunca se ha definido su utilidad. Lo mismo es cierto para los deshidratantes como el glicerol por vía oral, y los más recientes y populares bloqueadores de los conductos del calcio. Los sedantes suaves pueden ayudar al paciente ansioso entre los ataques. En algún momento tuvo gran aceptación la administración de corticoesteroides, pero nunca se ha demostrado su eficacia; algunos otólogos aún practican la irrigación transtimpánica con *dexametasona*, pero en la actualidad, ninguno de estos dos métodos es popular.

Si estos episodios son continuos e incapacitantes, puede lograrse alivio permanente por medios quirúrgicos. La destrucción del laberinto sólo debe considerarse en los pacientes con enfermedad estrictamente unilateral y pérdida completa o casi completa de la audición de ese lado. En los pacientes con enfermedad bilateral o retención importante de la audición puede seccionarse la porción vestibular del octavo nervio. En la actualidad, la operación que favorecen algunos cirujanos es la derivación endolinfática-subaracnoidea; otros favorecen la destrucción selectiva del vestíbulo con una sonda criogénica o con inyección transtimpánica de *gentamicina*. Jannetta (1984) sugirió la descompresión del octavo nervio craneal mediante su separación de un vaso adyacente; todavía es una medida controversial y quizá sea más adecuada para el tratamiento del vértigo sostenido y discapacitante, pero sin explicación, y no para el tratamiento de la enfermedad de Ménière. La decisión de efectuar cualquier procedimiento quirúrgico debe tomarse con cautela por el hecho de que la mayoría de los pacientes, que son de edad madura, se estabiliza de manera espontánea en unos cuantos años.

## Vértigo posicional paroxístico benigno (BPPV, *benign paroxysmal positional vertigo*)

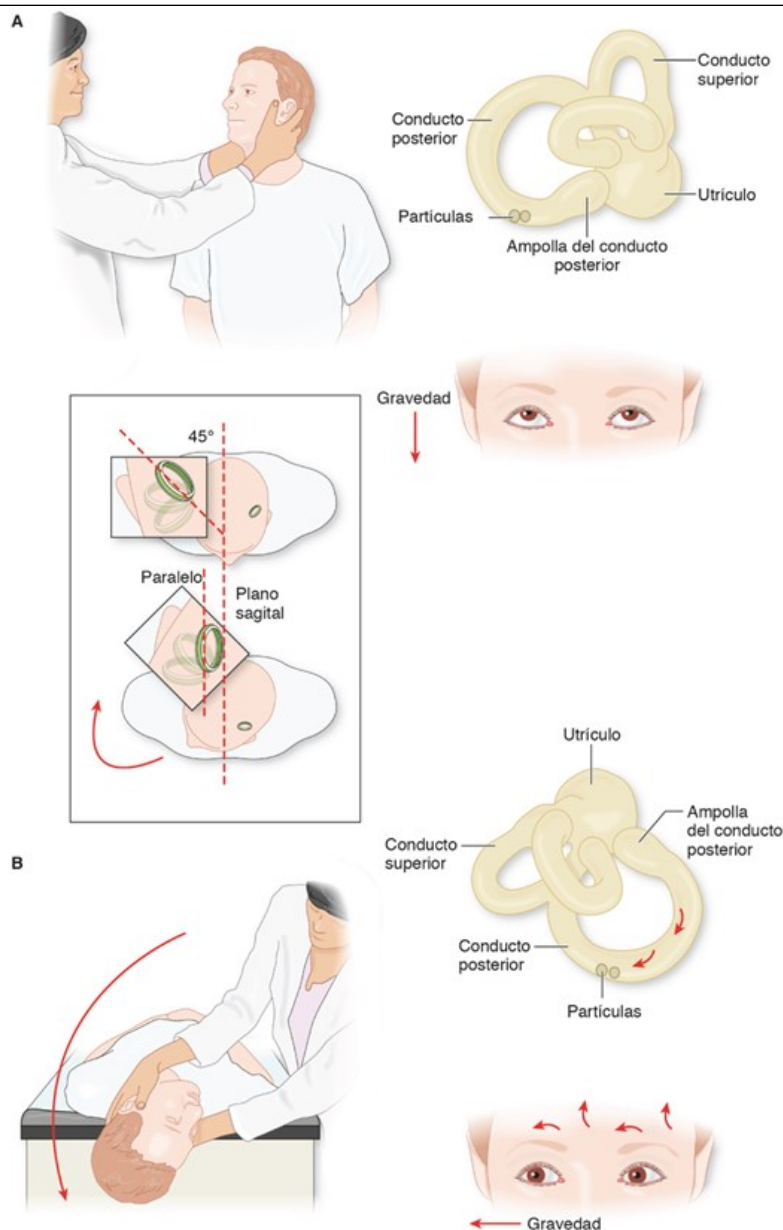
El BPPV de la función del laberinto es más frecuente que la enfermedad de Ménière y si bien no tiene las mismas implicaciones a largo plazo, un ataque agudo puede ser muy incapacitante. Se caracteriza por *vértigo paroxístico* y nistagmo que tiene lugar *sólo cuando la cabeza asume ciertas posiciones*, en particular acostarse o girar en la cama, encorvarse y enderezarse e inclinar la cabeza hacia atrás. Es frecuente que el paciente refiera que el paroxismo de vértigo comenzó a mitad de la noche o temprano en la mañana, quizá en el cambio de posición durante el sueño que colocó un oído en posición inferior, o al girarse para salir de la cama o desactivar la alarma. Brandt (1994) refiere el adjetivo descriptivo *vértigo al cambiar de posición* y no el de *vértigo posicional* en la medida en que los síntomas no son inducidos por una posición particular de la cabeza, sino por cambios rápidos en ella. El trastorno en cuestión fue descrito originalmente por Bárány (1921), pero Dix y Hallpike destacaron su naturaleza benigna y establecieron su caracterización adicional, particularmente los movimientos precisos de cambios de posición que lo desencadenan. Los episodios individuales duran menos de 1 min, pero es posible que recurran con periodicidad por varios días o muchos meses, rara vez durante años. Como regla, el examen no muestra anomalías de la audición ni otras lesiones identificables en el oído o alguna otra parte. Furman y Cass proporcionaron un resumen minucioso del padecimiento.

El diagnóstico del trastorno se esclarece en forma directa al pedir a la persona que cambie rápidamente de la posición sedente a la de decúbito, con la cabeza girada 30 a 40° sobre el extremo de la mesa y 30 a 45° hacia a un lado, como describieron originalmente [Dix y Hallpike](#) (fig. 14–5). No es necesario que se haga en forma súbita, pero debe ocurrir en un movimiento suave durante unos cuantos segundos o menos. Esta maniobra causa un paroxismo de vértigo tras una latencia de unos cuantos segundos; el paciente puede asustarse y sujetarse al examinador o a la mesa, o luchar para sentarse. El oído disfuncional es el que se encuentra abajo cuando el vértigo resurge. No es posible refutar el concepto planteado por [von Brevern et al.](#), quienes señalan que con mayor frecuencia depende del laberinto derecho. El vértigo es acompañado de oscilopsia y nistagmo, y sus componentes rápidos se alejan del oído afectado (declive o en plano inferior). Según [Baloh et al.](#), el nistagmo es torsional de forma predominante y puede incluir un componente vertical adicional en el ojo en sentido opuesto al oído afectado. El vértigo y el nistagmo inducidos no duran más de 30 a 40 s y por lo común menos de 15 s. *El cambio de la posición recumbente a la sentada invierte la dirección del vértigo y el nistagmo* (nistagmo que cambia con la posición) y tal vez es el signo más seguro de que el trastorno se origina en el laberinto. El vértigo y el nistagmo se vuelven menos evidentes con la repetición de la maniobra, y después de tres o cuatro pruebas ya no pueden desencadenarse (fenómeno que se refiere como “fatiga”); es posible reproducirlos en su gravedad original sólo después de un periodo prolongado de reposo. La maniobra con la cabeza colgante no siempre causa vértigo y nistagmo en pacientes cuyos antecedentes corresponden con el diagnóstico de vértigo paroxístico benigno; por lo tanto, [Froehling et al.](#) no insisten en ella para el diagnóstico si la anamnesis es compatible, pero sin el signo, los autores no están seguros sobre cómo confirmar el diagnóstico. Aún puede ser adecuado prescribir los ejercicios correctivos como prueba terapéutica.

**Figura 14–5.**

Maniobra de Dix-Hallpike para despertar vértigo posicional benigno (originado en el oído derecho). *A*, La maniobra se inicia con el paciente sentado y la cabeza girada 45° a un lado, que alinea el conducto semicircular posterior derecho con el plano sagital de la cabeza. *B*, A continuación, se ayuda al enfermo a reclinarse rápidamente, de tal manera que la cabeza cuelgue sobre el borde de la mesa, girada aún a 45° de la línea media. En el transcurso de varios segundos, ello despierta vértigo y nistagmo hacia la derecha con un componente rotatorio (al contrario de las manecillas del reloj). Una característica importante de este tipo de vértigo “periférico” es un cambio en la dirección del nistagmo cuando el paciente se sienta nuevamente con su cabeza girada aún. Si no ocurre nistagmo, se repite la maniobra después de una pausa de 30 s, con la cabeza girada a la izquierda. En la [figura 14–6](#) se muestra el tratamiento con la maniobra de recolocación de canalitos.





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.B. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Estos ataques de vértigo pueden aparecer y desaparecer durante años, sobre todo en los ancianos, y no requieren tratamiento. En el otro extremo de la escala está el paciente raro con vértigo posicional que por su persistencia y su gravedad requiere intervención quirúrgica.

Baloh et al., en su estudio de 240 casos de vértigo posicional benigno, encontraron que 17% experimentó el inicio en varios días o algunas semanas después de traumatismo cerebral y 15% tras una neurolaberintitis viral supuesta. El significado de estos sucesos previos no está claro, puesto que no parecen influir en los síntomas clínicos o en la evolución del trastorno. Esta sugerencia interesante se hizo con base en pequeños estudios epidemiológicos, como el de Jeong et al., de que la osteoporosis se relaciona con mayor frecuencia del trastorno.

Los cambios repentinos de posición, en particular de la cabeza, pueden inducir vértigo y nistagmo o empeorar estos síntomas en los pacientes con todos los tipos de enfermedad vestibulolabérntica, incluso enfermedad de Ménière y los tipos que se acompañan de accidente cerebrovascular vertebrobasilar, traumatismo y tumores de la fosa posterior. Sin embargo, sólo puede considerársele de tipo “paroxístico benigno” si el paroxismo tiene las características especiales señaladas con anterioridad, es decir, desencadenamiento por el cambio de posición de la cabeza, latencia de inicio, brevedad, inversión de la dirección del nistagmo al adoptar la posición sedente, fatiga con la repetición de la prueba y presencia de síntomas objetivos muy molestos de vértigo o su recurrencia durante meses o años sin otros síntomas.

Se otorga a [Schuknecht](#) el crédito de demostrar que el vértigo posicional benigno se debe a cupulolitiasis, en la que los cristales otolíticos se desprenden y se adhieren a la cúpula del conducto semicircular posterior. Ahora en general se supone que los desechos, quizá desprendidos del otolito, forman un coágulo flotante libre en la endolinfa del conducto (ductolitiasis) y como tal gravita en la parte más baja de este conducto durante los cambios de posición de la cabeza (véase [Brandt et al.](#)).

En 90% de los casos está involucrado el conducto semicircular posterior y el 10% restante es causado por cupulolitiasis del *conducto externo o lateral*. Como se mencionó, la maniobra convencional para inducir BPPV no sólo puede fallar para inducir los síntomas en casos de cupulolitiasis del conducto lateral, sino que incluso la maniobra correctiva puede producirla de manera inadvertida. [De la Meilleure et al.](#) publicaron un buen resumen del trastorno del conducto lateral.

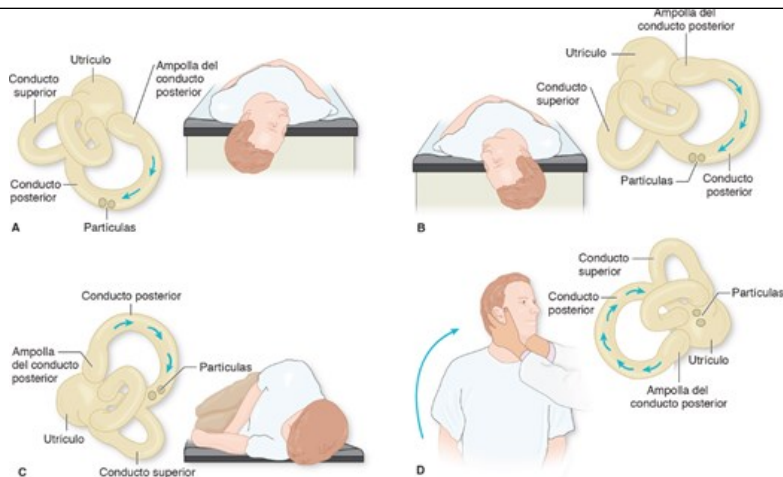
## Tratamiento

Se cree que los detritos actúan al generar corrientes en la cúpula y desencadenar un ataque de vértigo. Con base en dicho mecanismo supuesto, se ha creado una maniobra en que se cambia de posición al otolito y al conducto ([Semont et al.](#) y [Epley](#)) de modo que el otolito sale del conducto semicircular y llega al vestíbulo, sitio en que no inducirá una corriente durante la aceleración angular.

La primera parte de la maniobra de cambio de posición del otolito y conducto de Epley ([fig. 14-6](#)) es similar a la maniobra diagnóstica de Hallpike y la única diferencia es que se coloca a la persona sin extender la cabeza en posición oscilante como en la maniobra de Dix-Hallpike, primero con un oído hacia abajo y la cabeza girada, luego el otro oído para definir el lado del cual provienen los síntomas. Después, con el paciente en la posición que causa los síntomas, la cabeza es girada en una serie de tres fases separadas por unos 20 s: primero se gira la cabeza 45 a 60° hacia el oído contrario. La fase siguiente es colocar a la persona en decúbito lateral y girar otros 45° la cabeza hasta que queda paralela al piso; la cabeza se gira nuevamente hasta que mira más de cerca el piso. Los autores se han percatado de que esta última fase es la más necesaria, y a veces no la practican los neurólogos. Después de 20 s se regresa a la persona a la posición erecta. Antes se pensaba que debía pedirse al paciente no asumir la posición con la cabeza hacia abajo durante 24 h, pero estudios recientes han señalado que quizá no sea necesario. Puede bastar una sola serie de movimientos para terminar un periodo de vértigo posicional (en promedio 80% de los enfermos mejora), pero la segunda serie hecha inmediatamente después de la primera tal vez pueda obtener ganancia adicional en otro grupo pequeño. Según expertos, no se obtienen más beneficios con maniobras adicionales hechas en la misma sesión. En casos resistentes, los otorrinolaringólogos que auxilian a los neurólogos han aplicado un gran vibrador al hueso temporal en tanto se realiza la maniobra de Epley, y después de ello se terminan los episodios; es probable que esto desplace los otolitos y los expulse del utrículo. Una maniobra de Epley incompleta lleva el riesgo de transformar la cupulolitiasis del conducto circular posterior en uno que afecte el conducto lateral y que puede ser difícil de tratar.

Figura 14-6.

Maniobra a la cabecera para el tratamiento de un paciente con vértigo posicional paroxístico que afecta el oído derecho. En cada grupo de dibujos se muestra la supuesta posición de los desechos dentro del laberinto durante la maniobra. Esta última es un procedimiento en cuatro pasos. Primero, se lleva a cabo una prueba de Dix-Hallpike, se gira la cabeza del paciente 45° hacia el oído derecho (afectado) y se extiende ligeramente el cuello con el mentón dirigido un poco para arriba. *A*, Esta posición da por resultado que la cabeza del enfermo cuelgue a la derecha. *B*, Una vez que cesan el vértigo y el nistagmo provocados por esta maniobra, se gira la cabeza del paciente alrededor del eje rostral-caudal del cuerpo hasta que el oído izquierdo se encuentra abajo. *C*, A continuación, se giran más la cabeza y el cuerpo hasta que la cabeza se encuentra casi boca abajo. Durante toda la rotación se conserva inclinado hacia abajo el vértice de la cabeza. El paciente debe mantenerse en la posición final boca abajo alrededor de 10 a 15 s. *D*, Con la cabeza girada aún hacia el hombro izquierdo, se sienta al enfermo.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor: Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los sujetos que no mejoran con la maniobra de Epley pueden hacerlo con variantes de los cambios de posición como la maniobra de Semont (el paciente comienza en posición sedente con la cabeza girada 45° hacia un lado, después asume la posición de decúbito lateral sobre el oído contrario y como paso siguiente oscila rápidamente el cuerpo para colocarse en el decúbito lateral contrario) o ejercicios de Brandt-Daroff similares (sedente, decúbito lateral, sedente realizados repetidas veces).

El vértigo posicional causado por presencia de otolitos en el conducto semicircular externo causa un nistagmo puramente horizontal y no el tipo torsional y vertical descrito en párrafos anteriores. En tal situación se recurre a otra maniobra de cambio de posición que abarca rodar de un lado al otro, para liberar y colocar de nuevo los otolitos.

Es importante reiterar que en algunos pacientes con vértigo posicional el trastorno no es benigno ni paroxístico. Jannetta et al. describieron un grupo de pacientes en quienes los síntomas de vértigo y desequilibrio fueron casi constantes (incluso en la posición erguida) e incapacitantes y resistentes a la habituación y otro tratamiento farmacológico (*vértigo posicional incapacitante*). Atribuyeron este trastorno a compresión cruzada de la zona de entrada de la raíz del octavo par craneal por un vaso sanguíneo adyacente e informaron que la descompresión del nervio proporcionó alivio duradero de los síntomas.

## Toxicidad y vestibulopatía bilateral idiopática

Ya se mencionaron los efectos ototóxicos comunes y graves de los antibióticos aminoglucósidos sobre las células ciliares cocleares, con pérdida de la audición y, a menudo de manera independiente, sobre el laberinto vestibular. La exposición prolongada a estos agentes produce una vestibulopatía bilateral sin vértigo. En su lugar se observa una tendencia al desequilibrio relacionado con oscilopsia. Los síntomas son bastante problemáticos cuando el paciente se mueve. Con frecuencia el desequilibrio no se descubre hasta que un paciente postrado en cama intenta caminar.

La presencia de una vestibulopatía de progreso lento para la que no puede discernirse una causa es menos conocida. El último trastorno afecta tanto a varones como mujeres, con aparición en la vida adulta media o tardía. Las principales anomalías son inestabilidad de la marcha, que empeora en la oscuridad o con los ojos cerrados, y oscilopsia, que ocurre con los movimientos de la cabeza y es en particular notable cuando se camina. La pérdida auditiva y el vértigo están ausentes, lo mismo que otras anomalías neurológicas. La pérdida vestibular bilateral puede documentarse con las pruebas calóricas y rotacionales. Baloh et al., en un informe de 22 pacientes con vestibulopatía idiopática bilateral, encontraron que una proporción significativa (nueve de 22 casos) tenía antecedentes de episodios prolongados de vértigo que se correspondían con el diagnóstico de neuronitis vestibular recurrente bilateral (véase la siguiente sección).

## Neuritis vestibular (neuronitis)

Se refiere al término que Dix y Hallpike aplicaron a un trastorno distintivo de la función vestibular que desde el punto de vista clínico se caracteriza por un ataque paroxístico y por lo general único de vértigo, y por ausencia notable de acúfenos y sordera; pese a ello, el trastorno es más oscuro de lo que indica la mayor parte de las exposiciones.

El trastorno ocurre sobre todo en adultos jóvenes y maduros (también afecta a niños e individuos de mayor edad), sin preferencia por alguno de los sexos. A menudo el paciente refiere un antecedente de infección respiratoria superior inespecífica, pero no está claro si esto es un requisito para el diagnóstico. Por lo general, el inicio del vértigo es repentino, aunque algunos pacientes describen un periodo prodrómico de varias horas o algunos días en los que se sienten “inestables” o “fuera de balance”. La persistencia de los síntomas por un día o más diferencia este proceso de la enfermedad de Ménière. Como regla, el vértigo es grave y se acompaña de náusea, vómito y la necesidad de permanecer inmóvil.

El nistagmo (componente rápido) y la sensación de movimiento del cuerpo se producen hacia el lado opuesto, en tanto que las caídas y rebasar límites ocurren hacia el lado de la lesión. En algunos pacientes las reacciones calóricas son anormales en ambos lados y en algunos el vértigo puede recurrir y afectar el mismo oído o el otro. La función auditiva es normal. El examen descubre paresia vestibular en un lado, es decir, ausencia o disminución de la respuesta a la estimulación calórica del conducto semicircular horizontal. Si el paciente tolerara movimientos cefálicos pequeños, la prueba de impulso rápido de la cabeza de [Halmagyi y Cremer](#), descrita antes, es uno de los mejores medios para demostrar la falta de función de un conducto semicircular lateral.

Aunque los síntomas pueden ser muy incapacitantes por un periodo corto, la neuritis vestibular es un trastorno benigno. El vértigo intenso y los síntomas acompañantes ceden en cuestión de días, pero los grados menores de estos síntomas, que empeoran con los movimientos rápidos de la cabeza, pueden persistir durante varias semanas o meses. Además, las respuestas calóricas se restablecen en forma gradual hasta alcanzar su grado normal. Algunos pacientes experimentan una recurrencia meses o años después como ya se mencionó.

Se cree que la porción de la vía vestibular que se afecta de manera primordial en esta enfermedad es la parte superior del tronco nervioso vestibular, que experimentó cambios degenerativos, según observaron [Schuknecht y Kitamura](#). En el comienzo, Dix y Hallpike pensaron que la lesión estaba situada en un punto central al laberinto, porque se conservaba la función auditiva, y la vestibular por lo regular volvía a lo normal. Utilizaron el término *neuritis vestibular* porque no había certeza de una localización más exacta dentro de la vía vestibular periférica. La causa aún se desconoce, pero muchos autores la han atribuido a una infección viral análoga del nervio vestibular, análoga a la parálisis de Bell, y de cuando en cuando puede observarse intensificación del VIII par craneal o el laberinto membranoso después de la administración de gadolinio en la MRI. En la búsqueda de una etiología más específica o de datos patológicos, muchos neurólogos prefieren los términos *neuropatía* o *neuritis vestibular*, o *vestibulopatía periférica unilateral aguda*. Es probable que muchas de las alteraciones que se describan bajo los términos *vértigo epidémico*, *laberintitis epidémica* y *laberintitis* o *neurolaberintitis aguda* se refieran al mismo proceso. El herpes zóster del oído origina el síndrome (y también afecta el VII par); esto caracteriza al síndrome de Ramsay Hunt descrito en los [capítulos 9 y 44](#).

En la fase aguda pueden ser útiles los antihistamínicos [prometazina](#), [clonazepam](#) y [escopolamina](#) para disminuir los síntomas. En su revisión del tema, [Baloh \(2003\)](#) recomienda ejercicios vestibulares. Un estudio demostró una recuperación más rápida con la administración de [metilprednisolona](#), 100 mg orales, que se disminuyen en forma gradual en el transcurso de tres semanas; el valciclovir no causó este efecto ([Strupp et al.](#)).

## Otras causas de vértigo originado por el nervio vestibular

El vértigo puede aparecer con enfermedades que afectan el VIII par en la porción petrosa o el ángulo pontocerebeloso. Además de la neuritis vestibular señalada, las dos causas más comunes del vértigo proveniente del VIII par probablemente son el schwannoma acústico o vestibular y la irritación o la compresión vascular de una rama fina del tronco basilar. No se ha precisado la frecuencia del síndrome de compresión vascular como causa del vértigo por lo demás indiferenciado (véase antes).

En lo que se refiere al schwannoma acústico y al vestibular, rara vez el vértigo es la primera manifestación; la asociación común incluye sordera que abarca los sonidos de alta frecuencia, inicialmente, y meses o años después surge desequilibrio crónico leve más que vértigo y alteración de las respuestas calóricas, y si no se inicia tratamiento, ocurre parálisis de otros pares craneales (VII, V y X), ataxia ipsilateral de las extremidades y cefaleas. Es frecuente observar variaciones en el orden en que aparecen los síntomas y es probable que muchos schwannomas vestibulares y acústicos identificados en el proceso de valoración del vértigo se hayan descubierto accidentalmente y se sabe que aproximadamente 1% de la población general tiene tumores pequeños. En el diagnóstico de los schwannomas mencionados los estudios complementarios más importantes son la MRI y los potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo. Los schwannomas vestibulares-acústicos casi siempre son manifestación de la neurofibromatosis tipo 2.

El infarto laberíntico puede ser un componente del cuadro de un accidente cerebrovascular por oclusión de la arteria cerebelosa inferior anterior (AICA). En el síndrome completo hay pérdida auditiva, ataxia cerebelosa y, a veces, “acúfeno estridente” o grados menores de acúfeno tonal. También se ha señalado la presencia de un síndrome clínico de índole desconocida que consiste en un ataque aislado y repentino de vértigo, náusea y vómito

intensos sin acúfenos ni hipoacusia, pero con ablación permanente de la función laberíntica de un lado. Se ha sugerido que el síndrome es consecuencia de oclusión de la rama laberíntica de la arteria auditiva interna, pero hasta la fecha no ha habido confirmación anatómica de tal planteamiento. En algunos de los pacientes en cuestión, por medio de MRI se ha demostrado hemorragia en el laberinto y en otros especulativamente se ha dicho que proviene de una infección viral.

**Basser** describió una forma particular de vértigo paroxístico en niños. Los ataques se presentan en niños que gozan de buena salud, inician de manera repentina y duran poco tiempo. Palidez, diaforesis e inmovilidad son manifestaciones notables; en ocasiones sobrevienen vómitos y nistagmo. No se observa ninguna relación con la postura o los movimientos. Los ataques son recurrentes, pero tienden a interrumpirse de manera espontánea después de un periodo de varios meses o algunos años. La anomalía sobresaliente se comprueba mediante la prueba calórica, que muestra trastorno o pérdida de la función vestibular, bilateral o unilateral, que a menudo persiste después que los ataques desaparecen. La función coclear no se altera. La base patológica de este trastorno aún no se determina y la conexión sugerida con la migraña es frágil. El caso especial de la migraña de la arteria basilar se revisa más adelante.

**Cogan** describió un síndrome nada raro en adultos jóvenes en el que la *queratitis intersticial no sifilítica* se relaciona con vértigo, acúfenos, nistagmo e hipoacusia de progreso rápido. El pronóstico para la visión es bueno, pero la hipoacusia y la pérdida de la función vestibular suelen ser permanentes. Las causas y la patogénesis de este síndrome aún no se establecen, aunque cerca de la mitad de los pacientes desarrolla más tarde insuficiencia aórtica o vasculitis general que recuerda la poliarteritis nodosa. Estas complicaciones vasculares resultaron mortales en siete de 78 casos revisados por **Vollertsen y colaboradores**.

Se sabe de otras causas del vértigo con aura como la laberintitis purulenta que complica la mastoiditis o la meningitis; la de tipo seroso causada por infección del oído medio; la “tóxica” causada por intoxicación con alcohol, quinina o salicatos; la cinetosis y la hemorragia al oído interno. **Bárány (1911)** fue el primero en prestar atención al nistagmo y al vértigo posicional que empeora al cerrar los párpados y que aparece con algún nivel de intoxicación alcohólica y que dura unas horas. El episodio del vértigo inducido por alcohol tiende a persistir más tiempo que el ataque vertiginoso de la enfermedad de Ménière, pero en otros aspectos los síntomas son similares (excepto el zumbido de oídos).

El vértigo con grados variables de nistagmo espontáneo o posicional y respuestas vestibulares reducidas es una complicación frecuente del *traumatismo craneoencefálico*. El vértigo, a menudo no rotatorio y en vaivén, puede ocurrir después de una conmoción cerebral o síndrome del latigazo cervical, en que la cabeza no recibió un impacto. **Brandt** atribuye este vértigo al aflojamiento o el desalojamiento de los otoconios en los otolitos. En estas circunstancias el vértigo suele mejorar en unos cuantos días o algunas semanas y rara vez se acompaña de trastorno de la audición, lo que lo distingue del vértigo que ocurre después de las fracturas de los huesos temporales (como se describió antes en este capítulo en la revisión de hipoacusia). El mareo también es una manifestación común que es parte del síndrome posconmocional como se describe en el **capítulo 35**, pero regularmente se trata de un mareo poco preciso y no un vértigo verdadero.

Sin embargo, se conoce un tipo de conmoción vestibular que acompaña a traumatismos craneoencefálicos no penetrantes que, como secuela, puede dejar vértigo por desequilibrio o posicional. Los otorrinolaringólogos conocen en detalle un síndrome que es consecuencia de fístula perilinfática después de traumatismos. Éstos pueden ser leves e incluso en esta categoría entran la tos, el estornudo o levantar pesos, todo con intensidad; algunos casos son consecuencia de infección ótica crónica o colesteatoma. La transgresión de la ventana oval o redonda origina fuga de perilinfa al oído medio. El vértigo y el nistagmo pueden ser inducidos por presión en el conducto auditivo externo (prueba de la fístula). Si se desplaza bastante perilinfa a dicha zona del oído, puede detectarse hipoacusia por conducción. Otra consecuencia de la fístula comentada, tal como ya se expuso, es la dehiscencia del conducto superior, en la cual los sonidos intensos inducen vértigo y nistagmo breve (fenómeno de Tullio). Una fístula de perilinfa puede ser lo bastante pronunciada para causar presión baja del líquido cefalorraquídeo, con la intensificación característica de la duramadre en la resonancia magnética.

## Vértigo originado en el tronco encefálico

Ya se señaló la ocurrencia de vértigo y nistagmo en caso de lesiones de las partes baja y alta del tronco del encéfalo. En estos casos se afectan los núcleos vestibulares y sus conexiones. La función auditiva casi siempre queda indemne, porque las fibras vestibulares y cocleares divergen al penetrar en el tronco encefálico, en la unión del bulbo y la protuberancia. Por lo general, tanto el vértigo que se origina en el tronco del encéfalo, como la náusea, el vómito, el nistagmo y el desequilibrio que lo acompañan, son más prolongados que en caso de lesiones laberínticas, pero cabe pensar en que hay excepciones. Sin embargo, en el caso de las lesiones del tronco del encéfalo se observa a menudo nistagmo intenso sin vértigo en absoluto, situación que no se observa en enfermedades laberínticas. El nistagmo que se origina en el tronco del encéfalo puede ser unidireccional o

bidireccional, puramente horizontal, vertical o rotacional, y empeora de manera característica cuando se intenta la fijación visual. En cambio, el de origen laberíntico es unidireccional y el rebasar los límites y las caídas tienen lugar en la dirección de la fase lenta; no se produce nistagmo vertical puro y la variante horizontal pura sin componente rotacional es rara. Más aún, el laberíntico se inhibe mediante fijación visual e invierte la dirección con cambios en la posición de la cabeza; el nistagmo que se origina en el tronco del encéfalo no suele mostrar ninguna de estas características. Puede acompañarse de un empeoramiento posicional o inducido por movimiento, pero este hallazgo es más notable en la enfermedad laberíntica. En el [cuadro 14-2](#) se resumen tales manifestaciones.

Cuadro 14-2

**DIFERENCIACIÓN DEL NISTAGMO PERIFÉRICO DEL CENTRAL (CONSULTAR EL TEXTO)**

	PERIFÉRICO	CENTRAL
Vértigo y náusea	Intenso	Leve
Dirección del nistagmo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mixto torsional-vertical</li> <li>• Mixto torsional-horizontal</li> <li>• Puede ser horizontal puro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Horizontal puro</li> <li>• Vertical puro</li> <li>• Torsional puro</li> </ul>
Influencia de la mirada	No cambia la dirección con la mirada	La dirección cambia con la mirada
Fijación visual	Inhibe el nistagmo	No modifica el nistagmo
Latencia después de maniobra de cambio de posición	Incluso 20 s	Breve
Cambio de dirección con inversión de la posición de la cabeza	Presente y característica	Ausente
Hipoacusia y acúfenos	Aparece en forma variable	Ausente
Signos de la enfermedad del tronco del encéfalo del cerebelo	Ausente	Por lo común presente

La localización central se confirma al encontrar signos de afección de otros elementos dentro del tronco del encéfalo (pares craneales, fascículos sensitivos y motores, etc.). Además, [Newman-Toker et al.](#) diseñaron una combinación de la prueba de impulso de la cabeza, nistagmo y desviación inclinada (que ellos llamaron “HINTS”); esta prueba distingue de manera confiable entre el trastorno central y el periférico; y es de particular utilidad para el diagnóstico del vértigo en la sala de urgencias.

El vértigo es un síntoma notable de isquemia cerebral transitoria y de infartos del tronco encefálico, en el territorio de las arterias vertebrobasilares, en particular el síndrome de Wallenberg de infarto de la porción lateral del bulbo.

Por otra parte, C.M. Fisher, colega del autor, ha destacado que es raro el vértigo como *única* manifestación de la isquemia del tronco encefálico. A menos que otros síntomas y signos de un trastorno en el tronco del encéfalo aparezcan al mismo tiempo o poco después del vértigo, suele postularse un origen aural y casi siempre se descarta un trastorno vascular del tronco encefálico. Sin embargo, los autores han atendido algunos sujetos con ataques repetidos y breves de vértigo que resultaron ser causados por estenosis del tronco basilar, pero en quienes sólo unos cuantos episodios se acompañaron de signos de enfermedad de dicho tronco como disartria, insensibilidad de la cara o diplopía. En otras palabras, los episodios frecuentes y súbitos de vértigo que duran alrededor de 1 min pocas veces se relacionan con isquemia transitoria del tronco encefálico.

El vértigo de origen cerebeloso es excepcional en este aspecto, ya que rara vez es la única manifestación de infarto o hemorragia en el cerebelo, como se describe en las secciones introductorias del capítulo y en el [capítulo 33](#). Por tanto, el vértigo aislado puede ser resultado de la oclusión de la arteria cerebelosa inferior posterior o la arteria vertebral de la que se origina, aunque lo más frecuente es que haya otras manifestaciones relacionadas con el daño a la parte lateral del bulbo raquídeo. En casos de vértigo aislado, se busca confirmación de que no hay manifestaciones que señalen un origen



central. Por el contrario, si hay signos como el nistagmo en más de una dirección de la mirada en una sola posición de la cabeza, o nistagmo vertical, hay que considerar la isquemia del tronco encefálico. El nistagmo y la ataxia de la marcha (más de una propulsión o pulsión hacia un lado) que acompañan a las lesiones cerebelosas agudas se presentan en el mismo lado (de la lesión), en tanto que en vestibulopatías agudas lo hacen en el contrario de la lesión y la pulsión es aún hacia el lado afectado.

La esclerosis múltiple puede ser la explicación del vértigo persistente en un adolescente o adulto joven, a veces con poco o ningún nistagmo. En la mayoría de los casos existen otras características de la esclerosis múltiple (p. ej., oftalmoplejía internuclear), aunque raras veces una placa desmielinizante en la proximidad de los núcleos vestibulares induce un trastorno vestibular periférico.

En párrafos anteriores se mencionó la relación de la migraña con el vértigo; denota la migraña común en que el vértigo es quizá un aura o episodios de vértigo paroxístico en adultos, que han sido considerados como equivalentes migrañosos. Además, signos característicos de la *migraña del tronco basilar* son los ataques de vértigos seguidos de cefalea intensa unilateral y a menudo occipital y vómitos. Los síntomas visuales prodrómicos adoptan la forma de ceguera o fotopsia que ocupa todos los campos visuales. Las pruebas de las funciones coclear y vestibular entre las cefaleas son normales en dichos pacientes. Algunos autores han señalado que la mayor parte de los casos de vértigo recurrente sin pérdida auditiva durante muchos años puede atribuirse a migraña y no a enfermedad de Ménière. [Dieterich y Brandt](#) publicaron una serie instructiva de tales casos.

Por último, debe mencionarse el síndrome *vestibulocerebeloso familiar*, que inicia durante la infancia o al principio de la edad adulta, y se caracteriza por crisis recurrentes de vértigo y desequilibrio. La diplopía y la disartria complican algunos ataques, al parecer precipitados por ejercicio extremo y emociones. Los ataques repetidos van seguidos por ataxia leve persistente, sobre todo del tronco. Este trastorno lo describieron por primera vez [Farmer y Mustian](#), y en fecha más reciente [Baloh y Winder](#), quienes señalaron que tanto las crisis de vértigo como la ataxia se reducen de manera notable o incluso se suprimen mediante la administración de [acetazolamida](#). Muy probablemente, este proceso se relaciona con el síndrome atáxico hereditario que responde a la [acetazolamida](#). Una forma que es cinetógena, es decir, inducida por la actividad, tiene un aspecto similar.

En resumen, la naturaleza del nistagmo, la inestabilidad de los ojos durante la prueba de impulso de la cabeza y las otras características del examen neurológico, permiten diferenciar entre los casos de vértigo central y periférico. La pérdida de la audición asociada apoya una causa vestibular de vértigo. Los [cuadros 14-2](#) y [14-3](#) resumen las características de algunos síndromes vertiginosos.

Cuadro 14-3

**SÍNDROMES VERTIGINOSOS CON LESIONES DE DIFERENTES PARTES DEL SISTEMA VESTIBULAR**

SÍNDROME	DATOS NEUROLÓGICOS	TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO	TIPO DE NISTAGMO <sup>a</sup>	AUDICIÓN	EXÁMENES DE LABORATORIO
Laberintos (vértigo postural, traumatismo, enfermedad de Ménière, toxicidad por aminoglucósidos, laberintitis)	Ninguno	Sobrepasar el límite ipsolateral y propulsión lateral hacia el lado de la lesión	Horizontal o rotatorio hacia el lado opuesto a la lesión, de posición y de cambio de posición, de cansancio	Audición normal, o hipoacusia de conducción o neurosensitiva con reclutamiento	Paresia vestibular mediante pruebas calóricas, preponderancia direccional
Nervios y ganglios vestibulares (neuronitis vestibular, herpes zóster)	Anomalías de la rama auditiva del octavo par craneal y del séptimo par craneal; prueba anormal del impulso afectado	Rebasar el límite ipsolateral y propulsión lateral hacia el lado de la lesión	De posición unidireccional	A veces hipoacusia neurosensitiva, sin reclutamiento (vestibulolaberintitis)	Radiografía y CT pueden ser normales o anormales Paresia vestibular en las pruebas calóricas Preponderancia direccional
Ángulo pontocerebeloso (neuroma acústico, tumor del glomo y otros tumores)	Sección ipsolateral del V, VII, IX y X pares craneales, ataxia cerebelosa Incremento de la presión intracraneal (tardío)	Ataxia y caída ipsolaterales	Parésico de la mirada, posicional, más burdo hacia el lado de la lesión	Hipoacusia neurosensitiva sin reclutamiento	Imagen anormal Paresia vestibular en las pruebas calóricas BAEP anormales Incremento de las proteínas en el LCR
Tronco del encéfalo y cerebelo (infartos, tumores, infecciones virales)	Pares craneales múltiples, signos del tronco del encéfalo, ataxia cerebelosa	Ataxia presente con los ojos abiertos	Burdo en sentidos horizontal y vertical, parésico de la mirada	Por lo general normal	Laberintos hiperactivos o preponderancia direccional en las pruebas calóricas CT, MRI y BAEP anormales en la mayor parte de los casos
Conexiones altas (cerebrales)	Afasia, anomalías de campos visuales, hemimotoras, hemisensoriales y cerebrales de otras clases, convulsiones	Sin cambios	No suele presentarse	Normal	Ningún cambio en las respuestas calóricas Los signos de CT y electroencefalográficos pueden ser anormales

<sup>a</sup>Véase el texto y el [capítulo 13](#) para encontrar una descripción de los tipos de nistagmo.

## REFERENCIAS

- Adler JR, Ropper AH: Self-audible venous bruits and high jugular bulb. *Arch Neurol* 43:257, 1986. [[PubMed: 3947273](#)]
- Amarenco P, Roullet E, Hommel M et al.: Infarction in the territory of the medial branch of the posterior inferior cerebellar artery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:731, 1990. [[PubMed: 2246654](#)]
- Badia L, Parikh A, Bookes GB: Management of middle ear myoclonus. *J Laryngol Otol* 108:380, 1994. [[PubMed: 8035114](#)]
- Baloh RW: *Clinical Neurotology*. London, Baillière Tindall, 1994.
- Baloh RW: Vertigo. *Lancet* 352:1841, 1998. [[PubMed: 9851400](#)]
- Baloh RW: Vestibular neuronitis. *N Engl J Med* 348:1027, 2003. [[PubMed: 12637613](#)]
- Baloh RW, Honrubia V: *Clinical Neurophysiology of the Vestibular System*, 2nd ed. Philadelphia, Davis, 1990.
- Baloh RW, Honrubia V, Jacobson K: Benign positional vertigo: Clinical and oculographic features in 240 cases. *Neurology* 37:371, 1987. [[PubMed: 3822129](#)]
- Baloh RW, Jacobson K, Honrubia V: Idiopathic bilateral vestibulopathy. *Neurology* 39:272, 1989. [[PubMed: 2783767](#)]
- Baloh RW, Jacobson K, Wilson T: Drop attacks with Ménière's syndrome. *Ann Neurol* 28:384, 1990. [[PubMed: 2241120](#)]
- Baloh RW, Winder A: Acetazolamide responsive vestibulocerebellar syndrome. Clinical and oculographic features. *Neurology* 41:429, 1991. [[PubMed: 2006014](#)]
- Bárány R: Diagnose von Krankheitserscheinungen im Bereiche des Otolithenapparatus. *Acta Otolaryngol* 2:234, 1921.
- Bárány R: Experimentelle alkohol-intoxication. *Monatsschr Ohrenheilk* 45:959, 1911.
- Basser LS: Benign paroxysmal vertigo of childhood. A variety of vestibular neuronitis. *Brain* 87:141, 1964. [[PubMed: 14152207](#)]
- Biemond A, DeJong JMBV: On cervical nystagmus and related disorders. *Brain* 92:437, 1969. [[PubMed: 5305995](#)]
- Brandt T: Man in motion: Historical and clinical aspects of vestibular function—a review. *Brain* 114:2159, 1991. [[PubMed: 1933240](#)]
- Brandt T: Phobic postural vertigo. *Neurology* 46:1515, 1996. [[PubMed: 8649539](#)]
- Brandt T, Steddin S, Daroff RB: Therapy for benign paroxysmal positioning vertigo, revisited. *Neurology* 44:796, 1994. [[PubMed: 8190277](#)]
- Brodal A: The cranial nerves. In: *Neurological Anatomy*, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1981, pp 448–577.
- Cascino G, Adams RD: Brainstem auditory hallucinosis. *Neurology* 36:1042, 1986. [[PubMed: 3526177](#)]
- Celesia GG: Organization of auditory cortical areas in man. *Brain* 99:403, 1976. [[PubMed: 1000279](#)]
- Chinnery PF, Elliott C, Green GR et al.: The spectrum of hearing loss due to mitochondrial DNA defects. *Brain* 123:82, 2000. [[PubMed: 10611123](#)]
- Cogan DG: Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibuloauditory symptoms. *Arch Ophthalmol* 34:144, 1945.
- DeFelice C, DeCapua B, Tassi R et al.: Non-functioning posterior communicating arteries of circle of Willis in idiopathic sudden hearing loss. *Lancet* 356:1237, 2000. [[PubMed: 11072945](#)]

De la Meilleure G, Dehaene I, Depondt M et al. Benign paroxysmal positional vertigo of the horizontal canal. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 60:68, 1991.

DeRidder D, DeMulder G, Verstraeten E et al.: Primary and secondary auditory cortex stimulation for intractable tinnitus. *ORL J Otorhinolarygol Res* 68:48, 2006.

Dieterich M, Brandt T: Episodic vertigo related to migraine (90 cases): Vestibular migraine? *J Neurol* 246:883, 1999. [PubMed: 10552234]

Dix M, Hallpike C: Pathology, symptomatology and diagnosis of certain disorders of the vestibular system. *Proc R Soc Med* 45:341, 1952. [PubMed: 14941845]

Duncan GW, Parker SW, Fisher CM: Acute cerebellar infarction in the PICA territory. *Arch Neurol* 32:364, 1975. [PubMed: 1131070]

Epley JM: The canalith repositioning procedure for treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 107:399, 1992. [PubMed: 1408225]

Estivill X, Fortina P, Surrey S et al.: Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. *Lancet* 351:394, 1998. [PubMed: 9482292]

Evan KE, Tavill MA, Goldberg AN, Siverstein H: Sudden sensorineural hearing loss after general anesthesia for nonotologic surgery. *Laryngoscope* 107:747, 1997. [PubMed: 9185730]

Farmer TW, Mustian VM: Vestibulocerebellar ataxia. *Arch Neurol* 8:471, 1963. [PubMed: 13944410]

Fetterman BL, Luxford WM, Saunders JE: Sudden bilateral sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 106:1347, 1996. [PubMed: 8914899]

Fowler EP: Head noises in normal and in disordered ears. *Arch Otolaryngol* 39:498, 1944.

Friedmann I: Ultrastructure of ear in normal and diseased states. In: Hinchcliffe R, Harrison D, (eds): *Scientific Foundations of Otolaryngology*. London, Heinemann, 1976, pp 202–211.

Froehling DA, Silverstein MD, Mohr DN et al.: Benign positional vertigo: Incidence and prognosis in a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 16:596, 1991.

Furman JM, Cass SP: Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med* 341:1591, 1999.

Furman JM, Jacob RG: Psychiatric dizziness. *Neurology* 48:1161, 1997. [PubMed: 9153437]

Gorlin RS, Pindborg JJ, Cohen MM Jr: *Syndromes of the Head and Neck*. New York, McGraw-Hill, 1976.

Halmagyi GM, Cremer PD: Assessment and treatment of dizziness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:129, 2000. [PubMed: 10644773]

Hammeke TA, McQuillen MP, Cohen BA: Musical hallucinations associated with acquired deafness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:570, 1983. [PubMed: 6875592]

Jamieson DRS, Mann C, O'Reilly B, Thomas AM: Ear click in palatal tremor caused by activity of the levator veli palatini. *Neurology* 46:1168, 1996. [PubMed: 8780116]

Jannetta PJ: Neurovascular decompression in cranial nerve and systemic disease. *Am J Surg* 192:518, 1980.

Jannetta PJ, Møller MB, Møller AR: Disabling positional vertigo. *N Engl J Med* 310:1700, 1984. [PubMed: 6610127]

- 
- Jeong SH, Choi SH, Kim JY et al. Osteopenia and osteoporosis in idiopathic benign positional vertigo. *Neurology* 24:1069–1076. 2009.
- 
- Kasai K, Asada T, Yumoto M et al.: Evidence for functional abnormality in the right auditory cortex during musical hallucinosis. *Lancet* 354:1703, 1999. [[PubMed: 10568580](#)]
- 
- Konigsmark BW: Hereditary deafness in man. *N Engl J Med* 281:713, 774, 827, 1969.
- 
- Konigsmark BW: Hereditary diseases of the nervous system with hearing loss. In: Vinken PJ, Bruyn GW, (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 22. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp 499–526.
- 
- Kroenke K, Mangelsdorff AD: Common symptoms in ambulatory care: Incidence, evaluation, therapy, and outcome. *Am J Med* 86:262, 1989. [[PubMed: 2919607](#)]
- 
- Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RF: Tinnitus. *N Engl J Med* 347:904, 2002. [[PubMed: 12239260](#)]
- 
- Marion MS, Cevette MJ: Tinnitus. *Mayo Clin Proc* 66:614, 1991. [[PubMed: 2046400](#)]
- 
- Mattox DE, Simmons FB: Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 86:463, 1977. [[PubMed: 889223](#)]
- 
- Møller AR: Pathophysiology of tinnitus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 93:39, 1984. [[PubMed: 6367601](#)]
- 
- Morell RJ, Kim HJ, Hood LJ et al.: Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness. *N Engl J Med* 339:1500, 1998. [[PubMed: 9819448](#)]
- 
- Nadol JB Jr: Hearing loss. *N Engl J Med* 329:1092, 1993. [[PubMed: 8371732](#)]
- 
- National Institute on Deafness and Other Communication Disorders: *A Report of the Task Force on the National Strategic Research Plan*. Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1989.
- 
- Neuhauser H, Leopold M, van Brevern M et al.: The interpretation of migraine, vertigo and migrainous vertigo. *Neurology* 56:436, 2001. [[PubMed: 11222783](#)]
- 
- Newman-Toker DM, Curthoys I, Halmagyi GM: Diagnosing stroke in acute vertigo: The HINTS family of eye movement tests and the future of the “Eye ECG”. *Semin Neurol* 35:506, 2015. [[PubMed: 26444396](#)]
- 
- Nodar RH, Graham JT: An investigation of frequency characteristics of tinnitus associated with Ménière’s disease. *Arch Otolaryngol* 82:28, 1965. [[PubMed: 14310173](#)]
- 
- Rasmussen GI: An efferent cochlear bundle. *Anat Rec* 82:441, 1942.
- 
- Schuknecht HF: Cupulolithiasis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 90:765, 1969.
- 
- Schuknecht HF, Kitamura K: Vestibular neuronitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 90:1, 1981.
- 
- Semont A, Freyss G, Vitte E: Curing the BPPV with a liberatory maneuver. *Adv Otorhinolaryngol* 42:290, 1988. [[PubMed: 3213745](#)]
- 
- Sismanis A, Smoker WR: Pulsatile tinnitus: Recent advances in diagnosis. *Laryngoscope* 104:681, 1994. [[PubMed: 8196443](#)]
- 
- Stouffer JL, Tyler RS: Characterization of tinnitus by tinnitus patients. *J Speech Hear Disord* 55:439, 1990. [[PubMed: 2381186](#)]
- 
- Strupp M, Zingler VC, Anbusow V et al.: Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med* 351:354, 2004.
-

---

[PubMed: 15269315]

---

Suga S, Lindsay JR: Histopathological observations of presbycusis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 85:169, 1976. [PubMed: 1267323]

---

Tanaka Y, Kamo T, Yoshida M, Yamadori A: So-called cortical deafness. *Brain* 114:2385, 1991. [PubMed: 1782522]

---

Tekin M, Arnos KS, Pandey A: Advances in hereditary deafness. *Lancet* 358:1082, 2001. [PubMed: 11589958]

---

Toole JF, Tucker H: Influence of head position upon cerebral circulation. *Arch Neurol* 2:616, 1960. [PubMed: 13838838]

---

Tumarkin A: The otolithic catastrophe: A new syndrome. *Br Med J* 1:175, 1936.

---

Vollertsen RS, McDonald TJ, Younge BR et al.: Cogan's syndrome: 18 cases and a review of the literature. *Mayo Clin Proc* 61:344, 1986. [PubMed: 3486332]

---

von Brevern M, Seelig T, Neuhauser H et al.: Benign positional vertigo predominantly affects the right labyrinth. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1487, 2004. [PubMed: 15377705]

---



Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 15: Epilepsia y otros trastornos convulsivos

### INTRODUCCIÓN

Nunca se insistirá demasiado en la prevalencia e importancia de la epilepsia, es decir, convulsiones corticocerebrales recurrentes no provocadas. A partir de los estudios epidemiológicos de [Hauser et al.](#) es posible extrapolar que en Estados Unidos la incidencia del trastorno es de casi 2 millones de personas, y anticipar que cada año aparecerán 44 casos nuevos por cada 100 000 individuos. Las cifras no incluyen a pacientes en quienes las convulsiones complican de forma transitoria cuadros febriles, y otras enfermedades o lesiones. Se ha calculado que un poco menos de 1% de personas en Estados Unidos tendrán epilepsia a partir de los 20 años de edad ([Hauser y Annegers](#)). Más de 66% de los casos de convulsiones epilépticas comienzan en la niñez (casi todos en el primer año de vida), y es el periodo en que las convulsiones asumen la máxima diversidad de formas. En la práctica de la neuropediatría la epilepsia es uno de los cuadros más frecuentes y el aspecto crónico de las formas infantiles acrecienta su importancia. La incidencia aumenta de nuevo después de los 60 años de edad. Por todas las razones anteriores, los médicos deben tener conocimiento de la naturaleza de los cuadros convulsivos y su tratamiento. Es destacable que, en contraste neto con muchos tratamientos antiepilépticos, como destacó [J. Engel](#), 80 a 90% de los individuos con epilepsia en países en desarrollo nunca recibirá atención médica.

El término *epilepsia* proviene del griego y significa “apoderarse de” o “aprehensión”. En alguna época los médicos la denominaron “mal de caída”. Aunque son términos médicos útiles para referirse a las crisis recurrentes, las palabras *epilepsia* y *epiléptico* todavía llegan a tener connotaciones desagradables y deben ser utilizados con deliberación en el tratamiento de los pacientes. En 1870, Hughlings Jackson, el eminente neurólogo inglés, planteó que las convulsiones venían de una “descarga excesiva y desordenada del tejido nervioso cerebral en los músculos”. La descarga podía resultar en pérdida del conocimiento casi instantánea, alteraciones de la percepción o deficiencias de la función mental, movimientos convulsivos, perturbaciones de la sensación o combinaciones de todas estas manifestaciones.

La diversidad de manifestaciones clínicas de la enfermedad plantea una dificultad de terminología. El término *convulsión* denota el paroxismo intenso de contracciones musculares repetitivas e involuntarias, que no incluye todo el intervalo de trastornos eléctricos o convulsiones, que puede consistir sólo en alteración de la función sensitiva o de la consciencia; el término “crisis epiléptica” (*seizure*), es genérico y tal vez preferible porque abarca todas las descargas eléctricas paroxísticas del cerebro y permite una definición más cercana a la realidad. Por lo tanto, son válidas las expresiones *crisis motora*, *convulsiva*, *sensitiva* o *psíquica*. También existe una entidad de “epilepsia no convulsiva”, que puede afectar la consciencia, pero no se manifiesta con movimientos convulsivos anormales. Esta representa una forma importante y potencialmente tratable de una encefalopatía o estado confusional. También existe una entidad curiosa, pero frecuente, de “crisis epilépticas no convulsivas”, en que puede haber deficiencia del conocimiento, pero sin movimiento corporal anormal alguno. Constituye una forma importante y potencialmente tratable de un estado confusional.

En la evolución de muchas enfermedades médicas puede surgir una primera crisis aislada o una serie breve de ellas; denota que la corteza cerebral ha sido afectada por la enfermedad, de manera primaria o secundaria. Si la crisis se prolonga o se repite después de algunos minutos, el cuadro llamado *estado epiléptico* puede amenazar la vida. De igual importancia, una crisis o una serie de ellas puede ser manifestación de un trastorno neurológico en evolución que obligue a medidas diagnósticas y terapéuticas especiales. El estado epiléptico puede no ser convulsivo y alterar continuamente el conocimiento, y es difícil detectarlo sobre bases clínicas porque no genera movimientos característicos.

Una circunstancia más frecuente y menos grave es que la crisis convulsiva sea tan sólo una de varias series extensas que reaparecen en un largo lapso, y gran parte de los ataques guardan mayor o menor semejanza. En tal caso, puede ser consecuencia de una lesión inactiva que subsista en la forma de cicatriz en la corteza cerebral. Es posible que la enfermedad original pasara inadvertida o quizá se haya producido en la vida fetal, en el nacimiento, en la lactancia o en zonas del cerebro no accesibles para la exploración, o bien que haya sido tan inmadura que no manifestó signos. Las técnicas cada vez más refinadas de resonancia magnética permiten ahora identificar zonas pequeñas de displasia cortical y esclerosis de hipocampo que tienden a ser epileptógenas. Las personas con las lesiones sutiles mencionadas, pero de vieja fecha, probablemente constituyen una fracción importante de las que tienen crisis recurrentes. En caso de no haber una lesión básica u oculta, el problema se clasifica como idiopático o primario, pero en la actualidad ha terminado por ser casi sinónimo de un cuadro con causa genética. Dentro de tal categoría existe un gran número de tipos importantes de epilepsia

en las que no se ha corroborado una base patológica, y de las cuales no se conoce una causa manifiesta, excepto tal vez la de orden genético de la función del conducto del ión. En tal categoría se incluyen las formas hereditarias especiales que abarcan tipos de estados convulsivos tonico-clónicos generalizados (epilepsia mayor) y de “ausencia” (epilepsia menor), como lo sugirieron las clasificaciones planteadas hace años por Lennox y Forster. Las crisis persistentes, idiopáticas o no, pueden dañar de manera secundaria la corteza cerebral por varios mecanismos que pueden incluir excitotoxicidad, y en el marco de crisis tónicas duraderas, hipoxia sistémica.

## CLASIFICACIÓN DE LAS CONVULSIONES Y DE LAS EPILEPSIAS

Las convulsiones se han clasificado en varias formas; a saber: por su presunta causa, en idiopáticas (primarias) o sintomáticas (secundarias); por su lugar de origen; por su forma clínica (generalizadas o focales); por su frecuencia (aisladas, cíclicas o repetitivas, o la repetición intercrítica muy frecuente en el caso del estado epiléptico), o por signos electrofisiológicos especiales correlacionados. Es importante diferenciar entre el término clasificatorio de *convulsiones* (manifestaciones clínicas de la epilepsia: tonico-clónicas generalizadas [epilepsia mayor]; ausencias típicas [epilepsia menor], mioclónicas, parciales y otras), y la clasificación de *epilepsias* o *síndromes epilépticos*, que son entidades específicas, muchas de las cuales pueden manifestar los tipos convulsivos. Tal situación se expone en mayor detalle en este capítulo. Se hace otra diferenciación con arreglo a los signos clínicos y electroencefalográficos; tal estrategia permite la anticipación razonable de respuesta a fármacos específicos y, en cierta medida, en el pronóstico.

Básicamente tal clasificación divide las convulsiones en dos tipos: *focales* (llamadas anteriormente *parciales*), en las que es posible identificar clínicamente o por EEG un cuadro de comienzo focal o localizado, y *generalizadas* en que las convulsiones al parecer comienzan en ambos lados. Las *crisis generalizadas* son de dos tipos: *convulsivas* y *no convulsivas*. El tipo convulsivo común es la *crisis tonicoclónica* (epilepsia mayor). Con menor frecuencia es una convulsión puramente generalizada y tónica, clónica atónica, y mioclónica. La típica crisis no convulsiva generalizada es un breve lapso de inconsciencia o “ausencia” (epilepsia menor); en tal subdivisión están los fenómenos motores menores. Las convulsiones focales pueden ser convulsivas o con menos frecuencia, no convulsivas. Además, las convulsiones focales pueden generalizarse de forma secundaria en cualquiera de los tipos ya mencionados.

La clasificación adoptada en este capítulo fue planteada originalmente por Gastaut en 1970 y repetidamente refinada por la *International League Against Epilepsy* (ILAE), nomenclatura basada más bien en la forma clínica de la convulsión y sus trazos encefalográficos (EEG); ha sido adoptada a nivel mundial y se conoce como la “*Clasificación Internacional*”. En el [cuadro 15-1](#) se incluye una versión modificada de la misma.

Cuadro 15-1

## CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

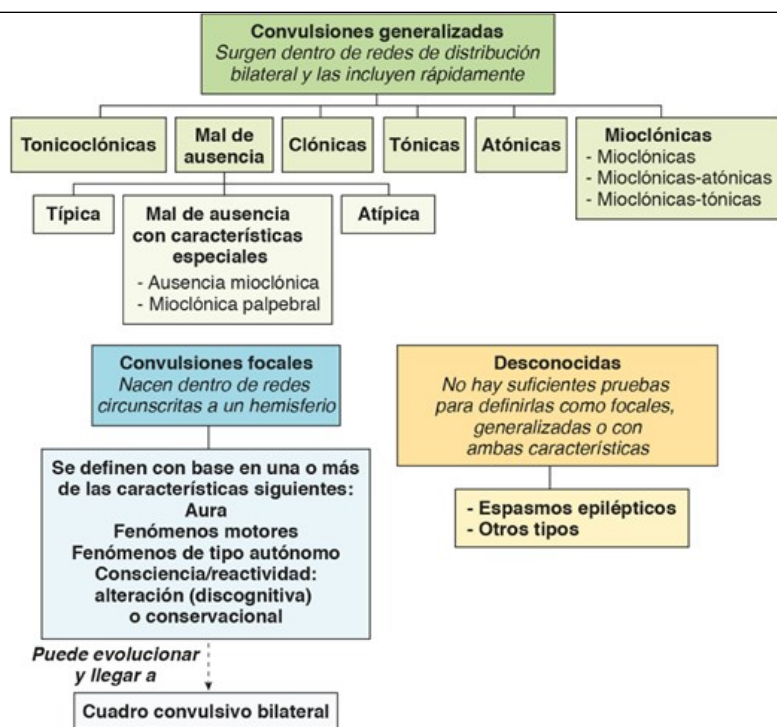
- I. Convulsiones generalizadas (simétricas bilaterales y sin comienzo focal)
  - A. Tónicas, clónicas o tónicoclónicas (epilepsia mayor)
  - B. Crisis de ausencia (epilepsia menor)
    - 1. Típicas
    - 2. Atípicas
    - 3. Características especiales
      - a. Mioclonía palpebral
      - b. Ausencia mioclónica
  - C. Clónicas
  - D. Tónicas
  - E. Atónicas
  - F. Mioclónicas que incluyen los tipos atónico y tónico.
- II. Focal (antes llamada “parcial”); se caracteriza por los principales signos. Véase el [cuadro 15-2](#).
  - A. Sencilla (sin pérdida del conocimiento ni alteraciones de la función psíquica)
    - 1. Aura; manifestaciones somatosensitivas o sensitivas especiales (visuales, auditivas, olfativas, gustativas, vertiginosas)
    - 2. Motoras
    - 3. Del sistema autónomo
    - 4. Sin pérdida del conocimiento (llamadas antes “sencillas”) o con pérdida del mismo (llamadas antes “complejas”)
- III. No clasificables; no se les puede clasificar como focales, generalizadas o con ambas características, que incluyen espasmos epilépticos.

Las convulsiones focales se subclasifican de acuerdo con sus características adicionales como serían la experiencia subjetiva específica (*aura*), los elementos motores del sistema autónomo, y como factor de mayor importancia, si se conservó el conocimiento o se perturbó la consciencia; a esta última entidad se le daba el nombre de *convulsión compleja parcial*, hoy denominada convulsión focal con trastornos cognitivos. En realidad, el aura representa la fase inicial de una crisis focal; en algunos casos constituye todo el ataque epiléptico.

Existe una clasificación complementaria al considerar los *síndromes de epilepsia*, un grupo un tanto diverso, dependiente de la edad y por lo general determinados genéticamente que se origina de anomalías estructurales subyacentes. Los síndromes se caracterizan por la edad de inicio, tipo de convulsión, y a menudo, por un patrón EEG particular. Por el contrario, los cuadros epilépticos que se manifiestan como convulsiones que inician localmente pueden evolucionar a crisis convulsivas tónicoclónicas generalizadas, denominadas *crisis convulsivas tónicoclónicas con generalización secundaria* (denominado trastorno convulsivo bilateral en la [fig. 15-1](#)), generalmente sin componente genético y por lo general el resultado de trastorno encefálico subyacente, ya sea adquirido o como consecuencia de malformaciones congénitas o defectos metabólicos. Muy a menudo no se aprecia la fase focal inicial, lo que ocasiona errores diagnósticos. El incremento de la frecuencia y gravedad de este grupo de trastornos con la edad refleja la acumulación de daño cerebral focal por traumatismos, apoplejía y otras lesiones.

Figura 15-1.

Planteamiento de ILAE (Liga Internacional contra la Epilepsia) en cuanto a terminología revisada para la Organización de la Clasificación de Convulsiones y Epilepsias, 2010. (Con autorización de [http://www.ilae.org/Visitors/Centre/ctf/documents/ILAEHandoutV10\\_000.pdf/](http://www.ilae.org/Visitors/Centre/ctf/documents/ILAEHandoutV10_000.pdf/).)



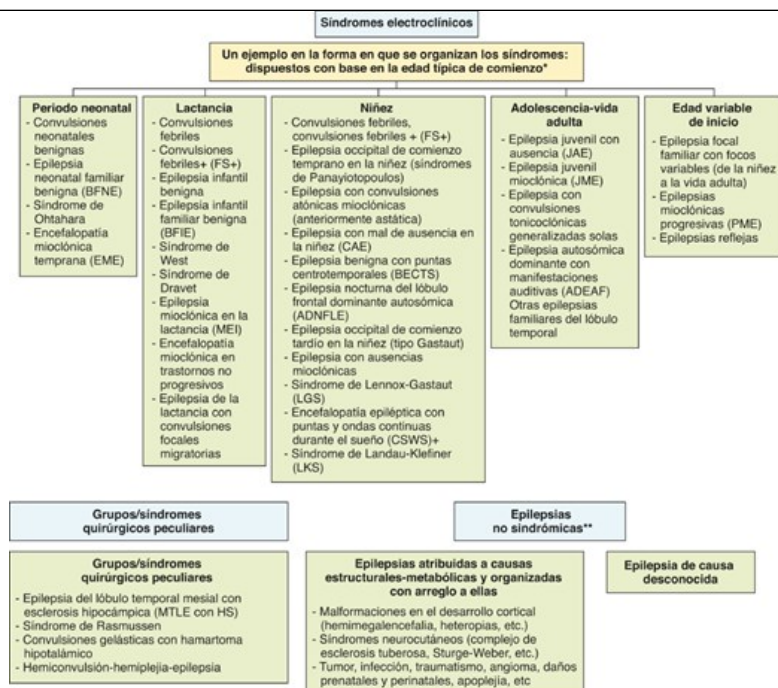
Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los autores comenzarán su exposición con una aproximación práctica de la clasificación que se expone en la [figura 15-1](#), y después, consideran otras epilepsias y síndromes epilépticos perfectamente definidos.

En la [fig. 15-2](#) se incluye la clasificación actual planteada con base en la edad de comienzo del cuadro convulsivo y la distribución de los tipos de convulsiones según etapas de la vida, obtenida y agregada de diversas fuentes, en la [figura 15-3](#). En el último decenio se han sucedido adelantos notables para definir la base molecular de las epilepsias familiares y hereditarias; es posible que tales conocimientos culminen en la modificación de las clasificaciones clínicas y del tratamiento de las epilepsias.

Figura 15-2.

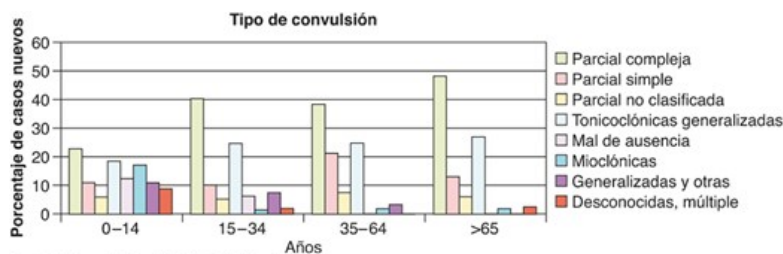
Propuesta de ILAE (Liga Internacional contra la Epilepsia) sobre terminología revisada para la organización de convulsiones y epilepsias (2010), síndromes electroclínicos y otros cuadros agrupados con base en la especificidad del diagnóstico. (Con autorización de [http://www.ilae.org/Visitors/Centre/ctf/documents/ILAEHandoutV10\\_000.pdf/](http://www.ilae.org/Visitors/Centre/ctf/documents/ILAEHandoutV10_000.pdf/).)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuella, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Figura 15-3.

Distribución de los tipos principales de epilepsia con arreglo a las edades. Se advierte nítidamente la representación excesiva de los cuadros de ausencia y convulsiones mioclónicas en niños y de las convulsiones parciales complejas en personas de mayor edad. Convulsión parcial compleja = características focales con alteración cognitiva; convulsión parcial simple = convulsión focal sin alteración cognitiva. (Adaptado con autorización de Hauser y Annegers y de los textos de Engel y de Pedley.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuella, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## CONVULSIONES GENERALIZADAS

### Convulsiones tónicoclónicas generalizadas (epilepsia mayor).

En el tipo primario más frecuente de convulsión, ésta inicia con escasos signos prodrómicos o sin ellos. En ocasiones la persona percibe la inminencia de una convulsión, a través de algunos fenómenos subjetivos (pródromo), incluso antes del aura epiléptica que representa una convulsión focal. Durante algunas horas la persona puede sentir apatía, depresión, irritabilidad o en raras ocasiones, todo lo contrario, un fenómeno ectásico. En un sujeto con epilepsia generalizada (el tipo típico es la epilepsia mioclónica juvenil), uno o más “espasmos” mioclónicos del tronco o las extremidades pueden indicar que pronto ocurrirá una convulsión en etapa ulterior. Se ha concedido estado prodrómico a manifestaciones como dolores o cólicos abdominales, una sensación de que la persona se ahoga, asciende, o siente compresión en la zona epigástrica, palidez o rubor en la cara, cefalea pulsátil, estreñimiento o diarrea, pero no siempre aparecen con la constancia suficiente para tener carácter anticipatorio de una convulsión próxima.

Más a menudo, las crisis convulsivas generalizadas inician sin aviso previo, con pérdida súbita de la consciencia y caída al piso, que puede ocasionar

traumatismos faciales u otro tipo de lesiones. En algunos casos de convulsiones generalizadas se advierte algún tipo de movimiento unos segundos antes si el sujeto pierde el conocimiento (gira la cabeza y los ojos o todo el cuerpo o hay sacudimientos intermitentes de una extremidad), aunque el paciente a menudo no recuerda tal situación y la información al respecto se obtiene sólo de un observador o testigo. En ocasiones, este movimiento representa el inicio focal de una convulsión y, como se destaca en párrafos anteriores, es útil, en la medida de lo posible, diferenciar entre el tipo primario (generalizado) de convulsión con amplias anormalidades EEG desde el comienzo, y el tipo generalizado secundario. Este último denota la existencia de una lesión cerebral focal. Los primeros signos motores incluyen la flexión breve del tronco, abertura de la boca y los párpados, y desviación de los ojos en sentido ascendente. El sujeto eleva y lleva los brazos en abducción, flexiona a medias los codos y coloca en pronación las manos; a este cuadro sigue una fase de extensión más duradera (*tónica*) que en primer lugar abarca el dorso y el cuello y después los brazos y las piernas. El sujeto puede emitir un grito penetrante conforme todos los músculos presentan un espasmo, con mordedura del borde externo de la lengua, y el aire es emitido a fuerza a través de las cuerdas vocales cerradas. Los músculos de la respiración quedan atrapados en el espasmo tónico y en ese momento se interrumpe la respiración, y después de algunos segundos la piel y los labios pueden mostrar cianosis. Hay midriasis pupilar y se pierde el reflejo fotomotor. En esta etapa o después el sujeto puede orinarse, durante el estupor poscrítico; es la fase tónica de la convulsión y dura 10 a 20 segundos.

Después de la etapa mencionada surge una transición desde la fase tónica a la *fase clónica* de la crisis. En primer lugar, se advierte un leve temblor generalizado que en efecto es una relajación repetitiva de la contracción tónica. Comienza a razón de ocho temblores por segundo para quedar en términos generales en cuatro por segundo; luego cede con rapidez a espasmos flexores breves y violentos que se suceden en salvas rítmicas y agitan todo el cuerpo; la cara asume un color amoratado e inicia una serie de gesticulaciones. Son notables los signos del sistema autónomo: el pulso es rápido, aumenta la presión arterial, hay midriasis y resaltan la sialorrea y la hiperhidrosis; la tensión intravesical puede aumentar seis tantos en esta fase. Los espasmos clónicos disminuyen de amplitud y frecuencia en un lapso aproximado de 30 s. El individuo continúa con apnea hasta el final de la fase clónica, que suele caracterizarse por una inspiración profunda. En vez de la serie impresionante y completa descrita, las convulsiones pueden ser abreviadas o su duración ser limitada, por la intervención de los fármacos anticonvulsivos.

En la fase terminal de la convulsión cesan todos los movimientos y la persona está inmóvil y dentro de coma profundo. En esa etapa las pupilas comienzan a mostrar miosis. La respiración puede ser tranquila o estertorosa; el estado anterior persiste algunos minutos, después del cual el paciente abre los párpados, comienza a mirar en algunas direcciones y obviamente está aturdido y confuso o, por lo contrario, muy agitado. Puede hablar y más adelante no recordar absolutamente lo que dijo y despreocupadamente muestra somnolencia y se duerme, a veces durante algunas horas, para después despertar con cefalea pulsátil. Una vez recuperado del todo, no tiene recuerdo de cualquier parte de la crisis, pero sabe que algo le ocurrió, porque está en un entorno desconocido (ambulancia u hospital), advierte las caras de preocupación de quienes lo rodean, y a menudo tiene la lengua hinchada, mordida y los músculos adoloridos por los movimientos violentos. Las contracciones, si tienen violencia suficiente, pueden causar la compresión de un cuerpo vertebral o incluso una lesión grave; alguna fractura, hemorragias periorbitarias, hematomas subdurales, luxación posterior del hombro o un escozor en la piel en caso de haber caído al piso.

Cada una de las fases de la convulsión tonicoclónica generalizada posee su equivalente EEG característico. En el comienzo artefactos cinéticos deforman y ocultan los trazos EEG. Pueden advertirse descargas repetitivas de espigas (puntas) o punta/onda que duran segundos, a las que sigue un lapso aproximado de 10 s de espigas de 10 Hz. Conforme se instala la fase clónica las puntas se mezclan con ondas lentas, y poco a poco los trazos EEG asumen una característica de poliespigas y ondas. Una vez que cesan todos los movimientos, los trazos EEG se acercan a lo plano por un lapso variable y después poco a poco reaparecen las ondas cerebrales para recuperar la forma que tenían antes de la convulsión.

Las convulsiones graves pueden acompañarse de acidosis láctica sistémica, con disminución del pH arterial, reducción en la saturación arterial de **oxígeno** y aumento de la PCO<sub>2</sub>. Estos efectos son secundarios al paro respiratorio y a la actividad muscular excesiva. Si se prolonga, puede ocasionar daño por isquemia hipóxica a áreas distantes del cerebro, núcleos basales y cerebelo. En sujetos con parálisis y ventilación artificial que reciben tratamiento electroconvulsivo, estos cambios son menos marcados y la presión de **oxígeno** en la sangre venosa cerebral puede en realidad incrementarse. La frecuencia cardíaca, presión arterial y en particular, la presión del líquido cefalorraquídeo se incrementan brevemente durante una crisis convulsiva inducida por tratamiento electroconvulsivo. De acuerdo con Plum et al., el incremento en la presión arterial desencadenado con una convulsión causa suficiente incremento en el flujo sanguíneo cerebral, como para satisfacer el incremento de las demandas metabólicas del cerebro.

Las convulsiones del tipo anterior por lo común surgen solas o en grupos de dos o tres, y pueden presentarse cuando la persona está consciente y activa o durante el sueño o en la fase de conciliar el sueño, o en el despertamiento. Es útil saber que las convulsiones al despertar el sujeto por lo común denotan que se trata de un tipo generalizado, en tanto que las que se presentan en el periodo de sueño más a menudo tienen naturaleza focal. Se sabe que 5 a 8% de los pacientes con tales características en algún momento mostrará una serie duradera de convulsiones de ese tipo, sin



recuperar la consciencia entre una y otra crisis, situación llamada *estado epiléptico*, que obliga al tratamiento de urgencia. La primera sucesión de convulsiones puede asumir la forma del estado epiléptico.

Salvo episodios psicógenos que remedan convulsiones, pocos estados clínicos simulan una convulsión tónico-clónica generalizada, pero algunos deben ser mencionados. El primero de ellos es el espasmo clónico de las extremidades en extensión (por lo común menos intenso que el cuadro de la convulsión por epilepsia mayor) que aparece con el síncope vasopresor o un ataque hipotensor de Stokes-Adams. A diferencia del tipo de EEG en la epilepsia, las ondas cerebrales son de frecuencia lenta y de poca amplitud durante los movimientos de sacudida. Un fenómeno más raro que a veces es idéntico al de una convulsión generalizada es el que forma parte del síndrome de oclusión del tronco basilar; probablemente proviene de isquemia de los haces corticoespinales en la protuberancia (Ropper); se ha dicho que interviene un mecanismo isquémico similar en la corteza en el caso de “TIA con agitación de extremidades” (isquemia cerebral transitoria [TIA, *transient ischemic attacks*]), en la cual existen movimientos clónicos de una extremidad o la mitad del cuerpo durante un episodio de isquemia cerebral. Los movimientos clónicos de extremidades aparecen inmediatamente después de una conmoción traumática y la persona que llegue y observe en ese momento no podrá decidir si el hecho desencadenante fue una convulsión ocasionando una caída con traumatismo cefálico o un golpe que ocasione una concusión y movimientos convulsivos. En lactantes, una crisis apnéica puede remedar íntimamente la fase clónica de una convulsión generalizada. Otro trastorno que remeda una convulsión, aunque en este caso autoinducida, es la llamada *alondra desfalleciente* (o, en la jerga inglesa, el “truco confuso”). Mediante hiperventilación en posición de cuclillas y de pie combinada rápidamente con la maniobra de Valsalva (pujar), se induce un episodio de síncope que culmina en movimientos convulsivos generalizados (véase el trabajo de Lempert et al.).

## Mal de ausencia, epilepsia menor

A diferencia de las convulsiones generalizadas mayores, las crisis de ausencia (conocidas anteriormente como *pequeño mal* o *picnoepilepsia*) tiene como característica notable ser breve, de comienzo y terminación rápida, y su frecuencia y poca actividad motora. De hecho, pueden ser tan breves que el propio paciente no se percate de ellas; para un testigo se asemejan a un momento de distracción o ensoñación diurna. El ataque que llega sin signos prodrómicos consiste en la interrupción repentina del conocimiento, y todavía se usa el término francés *ausencia* (“no presente”, “inatento”). La persona dirige la vista a un punto y queda brevemente sin habla y no reacciona. Sólo alrededor de 10% de los pacientes quedan totalmente inmóviles en el ataque; en el resto se observa una crisis breve de movimientos clónicos finos (mioclónicos) de los párpados, músculos de la cara o dedos de mano o pequeños movimientos ciclónicos de ambos brazos con una velocidad de 3/s como fue demostrado hace varios años por Penry et al.; tal cifra corresponde a las anomalías EEG, que asumen la forma de un perfil de punta y onda generalizado a razón de 3/s (fig. 2-71). Se dice que las epilepsias menores o de ausencia son “típicas” si su comienzo y desaparición son rápidos, de forma típica tres espigas u ondas por segundo y la pérdida total del conocimiento.

Los automatismos menores de la forma de chuparse los labios, mascar y movimientos desmañados de los dedos de la mano, son frecuentes durante un ataque, pero pueden ser sutiles. A veces hay mínima disminución o intensificación del tono postural y en ocasiones un trastorno vasomotor leve. Por lo regular, el paciente en esta etapa no cae al suelo; pueden incluso continuar la ejecución actos tan complejos como caminar o montar una bicicleta. Después de 2 a 10 s o un poco más, la persona recupera el contacto completo con su entorno y reanuda la actividad que tenía antes de la crisis. Solamente la pérdida del hilo de la conversación o de la línea que se leía en un párrafo denota que hubo un periodo de “escape” momentáneo de la realidad (la ausencia). En muchos pacientes, la hiperventilación voluntaria durante 2 a 3 min es una forma eficaz de inducir los ataques de ausencia.

Las típicas crisis de ausencia constituyen la epilepsia más característica de la niñez (“crisis de ausencia infantil”); raras veces las crisis comienzan antes de los cuatro años de edad o después de la pubertad. Otro atributo es su enorme frecuencia (situación que explica el antiguo término *picno*, que significa “compacto” o “denso”). La persona puede presentar cientos en un solo día, a veces, en accesos que en algunos momentos son constantes. Se suceden periodos de desatención y en el salón de clases pueden surgir cuando el niño está sentado muy tranquilo y no participa de forma activa en la interacción pedagógica. Si son frecuentes perturbarán la atención y la ideación hasta el punto de que se deteriore el rendimiento escolar del pequeño. Con mayor frecuencia estos ataques pueden durar horas, sin intervalo alguno de actividad mental normal entre uno y otro de ellos, y alcanza la categoría de *mal de ausencia* o *epilepsia menor*. La epilepsia de ausencias que comenzó en la adolescencia (“mal de ausencia juvenil”) no muestra una frecuencia grandísima de convulsiones del tipo infantil. Se han descrito casos de estado de ausencia en adultos con epilepsia del lóbulo frontal (véase más adelante). A diferencia de las crisis de ausencia de la niñez, el trastorno puede persistir en la vida adulta y caracterizarse por crisis tónico-clónicas generalizadas o una andanada de convulsiones. La acinesia (inmovilidad) no es un signo particular de ningún tipo de convulsión.

El típico mal de ausencia, con espasmos mioclónicos o sin ellos, rara vez causa la caída del sujeto al suelo. Habrá que considerar al mal de ausencia

como una entidad separada, por su carácter benigno relativo; puede ser el único tipo de convulsión en la niñez. La frecuencia de ataques tiende a disminuir en la adolescencia y desaparecen a menudo sólo para ser sustituidos en muchos casos por crisis generalizadas mayores. En promedio, 33% de los niños con ataques de ausencia además presentarán espasmos mioclónicos simétricos o asimétricos sin pérdida del conocimiento, y alrededor de la mitad en algún momento presentarán convulsiones generalizadas mayores (tonicoclónicas).

## Variantes del mal de ausencia

Como entidades diferentes de las crisis típicas de ausencia están las variantes en que la pérdida del conocimiento es menos completa o en otras en que es destacado el mioclono, y otras más en que las anomalías EEG muestran menor regularidad en comparación con el tipo de punta/onda de 3/s (pueden aparecer con un ritmo de 2 a 2.5/s o asumir la forma de complejos poliespiga [polipunta]/ondas irregulares de 4 a 6 Hz). La *crisis atípica de ausencia* es un término introducido para describir la sucesión larga de actividad lenta de puntas/ondas por lo común sin pérdida manifiesta del conocimiento. Los estímulos externos como pedir a la persona que conteste una pregunta o haga una cuenta interrumpen el ciclo de actividad EEG anormal. La clasificación actual (fig. 15-1) divide la entidad en grupos que se identifican en: típicos, atípicos y con características especiales, en particular espasmos mioclónicos, o mioclono palpebral.

## Síndrome de Lennox-Gastaut

En contraste neto con las típicas epilepsias de ausencia existe una forma que comienza entre los dos y los seis años de edad, que se caracteriza por crisis atónicas o astáticas (p. ej., ataques de caídas al suelo) a menudo seguidas de diversas combinaciones de crisis motoras tonicoclónicas y parciales menores y por deficiencia intelectual progresiva, que se acompañan de trazos EEG de espiga y onda lentos (1 a 2 Hz), característicos; todo lo anterior compone el llamado *síndrome de Lennox-Gastaut*. Suelen precederle espasmos infantiles en etapas anteriores de la vida, un cuadro EEG caótico y característico de gran amplitud ("hipsarritmia") y retraso del desarrollo psíquico, triada a la que a veces se le denomina *síndrome de West* (véase más adelante). El comienzo temprano de crisis atónicas en que hay de manera repentina caídas, lesiones y otras anomalías casi siempre tiene consecuencias graves, es decir, la presencia de alguna enfermedad neurológica profunda. Las entidades primarias más comunes son premadurez, lesión perinatal y metabolicopatías de la lactancia; el síndrome es esencialmente una forma de epilepsia generalizada sintomática, a diferencia de los tipos idiopáticos siguientes, como sería la típica epilepsia de ausencias (epilepsia menor). El síndrome de Lennox-Gastaut puede persistir en la vida adulta y constituye una de las variantes de la epilepsia más difíciles de tratar.

## Convulsiones mioclónicas

El fenómeno del mioclono se revisa en el capítulo 4, en que se destacó la relación que guarda con las convulsiones. Algunos espasmos mioclónicos que se caracterizan por una contracción muscular breve y brusca pueden ser tan pequeños que sólo abarcan un músculo o parte del mismo; otros son tan grandes que desplazan la extremidad en uno o en ambos lados del cuerpo o todos los músculos del tronco. Muchos son breves y duran 50 a 100 ms; aparecen de manera intermitente o impredecible o asumen la forma de un solo espasmo o una serie de ellos.

Como se mencionó, puede aparecer una serie de espasmos mioclónicos rítmicos pequeños con frecuencia variable como parte de un cuadro atípico de ausencias y como fenómenos aislados en personas con convulsiones generalizadas clónicas-tónicas-clónicas o tónicas-clónicas. Por norma, cuando el mioclono que se acompaña de convulsiones aparece aislado, es relativamente común, y no significa nada más que un trastorno convulsivo, y por lo general reacciona de forma satisfactoria a fármacos antiepilépticos. A diferencia de ello, se conocen enfermedades en que la gravedad del mioclono es progresivo y muy frecuente. Dichos trastornos comienzan en la niñez y plantean la duda de entidades como el síndrome de mioclono-opsoclon-ataxia, efectos tóxicos del litio y otros fármacos o, si dura algunas semanas, panencefalitis esclerosante subaguda. El polimioclono progresivo crónico con demencia caracteriza al grupo de lipodosis juveniles (véase capítulo 36), epilepsia mioclónica familiar del tipo Lafora, algunos trastornos de mitocondrias y otras enfermedades degenerativas familiares crónicas de tipo no definido (paramioclono múltiple de Friedreich) como se destaca en el cuadro 15-3. Más adelante en este capítulo se revisa un gran número de enfermedades de adultos que resultan en cuadros de mioclono y convulsiones. El mioclono como fenómeno está descrito en el capítulo 4.

## Epilepsia mioclónica juvenil

Constituye la variante más común de epilepsia generalizada idiopática en niños de mayor edad y adultos jóvenes. Comienza en la adolescencia, alrededor de los 15 años, de forma típica, con límites que abarca esencialmente todos los de la adolescencia. El paciente es llevado al médico por presentar crisis tonicoclónicas generalizadas a menudo al despertarse por la mañana o por espasmos mioclónicos en la mañana, que abarcan todo el

cuerpo. A veces son notables las crisis de ausencia. Los parientes señalan que el enfermo a veces tiene espasmos mioclónicos en el brazo y mitad superior del tronco, desencadenados por fatiga, etapas iniciales del sueño o ingestión de alcohol. En la experiencia de los autores, unos cuantos pacientes muestran únicamente los fenómenos mioclónicos y en raras ocasiones crisis de ausencia o tonicoclónicas que persistieron inadvertidas durante años. Los trazos EEG indican andanadas características de actividad de poliespiga irregular de 4 a 6 Hz. Se ha planteado un vínculo con varios *locus*, principalmente de conductos iónicos y receptores relacionados con GABA.

El trastorno no deteriora la inteligencia ni tiende a ser progresivo, así que se le ha calificado de “benigno”, pero durante toda la vida persiste la propensión a mostrar de manera poco frecuente crisis. El informe de Baykan *et al.* indica que en un promedio de dos décadas, la mayor parte de los pacientes ha tenido periodos largos sin crisis y una disminución notable en las convulsiones mioclónicas para la cuarta década de vida pero sólo el 20% llega a quedar virtualmente libre de convulsiones. El ácido valproico en particular y algunos otros antiepilépticos son muy eficaces para eliminar las crisis y el mioclono, pero debe continuarse su uso indefinidamente porque si se interrumpe habrá elevada frecuencia de recidiva. Ante la posible teratogenicidad del valproato, las mujeres en edad de procreación a menudo reciben levetiracetam o lamotrigina, en el entendido de que posiblemente no serán tan eficaces como fármacos de primera línea. Se ha observado que la carbamazepina y el difenilhidantoinato pueden exagerar las convulsiones.

## CONVULSIONES FOCALES

Como se indica antes, la Clasificación Internacional divide las convulsiones en 2 tipos: generalizadas, en que las manifestaciones clínicas y EEG indican desde el comienzo afectación cortical cerebral difusa en ambos lados, y focales, en que la crisis suele ser producto de una lesión focal demostrable o una anormalidad EEG en alguna parte de la corteza cerebral. Las crisis parciales varían con el sitio en que está la lesión y por comodidad se les ha clasificado con base en sus características clínicas específicas y si se conservó la consciencia (parcial) o si la consciencia se afectó (compleja), pero ahora se incluyen bajo el término “con trastorno cognitivo” si se altera el estado de alerta. Las convulsiones focales con características sensitivas o motoras desde el inicio surgen con mayor frecuencia de focos en la corteza sensitivomotora; las personas en que hay deterioro del conocimiento, signo que aparece en muchas formas, muy a menudo muestran un foco en las áreas límbicas y del sistema autónomo o en el lóbulo temporal, pero también se sabe de localización frontal. El cuadro 15-2 se incluyen los sitios comunes de las lesiones y los tipos de convulsiones que originan.

Cuadro 15-2

**CARACTERÍSTICAS COMUNES DE LAS CONVULSIONES FOCALES**

TIPO CLÍNICO	LOCALIZACIÓN
<i>Motora somática</i>	
Jacksoniana (motora focal)	Circunvolución prerrolándica
Masticadoras, sialorrea, mudez	Núcleos amigdaloides, del opérculo
Contraversiva simple	Frontal
Giro de cabeza y ojos, simultáneamente con el movimiento de brazos o posturas atetoides-distónicas	Corteza motora complementaria
<i>Sensitiva somática y otros sentidos especiales (auras)</i>	
Somatosensitiva	Posrrolándica contralateral
Imágenes, luces o contornos informes	Occipital
Auditiva	Circunvoluciones de Heschl
Vertiginosas	Temporal superior
Olfativa	Temporal mesial
Gustativa	Ínsula
Visceral: sistema autónomo	Corteza insular-orbitaria-frontal
<i>Convulsiones focales con alteración del estado de consciencia</i>	
Alucinaciones formadas	Neocorteza temporal o complejo amigdaloides-hipocámpico
Ilusiones (interpretaciones falsas)	-
Experiencias discognitivas (ya vista [déjà vu], estados oníricos, despersonalización)	-
Estados afectivos (miedo, depresión o regocijo)	Temporal
Automatismo (crítico y poscrítico)	Temporal frontal
<i>Mirada fija (embeleso)</i>	Corteza frontal, complejo amigdaloides-hipocámpico, sistema reticular-cortical

Fuente: Modificado con autorización de Penfield y Jasper.

Un número relativamente pequeño de convulsiones focales se pueden localizar exactamente a partir de los datos clínicos solos. Sin embargo, la localización es razonablemente precisa si se combinan los registros EEG de la piel cabelluda e intracraneales con la resonancia magnética.

Downloaded 2020-10-12 2:22 P Your IP is 190.106.205.238

## Convulsiones del lóbulo frontal (motoras focales y crisis jacksonianas)

Las convulsiones motoras focales o parciales se atribuyen a la lesión en el lóbulo frontal que genera descargas eléctricas. El tipo más común que nace en el área motora complementaria asume la forma de un giro de la cabeza y los ojos hacia el lado contrario en donde está el foco de irritación, y se acompaña a menudo de extensión tónica de las extremidades, también en el lado contralateral respecto al hemisferio afectado. Lo anterior puede constituir toda la crisis o ser seguida de movimientos clónicos generalizados. La extensión de las extremidades puede tener lugar poco antes de la pérdida del conocimiento o de manera simultánea con ella, pero una lesión en un lóbulo frontal puede originar una convulsión generalizada mayor sin que la persona en el comienzo gire la cabeza y los ojos. Se ha planteado que los dos tipos de convulsiones, la que muestra movimiento de giro y la que no lo muestra, incluyen una propagación inmediata de la descarga desde el lóbulo frontal a los centros de integración en la formación reticular del tálamo o porción alta del mesencéfalo, lo cual explica la pérdida del conocimiento.

Una forma de convulsión frontal focal es la convulsión motora jacksoniana, que puede comenzar con una contracción tónica de los dedos de una mano, un lado de la cara o los músculos de un pie. A veces una serie de movimientos clónicos con frecuencia creciente terminan por confluir en una contracción tónica. Los movimientos se propagan (“marchan”) de la zona afectada originalmente a otros músculos en el mismo lado del cuerpo. En esta forma jacksoniana típica la crisis se propaga desde la mano, pasa por el brazo, la cara y desciende a la pierna; o si el primer movimiento se localizó en el pie, marcha y asciende por la pierna, y ahí al brazo y la cara, a menudo en cuestión de 20 a 30 s. En contadas ocasiones, la primera contracción muscular se localiza en el abdomen, el tórax o el cuello. En algunos casos, después de la actividad convulsiva unilateral hay giro de la cabeza y los ojos hacia el lado convulso, de vez en cuando hacia el lado contrario, y después hay una convulsión generalizada con pérdida del conocimiento. El sujeto conserva el conocimiento si los síntomas permanecen confinados a un lado.

En el lóbulo frontal, por ser una estructura grande, surgen formas diversas de convulsiones. Además de la típica variedad jacksoniana ya descrita, existen los tipos adversivo (giro contralateral del cuerpo o de una parte del cuerpo), de interrupción del habla (mudez), frontal, de ausencia y diversos trastornos poco comunes vinculados con descargas eléctricas desde el área motora complementaria que incluyen las variedades hipercinética y tónica postural. En la práctica suele ser difícil diferenciar tales crisis de los trastornos parasómnicos (propios del sueño) (cap. 18).

Las convulsiones motoras focales comienzan con la desviación forzada y sostenida de la cabeza y los ojos y a veces de todo el cuerpo, y se les conoce como *versivas* o *adversivas*. Los movimientos de giro suelen realizarse al lado opuesto del foco eléctrico, pero en ocasiones, hacia el mismo lado. Tal planteamiento es igual al observado en el giro de la cabeza y los ojos que aparece al final de la fase tonicoclónica generalizada de convulsiones (Willie *et al.*). En convulsiones que tienen su origen en el lóbulo temporal, en los comienzos de la crisis puede haber giro de la cabeza hacia el mismo lado seguido de giro potente y contraversivo de ella (y del cuerpo). De presentarse, estos movimientos de cabeza y cuerpo suelen ir precedidos de un lapso de mirada fija y tranquila o de automatismos. Los movimientos cefálicos no forzados, no sostenidos o en apariencia aleatorios en sentido lateral durante la convulsión no tienen utilidad para la localización de la lesión y sugieren que el evento es epiléptico.

Después de que las convulsiones tienen características motoras focales notables puede haber una parálisis transitoria de las extremidades afectadas. Dicha “parálisis de Todd” persiste durante minutos o a veces horas después de la crisis, por lo común en proporción a la duración de la convulsión. La parálisis focal ininterrumpida más allá de tal límite suele denotar la presencia de una lesión cerebral focal como causa primaria de la convulsión o de las convulsiones persistentes en una forma no convulsiva. En casos de epilepsia focal que abarca las áreas de lenguaje, las somestésicas o visuales, aparece un fenómeno de Todd similar; en dicha situación el déficit persistente corresponde a la región cerebral afectada.

La elevada incidencia de epilepsia motora focal que aparece con movimientos de la cara, las manos y los dedos del pie con probabilidad se vincula con la representación cortical desproporcionadamente grande de tales partes. La desviación sólo de la cabeza y ojos en sentido opuesto puede inducirse de manera más consistente mediante la estimulación eléctrica de la región frontal superolateral (área 8), justo anterior al área 6 (fig. 21-1 y 21-2). El cuadro patológico o el foco de excitación por lo común están en la corteza rolándica (motora) o junto a ella, por ejemplo, el área 4 de Brodmann (fig. 3-3 y 22-2); en algunos casos, y en particular si hay acompañamiento sensitivo, también se le ha detectado en la circunvolución posrolándica.

Según informes, las lesiones circunscritas a la corteza motora, asumen la forma de contracciones clónicas y las que se circunscriben a la corteza premotora (área 6), contracciones tónicas del brazo contralateral, la cara, el cuello y todo un lado del cuerpo. La elevación y extensión tónicas del brazo contralateral (“postura de esgrimista”) y las posturas coreoatetósica y distónica se han vinculado con lesiones frontales mediales altas (área 8 y corteza motora complementaria), porque incluyen movimientos complejos, irregulares y de flacidez en la extremidad contralateral, pero ello siempre plantea la sospecha de una convulsión histérica. La hiperhidrosis y la piloerección a veces aparecen en zonas del cuerpo afectadas por una convulsión

motora focal y ello sugiere que tales funciones del sistema autónomo tienen una representación cortical o están muy junto al área rolándica. En cuanto a localización, las convulsiones motoras focales y las jacksonianas tienen esencialmente la misma importancia.

Las descargas convulsivas que nacen de áreas corticales del lenguaje pueden causar una perturbación afásica breve (*afasia crítica o ictal*) y emisión súbita de una palabra o, con mayor frecuencia, detección focal. La afasia ictal por lo común es seguida de otra actividad convulsiva focal o generalizada, pero puede aparecer sola, sin pérdida del conocimiento, y en tal caso el paciente la podrá describir en fase ulterior. La afasia posictal o poscrítica es más frecuente que la ictal. La emisión de voces al inicio de una convulsión carece de importancia respecto a la lateralización y, como aspecto paradójico, por lo común está vinculada con su origen en el hemisferio no dominante. Es importante que el clínico diferencie tales perturbaciones respecto de la repetición estereotípica de palabras o frases o del habla interrumpida o mutilada que caracteriza a algunas de las convulsiones parciales complejas, o al estado confusional poscrítico y, por supuesto, la afasia de Wernicke.

## Convulsiones somatosensitivas, visuales y otros tipos de crisis sensitivas

Las *convulsiones somatosensitivas*, sean focales o que “marchen” a otras zonas del cuerpo en un lado, casi siempre denotan la presencia de un foco en la circunvolución posrolándica en el hemisferio cerebral contrario o en un punto cercano a ella. [Penfield y Kristiansen](#) observaron el foco convulsivo en la circunvolución postcentral o precentral en 49 de 55 casos de ese tipo. El trastorno sensitivo por lo común es descrito como insensibilidad, comezón, o una sensación de “hormigueo” y a veces de que algo se arrastra sobre la piel, electricidad o movimiento de la parte. Puede haber sensaciones de dolor y calor en raras ocasiones. En la mayor parte de los casos la crisis sensitiva comienza en los labios, los dedos de las manos o del pie y su propagación a zonas vecinas del cuerpo sigue un perfil que depende de la distribución sensitiva en la circunvolución postcentral (posrolándica) del lóbulo parietal (véase [Salanova et al](#)). Si los síntomas sensitivos se localizan en la cabeza, el foco estará en la zona más baja de la circunvolución, cerca de la cisura de Silvio; si los síntomas se sitúan en la pierna o el pie, estarán en la zona superior de la circunvolución, cerca del seno longitudinal superior o en la cara interna del hemisferio.

Las *alucinaciones olfativas*, quizá las convulsiones sensitivas más importantes porque denotan una localización particular, se vinculan con enfermedad de la zonas inferior e interna del lóbulo temporal, por lo común en la región de la circunvolución parahipocámpica o el gancho (según el término de Jackson *convulsiones del gancho o uncinadas* [[cap. 11](#)]). Por lo común el olor percibido es exteriorizado, es decir proyectado a algún sitio del entorno y se le describe como desagradable o fétido, aunque por lo demás no identificable. Se han registrado *alucinaciones gustativas* en casos probados de enfermedad del lóbulo temporal, y con menor frecuencia en la ínsula y el opérculo parietal; puede acompañarse de sialorrea y una sensación de sed. La estimulación eléctrica en los planos profundos de la cisura de Silvio que se extienda a la región insular ha producido sensaciones particulares gustativas.

Las *convulsiones visuales* son relativamente raras, pero tienen importancia en la localización. Las lesiones en la corteza estriada en el lóbulo occipital o junto a ella por lo común producen sensaciones visuales elementales de oscuridad o chispazos y destellos (fotopsia) que pueden ser estacionarios, móviles, incoloros o de colores. Según [Gowers](#), el color citado más a menudo es el rojo y le siguen en frecuencia, azul, verde y amarillo. Las imágenes pueden estar referidas al campo visual del lado contrario de la visión o aparecer exactamente por delante. Si surgen en un lado del campo visual, los pacientes perciben que está afectado únicamente un ojo (el que está en sentido contrario a la lesión) tal vez porque muchas personas están conscientes y perciben únicamente la mitad temporal del defecto campimétrico homónimo. Como dato curioso, una convulsión que nazca en el lóbulo occipital puede causar ceguera momentánea en ambos campos. Se ha observado que las lesiones en la superficie externa del lóbulo occipital (áreas 18 y 19 de Brodmann) posiblemente causen una sensación de centelleo o luces pulsátiles. Las alucinaciones visuales más complejas o formadas por lo común provienen de un foco en la parte posterior del lóbulo temporal, cerca de su unión con el lóbulo occipital y pueden acompañarse de alucinaciones auditivas. [Bien et al. \(2000\)](#) confirmaron la utilidad localizadora de las auras visuales en un grupo de 20 pacientes tratados quirúrgicamente que tenían convulsiones resistentes al tratamiento. Observaron que las alucinaciones visuales elementales y la pérdida visual eran típicas de la epilepsia del lóbulo occipital, pero también podían aparecer con focos convulsivos en las regiones temporal anteromedial y occipitotemporal. Aquí se hace referencia al trastorno convulsivo occipital de la infancia descrito por [Panayiotopoulos](#), revisada con mayor detalle más adelante. Estos pacientes experimentan alucinaciones visuales rudimentarias. Una característica de interés, observada por los autores, es el giro extremo de la cabeza y los ojos hacia la imagen visual.

Las *alucinaciones auditivas* pocas veces son la manifestación inicial de una convulsión y suelen representar un trastorno psicótico o alguno de los varios cuadros benignos. En ocasiones, un paciente cuyo foco está en la circunvolución temporal superior señalará que percibe zumbidos o estruendos. En algunas ocasiones se ha percibido una voz humana que repite palabras no identificables o el sonido de la música en el caso de lesiones de la porción más posterior de un lóbulo temporal. Algunas personas con epilepsia y antecedentes positivos familiares de convulsiones con auras



auditivas pueden tener imágenes normales en estudios idóneos, pero resultar, al final, que tienen mutaciones en el gen LGI1.

Las *sensaciones vertiginosas* de un tipo que sugiere origen vestibular, en raras ocasiones constituyen la manifestación inicial de una convulsión. La lesión por lo común está situada en la región temporal superoposterior o la unión entre los lóbulos parietal y temporal. En uno de los casos publicados por [Penfield y Jasper](#) se indujo la sensación de vértigo al estimular la corteza en la unión de los lóbulos parietal y occipital. De vez en cuando en un un foco temporal después del vértigo hay una sensación auditiva. Un preludio frecuente de la convulsión es la sensación de vahído o atolondramiento, pero tal manifestación, que se expone en el [capítulo 14](#), tiene muchas connotaciones distintas, al grado que su valor diagnóstico es pequeño.

Las auras más frecuentes, como ya se mencionó, son las *sensaciones viscerales* vagas y a menudo indefinibles que surgen en el tórax, la zona epigástrica y el abdomen. Muchas de ellas provienen del lóbulo temporal, aunque en algunos de esos casos la descarga convulsiva se ha localizado en el segmento superior de la cisura de Silvio, en la circunvolución frontal superior o media o en el área frontal medial cerca de la circunvolución del cíngulo. Las palpitaciones y la aceleración de la frecuencia cardíaca en el comienzo del ataque también han sido vinculadas más bien con un foco en el lóbulo temporal.

### Convulsiones del lóbulo temporal (caracterizadas por alteración de la capacidad de respuesta, convulsiones parciales complejas, convulsiones psicomotoras)

Tales trastornos difieren de las crisis mayores generalizadas y del mal de ausencia descrito en párrafos anteriores, en que: 1) denotan que el comienzo es focal en el lóbulo temporal, como se refleja por un aura que pudiera ser una alucinación o una ilusión perceptiva o 2) a diferencia de la pérdida de conexión con el entorno, típica de la crisis de ausencia, hay un periodo de alteración de la conducta y alteración incompleta del estado de alerta, una alteración del estado cognitivo.

Es difícil enumerar todas las experiencias psíquicas que pueden surgir durante este tipo de convulsiones, pero se pueden categorizar como ilusiones, alucinaciones, estados de despersonalización y experiencias afectivas. Entre los estados psíquicos alterados están la percepción intensa de familiaridad (conocimiento) de una circunstancia o sitio desconocido (ya vistos [*déjà vu*]) o, por lo contrario, extrañamiento o desconocimiento (nunca visto [*jamais vu*]) de un sitio o circunstancia conocidas con anterioridad. También puede haber la experiencia de autoscopia que es un tipo de despersonalización o un estado onírico en que el paciente se mira como si fuera un observador externo. Los fragmentos de recuerdos o escenas antiguas pueden “insertarse” en la mente de la persona y reaparecer con notable claridad o puede haber una interrupción repentina de la memoria (consúltese [Gloor](#) para una descripción más detallada de los fenómenos experimentados de la epilepsia del lóbulo temporal). Las ilusiones sensitivas o las distorsiones de percepciones en marcha son las más frecuentes. Los objetos o las personas en el entorno pueden empequeñecerse o retroceder a una distancia, pueden agrandarse (micropsia y macropsia), o perseverar a medida que la cabeza se mueve (palinopsia). Se ha señalado angulación del entorno visual. Las alucinaciones más a menudo son visuales y auditivas y consisten en imágenes visuales, sonidos y voces normales o deformes; con menor frecuencia pueden ser olfativas (por lo común sensaciones olfativas desagradables no identificables), gustativas o vertiginosas. En párrafos anteriores fueron mencionadas las sensaciones epigástricas y abdominales acompañantes y que posiblemente provengan de estructuras del sistema autónomo y límbico.

Las experiencias emocionales que resultan de una convulsión, a pesar de su baja frecuencia, pueden ser dramáticas: se han señalado situaciones de miedo, ansiedad, tristeza, ira, felicidad, extasis y excitación sexual. El miedo y la ansiedad son las experiencias afectivas más frecuentes, aunque en ocasiones la persona describe sensación de ira o rabia intensa como parte de la convulsión parcial compleja.

*Cada uno de los estados psíquicos subjetivos puede constituir toda la convulsión, o pueden aparecer combinaciones y anteceder inmediatamente al periodo de alteraciones de la consciencia.* Las “auras” mencionadas representan convulsiones eléctricas como ya fue mencionado, y tienen la misma importancia para la localización como las convulsiones motoras la tienen con la corteza frontal. Todas las experiencias ictales del lóbulo temporal parecen no guardar relación con la experiencia objetiva y en general no hay nexo con la situación en que el paciente se encuentra durante la convulsión.

Los componentes motores de una convulsión focal del lóbulo temporal o límbica, en caso de aparecer, surgen en la fase tardía de la convulsión y asumen la forma de *automatismos* como chuparse los labios, masticar o movimientos de deglución, sialorrea, mover las manos con incertidumbre o arrastrar los pies. Los pacientes pueden caminar aturdidos o actuar inapropiadamente; es posible que continúen con algunos actos complejos que comenzaron antes que se perdiera el conocimiento (como caminar, masticar alimentos, hojear un libro o incluso conducir vehículos). Sin embargo, cuando se les plantea una pregunta específica o se les da una orden, los pacientes manifiestan con obvia desconexión con su entorno. Pueden

quedar totalmente callados, mirar hacia el explorador con una actitud perpleja o emitir unas cuantas frases estereotípicas. El individuo puede caminar repetitivamente en círculos pequeños (epilepsia volvular), correr (epilepsia procursiva) o simplemente vagar erráticamente como un fenómeno ictal o posictal (*poriomanía*). Tales formas de convulsiones, según algunos epileptólogos, en realidad son más frecuentes cuando el foco de origen es el lóbulo frontal, que cuando es el lóbulo temporal. En las convulsiones del lóbulo temporal se ha encontrado rigidez distónica del brazo y pierna contralaterales al foco convulsivo (más a menudo del área motora complementaria del lóbulo frontal más que del lóbulo temporal).

En un número pequeño de pacientes con convulsiones del lóbulo temporal (7 de 123 enfermos estudiados por Ebner et al.), persiste cierto grado de reactividad (a preguntas y órdenes motoras sencillas) en presencia de automatismos notables como chuparse los labios y deglutir. Como dato interesante, en este grupo pequeño de pacientes con reacción parcial las convulsiones nacen en el lóbulo temporal derecho. La alteración de la consciencia que debe observarse con la epilepsia del lóbulo temporal no es del todo evidente. El grupo de Blumenfeld ha estudiado varios mecanismos y convergen en los efectos de las descargas del lóbulo temporal sobre estructuras profundas como el tálamo medial y el núcleo septal. La amnesia es un componente importante de la alteración en el estado de consciencia en la epilepsia del lóbulo temporal pero no explica la totalidad del síndrome.

Al entrar en un estado de confusión o irritación, el paciente puede resistirse o incluso golpear al explorador. Estos tipos de comportamiento observados en un número pequeño de individuos con convulsiones de los lóbulos temporal o frontal pueden asumir la forma de resistencia de oposición no dirigida a sujeciones físicas. Los comportamientos se manifiestan durante un periodo de conducta automática (la denominación proviene de que el paciente probablemente actúa como un autómatas), o con mayor frecuencia, en el periodo poscrítico o posictal. Son muy raras las agresiones o explosiones no provocadas de rabia intensa o furia ciega; Currie et al. detectaron tales explosiones o arranques únicamente en 16 de 666 pacientes (2.4%) con epilepsia del lóbulo temporal. Penfield comentó alguna vez que nunca observó un estado de ira como consecuencia de estimulación del lóbulo temporal. Es muy poco probable que pudiera representar una convulsión del lóbulo temporal un acto violento organizado que obligue a varias fases en serie en su realización, como tener un arma y usarla de forma dirigida.

En contadas ocasiones la risa puede ser el signo más notable de una convulsión (*epilepsia gelástica*). La combinación particular de convulsiones gelásticas y pubertad prematura han sido atribuidas a un hamartoma del hipotálamo. Por otra parte, la epilepsia dacrística o de llanto pese a que se ha demostrado en niños, es muy poco común como componente de convulsiones y por lo regular denota un episodio inducido por mecanismos psicógenos.

El paciente con convulsiones del lóbulo temporal puede presentar alguna de las manifestaciones siguientes de actividad convulsiva o combinaciones. En una serie de 414 pacientes estudiadas por Lennox, 43% experimentó cambios motores; 32% conducta automática y 25% alteraciones en la función psíquica. Dada la coincidencia frecuente de tales complejos sintomáticos, el autor mencionado los denominó triada psicomotora. Es probable que el perfil clínico varíe con el sitio preciso en que está la lesión, y la dirección y extensión de la propagación de la descarga eléctrica.

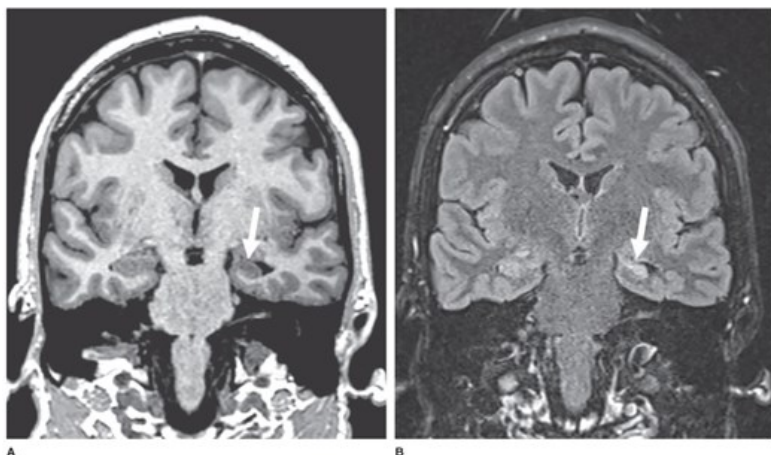
Después del ataque el paciente no recuerda absolutamente nada o solamente fragmentos de lo que vio o hizo. Cualquier tipo de convulsiones parciales complejas puede transformarse en otras formas de convulsiones generalizadas secundarias. La tendencia a la generalización es válida en todos los tipos de epilepsia parcial o focal.

Las convulsiones del lóbulo temporal no son peculiares de ningún periodo de la vida, pero su incidencia aumenta en la adolescencia y en la vida adulta y tienen una relación incierta con las childhood convulsiones febriles. El tema de estas últimas es más amplio de lo que sugiere su vínculo; se expondrá en una sección ulterior de este capítulo. Las convulsiones neonatales, traumatismo craneoencefálico y otros trastornos neurológicos perinatales no progresivos son otros antecedentes que hacen que el niño esté expuesto al peligro de presentar convulsiones parciales complejas (Rocca et al.). Se sabe que 66% de los pacientes con convulsiones del lóbulo temporal también tiene crisis tonicoclónicas generalizadas o las presentó en los comienzos de su niñez y se ha planteado la teoría de que las convulsiones generalizadas pudieron ocasionar un daño excitotóxico secundario a zonas del hipocampo de los lóbulos temporales. En estos últimos casos, por medio de MRI realizada con gran cuidado y cuantificada en el plano coronal, se puede identificar la pérdida de volumen and gliosis de circunvoluciones del hipocampo o vecinas en uno o ambos lados (*p. ej., esclerosis temporal medial* que se revisa más adelante en este capítulo) (fig. 15-4).

Figura 15-4.

Esclerosis temporal medial. A. MRI ponderada en T1 en el plano coronal en que se observa disminución del volumen del hipocampo izquierdo (*flecha*) y agrandamiento secundario del asta temporal adyacente en el ventrículo lateral. B. Imagen coronal en T2-FLAIR en que se advierte la señal

hiperintensa anormal dentro del hipocampo izquierdo (señalado por la flecha).



Fuente: A.M. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La duración de las convulsiones del lóbulo temporal es muy variable. Los automatismos conductuales rara vez duran más de 1 o 2 min, aunque el estupor poscrítico y la amnesia pueden persistir por un lapso mucho mayor. Algunos consisten sólo en un cambio momentáneo de la expresión facial y la mirada queda en blanco, lo que recuerda a una crisis de ausencia. Sin embargo, casi siempre los fenómenos del lóbulo temporal se caracterizan por fases ictal y estupor poscrítico (postictal), en tanto que los pacientes con ataques de ausencia por lo común tienen un retorno instantáneo de la consciencia completa después del ataque.

El comportamiento en el estupor poscrítico luego de convulsiones del lóbulo temporal suele acompañarse de lentificación amplia o focal en los trazos EEG. La desorientación temporal y espacial duradera sugiere que el foco se localiza en el lado derecho. Los automatismos en el periodo poscrítico no tienen una connotación de lateralización (Devinsky et al.). Sin embargo, las posturas y la apariencia en el estupor poscrítico de un brazo (*parálisis de Todd*) o una dificultad afásica son útiles para identificar el lado de la lesión (Cascino). Limpiarse la nariz en la fase poscrítica señalada en registros de video en la mitad de los pacientes con convulsiones del lóbulo temporal, se realiza con la mano ipsolateral respecto al foco convulsivo, según Leutmezer et al.

### Convulsiones amnésicas (amnesia epiléptica transitoria)

En contadas ocasiones los ataques recurrentes de amnesia transitoria son las únicas manifestaciones de epilepsia del lóbulo temporal, aunque no hay certidumbre de que la amnesia en tales pacientes constituya un fenómeno de estupor poscrítico. Se ha calificado a los ataques de amnesia pura como *amnesia epiléptica transitoria* (TEA, *transient epileptic amnesia*) (Palmieri et al.; Zeman et al.). Si el individuo funciona en un nivel bastante alto durante el ataque, como suele suceder, hay una semejanza con la amnesia global transitoria (descrita en el cap. 20). Sin embargo, a diferencia de esta última entidad, datos útiles para hacer la diferenciación son la brevedad y frecuencias relativas de las crisis amnésicas, su tendencia a aparecer cuando el sujeto se despierta en la mañana, el deterioro de la realización de tareas cognitivas complejas y la ausencia de preguntas estereotípicas repetitivas.

## ASPECTOS MÉDICOS Y PSIQUIÁTRICOS DE LA EPILEPSIA

### Trastornos conductuales y psiquiátricos con la epilepsia

Conviene hacer algunos comentarios sobre *trastornos conductuales y psiquiátricos* en personas con convulsiones. Se han obtenido los datos de la prevalencia de tales problemas más bien en grupos escogidos de pacientes que son atendidos en clínicas de especialidades que tienden a tratar los casos más difíciles y complicados. En un estudio de tal tema (Victoroff), alrededor de 33% de los pacientes epilépticos tuvieron el antecedente de alguna enfermedad depresiva grave y un número igual tuvieron síntomas de trastornos de ansiedad; los síntomas psicóticos se identificaron en 10%. Cifras similares, también de un centro universitario de atención de epilepsia, fueron publicados por Blumer et al. Hay que destacar que estas cifras extraordinariamente grandes de morbilidad psiquiátrica no reflejan la prevalencia en toda la población de sujetos con epilepsia. Los estudios epidemiológicos sólo aportan pruebas escasas de un vínculo con la psicosis en la población global de epilépticos (consúltese el trabajo de Trimble y la revisión de Trimble para un comentario crítico de este tema). Aún más, no hay que olvidar que muchos cuadros médicos crónicos se acompañan de reacciones psiquiátricas. Por otra parte, la imprevisibilidad y el estigma que generan los trastornos epilépticos pueden contribuir a la depresión y la

ansiedad.

En el estupor poscrítico el sujeto con epilepsia del lóbulo temporal rara vez incorpora un cuadro tardío (*paranoide-delirante o psicosis amnésica* que dure días o semanas). Los trazos EEG en tal periodo posiblemente no muestren descargas convulsivas, aunque tal situación no descarta la posibilidad de convulsiones repetidas en estructuras del lóbulo temporal muy alejadas de los electrodos de registro. Dicho trastorno, prácticamente idéntico a la psicosis también aparece en el periodo interictal.

Se ha observado que algunos pacientes con convulsiones del lóbulo temporal pueden presentar diversas peculiaridades personales. Se afirmó que pueden tener pensamiento lento y rígido, locuacidad, conversación circunstancial y tediosa, inclinados al misticismo y preocupados por ideas religiosas y filosóficas bastante ingenuas. Otros rasgos descritos frecuentemente son obsesiones, sobriedad sin humor, emocionabilidad (oscilaciones del ánimo, tristeza e ira) y una tendencia a la paranoia. Son frecuentes en personas con convulsiones parciales complejas, nacidas del lóbulo temporal, disminución del interés y la potencia sexual en varones y problemas menstruales en mujeres que no se pueden atribuir fácilmente al consumo de antiepilépticos. [Geschwind](#) planteó una tríada de anormalidades conductuales (hiposexualidad, hipergrafía e hiperreligiosidad) que constituyen un síndrome característico pero este dato aún es motivo de controversia.

[Bear y Fedio](#) sugirieron que algunos rasgos de personalidad eran más comunes en el caso de lesiones temporales *derechas*, y que eran más características de las lesiones temporales *izquierdas* manifestaciones como ira, paranoia y conceptos cosmológicos o religiosos. Sin embargo, [Rodin y Schmaltz](#) no identificaron signos que permitieran diferenciar los focos en uno y otro lado, y no detectaron cambios conductuales que permitieran distinguir a los pacientes de epilepsia del lóbulo temporal respecto de otros grupos de epilépticos. No se ha esclarecido el problema de perturbaciones de la personalidad en epilépticos y los clínicos modernos ya no identifican tales rasgos como parte del síndrome epiléptico; en un tiempo se les achacaba a los pacientes por visiones sociales y médicas sesgadas (consúltese la revisión de [Trimble](#)) pero también está abierto a otras interpretaciones.

## Muerte súbita inexplicada en epilepsia (SUDEP)

En los últimos decenios se ha destacado que la muerte súbita es un problema al que no se ha valorado en su justa dimensión en la población epiléptica, es decir, ha sido subvalorado. Sin duda, la mortalidad de personas con epilepsia aumenta ostensiblemente por accidentes, suicidio y las causas fundamentales de las convulsiones. Sin embargo, el elemento que contribuye predominantemente a la mayor cifra de mortalidad en personas sanas con epilepsia es la muerte inesperada fuera de circunstancias como ahogamiento, traumatismos por una caída, infartos del miocardio y accidentes automovilísticos durante la convulsión. Se ha aplicado a este grupo el acrónimo “SUDEP”, o muerte inexplicada súbita en la epilepsia donde se saben. Como dato sorprendente, la muerte inesperada es más bien un problema de adultos, y no de niños. La cifra de tal cuadro aumenta con la duración e intensidad de la epilepsia y algunos estudios poblacionales sugieren que la tasa puede ser varias veces más elevada que en individuos de edad similar en la población general. La tasa de esta enfermedad por lo general es de aproximadamente 0.35 casos por 1 000 años-persona, pero con epilepsia grave, puede ser de hasta 3 a 9 por 1 000 años-persona, según lo resumieron [Leestma et al.](#) Casi todos los pacientes afectados tuvieron el antecedente de convulsiones tonicoclónicas generalizadas y fallecieron en su lecho. Los niños tratados por epilepsia resistente están expuestos a un riesgo particular de retraso del desarrollo y algunos síndromes como la esclerosis tuberosa.

Se han identificado algunos factores como riesgos a partir de estudios poblacionales con grupo testigo y de cohortes; el periodo poscrítico inmediatamente después de una convulsión tonicoclónica, la mayor frecuencia de convulsiones (que incluyeron tres convulsiones generalizadas en los 12 meses anteriores), el hecho de no contar con tratamientos satisfactorios (p. ej., pacientes que no están en remisión como se ha corroborado en una vigilancia de 40 años de epilepsia de niños, por parte de [Sillanpää y Shinnar](#)), o concentraciones subterapéuticas de antiepilépticos, el periodo de la etapa temprana de la vida adulta, epilepsia de vieja fecha y retraso mental.

Muchos de los casos de SUDEP ocurren cuando la persona está sola, es decir, no atendida, o duerme. La dificultad respiratoria y los cambios cardíacos que incluyen la asistolia y arritmia ventriculares, son factores que se presentan durante las convulsiones e inmediatamente después de ellas, pero ninguna ha constituido un factor constante y por ello es difícil precisar el mecanismo exacto de la muerte. Se ha sugerido una “interrupción” poscrítica de la actividad del tronco encefálico, que ocasiona hipercapnia o hipoxemia pero puede haber diversas causas en diferentes casos.

Una estrategia para evitar la muerte repentina es el tratamiento adecuado con antiepilépticos. El riesgo de la muerte comentada es una 20 veces mayor en enfermos no tratados. Algunos especialistas en el campo de la epilepsia han sugerido que habrá que emprender una conversación abierta en cuanto al problema con los pacientes y sus parientes. Más a menudo los neurólogos plantean la situación únicamente en pacientes de alto riesgo o

cuando se les solicita específicamente. [Devinsky](#) hizo una revisión de este tema.

## SÍNDROMES EPILÉPTICOS ESPECIALES

Existe un conjunto de síndromes epilépticos y otros estados convulsivos en que no es posible su clasificación fácil dentro de los tipos usuales de convulsiones generalizadas o parciales. Muchas de éstas, en particular las primeras cuatro enfermedades, que se revisan más adelante, tienen base genética, típicamente con afectación de los conductos iónicos.

### Epilepsia benigna de niños con puntas centrotemporales (epilepsia de la cisura de Rolando, epilepsia de la cisura de Silvio)

Esta epilepsia motora focal común es peculiar entre las epilepsias focales de niños en el sentido de que cede por sí sola a pesar de los trazos EEG muy anormales. Por lo regular se transmite familiarmente como un rasgo autosómico dominante y comienza entre los cinco y los nueve años de edad. Por lo general, se declara por una convulsión tonicoclónica nocturna de comienzo focal. A partir de ella, las convulsiones asumen la forma de contracciones clónicas en un lado de la cara, con menor frecuencia en un brazo o una pierna y el EEG intercrítico muestra puntas de alto voltaje en el área rolándica inferior o centrotemporal contralateral. Las convulsiones son controladas fácilmente con un solo anticonvulsivo y poco a poco desaparecen en la adolescencia. No se ha definido la relación de este síndrome con dislexia propia del desarrollo.

### Epilepsia con “puntas” occipitales (síndrome de Panayiotopoulos)

Un tipo similar de epilepsia, por lo común benigna en el sentido de no deteriorar el intelecto y las convulsiones suelen cesar en la adolescencia, se ha vinculado con la actividad de puntas (picos) o espigas en los lóbulos occipitales, tal como identificó Panayiotopoulos. Las alucinaciones visuales, aunque no invariablemente, son el signo clínico más común, según la revisión de [Taylor et al.](#); también se han señalado en casos de epilepsia occipital sensaciones de movimientos de los ojos, zumbido de oídos o vértigo. Los autores mencionados destacan causas sintomáticas del síndrome, en particular heterotopias corticales. La hiperactividad del sistema nervioso autónomo es una característica prominente en las convulsiones de algunos niños. En ambos tipos de epilepsia de la niñez la observación de que las puntas se intensifican enormemente con el sueño constituye un signo diagnóstico útil.

### Espasmos infantiles (síndrome de West)

Este término se aplica a una forma especial y particularmente impresionante de epilepsia de la lactancia y comienzos de la niñez. West, a mediados del siglo XIX describió tal entidad en su hijo con gran detalle. El trastorno, que en muchos casos surge en el primer año de vida, se caracteriza por episodios repetitivos, únicos o breves de movimientos de flexión gruesos del tronco y las extremidades, y con menor frecuencia por movimientos de extensión (de ahí surgen los términos alternativos *espasmos infantiles* o *convulsiones salutorias* o *espasmos epilépticos*). Muchos de los pacientes (no todos) con esta alteración muestran anomalías EEG mayores que consisten en puntas multifocales continuas y ondas lentas de gran amplitud. Sin embargo, tales trazos llamados por Gibbs y Gibbs *hipsarritmia* (disritmia “montañosa”) no son específicos de los espasmos infantiles, y a menudo aparecen con otras anomalías propias del desarrollo o adquiridas del cerebro. Conforme madura el niño, disminuyen las convulsiones y por lo común desaparecen entre el cuarto y el quinto años de edad. Si las imágenes de MRI o CT son más o menos normales, los hallazgos patológicos usuales, según [Jellinger](#), incluyen disgenesias corticales. Las convulsiones y las anomalías EEG pueden mejorar impresionantemente con hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), corticoesteroides o benzodiazepinas, de los cuales el [clonazepam](#) probablemente sea el más utilizado. Un tipo del síndrome de West causado por la esclerosis tuberosa también reacciona impresionantemente con fármacos que inhiben el ácido aminobutírico gamma (GABA, *gamma-aminobutyric-acid*) como [vigabatrina](#), según se destaca luego. Sin embargo, casi todos los enfermos, incluso los que eran aparentemente normales cuando aparecieron las convulsiones, quedan con deficiencias psíquicas. Los espasmos infantiles más adelante evolucionan hasta llegar al síndrome de *Lennox-Gastaut*, cuadro convulsivo de la niñez temprana de pronóstico más grave, que se expuso en una sección previa.

### Convulsiones febriles

La *convulsión febril* no complicada y conocida, específica de lactantes y niños entre seis meses y cinco años de edad (incidencia máxima, nueve a 20 meses) y con una tendencia hereditaria neta, suele ser considerada como un cuadro benigno. Se ha estimado la frecuencia en casi cuatro por 1 000 niños menores de cinco años de edad, pero se ha informado hasta del doble en niños japoneses. Por lo común asume la forma de una sola convulsión



motora generalizada que se manifiesta conforme la temperatura central del niño aumenta o alcanza su máximo. Pocas veces la convulsión dura más de pocos minutos y para el momento en que se practica EEG no existe anormalidad alguna y la recuperación es completa. Las convulsiones no recurren durante el mismo episodio de fiebre. La temperatura por lo común rebasa los 38°C.

El elemento desencadenante de la fiebre puede ser cualquier enfermedad por virus o bacterias o, en contadas ocasiones, una vacunación; uno de los desencadenantes más comunes es el herpesvirus 6, tal vez por su tendencia a causar fiebre alta. No se ha observado que los antiepilépticos administrados con fin preventivo sean útiles para impedir las convulsiones de este tipo. Salvo la supuesta relación genética con la epilepsia benigna de niños ([Luders et al.](#)) que en sí es pasajera, el riesgo de estos pacientes de presentar epilepsia en etapas posteriores de la vida es un poco mayor que el observado en la población general. En algunas familias, como las estudiadas por [Nabbout et al.](#), las solas convulsiones por fiebre sin epilepsia generalizada se han vinculado con un gen particular con base en el análisis de ligamiento. Es probable, cuando se identifiquen los productos génicos, que se tengan mayores conocimientos de la naturaleza de los defectos que disminuyen el umbral para que aparezcan convulsiones.

Es importante no confundir este tipo benigno de convulsión febril con enfermedades más graves en las cuales un estado encefalítico agudo o encefalopático febril causa convulsiones focales o duraderas, anormalidades EEG generalizadas o focales y episodios repetidos de convulsiones febriles durante una enfermedad febril (*convulsiones febriles complicadas*). En esos casos las convulsiones pueden reaparecer no sólo con las infecciones, sino también en otras ocasiones. Cuando ambos tipos se combinan bajo el rubro de *convulsiones febriles*, no cabe la sorpresa de que en un porcentaje elevado de pacientes surjan como complicaciones posteriores epilepsia menor atípica, crisis atónicas y estáticas, seguidas de convulsiones tónicas, retraso psíquico y epilepsia compleja parcial. En el estudio de 67 personas con epilepsia del lóbulo temporal medial hecho por [French et al.](#), 70% tuvieron el antecedente de convulsiones febriles complicadas en los primeros 5 años de edad, aunque muchas de ellas no mostraron de nuevo las convulsiones antes de su adolescencia. La meningitis bacteriana constituyó un factor importante de riesgo y entre los factores menos frecuentes estuvieron traumatismo craneoencefálico y el ocurrido durante el parto. Datos de estudios epidemiológicos han corroborado este punto de vista clínico. [Annegers et al.](#) observaron una cohorte de 687 niños durante un promedio de 18 años después de una convulsión febril inicial. En términos generales tales niños tuvieron un exceso cinco veces mayor de convulsiones espontáneas, es decir, no provocadas, en etapas posteriores de la vida. Entre los niños con convulsiones febriles simples el riesgo fue de 2.4% solamente. A diferencia de ello, los niños que [Annegers et al.](#) calificaron como los que tenían convulsiones febriles complejas (episodios focales, duraderos o repetidos de convulsiones febriles), tuvieron un riesgo mucho mayor (8%, 17% ó 49%) según el vínculo, con 1, 2 ó 3 de los factores de complicación.

## Epilepsia refleja

Desde hace mucho se sabe que las convulsiones pueden ser inducidas en algunas personas por medio de un estímulo fisiológico o psicológico, discreto. Se reserva para este pequeño subgrupo el término *epilepsia refleja*. [Forster](#) clasificó dichos cuadros con arreglo a los estímulos inductores, en cinco tipos: 1) *visuales*: luces parpadeantes, perfiles visuales y colores específicos (en particular el rojo) que ocasionaban parpadeo o cierre rápido de los ojos; 2) *auditivas*: ruidos inesperados y repentinos (despertamiento), ruidos específicos, temas musicales y voces; 3) *somatosensitivas*: un golpeteo inesperado repentino o el movimiento súbito después de estar sentada o acostada tranquila la persona o un estímulo táctil o térmico duradero a una parte del organismo; 4) *la escritura o lectura* de palabras o números y 5) *ingestión de alimentos*.

El tipo más común, con mucho, son las convulsiones visualmente inducidas. Las convulsiones por lo regular son mioclónicas, pero pueden ser generalizadas y desencadenadas por la fotoestimulación de una televisión, un electroencefalógrafo o por estimulación fónica de videojuegos. En otros tipos de epilepsia refleja la convulsión provocada puede ser focal (comienza a menudo en la zona del cuerpo que fue estimulada), o generalizada y puede asumir la forma de una o varias series de espasmos mioclónicos o de una convulsión de ausencia o tonicoclónica. Las convulsiones inducidas por lectura, voces o consumo de alimento muy a menudo son del tipo parcial complejo; las inducidas por música por lo regular son mioclónicas, simples o parciales complejas. Unos cuantos de esos casos de epilepsia refleja pudieron haber sido causados por enfermedad cerebral focal y en particular lesiones occipitales.

Muchos fármacos antiepilépticos son eficaces para controlar casos individuales de epilepsia refleja. Algunos pacientes aprenden a anular la convulsión al emprender una tarea psíquica, por ejemplo, pensar algún tema que distraiga, recuentos y otras más, o emprender algún tipo de actividad física. [Forster](#) ha demostrado que, en algunos tipos de epilepsia refleja, la presentación repetida del estímulo al final puede hacer que sea inocuo, pero para ello se necesita que transcurra mucho tiempo y haya refuerzo, lo cual reduce su utilidad terapéutica.

## Epilepsia parcial continua



Se trata de un tipo especial de epilepsia motora focal que se caracteriza por movimientos clónicos rítmicos y persistentes de un grupo muscular (por lo común de la cara, el brazo, la pierna), se repite a intervalos bastante regulares, cada algunos segundos y continúa durante horas, días, semanas o meses sin propagarse a otras zonas del cuerpo. Por todo lo expresado, la epilepsia parcial continua es de hecho un estado epiléptico motor focal, muy restringido y persistente. Los músculos distales de la pierna y el brazo, en particular los flexores de la mano y los dedos, son afectados con mayor frecuencia que los proximales. En la cara las contracciones recurrentes abarcan el ángulo de la boca o uno o ambos párpados. En ocasiones, son afectados en un lado músculos aislados del cuello o el tronco. La actividad clónica puede intensificarse por movimientos activos o pasivos de los músculos afectados y puede disminuir en intensidad, pero no desaparece durante el sueño.

Descritas originalmente por Kozhevnikov en pacientes con encefalitis primaveroestival rusa, las convulsiones parciales constantes de este tipo pueden ser inducidas por diversas lesiones cerebrales agudas o crónicas. En algunos casos no se advierte el trastorno primario y se pueden tomar erróneamente los movimientos clónicos, por algún tipo de temblor lento o cinetosis extrapiramidal. Muchos pacientes con epilepsia parcial continua muestran anomalías EEG focales, sean anomalías repetitivas de ondas lentas u ondas acuminadas o puntas en áreas centrales del hemisferio contralateral. En algunos casos la actividad de puntas se puede vincular exactamente en sitio y tiempo con los movimientos clónicos (Thomas et al.). En la serie reunida por Obeso et al. se observaron algunas combinaciones de epilepsia parcial continua y mioclonos reflejo cutáneo (mioclonos corticales que aparecieron únicamente en reacción a diversos estímulos aferentes).

Como cabría esperar, se ha dicho que participan muy diversas lesiones causales: anomalías propias del desarrollo, encefalitis, enfermedades desmielinizantes, tumores, anomalías metabólicas, en particular hiperosmolalidad y enfermedades degenerativas. La epilepsia parcial continua es particularmente frecuente en personas con un cuadro raro, que es la encefalitis *de Rasmussen* (véase más adelante).

Una cuestión no resuelta es saber si los mecanismos corticales o subcorticales causan la epilepsia parcial continua. Las pruebas electrofisiológicas acumuladas por Thomas et al. se inclinan por un origen cortical; las pruebas patológicas son menos definidas. En cada uno de los ocho casos en que fue examinado el cerebro en la necropsia, los investigadores advirtieron un grado moderado de afectación de la corteza motora o el área cortical vecina contralateral a las extremidades afectadas. Sin embargo, salvo uno de los pacientes, todos tuvieron moderada afectación de estructuras profundas del mismo lado que la lesión cortical, en el lado contrario o en ambos lados.

Una característica de la enfermedad es que es resistente al tratamiento, lo que a menudo ocasiona el uso de varios fármacos antiepilépticos que aún no han demostrado ser ineficaces. En ocasiones, es preferible reducir los fármacos y su número en favor de producir menos efectos secundarios. Estos juicios deben realizarse tomando en consideración la alteración de las actividades cotidianas. Aunque pueden persistir casos excepcionales por años o más, la mayor parte de los casos se resuelven, con persistencia de defectos neurológicos variables.

## Síndrome de Rasmussen

En 1958 Rasmussen describió el caso de tres niños en quienes el problema clínico consistió en la epilepsia focal resistente al tratamiento (epilepsia parcial continua, descrita antes), vinculada con hemiparesia progresiva. En la corteza cerebral se advirtió infiltración meníngea leve de células de inflamación y un proceso encefalítico caracterizado por destrucción neuronal, gliosis, neuronofagia, algún grado de necrosis hística y manguitos perivasculares. Pronto se identificaron más casos y Rasmussen pudo definir la evolución natural de 48 pacientes observados naturalmente (consúltese la monografía de Andermann y la revisión más reciente realizada por Bien et al., 2005). Se sabe que los casos en adultos tienden a ser más leves y tener una evolución más prolongada como lo mencionaron Villani et al. Algunos tienen mioclonos corticales focales.

El análisis más amplio del síndrome ha destacado algunas características interesantes. Los niños afectados típicamente tienen entre tres a 15 años y hay más niñas que niños. La mitad de ellos tienen epilepsia parcial continua. La evolución de la enfermedad culmina en hemiplejía y otros déficits, y atrofia cerebral focal e incluso hemiatrofia focal en muchos casos. La neuropatología de los cinco casos explorados en gran detalle ha indicado destrucción extensa de la corteza y la sustancia blanca con gliosis intensa y reacciones inflamatorias perdurables.

En el líquido cefalorraquídeo se advierte pleocitosis y a veces bandas oligoclonales, pero no constituyen hallazgos uniformes. Por medio de MRI se visualizan fácilmente lesiones corticales y subcorticales focales y en algunos casos son bilaterales. La detección de anticuerpos contra receptores de glutamato (GLuR3) en una proporción de personas con encefalitis de Rasmussen ha despertado interés por una causa inmunitaria (consúltese la revisión de Antel y Rasmussen). La hipótesis de la participación antiinmunitaria ha sido reforzada por los hallazgos de Twyman et al. de que los anticuerpos en cuestión causaron convulsiones en conejos y permitieron la liberación de la neurotoxina cainato en cultivos celulares. Sin embargo, el grupo de Wendl y otros investigadores han observado que estos anticuerpos son frecuentes en muchos tipos de epilepsia focal y con ello han cuestionado su especificidad.

La evolución implacable de la enfermedad en un tiempo representó un gran obstáculo para el tratamiento médico. En algunos pacientes el cuadro patológico finalmente desaparecía, pero en otros con epilepsia focal continua persistían las convulsiones a pesar del uso de todos los antiepilépticos. El empleo de corticoesteroides en grandes dosis, si se comienza en el primer año de la enfermedad, ha resultado beneficioso en cinco a ocho pacientes tratados por Chinchilla et al. También se han probado plasmaféresis repetidas y concentrado inmunoglobulínico, pero los resultados son difíciles de interpretar. Si la enfermedad es extensa y unilateral, los neurocirujanos han recurrido a la hemisferiectomía parcial.

## CONVULSIONES NO EPILÉPTICAS PSICÓGENAS (PNES, SEUDOCONVULSIONES)

Estas crisis comunes, que remedan las convulsivas o no convulsivas, no son resultado de una descarga neuronal anormal. Se les ha denominado convulsiones no epilépticas psicógenas (PENS, *psychogenic non-epileptic seizures*,) y comprenden un grupo heterogéneo de trastornos que pueden ser tomados de manera fácil y equivocada por crisis epilépticas. Aún más, comprenden una gran proporción de las epilepsias resistentes al tratamiento, y a menudo se les trata con múltiples antiepilépticos, a los cuales no reaccionan. Se ha estimado que 70% de personas con el diagnóstico de PNES anteriormente fueron diagnosticadas y tratadas de epilepsia. En una gran serie, las convulsiones no epilépticas comprendieron 4% de los casos de pérdida del conocimiento pasajera, 20% de los referimientos a servicios de especialistas en epilepsia y 50% de estado epiléptico manifestado. Es importante destacar que las personas con convulsiones epilépticas verdaderas pueden presentar también las psicógenas, de tal forma que es particularmente difícil hacer la diferenciación entre las dos entidades. Precisamente dicha población es la que impone mayores dificultades (y común) los servicios de epilepsia como especialidad.

Los conceptos aquí planteados consisten en que el trastorno surge como una respuesta conductual a sufrimientos emocionales o psicológicos. Los episodios pueden provenir de experiencias traumáticas en los comienzos de la vida, en particular el abuso físico, sexual y psíquico durante la niñez, pero este no siempre es el caso. Muchos expertos los consideran como vinculados con la histeria (enfermedad de *Briquet*, *trastorno de conversión*, como se expone en el capítulo 47) o simulación. Estudios recientes sugieren que un trastorno de conversión histérica explica muchos casos, y que la simulación es rara, pero esto es difícil de demostrar.

Tres categorías amplias de estados psicógenos al parecer generan las pseudoconvulsiones: 1) el trastorno de pánico que en sí es frecuente en epilépticos; 2) trastornos por disociación en los que las convulsiones típicamente son duraderas y se asemejan a las crisis tonicoclónicas generalizadas, o de manera alterna, desfallecer como si se tratara de una lipotimia o una crisis presincope o lapsos de estupefacción que remedarían íntimamente las crisis de ausencia y 3) simulación, en la cual la persona deliberadamente finge convulsiones para evitar algunas situaciones como el encarcelamiento.

Por lo común, las expresiones motoras poco comunes durante una crisis no epiléptica bastan para identificarla como tal: azotar en una forma totalmente asincrónica las extremidades y emprender movimientos repetitivos de la cabeza de uno a otro lado; golpear a la persona que trata de sujetar al paciente; morder la mano, patear, temblar o trepidar; empujones con la pelvis y posturas de arqueamiento opistotónico y gritar o hablar durante la crisis. Es útil observar que los ojos están tranquilos o cerrados a fuerza en las pseudoconvulsión, en tanto que los párpados están abiertos o muestran movimientos clónicos durante la epilepsia. Son posibles las crisis psicógenas si los ataques son duraderos (muchos minutos e incluso horas); si hay taquipnea (en tanto que la apnea es típica durante una convulsión o después de ocurrida) o si después de un episodio fácilmente llora el sujeto. Las convulsiones psicógenas tienden a aparecer en presencia de observadores y ser desencadenadas por factores emocionales. Con algunas excepciones, no se producen situaciones como mordedura de la lengua, incontinencia, caídas fuertemente lesivas o confusión poscrítica, pero si hay mordedura de lengua en una pseudoconvulsión por lo común es en la zona anterior, en comparación con la porción lateral de dicho órgano, que es un signo característico de un ataque epiléptico. La incontinencia no es un dato útil para diferenciar nítidamente el trastorno respecto de las convulsiones epilépticas.

Otra pista para identificar las convulsiones no epilépticas ha sido que la epilepsia es muy resistente en una persona con intelecto normal y estudios de imagen normales del cerebro. Frecuentemente en tales personas en particular existen antecedentes de problemas médicos no explicados, trastornos psicológicos previos (depresión, trastorno de pánico, consumo de sobredosis, autolesión, adicciones) y una historia vital que incluye traumatismos emocionales intensos. Los *estados de fuga* duraderos por lo común resultan en manifestaciones de histeria o de alguna psicopatía, es decir, de un estado de disociación, incluso en un epiléptico diagnosticado.

Las concentraciones séricas de creatina cinasa son normales después de convulsiones no epilépticas, situación que puede ser útil para diferenciarla de la epilepsia. Si continúa la duda, puede dilucidarse el punto con el registro de EEG durante la crisis o después o el registro duradero y combinado

de vídeo y EEG durante un ataque. El tratamiento de estos pacientes requiere de un paciente, de un estudio multidisciplinario sin emisión de juicios, con el objetivo de reducir la incapacidad, las hospitalizaciones y la administración de medicamentos innecesarios.

## NATURALEZA DE LA DESCARGA ELÉCTRICA LESIVA EN LA EPILEPSIA

Fisiológicamente, la convulsión epiléptica se ha definido como la alteración repentina de la función del SNC que resulta de una frecuencia alta paroxísmica o frecuencia baja sincrónica, descarga eléctrica de alto voltaje. Tal descarga nace de la actividad simultánea de neuronas excitables de cualquier parte de la corteza cerebral y posiblemente también de estructuras subcorticales que intervienen de manera secundaria. En circunstancias apropiadas puede surgir una descarga convulsiva en una corteza cerebral totalmente normal y también cuando la corteza es activada por ingestión de fármacos, por abstinencia de alcohol o el consumo de otros sedantes. Un mecanismo especial que genera ostensiblemente un foco convulsivo secundario es el de la “facilitación”, que resulta de la estimulación repetida con pulsos eléctricos subconvulsivos a partir de un foco establecido en cualquier sitio; se sabe que aparece en modelos animales, pero es una entidad no aceptada del todo en los humanos.

Las convulsiones, desde una perspectiva fisiológica más amplia, necesitan tres elementos indispensables: 1) una población de neuronas patológicamente excitables; 2) un incremento de la actividad excitadora, principalmente glutaminérgica, por medio de conexiones repetitivas para propagar la descarga y 3) reducción de la actividad de las proyecciones GABAérgicas normalmente inhibitorias. Estudiosos en la materia han rebatido cada uno de los planteamientos, pero son reforzados por importantes datos y en conjunto pueden constituir un modelo razonable, como será señalado adelante. El conocimiento de las descargas iniciales y su propagación ha avanzado gracias a la identificación de algunas formas raras de epilepsia familiar que son consecuencia de mutaciones en los conductos de sodio, potasio, receptor de [acetilcolina](#) y los canales de GABA en las neuronas. Los puntos anteriores se exponen en mayor detalle en el apartado “Participación de la genética”.

No se conoce en detalle la razón por la cual las neuronas en una lesión cortical focal o cerca de ella muestran descarga espontánea y sincrónica. Algunas de las propiedades de un foco epileptógeno cortical sugieren que sus neuronas se han desaferenciado. Las neuronas en tales circunstancias son hiperexcitables y pueden persistir crónicamente en un estado de despolarización parcial, capaces de descargas irregulares con velocidades incluso de 700 a 1 000/s. Las membranas citoplasmáticas de tales neuronas tienen una mayor permeabilidad a iones que las torna susceptibles de activación por factores como hipertermia, hipoxia, hipoglucemia, hipocalcemia e hiponatremia, así como la estimulación sensitiva repetitiva (p. ej., fótica) y en algunas fases del sueño (en que tiene lugar *hipersincronía* de neuronas).

Como ejemplo, focos epilépticos inducidos en la corteza de animales por la aplicación de penicilina se caracterizan por descargas espontáneas intercríticas, durante las cuales las neuronas del foco que descarga muestran despolarizaciones paroxísticas grandes, mediadas por calcio (desplazamientos despolarizantes), seguidas de posthiperpolarizaciones duraderas; estas últimas son causadas en parte por corrientes de potasio dependientes de calcio, pero también interviene la intensificación de la inhibición sináptica. Los desplazamientos despolarizantes aparecen de forma sincrónica en el foco con penicilina y se suman para producir puntas EEG intercríticas registradas en la superficie; las postpolarizaciones corresponden a las ondas lentas del complejo de puntas/ondas EEG (consúltese el trabajo de [Engel](#)). Las neuronas que rodean un foco experimental epileptógeno están hiperpolarizadas y liberan GABA inhibitorio. La propagación de las convulsiones depende de factores que activan las neuronas en el foco o inhiben las que la rodean. Más allá, no se conoce en detalle el mecanismo exacto que rige la transición de una descarga intercrítica circunscrita a un estado convulsivo propagado.

Los estudios bioquímicos de neuronas de un foco convulsivo no han esclarecido en gran medida el problema. Los niveles de potasio extracelular aumentan en cicatrices gliales cerca de focos epileptógenos, y se ha planteado la presencia de un defecto en los conductos de calcio sensibles a voltaje. Se sabe que los focos epilépticos son sensibles a la [acetilcolina](#) y que son lentos para unirse y eliminar el neurotransmisor. Se han señalado de manera diversa en tejido epileptógeno humano extirpado, deficiencia de GABA, neurotransmisor inhibitorio; incremento del nivel de glicina y disminución del de taurina, y decremento o incremento del ácido glutámico, pero no se sabe si los cambios en cuestión son causa o consecuencia de la actividad convulsiva. Entraña grandes dificultades la interpretación de las anomalías notificadas de GABA, aminas biógenas y [acetilcolina](#) en el LCR de epilépticos.

Los registros simultáneos EEG de un foco cortical epileptógeno y centros subcorticales, talámicos o de tronco encefálico en el modelo animal, han permitido a los investigadores elaborar una sucesión de fenómenos eléctricos y clínicos que caracterizan a una convulsión focal en evolución. La descarga de las neuronas participantes en el foco cortical se refleja en el EEG en la forma de una serie de descargas de puntas periódicas cuya amplitud y frecuencia aumentan progresivamente. Una vez que la intensidad de la descarga convulsiva rebasa un punto particular, supera la influencia inhibitoria de las neuronas vecinas y se propaga a regiones corticales cercanas por medio de conexiones sinápticas corticocorticales breves.

Un dato sugestivo basado en el análisis matemático refinado de trazos EEG denota que algunos cambios electrográficos sutiles surgen minutos antes de la descarga crítica (consúltese el trabajo de [Le Van Quyen et al.](#)). Sugiere que es posible desencadenar las convulsiones por un cambio en los generadores del ritmo talámico centrales o por una alteración sutil de la actividad eléctrica en la región de la lesión focal. Son interesantes los hallazgos de [Litt et al.](#) de que en un corto número de pacientes hay descargas duraderas de actividad similar a convulsiones detectadas por técnicas complejas días antes del inicio de las convulsiones del lóbulo temporal. El planteamiento que hacen es que tales fenómenos causan una cascada de cambios electrofisiológicos que muy gradualmente culminan en una convulsión.

De no ser frenada, la excitación cortical se propaga a la corteza vecina y a la contralateral por vías interhemisféricas y también por vías anatómicas y funcionales vinculadas, en los núcleos subcorticales (en particular, los ganglionares basales, talámicos y los núcleos reticulares del tronco encefálico). Es precisamente en este momento que comienzan las manifestaciones clínicas de la convulsión. La actividad excitadora de los núcleos subcorticales, según se piensa, retroalimenta al foco original y otras partes del encéfalo, mecanismo que amplifica su actividad excitadora y originan la característica descarga de muchas puntas de alto voltaje en el EEG. La propagación de la excitación a los centros subcorticales, talámicos y del tronco encefálico corresponde a la fase tónica de la convulsión y pérdida de la consciencia, así como signos de hiperactividad del sistema nervioso autónomo (midriasis, taquicardia, hipertensión arterial) y paro respiratorio. El desarrollo de pérdida del estado de consciencia y la contracción tónica generalizada de los músculos se reflejan en el EEG por trazos de descarga de alto voltaje difusos que surgen de manera simultánea en toda la corteza. Existen pocos datos que apoyen la conjetura elaborada por Penfield de que la actividad convulsiva se origina en el tálamo; su término *convulsión centrencefálica* ya no se utiliza.

Poco después de que se propaga la excitación comienza la inhibición diencefálica e interrumpe de manera intermitente la descarga convulsiva, de modo que la cambia de la fase tónica persistente a andanadas intermitentes de la fase clónica. En el EEG de superficie se produce una transición desde los trazos continuos de polipuntas a un trazo de punta/onda. Las andanadas clónicas intermitentes disminuyen cada vez más en frecuencia hasta cesar del todo y dejan en su trayecto un “agotamiento” (parálisis) de las neuronas del foco epileptógeno y un incremento regional de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y edema regional observado en la MRI. Se piensa que el exceso de tales mecanismos inhibidores y el agotamiento metabólico son el fundamento de la *parálisis posepiléptica de Todd* y del estupor poscrítico, la pérdida sensitiva, la afasia, la hemianopsia, la cefalea y las ondas lentas difusas en el EEG. [Plum et al.](#) observaron un incremento de dos a tres tantos en la utilización de glucosa durante las descargas convulsivas y sugirieron que la parálisis que sigue puede ser resultado de la reducción neuronal de glucosa y de un incremento en el nivel de ácido láctico. No hay certeza de las funciones exactas que desempeñan cada uno de los factores anteriores en la parálisis funcional del estupor poscrítico.

Datos de las crisis de ausencia se han obtenido de modelos animales con descargas bilaterales sincrónicas de punta/onda de alto voltaje a razón de 3/s. El complejo de punta/onda que representa la excitación breve, seguida de inhibición a base de ondas lentas, son el tipo de trazo EEG que caracteriza a la fase clónica (inhibidora) de la convulsión motora focal o de la epilepsia mayor. A diferencia de ello, dicho elemento potente de inhibición aparece de manera difusa durante todo el ataque de “ausencia”, signo que posiblemente explica la ineficacia de la excitación para propagarse hasta la zona inferior del tronco encefálico y estructuras raquídeas (no surgen movimientos tonicoclónicos). El trabajo del equipo de Blumenfeld, ya mencionado, sugiere que la interrupción del estado de alerta en este síndrome puede tener una asociación con los cambios electrofisiológicos en el tálamo, comparable con lo que se describió para los tipos de convulsiones generalizadas.

Tiene importancia teórica la observación de que un foco convulsivo puede establecer a través de conexiones de la comisura un foco secundario persistente en el área cortical correspondiente en el hemisferio contrario (*foco en espejo*). No hay certeza de la naturaleza de este fenómeno y pudiera ser semejante al de “facilitación” en animales mencionado en párrafos anteriores, en el cual una estimulación eléctrica no convulsiva repetida en la corteza normal induce un foco epiléptico permanente. En el foco en espejo no se advierte cambio morfológico alguno, cuando menos con el microscopio corriente. El foco en espejo pudiera originar confusión cuando el operador intente identificar el lado de la lesión primaria que descarga actividad eléctrica en el EEG. Sin embargo, son escasas las pruebas de que los focos en espejo del fenómeno de “facilitación” genera convulsiones en seres humanos (consúltese el trabajo de [Goldensohn](#)).

## EEG Y ESTUDIOS DE LABORATORIO EN LA EPILEPSIA

En el [capítulo 2](#) y al principio de éste se exponen los orígenes de la actividad EEG de un foco epiléptico y la generalización de la crisis. Por medio de EEG se obtiene confirmación del concepto de epilepsia planteado por Hughlings Jackson, es decir, que representa la descarga recurrente, repentina y excesiva de neuronas corticales. El EEG es el medio más sensible e indispensable para el diagnóstico de epilepsia, pero, a semejanza de otros estudios complementarios, debe utilizarse junto con los datos clínicos. En personas con convulsiones generalizadas idiopáticas y en una proporción grande de

sus parientes, es frecuente identificar anomalías de punta/onda intercricas sin actividad clínica alguna, en particular si se repite varias veces el EEG o se practica después de periodos largos. A diferencia de ello, una fracción de pacientes epilépticos tiene EEG intercrico perfectamente normal. El EEG, por empleo de técnicas corrientes de registro en la piel cabelluda, puede ser normal durante el aura experimentada de una convulsión parcial compleja o simple. Aún más, la interpretación de las anomalías EEG debe tomar en consideración a una fracción pequeña de personas sanas (2% a 3%) que presentan anomalías EEG paroxísticas.

Un solo trazo EEG logrado durante el estado intercrico muestra anomalías de algún grado en 30% a 50% de los pacientes con epilepsia, cifra que aumenta a 60% a 70% si se somete a los pacientes a varias sesiones de registro. Durante las convulsiones es posible que aparezcan muchos perfiles EEG. Sin embargo, una observación constante ha sido que la región de la actividad más temprana de punta corresponde mejor al foco epileptógeno, norma que se ha utilizado para orientar en la cirugía de la epilepsia. También el estado ulterior a convulsiones o poscrico, tiene una correlación EEG que asume la forma de ondas lentas generalizadas aleatorias después de convulsiones generalizadas, y lentificación focal después de convulsiones parciales. Cuando se logra la recuperación clínica el EEG se normaliza o recupera el estado que tenía antes de la convulsión.

El uso de algunas técnicas EEG especiales, como se describe en el [capítulo 2](#), permite detectar un número mayor de anomalías y hacer una definición más precisa del tipo de convulsiones. En este capítulo se afirma de nuevo que técnicas de activación como hiperventilación, estimulación estroboscópica fótica y sueño intensifican el número de anomalías detectadas durante los registros EEG. Los registros de este tipo durante el sueño son particularmente útiles porque pueden surgir en la fase II y de onda lenta, anomalías focales, particularmente en los lóbulos temporales. Los electrodos esfenoidales también se han utilizado para detectar actividad convulsiva temporal inferomedial, pero son muy incómodos y probablemente no aporten la información adicional que podría obtenerse con la colocación de más electrodos subtemporales en la piel cabelluda. Los registros con electrodos en la nasofaringe están demasiado contaminados por artefactos como para tener utilidad clínica.

Más allá de la identificación fiable de artefactos en los registros EEG, unos de los principales problemas para el electroencefalógrafo es diferenciar entre los trazos normales que remedan convulsiones y las descargas epilépticas o intercricas verdaderas. Estos perfiles paroxísticos ostensiblemente normales aparecen preferentemente durante el sueño y cada uno tiene su morfología altamente característica; incluyen pequeñas puntas (picos) acuíformes, actividad de poliespigas “14 y 6” ritmo lambda y mu occipital posterior y trazos transitorios acuíformes occipitales. Todos estos trazos se incluyen en muchos de los textos corrientes sobre el tema de EEG y se exponen en el [capítulo 2](#).

En la actualidad se usan comúnmente algunas técnicas de *monitorización EEG a largo plazo* y tienen utilidad particular en la investigación de pacientes con focos epileptógenos que pueden eliminarse por cirugía y también crisis no epilépticas. El más usado de ellos aprovecha los sistemas telemétricos en que el paciente es unido a un aparato EEG por cable por radiotransmisor, sin limitar innecesariamente la libertad de movimientos. El sistema telemétrico se une a otro de registro audiovisual, lo cual permite registrar fenómenos convulsivos (incluso por la noche, con luz infrarroja o tenue) y sincronizarlos con las anomalías EEG. Otra posibilidad es usar un pequeño dispositivo de registro digital unido a un aparato miniaturizado de EEG que usa el paciente en su hogar y su trabajo (“EEG ambulatorio”). Se pide a la persona que oprima un botón si percibe una “crisis” que más tarde se podrá correlacionar con la actividad EEG.

## Otras anomalías en los estudios de imagen y de laboratorio que surgen en caso de convulsiones

Los estudios de imagen cerebral desempeñan una función importante en el diagnóstico de las convulsiones. La CT puede demostrar muchas de las causas típicas subyacentes de las convulsiones en adultos, pero la MRI es más sensible para la detección de anomalías estructurales pequeñas subyacentes a la epilepsia lo que incluye tumores, apoplejía y lesiones traumáticas. Además, muchas anomalías sutiles como la esclerosis temporal medial, heterotopías y otros trastornos de la migración neuronal y cicatrices lineales pequeñas pueden visualizarse con claridad con la MRI. Los avances en la potencia de la MRI y técnicas como la adquisición de cortes delgados continúan exponiendo lesiones estructurales que con anterioridad se denominaban causas criptógenas y algunas lesiones pueden corregirse por medios quirúrgicos.

Después de una convulsión, en particular la que posee un componente focal, por medio de MRI se identifica a veces una hinchazón sutil focal en la corteza y denota cambios de la recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*) y secuencias con ponderación/difusión; o si se aplica un medio de contraste, una intensificación cortical poco precisa visible en MRI. Estos cambios son transitorios y son el efecto de una convulsión más que su causa y parecen reflejar la alteración de la barrera hematoencefálica y cambios metabólicos en la corteza. Se advierte una relación aproximada entre la duración de la actividad convulsiva y la intensidad y extensión de estos cambios, pero rara vez persisten por más de uno o dos días. De forma similar, las imágenes por angiografía o de riego realizadas poco después de una convulsión, pueden revelar un área focal de mayor corriente sanguínea o incremento del volumen de sangre.

Son menores los conocimientos de los hallazgos de MRI, como es intensificación de la señal T2 o restricción de la difusión de los hipocampos después de una convulsión prolongada o estado epiléptico. También se advierten cambios de imagen en la sustancia blanca, particularmente en el rodete del cuerpo calloso poco después de interrumpir el uso de algunos antiepilépticos, como se expone en la sección ulterior en el uso de tales fármacos (véase también el trabajo de [Gürtler et al.](#)).

El líquido cefalorraquídeo después de una convulsión puede contener algunos leucocitos (a menudo en límites de  $10/\text{mm}^3$ ), en alrededor de 5% de los pacientes. En una serie de 309 individuos, [Tumani et al](#) encontraron hasta 24 leucocitos, pero la mediana fue mucho menor. También es posible que aumente moderadamente la concentración de proteína. A semejanza de las anomalías detectadas en estudios por imágenes, los hallazgos anteriores pueden propiciar conclusiones espurias sobre la presencia de una lesión intracraneal activa, en particular si predominan los polimorfonucleares; hay que considerar siempre a la pleocitosis de mayor magnitud como un signo de enfermedad inflamatoria o infecciosa.

La acidosis sistémica (láctica) es resultado frecuente de convulsiones y a veces el pH sérico llega a niveles cercanos a 7 o menos si se cuantifica inmediatamente después de una convulsión. De mayor valor práctico es el hecho de que casi todas las convulsiones generalizadas hacen que aumente la actividad de creatina cinasa en suero que persiste durante horas, hallazgo que pudiera tener mayor provecho en departamentos de urgencias para diferenciar entre convulsiones y lipotimias. Por supuesto, se pueden producir las mismas anomalías si se generó extensa lesión muscular por una caída o por compresión duradera durante un lapso de pérdida del conocimiento.

Las concentraciones de prolactina sérica, a semejanza de la de otras hormonas hipotalámicas, aumentan 10 a 20 min después de todos los tipos de convulsiones generalizadas, que incluyen la variedad parcial compleja, pero no en la crisis de ausencia o en tipos mioclónicos. El incremento puede ser útil para diferenciar entre una convulsión psicógena y otra genuina; sin embargo, después de un episodio sincopal puede haber un incremento mínimo de la prolactina sérica ([Fisher et al](#)). También se advierte incremento poscrítico en las concentraciones de ACTH y cortisol sérico, pero estos cambios tienen una latencia más larga y su duración es más breve. Si se utilizan como métodos diagnósticos los incrementos de las concentraciones de tales hormonas, el operador debe tener siempre información de las cifras normales de base, las variaciones diurnas y el efecto de la administración coincidente de medicamentos. Se ha dicho que los cambios de la temperatura corporal a veces anteceden a una convulsión, y pueden reflejar cambios hipotalámicos, pero no son tan constantes y es difícil utilizarlos en las labores clínicas.

## ASPECTOS PATOLÓGICOS DE LA EPILEPSIA

En casi todos los pacientes con epilepsia generalizada primaria de la variedad genética en quienes se hizo necropsia, el SNC mostro aspecto macroscópico y microscópico normal. No cabe la sorpresa de que no existan lesiones visibles en los estados convulsivos que compliquen situaciones como la intoxicación y la abstinencia de medicamentos, la hipernatremia y la hiponatremia pasajeras y la hiperglucemia e hipoglucemia, que posiblemente representen perturbaciones a nivel celular.

A diferencia de ello, las epilepsias sintomáticas presentan lesiones definibles. La MRI, que se ha utilizado como un método sustituto para esta enfermedad, ha mejorado al exponer algunas heterotopías corticales que previamente eran difíciles de detectar y para resaltar la frecuencia de pirois en los lóbulos temporales mediales. Otras lesiones incluyen zonas de pérdida neuronal y gliosis (cicatrices) u otras lesiones como heterotopia, corteza disgénica, hamartomas, malformación vascular, porencefalia y tumores. Entre las causas importantes de la epilepsia resistente a fármacos están las malformaciones vasculares, los hamartomas, los ganglioneuromas y tumores neuroectodérmicos disembrionoplásticos afines (DNET, *dysembryoplastic neuroectodermal tumors*), que son causas importantes de epilepsia resistente a los fármacos y astrocitomas de escasa malignidad, aunque son menos frecuentes; una vez más, en un corto número de casos no se identificó anomalía alguna. Sin duda, en las epilepsias focales se detecta la máxima incidencia de anomalías estructurales, aunque en algunos casos no se observan cambios morfológicos.

Ha sido imposible identificar el componente de la lesión que causa las convulsiones. Se ha dicho que en este sentido intervienen gliosis, fibrosis, vascularización y cicatrices meníngocerebrales, pero también aparecen en focos no epilépticos. Los estudios con técnica de Golgi de neuronas de focos epilépticos en el lóbulo temporal, emprendidos por Scheibels, indicaron distorsiones de dendritas, pérdida de las proyecciones dendríticas (espinas) y desorientación de neuronas cerca de las cicatrices, pero la importancia de tales datos está en duda porque a menudo no tienen comparación con lesiones no epilépticas similares. Una vez que un foco gliótico de cualquier causa adquiere carácter epileptógeno, no cambia durante toda la vida del paciente.

### Esclerosis temporal medial



En varias series de casos de ablación del lóbulo temporal en décadas anteriores, como la descrita muy a menudo por [Falconer](#), se observó en la mayoría un perfil específico de pérdida neuronal con gliosis (esclerosis) en las regiones del hipocampo y del núcleo amigdaloides, y dicha anomalía se ha identificado con frecuencia cada vez mayor con la resonancia magnética, como fue comentado en párrafos anteriores (*esclerosis temporal medial*; [fig. 15-4](#)). El cuadro histológico correspondiente es la pérdida de neuronas en el segmento CA1 (sector de Sommer) de la capa neuronal piramidal del hipocampo, a menudo en un solo lado, que se extiende a regiones contiguas de las capas piramidal y la circunvolución dentada subyacente. No se sabe aún si la pérdida neuronal es primaria o secundaria, y en este último caso si tuvo lugar al nacer o en fecha ulterior como consecuencia de las convulsiones recurrentes.

Sin embargo, traumatismos craneoencefálicos en época temprana de la vida, infecciones y diversas perturbaciones menos frecuentes pueden también causar la coincidencia de pérdidas neuronales y gliosis leve de la esclerosis temporal medial. La interrupción de las convulsiones en muchos individuos después de la ablación quirúrgica del lóbulo temporal medial inclina la balanza en favor de la primera interpretación de que el cambio patológico es primario en casi todos los casos (consúltese el apartado Tratamiento quirúrgico de la epilepsia). Como testimonio de la incertidumbre sobre la causa o efecto están innumerables series quirúrgicas que se inclinan por un criterio o por el otro (consúltese el editorial de [Sutula y Pitkänen](#)).

## Participación de la genética

Muchas de las epilepsias primarias tienen una base genética y al igual que ocurre con otras como la diabetes y la aterosclerosis, el mecanismo de herencia es complejo, es decir, es muy probable en algunas que sea poligénico, pero como un aspecto cada vez más frecuente, se identifican mutaciones únicas. El hecho de que intervenga un factor genético en las epilepsias generalizadas primarias lo sugiere la incidencia de orden familiar de 5% a 10% en tales pacientes y, en algunas familias, la herencia de un trastorno convulsivo a través de genes específicos ([Afawi et al.](#)). La importancia de los factores genéticos en las epilepsias primarias también lo destacan las pruebas obtenidas en estudios de gemelos; el índice de concordancia global fue de 70% en el caso de gemelos monocigóticos y 30% en el de dicigóticos ([Vadlamudi et al.](#)).

Sin duda, la epilepsia es un componente de muchos síndromes genéticos, definidos por su imagen dismórfica o trastornos neurocutáneos, o desarrollo deficiente del cerebro con retraso mental o sin él. En este apartado los autores consideran los pocos trastornos convulsivos idiopáticos que se heredan por un solo perfil mendeliano; incluyen un subgrupo de convulsiones familiares neonatales benignas que se heredan por un rasgo autosómico dominante ([Leppert et al.](#)), y un trastorno similar de comienzo en la lactancia y la epilepsia mioclónica benigna de la niñez (autosómico recesivo). Aportan información particular un grupo especial de cuadros epilépticos en que los defectos genéticos monogénicos se vinculan con anomalías de los conductos iónicos o de los receptores de neurotransmisores ([cuadro 15-3](#)). Se mencionan al inicio de los comentarios sobre los aspectos fisiológicos de las convulsiones y, a pesar de su rareza, han sugerido que la epilepsia idiopática puede ser causada por una perturbación funcional de los mismos conductos.

Cuadro 15-3

### TRASTORNOS EPILEPTICOS MONOGÉNICOS

	GEN	PROTEÍNA ALTERADA
<b>Canalopatías (conductopatías)</b>		
<b>Conductos de sodio</b>		
Convulsiones generalizadas familiares con el “agregado” de crisis febriles; consúltese el texto	SCN1A,B(GABA <sub>A</sub> )	Subunidades de conductos de calcio; con menor frecuencia, receptor de GABA
Convulsiones neonatales familiares benignas	SCN2A	Subunidades de conductos de sodio
Síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica profunda de la lactancia)	SCN1A	Subunidad α del conducto de sodio
<b>Conductos de potasio</b>		
Epilepsia infantil benigna	KCNQ2,3	Subunidades de conductos de potasio

Ataxia episódica de tipo 1 con epilepsia parcial	KCNA1	
<b>Conductos regulados por ligandos</b>		
Convulsiones frontales nocturnas de tipo dominante autonómico	CHRNA 2,4	Subunidades del receptor acetilcolínico nicotínico
Convulsiones generalizadas y febriles familiares	GABRG2	Subunidad del receptor GABA <sub>A</sub>
Epilepsia mioclónica juvenil	GABRA1 (CACNB4)	Subunidad del receptor GABA <sub>A</sub> ; con menor frecuencia, subunidad del conducto de calcio
Deficiencia del transportador-1 de glucosa	SLC2A1	GLUT1 (reacciona a la dieta cetógena)
<b>Conductos de calcio</b>		
Ataxia episódica de tipo 2 con convulsiones de punta-onda	CACNA1A	Subunidad de canal de calcio
<b>Malformaciones del desarrollo cortical</b>		
Holoprosencefalia, epilepsia generalizada	SHH, PTCH, ZIC2, SIX3, TGIF	SHH ( <i>sonic hedgehog</i> ), receptor de SHH, factores de transcripción
Esquizencefalia, epilepsia generalizada	EMX2	Proteína del homeodominio
Esclerosis tuberosa, epilepsia generalizada	TSC1, 2	Hamartina, tuberina
Lisencefalia, epilepsia generalizada	LIS1	Hidrolasa del factor ácido activador plaquetario
Síndrome de doble corteza, epilepsia generalizada	DCX	Doblecortina
Heterotopia, epilepsia focal	FLN1	Filamina1
Distrofia muscular de Fukuyama, lisencefalia, epilepsia generalizada	FCMD	Fukutina
Síndrome de Walker-Warburg, epilepsia generalizada	POMT1	Manosiltransferasa O
Enfermedad de músculo-ojo-cerebro, epilepsia generalizada	MEB	Glucosiltransferasa, PMGnT1
Síndrome de Angelman: convulsiones mioclónicas, tónico-clónicas y atónicas	UBE3A	Ligasa de ubiquitina-proteína
<b>Epilepsias mioclónicas progresivas (PME)</b>		
Enfermedad de Unverricht-Lundborg, con PME	EPM1	Cistatina B
Enfermedad con cuerpos de Lafora, con PME	EPM2A	Laforina, tirosina fosfatasa proteínica

Epilepsia mioclónica con desgarro de fibras rojas	tRNAlys	tRNA de lisina mitocondrial
Atrofia dentorrubropalidolusiana con PME	DRPLA	Atrofina-1
Enfermedad de Gaucher	PSAP	β-Glucocerebrosidasa
Sialidosis de tipo I	NEU1	Sialidasa
Lipofuscinosis cerioide (CLN) y PME	CLN	CLN2, CLN3, CLN5, CLN6 también causan convulsiones generalizadas, atónicas y menores (de ausencia) atípicas
<b>Convulsiones de tipos mixtos</b>		
Proteinosis lipóide y epilepsia del lóbulo temporal	ECM1	Proteína 1 de matriz extracelular
Epilepsia dominante autosómica del lóbulo temporal lateral	LGI1	Proteína inactivada de glioma con abundante leucina
CLN8; epilepsia no mioclónica progresiva con retraso	CLN8	Proteína de membrana en el retículo endoplásmico
Deficiencia de <a href="#">piridoxina</a>	ALDH7A1	Antiquitina (ATQ-1)

Las consecuencias de casi todas las mutaciones comentadas son la intensificación de la excitabilidad neuronal global. Entre los ejemplos están la epilepsia nocturna del lóbulo frontal dominante autonómica, cuya manifestación inicial es la de convulsión parcial (en que las mutaciones patológicas se sitúan en la subunidad del receptor acetilcolínico y nicotínico); “epilepsia generalizada con convulsiones febriles agregadas” (en subunidades del canal de sodio neuronal vinculado con algunas combinaciones de convulsiones febriles sin complicaciones, convulsiones febriles que persisten después de la niñez, convulsiones generalizadas, de ausencia, mioclónicas, atónicas y parciales complejas); convulsiones neonatales familiares benignas (dos conductos de potasio diferentes); y las formas de la epilepsia mioclónica juvenil y la epilepsia infantil de ausencias (subunidades del receptor de GABA<sub>A</sub> en cerebro).

Algunas de las entidades mencionadas se resumen en el [cuadro 15-3](#) y su número sin duda se ampliará en los próximos años. Al igual que ocurre con muchas otras enfermedades neurológicas genéticas, una sola mutación puede causar tipos diversos de epilepsia y convulsiones y un solo tipo puede ser consecuencia de una de varias mutaciones diferentes. Un aspecto notable también es la baja penetrancia de algunos trastornos epilépticos monogénicos, en particular el de tipo autosómico dominante vinculado con las convulsiones frontales nocturnas.

Otro grupo de epilepsias con mecanismos de herencia mendeliana ha sido atribuido a defectos genéticos en que no intervienen los conductos iónicos. Muchos de ellos son predominantemente trastornos mioclónicos en que la epilepsia es tan solo un componente. Dos formas de epilepsia mioclónica progresiva como son la enfermedad de Unverricht-Lundborg y la enfermedad de cuerpos de Lafora son resultado, respectivamente, de mutaciones de genes que codifican la cistatina B y la tirosina fosfatasa. A las formas hereditarias mencionadas de epilepsia se pueden agregar cuadros como la esclerosis tuberosa y la lipofuscinosis cerioide ([cap. 36](#)) que muestran una notable propensión a causar convulsiones y heterotopias determinadas genéticamente, como FLN1 (esta y otras aberraciones del desarrollo se exponen en el [cap. 37](#)).

En algunos trastornos convulsivos de la niñez (epilepsia de ausencias con descargas de tres puntas/onda por segundo y epilepsia benigna de la niñez con espigas centrotemporales) también se identifican elementos genéticos más complejos, en que los dos cuadros son transmitidos en la forma de rasgos autosómicos dominantes con penetrancia incompleta o posiblemente por un mecanismo más complejo. En las epilepsias parciales o focales la participación de la herencia todavía no se dilucida del todo; sin embargo, en numerosos estudios, la incidencia de convulsiones, anormalidades EEG o ambos cuadros, en parientes de primer grado, ha sido mayor de la calculada. Entre las epilepsias corticales familiares, las de tipo de lóbulos temporal y frontal se heredan por un mecanismo poligénico u otro dominante autosómico. Indudablemente es hereditaria también la tendencia a presentar convulsiones febriles simples, aunque no hay certeza del mecanismo de herencia. Por último, las variaciones en el número de copias probablemente participe en casi 5% de los casos, de acuerdo con [Olsen et al.](#)

## ESTUDIO CLÍNICO DE LA EPILEPSIA

El médico que atiende a una persona que solicita orientación respecto a un trastorno episódico de la función nerviosa, en primer lugar, debe dilucidar si el episodio en cuestión es una convulsión. En el diagnóstico de epilepsia la anamnesis es un elemento básico; en casi todos los casos en adultos se obtiene relativamente pocos datos por la exploración física. La exploración en lactantes y niños tiene mayor utilidad porque al detectar anomalías dismórficas y cutáneas es posible la identificación de diversos trastornos cerebrales muy característicos que causan epilepsia.

Como aspecto decisivo para definir si se trata de una convulsión, está la descripción que haga un testigo. Se necesita un relato detallado del hecho y en particular el tipo y la duración de los movimientos corporales, el nivel de alerta y reactividad durante el episodio inmediatamente después de consumado, el color de la piel y la respiración, así como la incontinencia. Si no se dispone de un testigo, una llamada telefónica a los observadores y parientes puede revelar mayor información que la que se obtiene con métodos complejos de laboratorio. Es posible obtener del paciente información de aspectos como mordedura de lengua, incontinencia, y recuerdos del hecho en el momento inmediatamente anterior. Si la persona puede aportar información, es posible obtener datos de convulsiones anteriores, de la descripción que él haga de hechos que a menudo han sido interpretados de manera errónea y no como convulsión, por ejemplo, lapsos breves de pérdida del conocimiento, espasmos mioclónicos, sábanas sucias por orina o heces por incontinencia, caídas inexplicadas o lesiones y otras más. Aspectos adicionales útiles para la valoración de la epilepsia son aportados por los antecedentes familiares, los puntos definitorios del desarrollo, hechos neonatales y las circunstancias del nacimiento.

El diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal también es difícil de diferenciar de trastornos que simulan la epilepsia. Estos ataques son tan variables que a menudo inducen perturbaciones de la conducta y la función psíquica (en vez de interrupciones manifiestas o pérdida del conocimiento), al grado que pueden ser tomadas erróneamente por rabietas en niños, ingestión de fármacos o drogas, histeria, ataques de pánico o psicosis aguda. Las convulsiones pueden incluir expresiones verbales que no se recuerdan, andar sin rumbo fijo, alucinaciones olfativas y gustativas repetidas, movimientos estereotípicos de la mano o automatismos como chuparse los labios. La naturaleza del señalamiento de una experiencia psíquica por parte del paciente suele ser útil para diferenciar las convulsiones respecto de fenómenos psicógenos. En las primeras, los pacientes intentan centrarse con gran esfuerzo en la descripción de la experiencia, aunque suele incluirse en el señalamiento “indescriptible”, en tanto que las descripciones vagas e imprecisas como “algo no estaba bien” o recurrir a un amigo o pariente para describir el hecho, suele denotar que la convulsión fue psicógena. Los autores insisten en la amnesia de hechos, como mínimo, en la última parte de la convulsión, que servirá como un criterio importante para el diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal. Las fugas histéricas pueden causar notable dificultad para el diagnóstico; a veces se les identifica por la pérdida de identidad personal y por episodios que son más largos que los típicos o las convulsiones, y porque a veces duran días.

Es difícil identificar ataques de ausencia de los trastornos breves del estado de consciencia. Entre las maniobras útiles están pedir a la persona que hiperventile para inducir un ataque u observarla cuando cuente números en voz alta durante varios minutos; las personas con ataques frecuentes de ausencia interrumpirán u omitirán uno o dos números.

Los cuadros que muy a menudo remedan una convulsión epiléptica son las crisis no epilépticas psicógenas y otros hechos paroxísticos como los ataques de pánico y el síncope, pero también caídas no explicadas (crisis atónicas), isquemia cerebral transitoria, en particular los que se acompañan de agitación de extremidades, trastornos del sueño de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*), hemorragia subaracnoidea, migraña, hipoglucemia, cataplexia, ataxia paroxística y coreoatetosis y amnesia global transitoria. En el servicio de urgencias suele ser difícil diferenciar entre los efectos poscríticos de una convulsión no presenciada por testigos, y la confusión y amnesia después de conmoción cerebral.

Las diferencias clínicas entre una convulsión y un *ataque de síncope* se exponen en el [capítulo 17](#); hay que insistir en que ningún criterio aislado es absoluto e inviolable. Los autores insisten particularmente ante la posible gravedad de los episodios de un síncope cardíaco, alguna arritmia grave y, en particular, la taquicardia ventricular. Las arritmias cardíacas pueden manifestarse al inicio en la forma de episodios de pérdida súbita de la consciencia sin prodromos, a veces con movimientos convulsivos que remedan cuadros epilépticos y el hecho de no proseguir hasta identificar la arritmia puede tener consecuencias importantes. Las palpitaciones, el infarto previo del miocardio, anomalías ECG, valvulopatías y traumatismos de tórax pueden orientar la atención hacia el diagnóstico y la entidad precisos.

Puede confundirse a la *migraña* por una convulsión. Un signo del trastorno neurológico focal de la migraña típica suele ser útil, es decir, el ritmo de la serie de disfunción cerebral en un lapso de minutos y no segundos, como en el caso de la epilepsia focal. En ocasiones, dicho criterio puede ser inútil, en particular si se unen la migraña y las convulsiones parciales, por ejemplo, como expresiones de una malformación vascular en el cerebro.

La identificación de isquemia cerebral transitoria y su diferenciación de la epilepsia focal es facilitada si se considera que muchos de los trastornos

vasculares paroxísticos se caracterizan por la pérdida de función que puede atribuirse a un área de la corteza, como parálisis, ceguera, diplopia o afasia. Si la isquemia cerebral transitoria se caracteriza por una evolución de los síntomas, éstos tienden a evolucionar con mayor lentitud que los de una convulsión. Elementos que pueden apoyar el diagnóstico de una enfermedad vascular son la edad del paciente y la presencia de factores de riesgo vasculares, signos de cardiopatías y ataque de arterias carótidas, y el hecho de que no exista alguna perturbación del conocimiento o amnesia. Sin embargo, una isquemia cerebral transitoria con “agitación de miembro” y el fenómeno convulsivo al inicio de la oclusión del tronco basilar prácticamente son idénticos a la epilepsia.

En lo que se refiere a la diferenciación de convulsiones por trastornos raros como cataplexia, ataxia paroxística o coreoatetosis, amnesia global pasajera, es suficiente tener idea y conocer las características diagnósticas de cada una de tales entidades. Los trastornos de comportamiento del sueño REM tienden a aparecer en etapa ulterior de los ciclos del sueño, porque necesitan de la fase de movimientos rápidos, en tanto que las convulsiones epilépticas frontales con movimientos violentos o actos que pueden ser tomados erróneamente por trastorno conductual del sueño REM pueden aparecer en cualquier momento de la noche y ser más breves que el propio trastorno del sueño. Los *ataques de caídas* (crisis atónicas) en que el sujeto cae al suelo sin que pierda el conocimiento (se expone en el [cap. 6](#)) siguen siendo un enigma. En la mayor parte de los casos ha sido imposible corroborar un vínculo con las perturbaciones circulatorias del sistema vertebrobasilar y en contadas ocasiones los autores han observado dichas crisis atónicas como expresión de epilepsia atónica o mioclónica.

En la valoración diagnóstica inicial por lo común se incluyen algunos estudios de laboratorio como biometría hemática completa (CBC, *complete blood count*), química sanguínea, ECG, EEG y estudios por imágenes del encéfalo, de preferencia MRI. Con la CT se obtiene escasa información de problemas mayores que pudieran ser el origen de la epilepsia, pero la MRI es mucho mejor para identificar las diversas causas estructurales de dicho problema. Si se estudia la sangre después del episodio en cuestión, a veces hay incremento de la concentración de creatina cinasa (que persiste horas) y antes, incremento de la prolactina (incluso 10 min), después de una convulsión no presenciada pero dicho estudio no tiene la suficiente especificidad para ser útil en la práctica general. A veces están indicadas otras formas de investigación como métodos de esfuerzo para el corazón, monitor de Holter, prueba de cambio de posición para identificar las modificaciones de la presión arterial, y estudios hipnológicos, para así descartar algunos de los trastornos no epilépticos señalados en párrafos anteriores. Algunos pacientes necesitan ser vigilados por largo tiempo por medio de EEG en el hospital o con equipo portátil en su domicilio. En todas las formas de epilepsia, pueden confirmar el diagnóstico métodos como la monitorización duradera por EEG y vídeo en la unidad hospitalaria.

## Convulsiones en cada periodo de edad

Después de concluir que la perturbación neurológica en fase de estudio corresponde a una convulsión, el operador tendrá como tarea siguiente identificar su tipo ([Cuadro 15-4](#) y [Fig. 15-5](#)). De hecho, en muchos casos es el elemento que gobierna la naturaleza del tratamiento. Ante el hecho de que existen muchos tipos de convulsiones especialmente en la niñez y la adolescencia, y cada uno tiende a predominar en un periodo particular de la vida, una ventaja clínica deriva del hecho de considerar a las convulsiones a partir de tal ángulo. Una estrategia más amplia incluye consideración de los hallazgos neurológicos y EEG, la respuesta a fármacos, las causas y el pronóstico.

Cuadro 15-4

CAUSAS DE CONVULSIONES RECURRENTE EN DIFERENTES GRUPOS DE EDAD

EDAD DE INICIO	CAUSA PROBABLE <sup>a</sup>
Fase neonatal	Anomalías congénitas del desarrollo; daño obstétrico, anoxia, trastornos metabólicos (hipocalcemia, hipoglucemia, deficiencia de vitamin B <sub>6</sub> , biotinidasa, fenilcetonuria y otros cuadros)
Lactancia (1-6 meses)	Igual que el apartado anterior; espasmos infantiles (síndrome de West)
Niñez temprana (6 meses a 3 años)	Espasmos infantiles, convulsiones febriles, daño obstétrico y anoxia, infecciones, traumatismos, trastornos metabólicos, disgenesia cortical, intoxicación accidental con fármacos
Niñez (3-10 años)	Anoxia perinatal, lesión al nacer o después, infecciones, trombosis de arterias o venas cerebrales, metabolicopatías, malformaciones corticales, síndrome de Lennox-Gastaut; epilepsia "idiopática" probablemente hereditaria (epilepsia rolándica)
Adolescencia (10-18 años)	Epilepsia idiopática que incluye los tipos de transmisión genética; epilepsia mioclónica juvenil, traumatismo, fármacos o drogas
Comienzos de la edad adulta (18-25 años)	Epilepsia idiopática, traumatismo, neoplasia, abstinencia de alcohol u otros sedantes
Etapa media de la vida (35-60 años)	Traumatismo, neoplasias, vasculopatías, abstinencia de alcohol o de otras drogas
Etapa tardía (más de 60 años)	Vasculopatías (por lo común después de infarto), tumores, abscesos, enfermedades degenerativas, traumatismos

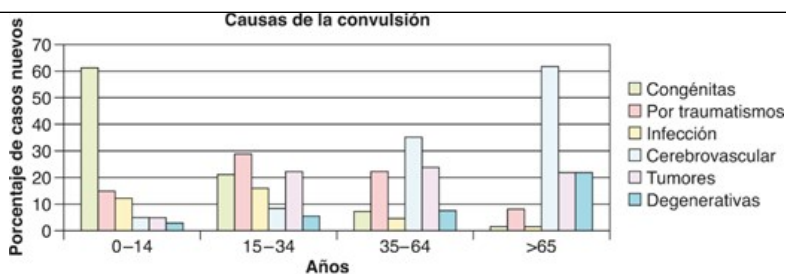
<sup>a</sup>La meningitis o la encefalitis y sus complicaciones pueden causar convulsiones en cualquier edad; el planteamiento anterior también es válido en el caso de perturbaciones metabólicas graves. En países tropicales y subtropicales una causa frecuente es la parasitosis del sistema nervioso central.

(Véase también la [fig. 15-5](#).)

Figura 15-5.

Distribución de las causas principales de epilepsia en edades diferentes. Se advierte con claridad la prevalencia de causas congénitas en la niñez y la aparición de enfermedad cerebrovascular en pacientes de mayor edad. (Adaptado con autorización de diversas fuentes que incluyen las de [Hauser y Annegers](#) y los textos de [Engel y Pedley](#).)





En la [figura 15-5](#) se muestra la frecuencia de cada tipo de convulsión y las causas principales de ello, según los grupos de edad. Los datos son reunidos de diversas fuentes y son aproximados, pero destacan algunos puntos de importancia clínica.

## Convulsiones en la fase neonatal

El neonatólogo a menudo tiene que atender a lactantes que presentan convulsiones en los primeros días de la vida. En casi todos los casos son fragmentarias (un movimiento o cambio de posición repentino de una extremidad; rigidez del cuerpo, movimientos rotatorios de los ojos, una pausa entre una y otra respiraciones, chuparse los labios, masticar o incluso movimientos de las piernas como si impulsara una bicicleta. Incluso el observador experto puede tener dificultad para diferenciar la actividad convulsiva respecto de los movimientos normales del recién nacido. Si las convulsiones manifiestas son frecuentes y estereotípicas, el diagnóstico es menos difícil. Las convulsiones guardan relación con descargas corticales focales o multifocales; sin embargo, tal como ocurre con muchos de los cambios EEG en recién nacidos, los trazos no están formados adecuadamente y son menos precisos que las descargas convulsivas en etapas posteriores de la vida. Es probable que la inmadurez del encéfalo impida que se desarrolle algún perfil totalmente organizado de convulsiones, y la mielinización corticocortical incompleta impide la propagación bihemisférica. A pesar de todo, los trazos EEG son útiles en el diagnóstico. Por ejemplo, periodos de supresión EEG pueden alternar con ondas lentas o rápidas (acuminadas) o puede haber una actividad theta discontinua que represente actividad convulsiva electrográfica. Por lo contrario, dicha actividad convulsiva eléctrica en el neonato quizá no se acompañe de manifestaciones clínicas.

El comienzo real de las convulsiones mioclónicas, fragmentarias o masivas, con un perfil EEG en que se alternan andanadas de actividad supresivas y complejas, conlleva un pronóstico particularmente ominoso. [Ohtahara](#) describió otra forma desfavorable de convulsiones neonatales que evolucionó en la lactancia y llegó a generar espasmos infantiles (síndrome de West) y síndrome de Lennox-Gastaut y desde su comienzo generó grave daño cerebral. Muchos pacientes cuyos casos fueron publicados han tenido retraso del desarrollo.

Las convulsiones en la fase neonatal que surgen en término de 24 a 48 h de un nacimiento difícil por lo común denotan daño cerebral intenso, sea anóxico, prenatal o durante el parto. Los pequeños suelen morir y, en promedio, la mitad de quienes sobreviven queda con graves deficiencias. Las convulsiones que comienzan días a semanas después del nacimiento muy a menudo son expresión de alguna metabólica adquirida o hereditaria. En este último grupo, la causa más frecuente es la hipoglucemia; otra situación que es la hipocalcemia con tetania, se ha tornado poco frecuente. La forma hereditaria de la deficiencia de [piridoxina](#) es una causa rara que también induce en ocasiones convulsiones intrauterinas y que de manera característica mejora a muy breve plazo con dosis masivas (100 mg) de vitamina B<sub>6</sub> por vía intravenosa. La deficiencia de biotinidasa es una causa rara pero corregible. La hiperglucemia no cetótica, la enfermedad de orina en jarabe de arce y otras metabólicas pueden culminar en convulsiones en la primera o dos semanas de vida y expresan una encefalopatía más difusa.

A diferencia de ello, se han identificado formas benignas de convulsiones en la fase neonatal. [Plouin](#) describió una forma de convulsiones benignas clónicas en dicha fase que comenzaron en los días dos y tres, hasta el séptimo ("convulsiones del quinto día") en las que no hubo cambios EEG específicos. Después de ese lapso mostraron remisión las convulsiones y conllevan un buen pronóstico. El mecanismo de herencia es autosómico dominante. Se conocen otros casos no familiares que inician entre los días 4 y 6, en los cuales las convulsiones parciales pueden intensificarse y culminar en estado epiléptico; los trazos EEG consisten en actividad theta discontinua. En ambos grupos el pronóstico en cuanto a desarrollo normal es satisfactorio y las convulsiones rara vez reaparecen en etapas posteriores. Se conocen también formas benignas de polimioclono sin convulsiones ni anormalidades EEG en tal periodo de la vida. Algunas aparecen únicamente con el sueño de ondas lentas o el consumo de alimento. Desaparecen después de unos meses y no requieren tratamiento. En el recién nacido se conoce también una forma de mioclono nocturno benigno.

## Epilepsias infantiles

Las convulsiones en la etapa neonatal pueden continuar y seguir en el periodo de la lactancia o pueden comenzar en un lactante que parecía normal hasta el momento de su primer ataque convulsivo. El tipo más común de convulsión es el de origen febril y no es estrictamente un tipo de epilepsia, pero la epilepsia más característica en esta etapa de la vida la constituyen los espasmos mioclónicos repentinos y masivos de cabeza y brazos que causan flexión o, con menor frecuencia, extensión del cuerpo (*espasmos infantiles* o *salutatorios*). La forma anterior, que define al síndrome de West descrito en párrafos anteriores, tiene muchas causas primarias. El mismo tipo de convulsión aparece en lactantes con esclerosis tuberosa (diagnosticada en la lactancia por la presencia de máculas hipopigmentadas o las “manchas en hojas de fresno”), fenilketonuria o angiomatosis de Sturge-Weber, pero más a menudo es parte de otras enfermedades que comienzan en este periodo de la vida. Los espasmos infantiles cesan al final del segundo año de vida y son remplazados por convulsiones secundarias generalizadas o focales; éstas no responden bien a los fármacos antiepileptícos usuales. Algunos casos de espasmos infantiles pueden provenir de una encefalopatía metabólica de tipo desconocido o disgenesia cortical (Jellinger). El síndrome de West se caracteriza por un cuadro EEG de grandes ondas lentas bilaterales y puntas multifocales (*hypsarritmia*).

El síndrome de Dravet, que incluye convulsiones mioclónicas y focales, aparece en este grupo de edad, pero puede adquirir importancia en la atención de adultos porque los pacientes se identifican por mostrar epilepsia resistente de varios tipos. En lo pasado se atribuyeron la epilepsia y el retraso del desarrollo a cuadros febriles o vacunaciones en la lactancia, pero se ha podido advertir que el síndrome tiene origen genético y es una anomalía resultante en la proteína del conducto de sodio (SCN1A en la mayor parte de los casos). Las convulsiones iniciales en estos casos han sido desencadenadas por episodios febriles o por otros eventos neonatales, pero más tarde se caracterizan por episodios no provocados y resistentes al tratamiento.

Las convulsiones febriles representan un reto en este periodo de edad. Cuando las convulsiones febriles son prolongadas, focales o seguidas de anomalías neurológicas son denominados *convulsiones febriles complicadas*, pero como fue indicado en párrafos anteriores, es necesario diferenciarlas del síndrome de convulsiones febriles familiares benignas descrito al inicio del capítulo. La actividad mioclónica con convulsiones en este grupo de edad despierta preocupación de que se trate de un problema grave, pero es una forma benigna común que posee un componente hereditario y no culmina en retraso del desarrollo.

### Convulsiones que aparecen por primera vez al inicio de la niñez

Diversas epilepsias focales pueden surgir por primera vez en este periodo de la vida y conllevan un buen pronóstico, es decir, las capacidades neurológicas e intelectuales se conservan relativamente intactas y las convulsiones pueden cesar en la adolescencia. Los trastornos de este tipo comienzan entre los 3 y los 13 años de edad y a menudo hay una predisposición familiar. Casi todos se caracterizan por actividad peculiar de puntas focales intensificada por el sueño (consúltese párrafos anteriores en lo que toca a la epilepsia benigna de la niñez con puntas centrotemporales u occipitales). Algunos de los cuadros mencionados se expusieron en el apartado de “Síndromes epilépticos especiales”. En una forma, la epilepsia benigna de la niñez con puntas centrotemporales, contracciones tónicas o clónicas unilaterales de la cara y extremidades con parestesias o sin ellas; después de la convulsión puede haber anartria. Se advierten puntas centrales y temporales en EEG en fase intercrítica. Con menor frecuencia el foco se origina en el lóbulo occipital con puntas EEG cuando se cierran los párpados. La afasia adquirida caracteriza a otro trastorno descrito por Landau y Kleffner, que define el comienzo de una enfermedad en la cual hay convulsiones motoras parciales o generalizadas y descargas multifocales de puntas o puntas/ondas en EEG y deterioro de la función del lenguaje.

Al igual que ocurre en cualquier grupo de edad, se identifican causas estructurales de las convulsiones que incluyen esclerosis temporal medial, descrita en varios apartados de este capítulo, tumores y malformaciones arteriovenosas. Han sido expuestos entre los síndromes epilépticos especiales el caso particular de la encefalitis de Rasmussen y convulsiones rebeldes.

Entre las epilepsias idiopáticas generalizadas, el mal típico de ausencia que reaparece regularmente en la forma de una anomalía de puntas y ondas EEG que se repite tres veces por segundo, comienza en este periodo de la vida (rara vez antes de los cuatro años) y conlleva un pronóstico satisfactorio. Este trastorno convulsivo reacciona satisfactoriamente con fármacos, como se indica más adelante. Sus características se describen en detalle en el apartado de “Variantes de ausencias”.

El estado convulsivo en este grupo de edad puede surgir inicialmente hacia los cuatro años en la forma de mioclono focal con o sin convulsiones astáticas, el mal de ausencia atípico o convulsiones tonicoclónicas generalizadas. El EEG es más útil en el diagnóstico que se repetirá si al inicio es normal; permite identificar trazos paroxísticos de espigas y ondas de 2 a 2.5 veces por segundo contra un fondo predominantemente de ondas lentas de 4 a 7 Hz. Muchos de estos casos cumplen con los requisitos para clasificarlos como síndrome de Lenox-Gastaut, son difíciles de tratar y posiblemente se acompañen de retraso en el desarrollo. En este grupo de edad, tal vez más que en ningún otro, la primera andanada de convulsiones

puede asumir la forma de estado epiléptico, y si no se le controla en la mejor manera, pueden terminar con la vida.

### Convulsiones en etapa ulterior de la niñez y en la adolescencia

Este tipo de trastornos constituye un problema frecuente en la práctica, pero impone una dificultad especial, porque en esta etapa de la vida en que comienzan a aparecer síncope y convulsiones psicógenas también puede iniciar el adolescente el consumo de alcohol y drogas de abuso. En este periodo de la vida en particular, conforme el adolescente lucha por su independencia, las perturbaciones sociales causadas por las convulsiones posiblemente deterioren las relaciones y la evolución educativa del adulto que está por emerger. En estos casos, el operador se enfrenta al problema frecuente de identificar la naturaleza y el tratamiento de la primera convulsión en una persona joven por lo demás normal. Como ocurre con otros grupos de edad, los datos de la anamnesis identifican a menudo la causa probable de las convulsiones, por ejemplo, el caso de un joven que muestra privación del sueño o que consume alcohol o muchas de las drogas con capacidad adictiva, y que presenta su primera convulsión. Se necesita buscar la causa, para lo que es necesario recurrir a MRI, ECG y EEG pero con dichos estudios pocas veces se identifican lesiones subyacentes que en otros grupo de edad. En caso de haberse producido una sola crisis y si no hay signos clínicos o EEG para corroborar que se trata de epilepsia, el diagnóstico debe permanecer incierto. Sin embargo, el tipo de convulsión que por primera vez hace que el niño o el adolescente acuda al médico, muy probablemente es una de tipo tonicoclónica generalizada y suele caracterizar el comienzo de epilepsia generalizada idiopática o epilepsia mioclónica juvenil, como se describió en una sección anterior.

Unos cuantos pacientes tienen antecedente de crisis de ausencia en las cuales, en el EEG se advierten los trazos característicos de poliespigas (poliespigas), alrededor de 33% con respuesta fotomioclónica. Cuando las convulsiones son una expresión de un foco epiléptico congénito que se asocia con retraso en el desarrollo o con problemas en la actividad escolar, el diagnóstico y el problema terapéutico se tornan más demandantes. En un grupo especial de personas más jóvenes con *convulsiones de vieja fecha*, prácticamente la mitad tuvo epilepsia del lóbulo temporal. [Huttenlocher y Hapke](#), en un estudio de vigilancia de 145 lactantes y niños con epilepsia resistente observaron que la mayor parte de ellos tuvo retraso en el desarrollo.

Hay división de opiniones en cuanto a si se necesita tratamiento para el niño de mayor edad o el adolescente que acude al médico porque presenta una primera convulsión aparentemente idiopática. Dentro del riesgo se incluyen edad, género y las circunstancias de la convulsión (abstinencia de drogas o fármacos y alcohol, episodios mioclónicos, antecedentes familiares). Lo que es aparente es que el uso temprano de fármacos antiepilépticos tiene poco efecto en la aparición ulterior de convulsiones, como se menciona en la guía publicada por [Krumholz et al.](#) Y como se revisa más adelante. Si se deja sin tratamiento a tales pacientes, como en la serie publicada por [Hesdorfer et al.](#), el riesgo de que suceda otra convulsión en un plazo de 10 años fue de 13%, salvo que el primer episodio hubiera sido de estado epiléptico, situación en la cual el riesgo alcanzó 41%. Es necesario prestar atención para regularizar el sueño y llevar al mínimo el consumo de alcohol y estimulantes.

### Convulsiones en la vida adulta tardía

[Hauser y Kurland](#) indicaron un incremento en la incidencia de convulsiones conforme la población envejecía (de 11.9 por 100 000 en personas de 40 a 60 años de edad a 82 por 100 000 entre quienes tenían 60 años o más). A menudo, estos individuos viven solos, de forma que nadie atestigua el evento, suelen tener múltiples problemas médicos, podrían tener dificultades cognitivas que impidan una anamnesis precisa, la regla es que reciban múltiples fármacos y es probable que los estudios de imagen cerebral muestran anomalías que no podrían referenciarse a los problemas evidentes.

En personas de 60 años de edad o más que inician con convulsiones de tipo parcial o generalizado se sospecha la presencia de un tumor primario o secundario, un infarto cerebral antiguo, o una cicatriz cortical traumática que no se manifestó intrínsecamente por signos clínicos. Por ejemplo, según [Sung y Chu](#), las lesiones mucho más comunes que explican el estado epiléptico en etapa tardía de la vida adulta son los infartos anteriores. Es probable que la naturaleza de la población en una institución clínica particular sea el factor del que dependa la frecuencia relativa de causas primarias. Sea como sea, el dilema por lo común se dilucida por estudios de imágenes cerebrales.

Sin embargo, muchas convulsiones “aparentes” en este grupo de edad son consecuencia de un trastorno cardíaco primario, particularmente el caso de una arritmia como la taquicardia ventricular pero también hay trastornos cardíacos no relacionados con el ritmo, como la estenosis aórtica. Por esa razón, métodos complementarios importantes en caso de que no se pueda explicar dicho episodio, es la práctica de ECG y la vigilancia ulterior del ritmo cardíaco.

Las lesiones corticales y subcorticales que son consecuencia de contusiones traumáticas asumen importancia particular como causa de convulsiones; las lesiones se identifican por estudios de imagen encefálicos y de modo típico están situadas en los lóbulos frontal anterior y temporal. Los abscesos

encefálicos y otros cuadros inflamatorios e infecciosos siguen siendo causas frecuentes de convulsiones de adultos en regiones tropicales. En los ancianos, las convulsiones como consecuencia de la enfermedad de Alzheimer y otros cuadros degenerativos se observan incluso en 10% de los casos; a pesar de ello, los pacientes en cuestión pueden caerse al suelo, tener hematomas subdurales y todas las demás enfermedades de la vejez como el cáncer, que afectan el encéfalo. En individuos con cáncer, la metástasis cerebral es la causa más común de una primera convulsión.

En el caso común de un adulto que acude al médico por una primera convulsión no explicada, los autores tienen la costumbre de no administrar un antiepiléptico, salvo que exista una lesión estructural básica o una anomalía en un EEG solo o con vigilancia duradera, y después valorar de nuevo la situación en cuestión de 6 a 12 meses. La decisión con respecto al inicio del tratamiento en un adulto mayor se basa en diversos factores que incluyen la ocupación, necesidad de conducir automóviles, seguridad del entorno domiciliario, consumo de alcohol u otros sedantes, apego terapéutico esperado e interacciones farmacológicas. Por lo común se practica MRI y EEG de nuevo para descartar anomalías focales que no se identificaron en la valoración inicial, pero los estudios en cuestión de nuevo a menudo no aportan información. Esta estrategia ha sido impulsada por datos como los de [Hauser et al.](#), quienes observaron que en promedio 33% de las personas con una sola convulsión no provocada mostrarían otra más en términos de cinco años; dicho riesgo es aún mayor si existe el antecedente de convulsiones en un hermano, una convulsión febril compleja en la niñez o anomalía de punta y onda en EEG. Aún más, el riesgo de repetición llega al máximo en los primeros 24 meses. En pacientes con dos o tres convulsiones no explicadas, una proporción mucho mayor, en promedio 75%, tendrá convulsiones adicionales en los cuatro años siguientes.

## Convulsiones por algún trastorno clínico primario

Algunas enfermedades se manifiestan intrínsecamente por una convulsión aguda. En este apartado se pone atención a trastornos médicos generalizados como causas de convulsiones únicas y episódicas, a diferencia de las lesiones estructurales del cerebro que originan epilepsia focal o generalizada.

### Convulsiones por abstinencia

Cuando el operador atiende a un adulto o a un adolescente que presenta convulsiones por primera vez, debe considerar la posibilidad de que dependan de abstinencia en quienes abusan del alcohol, barbitúricos o benzodiazepinas y sedantes similares. Se despierta la sospecha al identificar estigmas de abuso de alcohol o el antecedente de ansiedad y depresión duraderas que exige el consumo de sedantes. Asimismo, la fase convulsiva de la enfermedad puede acompañarse de perturbaciones del sueño (insomnio), estado trémulo, desorientación, ilusiones (impresiones falsas) y alucinaciones. Las convulsiones en tal entorno pueden aparecer solas, pero a menudo, en un lapso breve, todo el periodo convulsivo termina por durar horas e incluso un día o más, lapso en el cual el paciente puede presentar espasmos o mioclonos y ser extraordinariamente sensible a la fotoestimulación. En el [capítulo 41](#) se expone con detalle información sobre las convulsiones por alcohol o por otros fármacos o drogas.

### Infecciones y cuadros inflamatorios-inmunitarios

Un conjunto seriado o “brote” de convulsiones también constituye un signo destacado en todas las variedades de *meningitis bacteriana*, más en niños que en adultos. La fiebre, la cefalea y la rigidez del cuello aportan datos para el diagnóstico, y la punción lumbar genera la información más importante. En áreas endémicas y en individuos que han viajado a estas áreas, la cisticercosis y los granulomas tuberculosos del encéfalo son causas muy comunes de epilepsia. Los espasmos mioclónicos y las convulsiones pueden aparecer en fase temprana de la *encefalitis por herpes simple aguda* y otras formas de encefalitis por virus, treponemas y parásitos, incluidas las derivadas de la infección por VIH, de manera directa o indirecta como el caso de la toxoplasmosis y el linfoma cerebral o en la panencefalitis esclerosante subaguda. Una o varias convulsiones sin fiebre ni cuello rígido pueden ser la manifestación inicial de meningitis sifilítica, hecho que hay que destacar, porque dicho cuadro reaparece con fuerza en enfermos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Un caso especial de las encefalitis autoinmunitarias puede incluir convulsiones, por ejemplo, las causadas por el anticuerpo contra el receptor de NMDA, que acompaña a los teratomas ováricos y de otro tipo y otros cuadros paraneoplásicos como el síndrome de anticuerpos dirigidos al complejo del conducto de potasio regulado por voltaje ([cap. 30](#)).

### Convulsiones en las encefalopatías metabólicas

La *uremia* muestra una fuerte tendencia a ocasionar convulsiones. Como dato interesante, está la relación de las convulsiones con la génesis de la insuficiencia renal aguda anúrica, por lo común por la necrosis tubular aguda, pero en ocasiones por las glomerulopatías. La anuria total puede ser

tolerada durante varios días sin que aparezcan signos neurológicos, y en ese momento pueden comenzar de manera repentina signos como contracciones musculares, temblor, espasmos mioclónicos y convulsiones motoras generalizadas breves; es posible que intervenga la hipertensión aguda. Toda la constelación (grupo) motora, una de las más impresionantes en medicina, dura varios días hasta que la persona entra en coma terminal o se recupera gracias a la diálisis. Cuando dicho *síndrome de convulsiones/contracciones* acompaña al lupus eritematoso, a las convulsiones de causa indeterminada o a neoplasias generalizadas, hay que sospechar que provienen de insuficiencia renal.

Otras *enfermedades metabólicas agudas y trastornos electrolíticos* complicados por convulsiones motoras generalizadas y multifocales son la hiponatremia y sus opuestos, los estados hipernatrémico, hiperglucémico e hiperosmolares, la crisis tirotóxica, la porfiria, la hipoglucemia, la hipomagnesemia y la hipocalcemia. En todos los casos mencionados existe mayor posibilidad de que las anormalidades de electrolitos de evolución rápida causen convulsiones en comparación con las que suceden de manera gradual. Por la razón anterior es imposible asignar concentraciones absolutas de sodio, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN, *blood urea nitrogen*), osmolaridad o concentraciones de glucosa por arriba o por abajo de las cuales posiblemente se manifiesten. Los metales tóxicos, aunque raros como grupo, que más a menudo causan convulsiones son el plomo (en niños) y el mercurio (en niños y adultos). Es importante prestar mucha atención al uso de estos metales pesados en tratamientos homeopáticos.

Las convulsiones generalizadas con contracciones musculares o sin ellas aparecen en las etapas avanzadas de otras muchas enfermedades como la *encefalopatía hipertensiva*, el síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES, como se señala en el [cap. 33](#)) por varios fármacos, septicemia (en particular la causada por gramnegativos con choque), el coma hepático. Por lo común, las convulsiones en tales circunstancias pueden provenir de una anormalidad metabólica acompañante y ser reveladas por medio de estudios adecuados de la sangre. Las convulsiones son el signo fundamental del síndrome eclámpico, que se expone en un apartado separado, más adelante.

*En muchos casos de convulsiones causadas por estados metabólicos y de abstinencia, no es necesario el tratamiento con antiepilépticos, en la medida en que se corrija la perturbación básica.* Por esa razón, los antiepilépticos por lo común no son eficaces para frenar las convulsiones si persisten los trastornos metabólicos.

### Fármacos como causa de convulsiones

Además de los estados de abstinencia, un número grande de fármacos puede causar convulsiones, por lo común cuando alcanzan concentraciones tóxicas en la sangre. Pueden producirlas el antibiótico imipenem y dosis excesivas de otros congéneres de la penicilina y la linezolidina, particularmente si la insuficiencia renal causa acumulación del medicamento. La *cefepima*, una cefalosporina de la cuarta generación usada ampliamente para tratar las infecciones o septicemia por gramnegativos, puede causar estado epiléptico si se administra en dosis excesivas ([Dixit et al.](#)). La falla renal, las lesiones encefálicas preexistentes y la epilepsia previa se han mencionado como características relacionadas con convulsiones inducidas por antibióticos, según la revisión publicada por [Sutter et al. \(2015\)](#) y dichos autores resaltan que la evidencia para asociaciones entre convulsiones de antibióticos específicos a menudo es limitada.

Los antidepresivos tricíclicos como el *bupropión* y el *litio* pueden causar convulsiones, particularmente en presencia de alguna lesión cerebral estructural. Se sabe que la *lidocaína* y la *aminofilina* inducen la aparición de una sola convulsión repentina si se administran con demasiada rapidez o en dosis excesivas. También se ha vinculado con convulsiones el uso del analgésico *tramadol*. Es curioso que el anestésico *propofol*, cuyas características se exponen en mayor detalle en párrafos siguientes como anticonvulsivo potente para tratar el estado epiléptico, ha causado intensos fenómenos mioclónicos en algunos pacientes y, en contadas ocasiones, convulsiones. Éstas pueden presentarse durante la inducción o aparición de la anestesia o como un efecto tardío ([Walder et al.](#)).

La lista de fármacos que en un momento u otro se han acompañado de una convulsión es larga y si no hay otra explicación de una sola crisis de ese tipo, se recomienda al médico que revise las referencias corrientes en cuanto a los efectos adversos de los medicamentos que administra al paciente. En unos cuantos adultos por lo demás sanos, los autores plantearon como única explicación factible de una o dos convulsiones la *privación del sueño* extrema junto con la ingestión de grandes dosis de antibióticos o adrenérgicos.

Muchas drogas ilegales de diversos tipos pueden causar convulsiones. Entre las más notables se encuentran cocaína, canabinoides sintéticos de alta potencia, abuso de anfetaminas, fenciclidina, *azitromicina*, ácido lisérgico y compuestos relacionados. Algunos de estos causan convulsiones a través de un intermediario como hipertensión extrema por vasculopatía, aunque en otros casos existen efectos neurotóxicos directos.

### Paro de la circulación sistémica

El paro cardíaco, la asfixia o la insuficiencia respiratoria, la intoxicación por monóxido de carbono y otras causas de *encefalopatía hipóxica* tienden a inducir espasmos mioclónicos difusos y convulsiones generalizadas conforme se reanuda la función cardíaca. La fase mioclónicaconvulsiva de tal trastorno puede durar solamente horas o días, acompañarse de coma, estupor y confusión, o persistir indefinidamente como un estado mioclónico de intención (síndrome de Lance-Adams). Estos movimientos deben diferenciarse de los movimientos convulsivos del síncope, revisados antes en este capítulo y en el [capítulo 17](#).

## Enfermedades cerebrovasculares

Las crisis convulsivas son poco frecuentes en las fases aguda o de evolución de la apoplejía arterial. Se mencionaron en párrafos anteriores los fenómenos convulsivos isquémicos de “isquemia cerebral transitoria con agitación de extremidades” y una andanada de actividad motora clónica generalizada durante oclusión del tronco basilar, pero son situaciones poco comunes y no constituyen fenómenos epilépticos., los infartos embólicos que afectan la corteza se tornan epileptógenos en menos de 10% de los casos, y sólo después de un intervalo de meses o mayor. Se ha planteado en textos que los infartos trombóticos que afectan la corteza en su inicio casi nunca son convulsivos. Los infartos lagunares, por ser profundos y no abarcar la superficie cortical, por supuesto no generan convulsiones.

A diferencia de lo mencionado, la *trombosis venosa cortical* con isquemia e infarto subyacentes actúan como una lesión fuertemente epileptógena ([cap. 33](#)) y la misma situación se observa en el caso de la encefalopatía hipertensiva (que incluye la encefalopatía posterior reversible mencionada anteriormente y la eclampsia) y la púrpura trombocitopénica trombótica (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*), que muestra una tendencia neta a causar estado epiléptico no convulsivo. A veces la rotura de un aneurisma sacciforme se caracteriza por una o dos convulsiones generalizadas que no son de naturaleza epiléptica y probablemente se atribuyen a la detención de la circulación cerebral. Las hemorragias cerebrales profundas, espontáneas o traumáticas, también pueden estar presentes en convulsiones agudas o se tornan el punto de origen de convulsiones focales recurrentes como consecuencia tardía.

No es necesario recurrir a los anticonvulsivos como profilácticos para evitar convulsiones después de un típico accidente cortical de variedad embólica o trombótica o hemorragia cerebral. Se ha calculado que la cifra de dichas convulsiones es de 3% o menos en el primer año. El tema se trata en mayor detalle en el [capítulo 33](#).

## Convulsiones con lesiones craneoencefálicas agudas

No es un hecho raro que con la conmoción cerebral intensa surjan movimientos convulsivos breves ([cap. 34](#)). El cuadro en muchos de los casos es el de contracciones clónicas, pero puede incluir una fase tónica momentánea. En contadas ocasiones se observa una convulsión clónica duradera. No hay certeza de la naturaleza de dicho fenómeno ni de si nace en la formación reticular como componente de la conmoción o de alguna perturbación de actividades corticales. En la experiencia de los autores casi invariablemente es normal el EEG registrado horas o un día después, y también lo son estudios de imagen o indican solamente una contusión pequeña. Son pocos los elementos para orientar en el tratamiento de estos pacientes; los autores de este texto tienden a emprender un ciclo con antiepilepticos durante semanas, pero no se ha definido si constituye la estrategia más indicada. Salvo en caso de traumatismo encefálico penetrante, es pequeño el riesgo de que surjan convulsiones tardíamente. En el [capítulo 34](#) se incluyen detalles de este tema, en particular las convulsiones que ocurren como efecto tardío de lesiones cerebrales traumáticas.

## Convulsiones durante el embarazo

En la situación mencionada surgen dos problemas: el primero, la paciente con epilepsia que se embaraza; el segundo, la mujer que presenta su primera convulsión durante el embarazo. Según el extenso estudio EURAP, alrededor de 66% de las epilépticas que se embarazan no muestran cambios en la frecuencia ni intensidad de sus crisis (la mayoría no muestran crisis epilépticas); el resto incluso se divide entre aquellas en quienes aumenta la frecuencia y las otras en igual número, en que disminuye el número de las crisis. Una revisión sistemática publicó que casi 90% de las mujeres sin convulsiones durante un año antes de embarazarse no tuvieron convulsiones durante el embarazo.

Los anticonvulsivos convencionales al parecer también son inocuos para el recién nacido durante la lactancia en el sentido de que en la leche materna se excretan sólo cantidades pequeñas de ellos. El grado de penetración en la leche materna depende de la extensión de la unión a proteínas. Los fármacos con altas cifras de unión a proteínas no aparecen en concentración sustancial y lo contrario también es verdadero. Los fármacos relativamente seguros, lo que incluye a la *carbamazepina*, se encuentran en 40% de la concentración sérica en la madre, con el que la concentración sanguínea en el recién nacido está por debajo de las cantidades que se detectan con los métodos corrientes. El difenilhidantoinato es expresado a



razón de 15% de su concentración en el suero de la madre y el valproato, por estar fuertemente ligado a proteínas, prácticamente no aparece en la leche de la mujer. No se han atribuido efectos adversos en estas cantidades pequeñas de los medicamentos. Aquellos que aparecen en concentraciones intermedias incluyen [levetiracetam](#), [oxcarbazepina](#), [tiagabina](#), [vigabatrina](#), [gabapentina](#) y [topiramato](#). Los fármacos considerados de riesgo para el lactante por sus altas concentraciones en leche materna incluyen [fenobarbital](#), [primidona](#), [etosuximida](#), [zonisamida](#) y benzodiazepinas. El riesgo de utilizar este último grupo de fármacos en el puerperio debe sopesarse contra los efectos sedantes del fármaco en el recién nacido.

En el pasado, los problemas de una coagulopatía en el feto expuesto al [fenobarbital](#) (usado ahora pocas veces para combatir trastornos convulsivos de adultos) y otros fármacos, eran bien diferenciados por los obstetras y pediatras y en tales casos el tratamiento es la administración oral de 20 mg de vitamina K/día durante el octavo mes del embarazo o 10 mg IV 4 h antes del parto y 1 mg IM al recién nacido.

### Efectos teratogénos de los antiepilépticos

Es esencial evitar las convulsiones en la paciente con epilepsia y embarazada, por lo que no deben interrumpirse ni disminuirse arbitrariamente las dosis de los anticonvulsivos, en particular si ha habido convulsiones en fecha reciente. En el embarazo son tolerados los fármacos corrientes (difenilhidantoinato, [carbamazepina](#), [levetiracetam](#), [lamotrigina](#)) en comparación con su uso antes del embarazo. En la gestación disminuyen moderadamente los niveles plasmáticos de muchos de los fármacos en cuestión, las fracciones libre y ligada a proteína y son eliminadas con mayor rapidez de la sangre, pero existe variabilidad interindividual considerable. Es importante vigilar las concentraciones de fármacos, de manera que pueden realizarse ajustes. Sin embargo, el principal problema se refiere a la posible teratogenicidad de muchos de los medicamentos, entre los cuales destaca el ácido valproico, un poco más que los demás en cuanto a riesgos y la disminución leve del cociente intelectual en hijos de madres que estuvieron expuestas a dicho ácido durante la gestación.

Los efectos teratogénos más frecuentes han sido el labio y el paladar hendidos, pero en ocasiones surge una dismorfia facial sutil ("síndrome del anticonvulsivo en el feto"), similar al síndrome de alcoholismo fetal. En términos generales, los riesgos de que surjan defectos congénitos mayores son pequeños; aumenta a 4% a 5% en mujeres que reciben anticonvulsivos durante el embarazo en comparación con 2% a 3% en la población global de embarazadas. Los datos de las estadísticas anteriores han sido confirmados esencialmente por el gran estudio de [Holmes et al.](#) realizado en varios hospitales de Boston. Después de incluir todos los tipos de malformaciones mayores y menores, 20% de hijos de madres que recibieron anticonvulsivos durante la gestación presentaron anomalías, en comparación con 9% de gestantes que no los habían recibido. Los autores en cuestión identificaron la "hipoplasia mesofacial" (acortamiento de la nariz, el surco nasolabial y de la distancia entre los ángulos palpebrales internos), e hipoplasia digital como características de la exposición al anticonvulsivo; los cambios en cuestión se detectaron en 13% y 8% de los recién nacidos expuestos, respectivamente. Sin embargo, se debe insistir que, en grandes estudios, las malformaciones mayores sólo se identificaron en 5% de pequeños expuestos a antiepilépticos. Los hijos de un grupo de mujeres epilépticas que no habían recibido anticonvulsivos durante la gestación mostraron una cifra global de rasgos dismórficos similar a la de pequeños testigos, pero persistió una cifra de 2% a 3% de hipoplasia facial y digital. El riesgo en cuestión es compartido de forma más o menos igual por todos los anticonvulsivos mayores, una vez más, y la preocupación por el ácido valproico se refiere a una cifra mayor. [Jetnik et al.](#), al juntar ocho bases de datos advirtieron un incremento en el número de malformaciones de los sistemas nervioso y somático en comparación con lo observado con otros antiepilépticos.

De interés igual o mayor han sido los hallazgos de [Meador et al.](#) de que la exposición del feto al ácido valproico se acompañó de disminución del cociente intelectual (*intelligence quotient*, IQ de 9 puntos) en comparación con la [lamotrigina](#), cuando los niños cumplieron cuatro años. No se sabe si el efecto persiste después de esa fecha. En los niños expuestos al difenilhidantoinato o a [carbamazepina](#) también hubo disminución leve de IQ, pero tal diferencia fue explicada ostensiblemente por IQ menor de la madre. Datos de algunos estudios, incluido el realizado por [Meador et al.](#), sugieren que el ácido fólico pudiera tener un efecto beneficioso en tal reacción nociva a los tres años, en tanto que no hay certidumbre del beneficio para evitar malformaciones fetales causadas por fármacos.

La administración de anticonvulsivos durante la gestación aumenta moderadamente el riesgo de que ocurran defectos del tubo neural y tal situación alcanza su máximo en el caso del ácido valproico. Se ha considerado disminuir tal riesgo si se administra ácido fólico antes de comenzar el embarazo (no se sabe si tal afirmación es válida para el ácido valproico), pero los expertos en epilepsia tratan de no utilizar este último ácido durante la gestación. Los riesgos en cuestión son mayores en mujeres que reciben más de un anticonvulsivo, al grado que un objetivo deseable es el uso de un solo medicamento (monoterapia). Aún más, el riesgo aumenta de manera desproporcionada en familias con el antecedente de tales defectos. Probablemente habría que utilizar con cautela algunos de los anticonvulsivos más nuevos, mientras se acumula mayor experiencia. Conforme se ha introducido cada nuevo fármaco en el curso de los años, surgieron afirmaciones tentativas de que disminuía los efectos teratogénos, lo cual más tarde se probaba que es incorrecto. Se han hecho reclamos de inocuidad en este sentido en el caso de la [lamotrigina](#), al grado de que muchos especialistas,

en vez de los fármacos de uso más corriente usaron tal medicamento en mujeres que preveían la posibilidad de embarazarse, pero los niveles de [lamotrigina](#) tienden a disminuir abruptamente durante la gestación. El informe de [Cunnington et al.](#) con el uso de información de registros sugiere que la incidencia de grandes defectos congénitos en los fetos expuestos a la [lamotrigina](#) durante el primer trimestre fue menor de 3%, cifra similar a las estimaciones de riesgo correspondientes a la población general, pero también similar al riesgo de 3% a 4% obtenido de muchos registros de mujeres que recibían anticonvulsivos. La politerapia con [lamotrigina](#) y ácido valproico aumentó el riesgo estimado a 12%, lo que a menudo se demostró que era incorrecto.

En el caso de la mujer con trastornos convulsivos que no ha recibido antiepilépticos durante un tiempo, que se embaraza y que comienza a mostrar las convulsiones en la gestación, el mejor fármaco en la actualidad puede ser el difenilhidantoinato, por su ventaja de controlar rápidamente las convulsiones, o el [levetiracetam](#). La exposición del feto a finales de la gestación conlleva pocos riesgos teratogénos. Si una mujer descubre que está embarazada mientras recibía antiepilépticos es poco probable que el cambio de fármacos aminore las posibilidades de que surjan defectos congénitos, incluso en el caso del ácido valproico, pero este fármaco conserva el riesgo de que disminuya el IQ en los lactantes. El caso especial de convulsiones por eclampsia se trata con soluciones de [magnesio](#) en venoclisis, como se menciona más adelante.

Es importante recomendar a las epilépticas en edad fértil que reciben fármacos antiepilépticos, en particular aquellos fármacos que causan inducción del citocromo P 450, que se requieren dosis mayores del componente de [estradiol](#) de los fármacos anticonceptivos, porque podrían quedar expuestas al problema de embarazarse mientras reciben antiepilépticos. El difenilhidantoinato, [carbamazepina](#) y [topiramato](#) inducen las enzimas hepáticas y la mayor parte de los otros fármacos no tienen este efecto.

### Convulsiones con la eclampsia

Este síndrome aparece en el último trimestre del embarazo o poco después del parto y se anuncia intrínsecamente por hipertensión y convulsiones; estas últimas son generalizadas y tienden a aparecer en grupos (Véase también [Cap. 33](#)). La práctica corriente es inducir el parto o realizar una cesárea y tratar las convulsiones como se haría en el caso de una encefalopatía hipertensiva (de hecho, es un tipo de ella). El [sulfato de magnesio](#) sigue siendo el producto que prefieren los obstetras para evitar convulsiones o eclampsia; datos de dos investigaciones con asignación al azar han reafirmado su utilidad para evitar las convulsiones en preeclámpticas ([Lucas et al.](#)) y para evitar una segunda convulsión una vez que ocurrió la primera ([Eclampsia Trial Collaborative Group](#)). La administración intramuscular de 10 g de [sulfato de magnesio](#), seguida de otros 5 g c/4 h ocasionó resultados similares a los de las dosis corrientes de difenilhidantoinato como profiláctico contra las convulsiones. Los colegas de los autores utilizan un régimen de 4 g IV en un lapso de 5 a 10 min, seguido de una dosis de sostén de 5 g c/4 h por vía IM o 1 a 2 g/h por vía IV. En la epilepsia gravídica no tóxica, alrededor de 25% de las pacientes tienen alguna enfermedad (neoplásica, vascular o traumática) que persistirá.

## TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

El tratamiento de la epilepsia de todos los tipos se divide en cuatro segmentos: el uso de antiepilépticos; la ablación quirúrgica de focos epilépticos y otras medidas operatorias; la eliminación de factores causales y desencadenantes, y la regulación de la actividad física y mental.

### Antiepilépticos: principios generales

El objetivo de la farmacoterapia es obtener un estado sin convulsiones, en la medida de lo posible, y con los menores efectos adversos. Un tiempo se consideró como control adecuado el hecho de que surgieran pocas convulsiones durante el año, pero con el conjunto de fármacos nuevos es recomendable aspirar a la meta de eliminación de las convulsiones. Por otra parte, es un error que los pacientes estén con lentitud psíquica que interfiera en sus funciones laborales o escolares. La selección y la dosis del fármaco depende de muchos factores que incluyen el sexo, la edad, otros fármacos que utilice el paciente, así como disfunción renal o hepática u otros cuadros clínicos y psiquiátricos que podrían ser influidos positivamente por un agente particular. Por norma general, los cuidadores del paciente se inclinan por comenzar con dosis menores e intentar administrarlas una o dos veces al día.

En alrededor de 70% de todos los epilépticos las convulsiones son controladas por completo o casi del todo mediante fármacos; en 20% a 25% adicionales el número y la intensidad de los ataques disminuyen en número y gravedad significativamente. En una serie reportada por [Kwan y Brodie](#) hace casi 20 años, pero que probablemente aún refleje las circunstancias actuales de casi la mitad de las pacientes con un nuevo trastorno convulsivo, fue controlada con el primer fármaco intentado, mientras que otro 15% respondió a un segundo o tercer tratamiento como monoterapia y en muy pocos casos los restantes se consideraron resistentes al tratamiento. En una serie moderna, como la reportada por [Bonnett et al.](#), la respuesta al

primer fármaco de una nueva clase fue similar al fármaco subsiguiente y como efecto acumulativo, tuvo un poco más de éxito, logrando un control de 75%. De mayor importancia, el uso simultáneo de fármacos presenta problemas especiales y las tasas de supresión de convulsiones con cada fármaco adicional son bajas y por lo general no tienen efecto aditivo. Sin embargo, este método podría no aplicarse a combinaciones de algunos de los fármacos más nuevos.

Un aspecto adicional tiene relación con el inicio inmediato del tratamiento en un adulto con la primera convulsión no provocada. El estudio clínico MESS asignó al azar a un grupo grande de pacientes después de su primera convulsión sin provocación para recibir tratamiento inmediato o no recibir tratamiento alguno (Marson *et al.*) y concluyeron que el grupo que recibió tratamiento tenía menos convulsiones subsiguientes a seis meses (18% en comparación con 26%), a 2 años (32% en comparación con 39%) y a cinco años (42% en comparación con 51%) y las diferencias fueron más evidentes para aquellos con múltiples convulsiones antes de la asignación al azar y se retrasó el momento de aparición de la siguiente convulsión. Sin embargo, las diferencias se tornaron menos significativas con el paso del tiempo y los efectos secundarios de los fármacos, valorados por factores prácticos como conservación del trabajo, no fueron diferentes entre los grupos. La tasa de defunciones fue comparable. Por tanto, los factores como la tolerancia al medicamento, preferencias del paciente y naturaleza del trabajo son aspectos que deben considerarse cuando se toman decisiones con respecto a la administración de fármacos antiepilépticos. Las guías publicadas por la American Academy of Neurology, por lo general concuerda con estos aspectos (Krumholz *et al.*).

El **cuadro 15-5** incluye los fármacos más utilizados y sus dosis, concentraciones hemáticas eficaces y semivida sérica. El difenilhidantoinato, el **fenobarbital** y la **etosuximida** tienen semividas largas, por lo que pueden administrarse una sola vez al día, de preferencia a la hora de acostarse. El ácido valproico y la **carbamazepina** tienen semividas más breves y su administración debe espaciarse durante el día. Es útil conocer en detalle las características de fijación a proteínas séricas por parte de los antiepilépticos y las interacciones entre ellos y entre los mismos y otros fármacos.

Cuadro 15-5

**MECANISMOS Y USOS DE LOS PRINCIPALES FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS**

NOMBRE GENÉRICO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES TERAPÉUTICAS PRINCIPALES	LIMITACIONES PRINCIPALES
<b>Antiepiléptico de mayor uso como fármaco único</b>			
Ácido valproico	Múltiple, lo que incluye potenciación de GABA, inhibición de NMDA, inhibición de los conductos de sodio, inhibición de los conductos de calcio tipo T	Convulsiones focales y generalizadas, crisis de ausencia	Inhibidor de enzimas hepáticas, teratogenicidad, aumento de peso
Difenilhidantoinato	Inhibidor de los conductos de sodio	Convulsiones focales y generalizadas	Inductor de enzimas hepáticas, farmacocinética no lineal, hipersensibilidad cutánea
Carbamazepina	Inhibidor de los conductos de sodio	Convulsiones focales y generalizadas	Inductor de enzimas hepáticas, hipersensibilidad cutánea, hiponatremia
Oxcarbamazepina	Inhibidor de los conductos de sodio	Convulsiones focales	Inductor de enzimas hepáticas, hiponatremia
Eslicarbazepina	Inhibidor de los conductos de sodio	Convulsiones focales, sólo se utiliza como fármaco auxiliar	Inductor de enzimas hepáticas, hiponatremia
Fenobarbital	Potenciación de GABA	Convulsiones focales y generalizadas	Inductor de enzimas hepáticas, sensibilidad cutánea
Lamotrigina	Inhibidor de los conductos de sodio	Convulsiones focales y	Inductor de enzimas hepáticas,

		generalizadas	hipersensibilidad cutánea
Levetiracetam	Modulación de SV2A	Convulsiones focales y generalizadas	Trastornos del estado de ánimo, psicosis
Brivaracetam	Modulación de SV2A	Convulsiones focales y generalizadas	Menos trastornos del estado de ánimo y psicosis en comparación con levetiracetam
Topiramato	Múltiples, lo que incluye potenciación de GABA, inhibición de AMPA, inhibición de los conductos de sodio, inhibición de los conductos de calcio	Convulsiones focales y generalizadas	Nefrolitiasis, alteración del estado cognitivo, pérdida de peso
Lacosamida	Inhibición de los conductos de sodio	Convulsiones focales y generalizadas	
Zonisamida	Inhibición de los conductos de sodio	Convulsiones focales y generalizadas	Nefrolitiasis, afectación cognitiva, pérdida de peso
Etosuximida	Inhibición de los conductos de calcio tipo T	Crisis de ausencia	Insomnio
Clobazam	Potenciación de GABA	Convulsiones focales y generalizadas, sólo se utiliza como fármaco auxiliar	Tolerancia, sedación
Gabapentina	Inhibición de los conductos de calcio	Convulsiones focales y generalizadas, sólo se utiliza como fármaco auxiliar	
Pregabalina	Inhibidor de los conductos de calcio	Convulsiones focales y generalizadas, sólo se utiliza como fármaco auxiliar	Aumento de peso
Perampanel	Inhibición de glutamato (AMPA)	Convulsiones focales y generalizadas, sólo se utiliza como fármaco auxiliar	
Vigabatrina	Potenciación de GABA	Espasmo del sollozo, convulsiones focales y generalizadas	Toxicidad de la retina
Clonazepam	Potenciación de GABA	Sólo se utiliza como fármaco auxiliar	Tolerancia, sedación
Diazepam	Potenciación de GABA	Sólo se utiliza como fármaco auxiliar	Tolerancia, sedación
Lorazepam	Potenciación de GABA	Sólo se utiliza como fármaco auxiliar	Tolerancia, sedación
Fosfenitoína	Inhibición de los conductos de sodio	Convulsiones focales y	Hipersensibilidad cutánea

		generalizadas	
Propofol	Múltiples, lo que incluye potenciación de GABA inhibición de NMDA	Sólo se utiliza como fármaco auxiliar (para estado epiléptico resistente al tratamiento)	Sedación, hipertrigliceridemia, hipotensión

Algunos fármacos son un poco más eficaces en un tipo de convulsión que en otro, por lo que deben usarse los productos apropiados y en dosis óptimas para circunstancias diferentes. Al inicio, habrá que utilizar sólo un medicamento y aumentar su dosis hasta que se alcancen concentraciones terapéuticas sostenidas. Si con el primer fármaco no se controlan las convulsiones, se debe probar otro, pero no es recomendable cambiar con frecuencia de medicamentos; es importante administrar cada uno de ellos durante un lapso de prueba adecuado, antes de sustituirlo. Una estrategia general para seleccionar fármacos en algunas formas de epilepsia comunes se incluye en los cuadros 15-6 para adultos y 15-7 para niños, pero hay que destacar que existen diversos fármacos que pueden ser apropiados en cada circunstancia. Los antiepilepticos han recibido aprobaciones asignadas por la FDA (Food and Drug Administration) y por la EMA (European Medicines Agency). Éstos son más restrictivos de los que se encuentran en el uso general, pero vale la pena familiarizarse con la posición de diversos fármacos. En la revisión publicada por Schmidt de 2016 se presenta un resumen tabular de estas aprobaciones, sus usos principales y las fechas de autorización que dividen a los fármacos en tres generaciones.

Cuadro 15-6

FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIEPILEPTICOS

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS HABITUAL		Semivida en suero, h	Concentraciones sanguíneas eficaces, mcg/ml
		NIÑOS, mg/Kg	ADULTOS, mg/D		
Ácido valproico	Depakote	30-60	1 000-3 000	6-15	50-100
Difenilhidantoinato	Dilantin	4-7	300-400	12-36	10-20
Carbamazepina	Tegretol	20-30	600-1 200	14-25	4-12
Oxcarbazepina	Trileptal	10-40	900-2 400	1-5	
Eslicarbazepina	Aptiom		400-1200	13-20	
Fenobarbital	Luminal	3-5 (8 para lactantes)	90-200	40-120	15-40
Lamotrigina	Lamictal	0.5	300-500	15-60	2-7
Levetiracetam	Keppra	20-60	500-3 000	6-8	
Brivaracetam	Briviact		50-200	9	
Topiramato	Topamax		400	20-30	
Lacosamida	Vimpat				
Zonisamida	Zonegran				
Etosuximida	Zarontin	20-40	750-1 500	20-60	50-100

Clobazam	Onfi		5-40	16-42	
Gabapentina	Neurontin		900-3 600	5-7	
Pregabalina	Lyrica		150-600	6	
Perampanel	Fycompa		2-12	105	
Vigabatrina	Sabril	100-300	1 000-3 000	5-11	
Clonazepam	Klonopin	0.01-0.2	2-10	18-50	0.01-0.07
Diazepam	Valium		2-40	60-72	
Lorazepam	Ativan	0.15-2	2-20	12	
Fosfenitoína	Cerebyx	5-20	10-20 mg/kg	8-30 min	
Propofol	Diprivan	1.2-12mg/kg/h	1.2-12 mg/kg/h	40 minutes	

Cuadro 15-7

**SELECCIÓN DE ANTIEPILEPTICOS CONTRA TRASTORNOS CONVULSIVOS DE NIÑOS**

TIPO DE CONVULSIÓN	ELECCIÓN INICIAL	SEGUNDA LÍNEA	TERCERA LÍNEA
Tonicoclónicas generalizadas	Valproato, <a href="#">carbamazepina</a>	<a href="#">Lamotrigina</a> , <a href="#">oxcarbazepina</a>	Difenilhidantoinato
Mioclónicas	Valproato, <a href="#">levetiracetam</a>	<a href="#">Lamotrigina</a>	<a href="#">Fenobarbital</a> , <a href="#">clobazam</a>
De ausencia	Valproato	<a href="#">Topiramato</a> , <a href="#">levetiracetam</a> , <a href="#">etosuximida</a>	<a href="#">Lamotrigina</a>
Focales	<a href="#">Carbamazepina</a> , difenilhidantoinato	Valproato, <a href="#">levetiracetam</a> , <a href="#">oxcarbazepina</a>	<a href="#">Lamotrigina</a> , <a href="#">vigabatrina</a> , <a href="#">topiramato</a>
Espasmos infantiles	ACTH, <a href="#">vigabatrina</a>	Valproato	<a href="#">Lamotrigina</a>
Síndrome de Lennox-Gastaut	Valproato	<a href="#">Topiramato</a> , <a href="#">lamotrigina</a>	<a href="#">Levetiracetam</a>

Es difícil plantear orientación definitiva al combinar fármacos en caso de convulsiones resistentes al tratamiento. Sin embargo, es necesario destacar algunos principios generales. En primer lugar, es sensato no usar combinaciones con supuestos mecanismos similares porque sus reacciones adversas pueden ser aditivas; por ejemplo, posiblemente no sea óptima la adición de [lamotrigina](#) a la [carbamazepina](#) o del difenilhidantoinato a la [carbamazepina](#), pero al mismo tiempo habrá que mencionar que el mecanismo de acción ejerce escasa influencia en la eficacia clínica y son combinados a menudo fármacos de la misma clase. En segundo lugar, el médico debe conocer todas las interacciones manifiestas a través de vías metabólicas como el ácido valproico combinado con la [lamotrigina](#) o el [fenobarbital](#), porque comparten la vía de degradación del citocromo P450. En tercer lugar, aunque es apropiado utilizar medicamentos que tienen eficacia sabida para cada clase de convulsiones que se busca tratar, suele ser necesario ampliar las posibilidades de selección más allá de tales restricciones.

El médico debe fijar la dosis terapéutica para cada paciente en particular, en cierto grado orientado por el efecto clínico, a su vez orientado por la



medición de las concentraciones séricas, como se revisa adelante. Es más útil investigar el control de las convulsiones y los efectos adversos de cada medicamento, en vez de ajustar las dosis con base únicamente en las concentraciones de los fármacos. En circunstancias óptimas se obtendrá sangre para medir las concentraciones séricas por la mañana en ayuno, antes de que se ingieran por primera vez los anticonvulsivos (“concentraciones mínimas”), práctica que introduce la constancia de las mediciones. A veces se descarta el medicamento por ser ineficaz cuando un mínimo aumento de la dosis habría logrado suprimir los ataques. Por otra parte, las concentraciones de los medicamentos son útiles para detectar la falta de cumplimiento por parte del paciente o la absorción insatisfactoria en casos de control inadecuado de las convulsiones. El tratamiento de las convulsiones se facilita al pedir a los pacientes que incorporen sus datos en un esquema de los medicamentos diariamente, así como el número, la hora y las circunstancias de cada episodio. En algunos casos, podría ser poco fiable preguntando al paciente con respecto a la frecuencia de las convulsiones. Para algunos es útil utilizar un receptáculo dosificador o distribuidor que se llena con suficientes tabletas para toda la semana; ello indica al paciente si olvidó una dosis y si es incompleto el abasto de fármacos.

En términos generales, para controlar convulsiones focales en comparación con las generalizadas, se necesitan concentraciones séricas más altas de los fármacos. La cuantificación usual del nivel en sangre es la concentración total del medicamento ([cuadro 15-5](#)); no es un reflejo preciso de la cantidad de fármaco que penetra en el encéfalo porque, como ocurre con los anticonvulsivos más usados, una gran proporción del fármaco queda fijada a la [albúmina](#) y no penetra en el tejido nervioso. También, en sujetos desnutridos o con enfermedades crónicas o que tienen disminución de proteínas a nivel general (constitucional) puede surgir intoxicación ante concentraciones séricas totales pequeñas. Algunos antiepilépticos también tienen metabolitos activos que no son medidos por los métodos utilizados corrientemente para conocer las concentraciones séricas pero que, a pesar de ello, causan efectos tóxicos. Ello es válido, en particular, en el caso de epóxido generado por la [carbamazepina](#). La situación se puede complicar más por interacciones entre un anticonvulsivo y los metabolitos de otro, por ejemplo, la inhibición de la epóxido hidrolasa por parte del ácido valproico, que genera efectos tóxicos a través de la acumulación del epóxido de [carbamazepina](#). En circunstancias de toxicidad no explicada, incluso ante concentraciones séricas normales medidas convencionalmente, se podrá intentar la medición de la concentración del fármaco libre y la de sus metabolitos activos.

Tiene alguna utilidad usar la saliva para cuantificar el fármaco libre, pero no ha sido una práctica frecuente. Las mediciones guardan relación con las concentraciones del fármaco libre. Es una ventaja que el paciente pueda reunir una muestra antes del desayuno y ahorrarse una punción venosa.

Por último, la farmacocinética de cada producto interviene en los efectos tóxicos y la concentración sérica lograda con cada modificación de la dosis; lo anterior es en particular válido en el caso de difenilhidantoinato, el cual, como resultado de la saturación de la capacidad enzimática del hígado, muestra una cinética no lineal una vez que la concentración sérica rebasa los 10 mg/ml. Por tal razón, el incremento típico de dosis de 300 a 400 mg al día causa un aumento desproporcionado de la concentración sérica del producto y sus efectos tóxicos. Los incrementos en las concentraciones de fármacos también se acompañan de prolongación de la semivida sérica, lo cual prolonga el tiempo hasta llegar a una concentración de equilibrio dinámico del difenilhidantoinato después de ajuste de dosis. Por el contrario, se sabe que la [carbamazepina](#) induce su propio metabolismo, de modo que las dosis que son adecuadas para controlar las convulsiones en el comienzo del tratamiento dejan de serlo semanas después.

### Interacciones entre antiepilépticos

Los antiepilépticos muestran innumerables interacciones entre sí y con otros fármacos diversos. Se conocen muchas de las interacciones de ese tipo, pero sólo unas pocas tienen importancia clínica y casi todas corresponden a antiguas generaciones de medicamentos en las que se necesita ajustar sus dosis (consúltese [Kutt](#)). Entre las interacciones de los anticonvulsivos, las del ácido valproico causan a menudo la acumulación del difenilhidantoinato activo y del [fenobarbital](#), al desplazarlos de su fijación a proteínas séricas y también al aumentar levemente las concentraciones totales en suero. Entre los agentes que alteran las concentraciones de antiepilépticos están el [cloranfenicol](#), que hace que el difenilhidantoinato y el [fenobarbital](#) se acumulen, y la [eritromicina](#), que también causa acumulación de [carbamazepina](#). Los antiácidos aminoran la concentración de difenilhidantoinato en sangre, en tanto que los antagonistas de histamina utilizados para disminuir la generación de ácido gástrico tienen el efecto contrario. Los salicilatos disminuyen las concentraciones plasmáticas totales de anticonvulsivos, pero aumentan la fracción libre de los mismos al desplazarlos de su proteína portadora. De mayor importancia, las concentraciones de [warfarina](#) disminuyen cuando se agrega [fenobarbital](#) o [carbamazepina](#) y pueden aumentar por acción del difenilhidantoinato, aunque con este último puede haber alteraciones inesperadas en el índice internacional normalizado (INR, *international normalized ratio*) en una u otra direcciones. Los fármacos inductores de enzimas como el difenilhidantoinato, la [carbamazepina](#) y los barbitúricos incrementan extraordinariamente la posibilidad de expulsión intermenstrual de sangre en goteo en mujeres que ingieren anticonceptivos y a veces propician ineficacia de estos últimos, de modo que hay que hacer ajustes en la dosis de [estradiol](#). Las interacciones en cuestión se destacan más adelante al comentar lo referente a cada agente.

La función hepática es un factor que modifica enormemente las concentraciones de los antiepilépticos, porque casi todos ellos son metabolizados en el hígado. Es importante cuantificar con mayor frecuencia de la usual sus concentraciones séricas si hay insuficiencia hepática, y en el caso de la hipoalbuminemia es recomendable cuantificar las concentraciones del fármaco libre por las mencionadas. La función renal ejerce un efecto indirecto en las concentraciones de los antiepilépticos de uso común, pero algunos agentes nuevos como el [levetiracetam](#), la [gabapentina](#) y la [pregabalina](#) se excretan por los riñones y obligan a hacer ajustes de dosis en caso de insuficiencia renal. Los principales efectos en los riñones se relacionan con alteraciones en la fijación de proteínas inducidas por la uremia. La insuficiencia renal terminal hace que las concentraciones séricas no constituyan una guía adecuada del tratamiento y el objetivo debe ser conseguir concentraciones adecuadas del fármaco libre, por ejemplo, 1 a 2 mcg/ml. Además, la uremia hace que se acumulen metabolitos del difenilhidantoinato, los cuales se miden con el fármaco original por técnicas de inmunocuantificación multiplicada de enzimas. En sujetos sometidos a diálisis, tienden a ser pequeñas las concentraciones de difenilhidantoinato totales en sangre, por la disminución en la fijación a proteínas; en tal situación es necesario identificar las concentraciones de difenilhidantoinato libre (no ligado) como ocurre para otros fármacos con altas cifras de unión a proteínas. Como la diálisis elimina muchos fármacos, en particular [levetiracetam](#), [fenobarbital](#), [topiramato](#), [etosuximida](#) y [gabapentina](#), la dosis de estos fármacos puede incrementarse o bien, pueden administrarse las dosis después de la diálisis.

### Erupciones cutáneas por antiepilépticos

Las erupciones constituyen las reacciones idiosincrásicas más frecuentes a los fármacos usados para combatir la epilepsia. Los causantes de tal problema son con frecuencia los compuestos aromáticos (difenilhidantoinato, [carbamazepina](#), [fenobarbital](#), [primidona](#) y [lamotrigina](#)). Aún más, se advierte un grado grande de reactividad cruzada dentro de este grupo, en particular entre el difenilhidantoinato, la [carbamazepina](#) y el [fenobarbital](#) y posiblemente, la [lamotrigina](#). El problema surge más a menudo en el primer mes de uso. La erupción típica es maculopapulosa, principalmente en el tronco; por lo regular cede en cuestión de días de haber interrumpido el uso del fármaco. Pueden surgir erupciones más intensas que a veces asumen la forma de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson o incluso necrólisis epidérmica tóxica, en particular con la [lamotrigina](#).

Algunos polimorfismos en los genes de HLA (HLA-B\*1502) se han vinculado con un mayor riesgo de tales tipos de reacciones cutáneas graves, en particular en personas con antepasados asiáticos, pero probablemente también en los de raza blanca en quienes el genotipo es raro. Otro alelo, HLA-A\* 3101, puede vincularse con las erupciones cutáneas en personas de raza blanca ([McCormack et al.](#)), pero (HLA-B\* 1502) al parecer no justificaría someter a métodos de cribado a pacientes que no fueran asiáticos en busca de tal complicación poco frecuente. Otro síndrome de hipersensibilidad sistémica rara que surge con el empleo de antiepilépticos es el de fiebre alta, erupciones, linfadenopatía y faringitis. Pueden aparecer eosinofilia y hepatitis (o nefritis).

En el caso de surgir cualquiera de las reacciones anteriores se necesita sustituir algunos de los fármacos aromáticos, y los sustitutivos razonables son ácido valproico, [gabapentina](#), [topiramato](#) y [levetiracetam](#), por supuesto en función de la naturaleza de las convulsiones.

### Interrupción del uso de los anticonvulsivos

La interrupción del uso de anticonvulsivos puede realizarse en personas que no han tenido convulsiones por largo tiempo. Son escasas las normas firmes para orientar al médico en tal decisión. Un plan aplicable a casi todas las formas de epilepsia es practicar un EEG siempre que se piense en interrumpir el uso del fármaco. Los autores han emprendido tal estrategia: si los trazos son anormales porque denotan actividad paroxística, será mejor continuar con el tratamiento. Sin embargo, el trazo EEG normal tal vez no sea útil para la decisión de interrumpir la farmacoterapia. Los datos de un estudio prospectivo de [Callaghan et al.](#) demostraron que en sujetos que no habían sufrido convulsiones durante dos años de tratamiento con un solo fármaco, hubo recidiva en 33% cuando se interrumpió el uso del fármaco, y esta cifra fue muy similar en adultos y niños, y si se redujo la dosis en un lapso de semanas o meses. La cifra de recidiva fue menor en individuos con crisis de ausencia y otras de comienzo generalizado que en sujetos con convulsiones focales. Otro estudio, de [Specchio et al.](#) produjo resultados similares a los del gran Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study, es decir, que después de dos años de recibir un solo anticonvulsivo sin que se produjeran convulsiones, la cifra de recidiva fue de 40% 2.5 años después, y de 50% cinco años después de tal interrupción; ello fue similar a la cifra de reaparición de convulsiones de 20% en el caso de pacientes que continuaron su farmacoterapia. Otros epileptólogos han sugerido que mientras más largo sea el lapso sin convulsiones, menor la cifra de recidiva.

En la práctica, la sugerencia de interrumpir el uso de fármacos después de un lapso largo sin convulsiones proviene a menudo del paciente; por ejemplo, si la mujer planea embarazarse o surgen efectos adversos, pero por lo demás tal cambio siempre conlleva riesgos, y muy pocas veces es planteado por el médico. Las decisiones en cuanto a interrumpir la farmacoterapia son también atemperadas por el deseo del enfermo de continuar en sus intentos de conducir de nuevo vehículos, y su preocupación de que otra convulsión pudiera obstaculizar tal retorno.

Las personas con epilepsia mioclónica juvenil, incluso las que han mostrado lapsos largos sin convulsiones, probablemente deban continuar el uso de fármacos toda su vida, pero no existen suficientes estudios para apoyar tal planteamiento. En mujeres jóvenes con tal problema que planean embarazarse o que probablemente lo estén, puede ser una medida sensata cambiar de ácido valproico a [levetiracetam](#). No se ha estudiado la duración apropiada del tratamiento en el caso de epilepsia después de infarto, y casi todos los neurólogos persisten en el uso de un fármaco de forma indefinida. Como dato interesante, la frecuencia de la epilepsia causada por heridas de origen bélico en el encéfalo tiende a disminuir o a desaparecer en cuestión de 20 o 30 años, y a partir de ese lapso tal vez no sea necesario el tratamiento ([Caveness](#)). A diferencia de ello, las crisis de ausencia en niños, no complicadas, no necesitan tratamiento permanente.

Se ha detectado una lesión curiosa y no explicada en el rodete del cuerpo calloso en quienes se interrumpió el uso de antiepilépticos en los días anteriores. En una revisión de 16 pacientes hecha por [Gürtler et al.](#) no se detectó una relación clínica con dicho cambio. Se ha dicho que intervienen fármacos muy diversos y la lesión más notable se identificó en la MRI con recuperación de inversión atenuada por líquido. Varios trastornos metabólicos causan lesiones similares, pero no se ha establecido el mecanismo en todos los casos, como lo señalan [Doherty et al.](#)

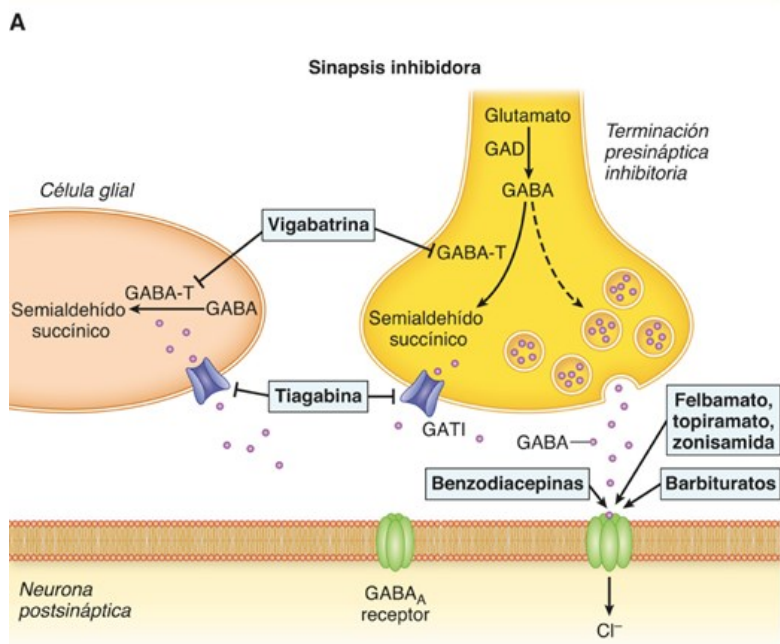
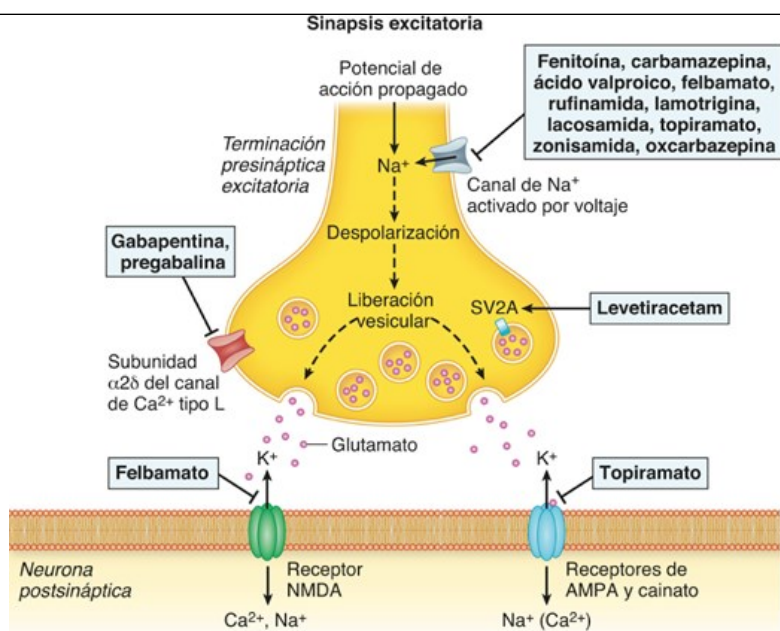
## Fármacos específicos para el tratamiento de las convulsiones

### Comentarios generales

Se conoce bien el posible mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos utilizados más a menudo, pero aún existen brechas de conocimiento. Una revisión realizada por [Bialer y White](#) contiene un esquema de las posibles acciones farmacológicas en la sinapsis inhibitoras y excitadoras, como se muestra en la [figura 15-6](#) y se resume en el [cuadro 15-5](#). Esto es aparente para cada una de las dos clases fisiológicas de neuronas, ya que algunos medicamentos ejercen su efecto principal sobre los conductos iónicos controlados por voltaje y otros sobre los receptores de membranas o en la actividad de las vesículas intracelulares.

**Figura 15-6.**

Representación esquemática de los sitios y mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos en las sinapsis excitatorias e inhibitoras. GABA, ácido γ-aminobutírico; GAD, ácido glutámico descarboxilasa; GATI: transportador de GABA (también llamado SLC6A1). (Adaptada con autorización de Nature Publishing Group y autores de Bialer M, White HS: Key factors in the Discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat Rev Drug Discov* 9:68–82, 2010)



**B**

Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor: Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El difenilhidantoinato, la **carbamazepina**, el **levetiracetam** y el **ácido valproico** (valproato) son antiepilépticos representativos y su eficacia es más o menos equivalente en el tratamiento de las convulsiones generalizadas y las parciales (véase el [cuadro 15-6](#) para conocer las dosis iniciales típicas). Los dos primeros fármacos de esa serie supuestamente actúan al bloquear los conductos de sodio y con ello evitan la descarga neuronal anormal y la propagación de la convulsión. La **lamotrigina** ha surgido como una alternativa muy difundida contra convulsiones parciales, con un perfil diferente de reacciones adversas, en comparación con los otros tres medicamentos (véase [Schmidt](#)).

La **carbamazepina** (o la oxcarbamazepina similar) y el **levetiracetam** tienen un número de reacciones adversas relativamente menor, razón por la cual muchos neurólogos prefieren uno u otro como fármaco inicial, aunque el difenilhidantoinato y el valproato poseen perfiles terapéuticos y de efectos adversos muy similares. En muchos casos, **levetiracetam**, el difenilhidantoinato o la **carbamazepina** solos controlarán las convulsiones. De no ser así, se logra un mejor control con el uso de valproato (que facilita la actividad de GABA) solo, o la combinación de dos fármacos produce un mejor control. El **levetiracetam** ha ganado aceptación por su falta de interacciones con otros antiepilépticos y otros fármacos. Es probable que se prefiera la **carbamazepina**, **levetiracetam** y valproato al difenilhidantoinato para niños, porque no causa engrosamiento de los rasgos faciales y no produce

hipertrofia gingival o aumento del tamaño de las mamas. Dada la elevada incidencia de epilepsia crónica en adolescentes, los autores acostumbran utilizar el valproato como primer fármaco en dicho grupo de edad. El incremento ponderal, las irregularidades menstruales (véase adelante) en el periodo de comienzo de empleo del valproato y sus efectos teratogénos, pudieran pesar en la decisión de seleccionarlo como primer fármaco en caso de convulsiones por lo demás no complicadas en mujeres jóvenes.

Gran parte de los antiepilépticos más usados causan, en diferente grado, una disminución de la densidad de hueso y un mayor peligro de fracturas por osteoporosis en pacientes de mayor edad, particularmente en mujeres. Es probable que en tal situación intervengan algunos mecanismos, entre ellos, inducción del sistema de citocromo P450, que degrada por mecanismos enzimáticos la vitamina D. No se han planteado recomendaciones específicas para antagonizar dicho efecto de osteopenia, pero los autores han recomendado a los pacientes que reciban calcio complementario, vitamina D, o algunos de los bisfosfonatos si no existe contraindicación al respecto, o cuantificar la densidad de hueso a intervalos regulares.

Finalmente, datos de algunos informes y metaanálisis en las últimas décadas han sugerido que los antiepilépticos podrían intensificar la incidencia de depresión y suicidio en sujetos con epilepsia y en pacientes psiquiátricos. Es probable que nunca se resuelva este problema ante los factores de confusión, pero el análisis a nivel del paciente hecho por [Arana et al.](#) no indicó tal relación en el caso de la epilepsia una vez que se tomó en consideración la depresión básica. Sin embargo, esta valoración fue contraria a un metaanálisis realizado con anterioridad por la FDA y podrían no apoyar el uso de ciertos fármacos como [levetiracetam](#).

#### Difenilhidantoinato

Este antagonista de los conductos de sodio se ha utilizado por decenios para las convulsiones focales y generalizadas. Entre sus ventajas se encuentran el bajo costo, amplia disponibilidad, facilidad de vigilancia de las concentraciones sanguíneas y capacidad de alcanzar con rapidez concentraciones terapéuticas con las presentaciones oral, intramuscular e intravenosa. Entre las manifestaciones de la *hipersensibilidad idiosincrásica* están erupciones, fiebre, linfadenopatía, eosinofilia y otras discrasias sanguíneas, así como poliarteritis; la aparición de cualquiera de ellas debe ser motivo de interrumpir su uso. La *dosis excesiva de difenilhidantoinato* causa ataxia, diplopía y estupor. El uso duradero de este antiepiléptico suele originar hirsutismo, hipertrofia gingival y engrosamiento de los rasgos faciales en niños. Los datos de un estudio clínico realizado por [Arya et al.](#) sugieren que el uso de ácido fólico como complemento puede evitar la hiperplasia gingival en niños. El uso crónico del difenilhidantoinato durante algunos decenios a veces se vincula con neuropatía periférica y probablemente con una forma de degeneración cerebelosa ([Lindvall y Nilsson](#)); no se sabe si cualquiera de estos efectos o reacciones de idiosincrasia están vinculados estrictamente con las dosis. También se ha señalado un efecto antifolato en la sangre e interferencia en el metabolismo de vitamina K, y por esa razón hay que administrar ácido fólico como complemento y vitamina K a todas las embarazadas que reciben difenilhidantoinato (y de hecho, casi todos los demás antiepilépticos), antes del parto; el recién nacido también debe recibir vitamina K para evitar hemorragia. El difenilhidantoinato no debe utilizarse con [disulfiram](#), [cloranfenicol](#), sulfametizol o [ciclofosfamida](#), y no es recomendable el uso de [fenobarbital](#) ni difenilhidantoinato en personas que reciben [warfarina](#) por las posibles reacciones adversas descritas en párrafos anteriores. La coreoatetosis es un efecto adverso idiosincrásico raro. El fosdifenilhidantoinato para administración intramuscular e intravenosa permite alcanzar con mayor celeridad las concentraciones séricas y pudiera tener pequeñas ventajas en circunstancias especiales, en particular la disponibilidad de la vía IM. El uso intravenoso de difenilhidantoinato y fosdifenilhidantoinato, lo que incluye los riesgos con su uso, se expone en párrafos anteriores en la sección sobre estado epiléptico.

#### Carbamazepina

Este fármaco, que también es un antagonista de los conductos de sodio como el difenilhidantoinato, causa muchos de los efectos adversos que se observan con difenilhidantoinato, pero con menor intensidad. Ocasiona inducción de enzimas hepáticas y "autoinducción" que causa disminución de las concentraciones del fármaco después de unas cuantas semanas de administración. Es frecuente la leucopenia leve y se sabe de casos poco frecuentes de pancitopenia, anomalías de enzimas hepáticas, pancreatitis, hiponatremia (secreción inapropiada de hormona antidiurética) y en contadas ocasiones, diabetes insípida como reacción idiosincrásica. Por esta razón es recomendable realizar biometría hemática completa y pruebas de función hepática (algunos médicos omiten las pruebas de función hepática por la baja frecuencia de alteraciones hepáticas) antes de iniciar el tratamiento poco después de haber comenzado y repetirlas con regularidad. Pueden ocurrir exantemas idiosincrásicos, algunos tan graves como el síndrome de Stevens-Johnson, en particular en individuos de origen asiático que portan el haplotipo HLA-B\*1502, como se mencionó antes. No se considera útil verificar el haplotipo de los pacientes pero esto puede considerarse en pacientes de origen asiático.

La [oxcarbazepina](#), un análogo de la [carbamazepina](#), tiene un número menor de tales efectos adversos en comparación con el fármaco original, en particular efectos tóxicos en la médula roja, pero no se ha definido su utilidad terapéutica a largo plazo. Tiene la ventaja de puede ajustarse la dosis al



alza con mayor rapidez que la [carbamazepina](#). Los efectos secundarios relacionados con la dosis son similares a los que se observan con [carbamazepina](#), pero con menor inducción de las enzimas hepáticas. Algunos pacientes reportan aumento de peso después del uso continuo. Se ha señalado hiponatremia en 3% de pacientes que reciben [oxcarbazepina](#). En caso de aparecer somnolencia o una mayor frecuencia de convulsiones, habrá que sospechar tal complicación. Con una tasa similar o ligeramente más baja con [carbamazepina](#) existe una reactividad cruzada considerable para este efecto secundario. La elevación de colesterol y la osteoporosis son efectos menores, compartidos también con la [carbamazepina](#).

#### Ácido valproico

Este fármaco, en todas sus formas relacionadas, se considera GABAérgico, actuando a través de la descarboxilación de ácido glutámico, pero también mostrando ciertas características de antagonismo de los conductos de sodio. Todas las presentaciones de este fármaco a veces son hepatotóxicas, efecto adverso que por lo común se circunscribe a niños de dos años de edad o menos (pero no invariablemente). El uso de valproato con fármacos que inducen enzimas hepáticas agrava el riesgo de efectos tóxicos en el hígado. Sin embargo, los incrementos leves del [amoníaco](#) en suero y alteraciones leves en las pruebas de función hepática del adulto no obligan a interrumpir su uso. Un problema que se ha destacado cada vez más con el valproato ha sido el incremento ponderal de los primeros meses de su administración. En un estudio hubo un incremento promedio de 5.8 kg y aún más en personas predispuestas a la obesidad. Además, en mujeres jóvenes que ingieren el fármaco pueden surgir irregularidades menstruales y el síndrome de ovario poliquístico, tal vez como consecuencia del incremento ponderal. La pancreatitis es una complicación rara pero importante del valproato. Se han observado temblor y bradicinesias leves y vagamente remedan el parkinsonismo. Sin embargo, los principales problemas se refieren a su uso en embarazadas, como ya fue comentado en párrafos anteriores.

Se cuenta con una presentación intravenosa del valproato y pudiera ser útil en el estado epiléptico. El ritmo máximo recomendado de administración es de 3 mg/kg/minuto.

#### Fenobarbital

El [fenobarbital](#), introducido en 1912 como antiepiléptico, tiene eficacia similar al difenilhidantoinato y [carbamazepina](#), pero ante sus efectos tóxicos (somnolencia y torpeza mental, nistagmo y marcha vacilante) y el hecho de poder contar con alternativas mejores, rara vez se usa en adultos. Inhibe la corriente de sodio a través de los conductos de sodio y se ha encontrado cierto efecto GABAérgico adicional. El fármaco induce fuertemente el citocromo P 450 y por tanto tiene interacciones con varios fármacos. Con poca frecuencia ocurren colagenopatías, como el hombro congelado y contracturas de Dujputren que se han atribuido al uso prolongado. Los efectos adversos de la [primidona](#) son muy similares. Los dos fármacos pueden desencadenar problemas conductuales en niños con retraso del desarrollo y aún se les utiliza ventajosamente como anticonvulsivos complementarios y como fármacos primarios en las convulsiones infantiles. La tasa de teratogenicidad se incrementa (establecida en casi 5.5%) y es comparable con otros fármacos de primera línea.

#### Lamotrigina

La actividad anticonvulsiva de la [lamotrigina](#) se asemeja íntimamente a la del difenilhidantoinato, pero tiene diferentes características en relación con los efectos tóxicos. Actúa al bloquear de manera selectiva el canal lento de sodio y con ello impide la liberación de los neurotransmisores excitadores glutamato y aspartato. Es eficaz como fármaco de primera línea y complementario contra convulsiones generalizadas y focales, y pudiera constituir una alternativa en vez del valproato en mujeres jóvenes porque no causa incremento ponderal ni problemas ováricos. La limitación principal de su empleo ha sido exantema intenso en aproximadamente 1% de los pacientes, que obliga a interrumpir su uso, y erupciones dermatológicas menos graves en 12%. Hay que destacar que en algunos registros se han señalado cifras considerablemente menores de tales complicaciones. La introducción lenta del fármaco puede aminorar la incidencia de erupciones medicamentosas (véase adelante). Se han señalado casos raros de corea reversible, en particular con el uso simultáneo del difenilhidantoinato. El empleo combinado con valproato incrementa enormemente el nivel sérico de [lamotrigina](#). Se ha mencionado que tiene un perfil teratogénico más favorable en comparación con otros fármacos. La dosificación depende en gran medida del uso actual de otros fármacos, reduciendo su dosis y la rapidez de incremento de dosis si se utiliza con otros antiepilépticos inductores enzimáticos como difenilhidantoinato, [carbamazepina](#) y en particular con valproato.

#### Levetiracetam

Se trata de un fármaco relativamente nuevo con un mecanismo no precisado, que ha sido útil para tratar convulsiones parciales y generalizadas. Actúa en la proteína SV2A de la vesícula sináptica, pero está aún en fase de investigación la forma en que genera sus propiedades antiepilépticas. Si su uso se



comienza lentamente, es tolerado de manera adecuada, pero causa intensa somnolencia y mareos por lo demás, y si se usa en dosis grandes. También puede producir irritabilidad y depresión o agravar la depresión subyacente. Una ventaja importante es que no genera interacciones importantes con otros antiepilépticos y se excreta por vía renal, razón por la cual se le suele escoger como fármacos de primera línea en pacientes con insuficiencia de órganos y que necesitan varios medicamentos, y también en los que reciben quimioterapéuticos que se metabolizan en el hígado. Existen algunos datos que muestran un perfil teratogénico favorable.

#### Otros antiepilépticos

La [gabapentina](#) y la [vigabatrina](#) fueron sintetizados específicamente para mejorar el sistema inhibitor intrínseco de GABA en el encéfalo. La [gabapentina](#) tiene semejanza química con GABA pero se desconoce su mecanismo anticonvulsivo; al parecer ejerce efecto en los conductos de calcio. Es moderadamente eficaz en convulsiones generalizadas parciales y secundarias y tiene la ventaja de no ser metabolizada por el hígado. La [vigabatrina](#) inhibe la gabatransaminasa; no se utiliza ya en adultos por sus efectos adversos o por daño retiniano. Se considera que la [tiagabina](#) es un inhibidor de la recaptación de ácido aminobutírico gamma.

El [topiramato](#) tiene un mecanismo de acción muy similar al de la [tiagabina](#) y probablemente eficacia más amplia. Sólo en contadas ocasiones causa graves efectos adversos dermatológicos, en particular si se usa con el valproato y al parecer induce la calciosis renal en 1.5% de los enfermos, más baja en mujeres. También se ha señalado como complicación el glaucoma con cierre de ángulo. Un problema menor ha sido la aparición de acidosis metabólica hiperclorémica. En la mayor parte de los estudios ha mostrado cifras elevadas de teratogenicidad.

La [lacosamida](#), potente fármaco contra convulsiones de comienzo focal y generalizado o que siguen siendo focales, se usa en la actualidad más bien como complemento. A semejanza de lo que sucede con el [levetiracetam](#), se desconoce por completo su mecanismo de acción, pero se ha demostrado que modula la actividad del canal de sodio regulado por voltaje. Puede ajustarse al alza con rapidez y tiene interacciones farmacocinéticas limitadas, pero el intervalo de concentraciones sanguíneas eficaces es estrecho; al igual que el [levetiracetam](#), se excreta por vía renal. También es notable su disponibilidad en preparación intravenosa. Entre sus efectos adversos principales pero poco frecuentes, están cefalea y diplopía. La [lacosamida](#) puede prolongar el intervalo P-R y empeorar la insuficiencia cardíaca.

La [etosuximida](#) y el valproato tienen igual eficacia para tratar las crisis de ausencia; la primera tiene menos efectos adversos en la función psíquica, según un estudio de [Glauser et al.](#) El uso de [etosuximida](#) se limita prácticamente a esta indicación. Es una práctica satisfactoria, para evitar la somnolencia excesiva, comenzar con una sola dosis de 250 mg de [etosuximida](#) al día y aumentarla cada semana hasta alcanzar el efecto terapéutico óptimo. La [metsuximida](#) (Celontin) es útil en casos individuales en que han sido ineficaces la [etosuximida](#) y el valproato. En personas con ataques benignos de ausencia que se vinculan con fotosensibilidad, mioclonos y convulsiones tonicoclónicas (que incluyen epilepsia mioclónica juvenil), el valproato es el medicamento más indicado. Dicho fármaco es particularmente útil en niños que tienen ataques de ausencia y de gran mal, porque el uso del medicamento solo suele permitir el control de ambos tipos de convulsiones. Se sabe que el uso simultáneo de valproato y [clonazepam](#) produce estados de ausencia.

La [zonisamida](#), semejante al [topiramato](#), al parecer es útil contra la epilepsia mioclónica, pero se le usa más bien como complemento en todas las epilepsias. No es un inhibidor de conductos de sodio y se le puede consumir en paralelo con [carbamazepina](#). Algunos clínicos han identificado que produce menos efectos adversos en las funciones psíquicas que el [topiramato](#).

De manera regular se han introducido nuevos fármacos antiepilépticos; entre los más recientes se encuentra [brivaracetam](#), el cual es probable que muestre amplia actividad contra tipos convulsivos y que carezca interacciones con otros fármacos como los que se observan con [levetiracetam](#). La [retigabina](#), [rufinamida](#), [pregabalina](#), [gabapentina](#), felbamato, [eslicarbazepina](#) varios en la clase farmacológica de "diazepinas" tienen uso especial, sobre todo en clínicas de epilepsia donde se tratan crisis convulsivas resistentes al tratamiento. Más adelante se revisan los fármacos utilizados en la población neonatal y lactantes.

#### Tratamiento de convulsiones en el recién nacido y el niño de corta edad

Estos campos especializados de las convulsiones en recién nacidos y en niños los tratan [Fenichel](#) y [Volpe](#), y [Guerrini](#), respectivamente. En términos generales, el fármaco preferido para control de convulsiones en la lactancia es el [fenobarbital](#). Es probable que la forma de epilepsia más difícil de tratar sea el síndrome de [Lennox-Gastaut](#) en niños. Algunos de estos pacientes pueden tener incluso 50 o más convulsiones al día y no existe una combinación eficaz de anticonvulsivos para tal situación. El ácido valproico (900 a 2 400 mg/día) disminuirá la frecuencia de crisis aproximadamente a la mitad. Los medicamentos nuevos como [lamotrigina](#), [topiramato](#) y [vigabatrina](#) son eficaces en aproximadamente 25% de los casos. Con el

[clonazepam](#) también se obtienen resultados parciales. En el caso especial de síndrome de Dravet, trastorno de los conductos de sodio, se evita el uso de antiepilépticos que bloquean el mismo canal.

En el tratamiento de los espasmos infantiles se han utilizado ACTH o corticoesteroides suprarrenales, pero en la actualidad se sabe que la [vigabatrina](#) es eficaz, incluidos los pacientes de esclerosis tuberosa primaria (consúltese [Elterman et al.](#)).

## Estado epiléptico

Las convulsiones generalizadas recurrentes con una frecuencia que impide recuperar el conocimiento en el intervalo intercrítico (estado convulsivo) constituyen el problema más grave en la epilepsia, con una mortalidad global de 20% a 30%, según [Towne et al.](#), aunque probablemente disminuyó en años recientes. Quizá sea la urgencia neurológica más común. Algunos pacientes que fallecen de epilepsia tienen tal culminación por convulsiones no controladas de este tipo, complicadas por los efectos de la enfermedad primaria o una lesión sufrida como consecuencia de una convulsión. Una sucesión de hechos letales que pueden surgir en casos de estado epiléptico convulsivo incluye hipertermia, acidosis, hipotensión e insuficiencia renal por mioglobinuria. El estado convulsivo prolongado (que dura más de 30 min) también conlleva el riesgo de graves secuelas neurológicas (encefalopatía epiléptica). En la MRI hecha durante una crisis de estado epiléptico y días después pueden detectarse anomalías de señales en la región de la convulsión focal o en los hipocampos, muy a menudo reversibles, pero los autores han atendido a algunos pacientes de ese tipo que recuperaron el conocimiento, si bien quedaron en un estado de amnesia permanente. Los cambios de resonancia magnética se identificaron mejor en las secuencias FLAIR y las de difusión-ponderadas y también puede aparecer en el núcleo culinar del tálamo. En lo que se refiere a las complicaciones médicas agudas, en ocasiones surge un caso de edema pulmonar neurógeno durante las convulsiones o poco después de ellas, y puede surgir hipertensión arterial extraordinaria, lo cual dificulta la diferenciación del síndrome respecto de la encefalopatía hipertensiva.

Las causas del estado epiléptico varían de un grupo a otro de edad, pero en todas las causas fundamentales de las convulsiones pueden producir el síndrome. En opinión de los autores, los casos más rebeldes en algunos adultos se han vinculado con la encefalitis viral o paraneoplásica, antiguas lesiones traumáticas y epilepsia con grave retraso psíquico. Otras de las causas raras, a diferencia de lo comentado, son la apoplejía y los tumores cerebrales. En fecha más reciente, varios grupos, por ejemplo, [Gaspard et al.](#) hicieron énfasis en las formas autoinmunitarias de encefalitis, lo que incluye la variedad paraneoplásica como la principal explicación para el estado epiléptico de inicio reciente, resistente al tratamiento, pero se ha añadido casi la mitad de los casos como de causa criptógena.

## Tratamiento del estado epiléptico convulsivo

Los innumerables regímenes propuestos para el tratamiento del estado epiléptico son prueba de que ninguno es totalmente satisfactorio ni superior ([Treiman et al.](#)) ([Cuadro 15-8](#)).

Cuadro 15-8

## ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DEL ESTADO EPILEPTICO EN ADULTOS

**Valoración inicial**

- Asegurar la ventilación adecuada, la oxigenación, la presión arterial
- Intubar si es necesario, con base en la baja saturación de **oxígeno** y la respiración trabajosa
- Colocar un catéter intravenoso
- Administrar solución glucosa y **tiamina** en circunstancias apropiadas
- Enviar muestras para detección inicial de tóxicos
- Valorar rápidamente en busca de lesión craneal y cervical si no hubo testigos del comienzo de las convulsiones

**Supresión inmediata de las convulsiones**

**Lorazepam** o **diazepam**, 2 a 4 mg/min IV hasta una dosis total de 10–15 mg con monitorización seriada de la presión arterial cuando se utilizan frecuencias o dosis mayores

**Comienzo o repetición de la dosis inicial a base de anticonvulsivos**

Difenilhidantoinato, 15–20 mg/kg por vía IV a razón de 25–50 mg/min de solución salina normal o fosfodifenilhidantoinato a razón de 50–75 mg/min

**Dosis de anestésicos generales para combatir el estado epiléptico persistente**

**Midazolam**, 0.2 mg/kg como dosis inicial, seguida de venoclisis a razón de 0.1–0.4 mg/kg/h o **propofol**, 2 mg/kg/h

**Tratamiento si persisten las convulsiones o los trazos EEG de éstas después de varias horas**

Se puede agregar valproato o **fenobarbital**, a razón de 10 mg/min hasta una dosis total de 20 mg/kg como anticonvulsivos adicionales IV, o por sonda nasogástrica usar **carbamazepina** o **levetiracetam** si hay actividad gástrica e intestinal.

Considerar la parálisis neuromuscular si persisten las convulsiones en los trazos EEG de vigilancia.

Pentobarbital, 10 mg/kg/h

Anestésicos por inhalación (**isoflurano**)

Los autores han obtenido los mejores resultados con el programa siguiente que refleja varios métodos publicados: al atender al paciente por primera vez, hacen una valoración inicial de la función cardiorrespiratoria y se aseguran de que haya ventilación suficiente por vía oral. Como lo resumió **Bleck**, colocan un catéter intravenoso de grueso calibre y extraen sangre para medir glucosa, BUN, electrolitos y hacer una detección inicial metabólica y farmacológica. Comienzan el goteo con solución salina normal y aplican glucosa en bolo (con **tiamina** en caso de que sean factores posibles la malnutrición y el alcoholismo). Para suprimir rápidamente las convulsiones han utilizado por vía intravenosa **diazepam** a una velocidad aproximada de 2 mg/min hasta que cesan las convulsiones o han alcanzado un total de 20 mg; como posibilidad alterna también se inclinan por **lorazepam**, 0.1 mg/kg en administración intravenosa rápida, con un ritmo que no rebase 2 mg/min, aunque apenas es más eficaz que el **diazepam** por su duración de acción clínicamente más larga (**cuadro 15-8**).

Inmediatamente después se administra una dosis inicial de difenilhidantoinato a razón de 20 mg/kg de peso por vía IV, con un ritmo menor de 50 mg/min. La administración más rápida conlleva el riesgo de hipotensión y bloqueo cardiaco y, en consecuencia, se recomienda medir de forma seriada durante la venoclisis la presión arterial y practicar un electrocardiograma. El difenilhidantoinato debe administrarse por un catéter libremente junto con solución salina normal (con otras soluciones se precipita) y no debe inyectarse por vía intramuscular. El estudio de **Treiman et al.** demostró la superioridad del empleo de **lorazepam** en vez de difenilhidantoinato como primer fármaco para controlar el estado epiléptico, pero esta aseveración no debe causar sorpresa, ante la latencia más larga del comienzo de acción del difenilhidantoinato. En fecha reciente se ha utilizado valproato intravenoso, 40 mg/kg, o **levetiracetam**, 60 mg/kg como fármacos alternativos al difenilhidantoinato.

En el campo los técnicos médicos de urgencia administran **lorazepam** o **midazolam**. **Silbergleit et al.**, al atestiguar el beneficio para tratar rápidamente las convulsiones, demostraron que la aplicación intramuscular es un poco mejor que la intravenosa simplemente por el retraso para colocar el catéter intravenoso. **Alldredge et al.** indicaron que paramédicos en asilos pueden administrar diazepam con buenos resultados en el estado epiléptico y aliviar las convulsiones en aproximadamente la mitad de los casos.

A pesar de lo expuesto, es necesario administrar un antiepileptico de larga acción como el difenilhidantoinato inmediatamente después de que una diazepina controló las convulsiones iniciales. Otra posibilidad sería usar el fosfodifenilhidantoinato, producto hidrosoluble que se aplica en las mismas dosis equivalentes que el difenilhidantoinato, pero que puede inyectarse a una velocidad máxima del doble. Aún más, se puede aplicar por vía

intramuscular en los casos en que es difícil el acceso venoso. Sin embargo, el retraso en la conversión de fosfodifenilhidantoinato hasta la forma de difenilhidantoinato activo por parte del hígado, hace que el periodo de latencia del efecto clínico sea casi el mismo en el caso de los dos fármacos.

En el paciente con epilepsia de quien se tiene la certeza que recibe anticonvulsivos desde hace mucho tiempo, pero en quien se desconoce las concentraciones séricas de los fármacos, probablemente sea mejor administrar difenilhidantoinato en la dosis completa recomendada. Si se puede corroborar que la concentración sérica de dicho fármaco rebasa los 10 mg/ml, puede ser recomendable una dosis inicial menor. Si persisten las convulsiones, está indicada una dosis adicional de 5 mg/kg. En caso de que no se supriman las convulsiones y persista el estado mencionado durante 20 a 30 min, se colocará una sonda endotraqueal y se administrará **oxígeno**.

Después de destacar los peligros del síndrome, en cada fase del tratamiento es importante considerar si el episodio convulsivo resistente es de naturaleza psicógena, no epiléptica. Se recomienda al lector consultar la sección anterior sobre este tema.

Se han sugerido algunas estrategias para controlar el estado epiléptico que persiste después de tales intentos. En dicha fase los autores han recurrido a la técnica sugerida por **Kumar y Bleck** de administrar dosis grandes de **midazolam** (0.2 mg/kg como dosis inicial y después venoclisis con 0.1 a 0.4 mg/kg/h, según lo indiquen los datos de vigilancia clínica y EEG). Si persisten las convulsiones se puede aumentar la dosis hasta donde lo permite la presión arterial. Los autores han utilizado dosis mayores de 20 mg/h porque en el curso de días disminuyen los efectos del fármaco; dicho régimen de **midazolam** y difenilhidantoinato puede ser conservado durante varios días sin graves efectos adversos en personas que han estado sanas. El **propofol** se administra en un bolo de 2 mg/kg para seguir con un goteo intravenoso de 2 a 8 mg/kg/h como una alternativa eficaz en vez del **midazolam**, pero después de 24 h el fármaco actúa como si se tratara de una dosis grande de un barbitúrico y puede surgir hipotensión. El uso duradero del **propofol** puede desencadenar pancreatitis por hipertrigliceridemia o un choque y acidosis mortales ("síndrome de **propofol**").

Se cuenta con las presentaciones intravenosas del ácido valproico y del **levetiracetam** de modo que son útiles para administración en el estado epiléptico, pero no se ha estudiado ampliamente su utilidad en tales circunstancias. Otra estrategia confiable es la venoclisis con pentobarbital y una dosis inicial de 5 mg/kg o **fenobarbital**, con una velocidad de 100 mg/min, hasta que cesen las convulsiones o se alcance una dosis total de 20 mg/kg; hay que saber anticipadamente que después de tal estrategia surgirá un periodo largo de estupor. La hipotensión suele limitar el empleo ininterrumpido de los barbitúricos, pero **Parviainen et al.** pudieron tratar dicho problema por medio de venoclisis de soluciones de **dopamina** y neosinefrina.

Si con alguna de las medidas anteriores no se controlan las convulsiones, se emprende una estrategia más intensiva para aplacar toda la actividad eléctrica cerebral con el empleo de anestesia general. Los fármacos preferidos para tal fin han sido pentobarbital o **propofol**, los que a pesar de su eficacia moderada como anticonvulsivos primarios pueden ser manejados con mayor facilidad que otros anestésicos por inhalación. Lentamente se aplica una dosis endovenosa inicial de pentobarbital de 5 mg/kg de peso o de **propofol** de 2 mg/kg de peso para inducir trazos EEG de supresión de andanadas corticales, situación que se conserva con la administración de pentobarbital a razón de 0.5 a 2 mg/kg/h o **propofol** hasta 10 mg/kg/hora. Cada 12 a 24 horas se lentifica la velocidad de goteo para saber si han cesado las convulsiones. La experiencia de **Lowenstein et al.**, a semejanza de la de los autores, es que casi todos los casos de estado epiléptico en que es imposible su control con la combinación de anticonvulsivos corrientes y **midazolam** reaccionarán a dosis grandes de barbitúricos o **propofol**, pero tales venoclisis causan hipotensión y es imposible realizarlas por largo tiempo. Incluso la dieta cetógena, utilizada más a menudo en niños con epilepsia, como se menciona más adelante, se ha sugerido como un tratamiento auxiliar en casos difíciles de estado epiléptico.

Si continúan las convulsiones, desde el punto de vista clínico o electroencefalográfico, pese a la medicación mencionada, el médico está justificado para suponer que la tendencia convulsiva es tan potente que resulta imposible frenarla con dosis razonables de fármacos. Sin embargo, algunos pacientes en tal situación han sobrevivido y recuperado el conocimiento incluso en momentos en que el daño neurológico mínimo dependió de la causa primaria.

En las circunstancias anteriores se han usado el anestésico volátil **isoflurano** con efectos satisfactorios, como se ha señalado (**Ropper et al.**), pero en casi todas las unidades de cuidados intensivos no es práctica la administración continua de anestésicos por inhalación. El halotano ha sido relativamente ineficaz como anticonvulsivo, pero el éter, a pesar de ser impráctico, en un tiempo resultó eficaz en algunos casos. Al final, en individuos con estado epiléptico realmente rebelde, por lo común se depende del difenilhidantoinato, del **fenobarbital** (dosis menores en lactantes y niños, según se muestra en el **cuadro 15-8**) y de medidas para salvaguardar las funciones vitales del paciente. Como último recurso cabe usar cetamina en goteo endovenoso en combinación con **midazolam** endovenoso en goteo. En algunas ocasiones en el curso de los años, los autores también recurrieron a la inducción de cetosis en adultos al manipular la nutrición dada por una sonda nasogástrica. Como una nota de precaución, una serie

reportada por [Sutter et al. \(2014\)](#) sugirió que los efectos secundarios como infecciones y la mortalidad son mayores en pacientes que reciben fármacos anestésicos intravenosos en comparación con aquellos que no los reciben pero debe tomarse en consideración la posibilidad de confundir la gravedad de la enfermedad antes de aceptar una relación causal.

Se agrega un reporte en cuanto a la parálisis neuromuscular y la monitorización EEG continua en el estado epiléptico. En caso de que sean ineficaces la administración intensiva de anticonvulsivos y el uso de anestésicos, surge a veces la tentación de paralizar toda la actividad muscular, efecto que se podría alcanzar fácilmente con productos como el [pancuronio](#) en tanto se deja a un lado la importancia de las convulsiones primarias. El uso de fármacos de bloqueo neuromuscular sin un intento concomitante de suprimir la actividad convulsiva no es recomendable. Si se inician tales medidas, es esencial la monitorización EEG continua o intermitente frecuente; esto también puede ser útil en las fases tempranas del estado epiléptico dado que ayuda a precisar las dosis de anticonvulsivos necesarios para suprimir las crisis.

En el caso de *convulsiones repetitivas agudas*, un cuadro afín pero menos grave en que el paciente recupera el conocimiento entre una y otra convulsiones, se cuenta con el [diazepam](#) en gel que se absorbe satisfactoriamente por vía rectal y que ha sido útil en la atención hospitalaria y domiciliaria de los epilépticos, aunque es un producto caro. También se ha obtenido un efecto similar con la administración nasal o transmucosa (vestibular) del [midazolam](#), que se absorbe de ambos sitios (5 mg/ml, 0.2 mg/kg por vía nasal; 2 ml a 10 mg por vía vestibular). El [midazolam](#) puede ser preferible entre los diazepínicos para uso transmucoso, porque causa depresión respiratoria menos intensa que los demás productos de esta clase y ha sido más eficaz para controlar convulsiones ([McIntyre et al.](#)). Aún así, solamente en la mitad de los casos se logró control. Las estrategias mencionadas se han usado primordialmente en niños con convulsiones frecuentes que viven en entornos supervisados en que se cuenta con una enfermera o un familiar para administrar el fármaco.

Las crisis de ausencia deben tratarse con [lorazepam](#) intravenoso, ácido valproico o ambos fármacos, seguidos de [etosuximida](#). El estado generalizado no convulsivo se trata con las pautas del estado epiléptico (epilepsia mayor) y por lo común se interrumpe antes de usar los anestésicos (consúltese [Meierkord y Holtkamp](#)). En el caso de la epilepsia parcial continua, que de manera típica es una entidad difícil de controlar, hay que hallar un equilibrio entre la necesidad de interrumpir el fenómeno y el riesgo de abusar de fármacos que producen estupor. El paciente debe participar en intentos de conocer la gran dificultad que le causan los movimientos.

## Tratamiento quirúrgico de la epilepsia

La ablación quirúrgica de focos epilépticos que no han mejorado con medidas médicas intensivas y duraderas es un procedimiento utilizado con eficacia cada vez mayor en un número creciente de unidades especializadas. En tales centros se ha calculado que alrededor de 25% de todos los pacientes de epilepsia son elegibles para tratamiento operatorio y que más de la mitad de tales casos pueden beneficiarse de la extirpación del foco cortical epileptógeno. Con experiencia cada vez mayor y vías de acceso estandarizadas, en particular en el caso de pacientes de epilepsia del lóbulo temporal, se ha sugerido que muchos pacientes esperan demasiado antes de tomar la opción de la cirugía. Una perspectiva que podría inducir la cirugía en un número cada vez mayor de pacientes es la observación de que aproximadamente 60% de los pacientes con crisis focales mejorarán con un anticonvulsivo corriente, pero de los restantes pocos reaccionarán a la adición de un segundo o tercer fármaco.

Sin embargo, se necesitan esfuerzo, tiempo y tecnología considerables para identificar el sitio de descarga epiléptica y el método de eliminación segura del tejido cortical. Para localizar el foco activo se necesita el análisis cuidadoso de hallazgos clínicos, de estudios con imágenes y EEG que incluyen a menudo los obtenidos por vídeos por largo tiempo-monitorización EEG y en ocasiones registros EEG intracraneales por medio de electrodos intraparenquimatosos profundos, electrodos en tira subdural y rejillas subdurales. En fecha reciente se introdujeron estudios con imágenes funcionales, como la magnetoencefalografía y el análisis EEG especializado, para complementar los métodos mencionados

Los sujetos elegibles en mayor grado para la cirugía son los que tienen convulsiones focales que inducen alteración del estado de consciencia y el foco unilateral del lóbulo temporal, en quienes las cifras de curación y mejoría significativa se acercan a 90% en algunas series, pero que de manera global tal vez se acerquen a 50% después de cinco años. El estudio con asignación al azar de [Wiebe et al.](#) generó resultados representativos después de lobectomía temporal en 58% de 40 pacientes cuidadosamente estudiados que permanecieron sin convulsiones después de un año, a diferencia de 8% que recibieron solamente fármacos. Aún más, como señalaron [Yoon et al.](#), entre los pacientes que estuvieron sin convulsiones durante un año después de la cirugía, más de la mitad siguen en esa situación, es decir, sin convulsiones, después de 10 años y en la mayor parte de los restantes hubo un episodio por año o menos. Hay que destacar que muchos de los pacientes a quienes se practicó cirugía en los estudios comentados todavía necesitaron anticonvulsivos. Incluso en el grupo especial de pacientes con focos en el lóbulo temporal sin lesiones detectables en la MRI pero con cambios sutiles en las señales en el hipocampo, [Bell et al.](#) reportaron que 60% de los pacientes podrían permanecer sin convulsiones incapacitantes

con la cirugía.

La ablación del tejido cortical que contiene una lesión estructural fuera del lóbulo temporal permite lograr los estados sin convulsiones completos en aproximadamente 50% de los casos. Si se juntan todos los tipos de convulsiones, sólo alrededor de 10% de los pacientes no obtendrán mejoría en absoluto y menos de 5% empeorarán. El tema de ablación de áreas de displasias corticales focales en niños es altamente especializado. Se ha indicado que las características histológicas de la displasia son factores determinantes en los buenos resultados de la cirugía (Fauser et al.).

Otras técnicas quirúrgicas útiles en casos muy selectos son el corte del cuerpo calloso, medida en gran parte paliativa, y la hemisferectomía, que puede ser curativa en circunstancias especiales. Los resultados más alentadores con la callosotomía se han logrado en el control de convulsiones parciales rebeldes y generalizadas secundariamente, en particular cuando el tipo más discapacitante es el de ataque con caídas atónicas. La eliminación de toda la corteza de un hemisferio además de la amígdala y el hipocampo ha sido útil en niños y también en algunos adultos con enfermedad cerebral unilateral intensa y extensa y convulsiones motoras contralaterales resistentes al tratamiento y hemiplejía. A veces, dentro de esta categoría se sitúan la encefalitis de Rasmussen, la enfermedad de Sturge-Weber y grandes quistes porencefálicos. Por medio de técnicas operatorias, radiación enfocada o reducción endovascular de malformaciones arteriovenosas se puede disminuir la frecuencia de convulsiones, pero los resultados en este sentido son impredecibles en cierta medida (cap. 34).

### Estimulación del nervio neumogástrico

Esta técnica ha tenido aceptación moderada en casos de convulsiones parciales resistentes y generalizadas secundariamente. Se implanta en la pared anterior del tórax un dispositivo similar a un marcapaso y se conectan los electrodos de estimulación al nervio neumogástrico en la bifurcación de la carótida izquierda. El método es tolerado de modo satisfactorio, salvo la aparición de ronquera en algunos casos. Algunas investigaciones demostraron una disminución de 25% en promedio de la frecuencia de convulsiones en pacientes que habían mostrado resistencia a todos los anticonvulsivos (consúltese el trabajo de Chadwick para una discusión de investigaciones clínicas). No hay certeza del mecanismo por el cual ejerce sus efectos la estimulación vagal, y tampoco se ha definido su utilidad en el tratamiento de las convulsiones. La estimulación del cerebelo y de otros sitios del cerebro se ha utilizado también para controlar las convulsiones, sin pruebas claras de buenos resultados. En su mayor parte son procedimientos considerados hoy como experimentales.

### Dieta cetógena

Desde el decenio de 1920 ha variado el interés por esta forma de erradicar las convulsiones, y se ha vuelto a ella periódicamente en centros que atienden niños con epilepsia resistente al tratamiento. A pesar de no contar con estudios comparativos que demuestren su eficacia o acuerdo sobre la hipótesis de su mecanismo, algunas investigaciones en la primera mitad del siglo XX y en fecha más reciente demostraron disminución del número de convulsiones en la mitad de los pacientes, incluidos niños discapacitados con episodios graves y a veces rebeldes. La dieta se usa más bien en niños de uno a 10 años. El régimen se emprende durante la hospitalización, y durante uno o dos días se somete a ayuno a la persona para inducir la cetosis seguida de una dieta en que 80% a 90% de las calorías provienen de grasas (Vining). Las dificultades para que la dieta tenga buen sabor han hecho que 33% de los niños y sus familiares no la prosigan.

En la revisión de Lefevre y Aronson y en el informe de su empleo en 58 niños por parte de Kinsman et al. se hace un resumen de la experiencia obtenida con diversas pruebas de la dieta cetógena. Los investigadores en cuestión concluyeron que la dieta es eficaz en casos resistentes de epilepsia en niños, disminuye la frecuencia de convulsiones en 66% de ellos y permite reducir la dosis de anticonvulsivos en muchos casos. También se comentó que persiste un beneficio moderado incluso después de interrumpir tal medida. En menos de 10% de los niños se advierte nefrolitiasis como complicación y el riesgo es particularmente grande si se utiliza topiramato.

La dieta cetógena es el elemento principal en niños con síndrome de deficiencia de GLUT1, como fue expuesto en párrafos anteriores.

Por la falta de un mejor lugar para comentarlo, cabe mencionar que los cannabinoides se introdujeron para el tratamiento de la epilepsia, sobre todo en casos especiales como el síndrome de Dravet, pero según la revisión de Friedman y Devinsky, no pueden realizarse conclusiones firmes sobre su eficacia para esta fecha.

## Seguridad y regulación de la actividad física y mental

### Conducción de vehículos y epilepsia



La persona con epilepsia controlada de manera incompleta no debe conducir automóviles. Solamente unos cuantos estados en Estados Unidos y muchas de las provincias en Canadá exigen a los médicos que notifiquen a la oficina estatal de vehículos de motor los pacientes con convulsiones bajo su atención. Sin embargo, los médicos deben orientar a los pacientes de ese tipo sobre los peligros netos para sí y otros en caso de que tenga lugar una convulsión en el momento que conducen un vehículo (situación igual en cuanto a los riesgos de nadar sin cuidados de terceros). Lo que sugieren unos cuantos datos disponibles es que son raros los accidentes causados de manera directa por una convulsión y en todos ellos 15% ha sido consecuencia de un primer episodio convulsivo que no se había anticipado. En algunos estados en que al surgir una convulsión se les retira la licencia de conducir, por lo común hay algunas normas para devolverla: declaración del médico de que el paciente está siendo atendido y que por algún lapso particular no ha tenido convulsiones (por lo común seis meses o uno a dos años). Es posible consultar el sitio web de la Fundación de la Epilepsia para obtener información actualizada sobre las restricciones para conducir automóviles y es un recurso general excelente para los pacientes y sus familiares (<http://www.efa.org>).

## Salud general e higiene

Los factores más importantes en la reaparición de convulsiones después de la interrupción de la farmacoterapia o una reducción natural en las concentraciones séricas de fármacos son el insomnio y el abuso de alcohol o de otros fármacos. Se insistirá en la necesidad de moderación en el consumo de bebidas alcohólicas y también en la de seguir lapsos regulares de sueño. Asume importancia particular orientar a los estudiantes a moderar la ingesta de alcohol.

Con medidas apropiadas de seguridad es permisible la práctica incluso de deportes que pueden ser peligrosos como la natación. Sin embargo, no es recomendable operar maquinaria sin protección, ascender por escaleras o bañarse en espacios cerrados con llave, y una persona afectada debe nadar únicamente con la compañía de un nadador experto. Existe preocupación de las madres epilépticas que bañan a sus pequeños sin contar con medidas adicionales de seguridad.

Las dificultades psicosociales son frecuentes y es necesario identificarlas y abordarlas en fecha temprana. Persiste el estigma de la epilepsia en muchas sociedades. La orientación y la tranquilización verbal para que la persona lleve una vida normal serán útiles para evitar o superar sentimientos de inferioridad y autoconciencia de muchas personas jóvenes con epilepsia. Sin embargo, la situación rara vez es sencilla y los padres y sus familiares deben beneficiarse con orientación más extensa.

## REFERENCIAS

Afawi Z, Oliver KL, Kivity S, et al: Multiplex families with epilepsy. *Neurology* 86:718, 2016.

Allredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al: A comparison of [lorazepam](#), [diazepam](#), and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 345:631, 2001. [[PubMed: 11547716](#)]

Andermann F (ed): *Chronic Encephalitis and Epilepsy: Rasmussen Syndrome*. Boston, Butterworth-Heinemann, 1991.

Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT: Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 316:493, 1987. [[PubMed: 3807992](#)]

Antel JP, Rasmussen T: Rasmussen's encephalitis and the new hat. *Neurology* 46:9, 1996. [[PubMed: 8559427](#)]

Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, Arellano FM: Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 363:542, 2010. [[PubMed: 20818889](#)]

Arya R, Gulati S, Kabra M, et al: Folic acid supplementation prevents phenytoin-induced gingival overgrowth in children. *Neurology* 76:1338, 2011. [[PubMed: 21482950](#)]

Baykan B, Altindag EA, Bebek N, et al: Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 70:2123, 2008. [[PubMed: 18505992](#)]

Bear DM, Fedio P: Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 34:454, 1977. [PubMed: 889477]

Bell ML, Rao So EL, et al: Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia* 50:2053, 2009. [PubMed: 19389144]

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 51:676, 2010. [PubMed: 20196795]

Bialer N, White HS: Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nature Rev Drug Discov* 9:68, 2010.

Bien CG, Benninger FO, Urbach H, et al: Localizing value of epileptic visual auras. *Brain* 123:244, 2000. [PubMed: 10648433]

Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al: Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis. *Brain* 128:454, 2005. [PubMed: 15689357]

Bleck TP: Intensive care unit management of patients with status epilepticus. *Epilepsia* 48 (Suppl 8):59, 2007. [PubMed: 18330002]

Blumer D, Montouris G, Hermann B: Psychiatric morbidity in seizure patients on a neurodiagnostic monitoring unit. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7:445, 1995. [PubMed: 8555747]

Bonnett LJ, Smith CT, Donegan S, Marson AG: Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug. *Neurology* 83:552, 2014. [PubMed: 24994842]

Callaghan N, Garrett A, Goggin T: Withdrawal of anticonvulsant drugs in patients free of seizures for two years. *N Engl J Med* 318:942, 1988. [PubMed: 3127710]

Cascino GD: Intractable partial epilepsy: Evaluation and treatment. *Mayo Clin Proc* 65:1578, 1990. [PubMed: 2123956]

Caveness WF: Onset and cessation of fits following craniocerebral trauma. *J Neurosurg* 20:570, 1963. [PubMed: 14058420]

Chadwick D: Vagal nerve stimulation for epilepsy. *Lancet* 357:1726, 2001. [PubMed: 11403805]

Chinchilla D, Dulac O, Roban O, et al: Reappraisal of Rasmussen syndrome with special emphasis on treatment with high dose steroids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:1325, 1994. [PubMed: 7964806]

Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22:489, 1981. [PubMed: 6790275]

Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy: Classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389, 1989. [PubMed: 2502382]

Cunningham M, Tennis P: Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* 64:955, 2005. [PubMed: 15781807]

Currie S, Heathfield KWG, Henson RA, Scott DF: Clinical course and prognosis of temporal lobe epilepsy. *Brain* 94:173, 1971. [PubMed: 5552161]

Devinsky O: Sudden unexpected death in epilepsy. *N Engl J Med* 365:1801, 2011. [PubMed: 22070477]

Devinsky O, Kelley K, Yacubian EM, et al: Postictal behavior: A clinical and subdural electroencephalographic study. *Arch Neurol* 51:254, 1994. [PubMed: 8129636]

Dixit S, Kurlle P, Buyan-Dent L, Sheth RD: Status epilepticus associated with cefepime. *Neurology* 54:2153, 2000. [PubMed: 10851381]

Doherty MJ, Jayadev S, Watson NF, et al: Clinical implications of splenium magnetic resonance imaging changes. *Arch Neurol* 62:433, 2005.

[PubMed: 15767508]

Ebner A, Dinner DS, Noachtar S, Luders H: Automatisms with preserved responsiveness: A lateralizing sign in psychomotor seizures. *Neurology* 45:61, 1995. [PubMed: 7824137]

Eclampsia Trial Collaborative Group: Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 345:1455, 1995. [PubMed: 7769899]

Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, et al: Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 57:1416, 2001. [PubMed: 11673582]

Engel J Jr: Surgery for epilepsy. *N Engl J Med* 334:647, 1996. [PubMed: 8592530]

Engel J Jr, Pedley TA: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, Davis, 1998.

EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy. *Neurology* 66:354, 2006. [PubMed: 16382034]

Falconer MA: Genetic and related aetiological factors in temporal lobe epilepsy: A review. *Epilepsia* 12:13, 1971-1972.

Fauser S, Bast T, Altenmüller DM, et al: Factors influencing surgical outcome in patients with focal cortical dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:103, 2008. [PubMed: 17682011]

Fenichel GM: *Neonatal Neurology*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1990.

Fisher RS, Chan DW, Bare M, Lesser RP: Capillary prolactin measurements for diagnosis of seizures. *Ann Neurol* 29:187, 1991. [PubMed: 2012387]

Forster FM: *Reflex Epilepsy, Behavioral Therapy, and Conditional Reflexes*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1977.

French JA, Williamson PD, Thadani VM, et al: Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 34:774, 1993. [PubMed: 8250525]

Friedman D, Devinsky O: Cannabinoids in the treatment of epilepsy. *New Engl J Med* 373:1048, 2015. [PubMed: 26352816]

Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al: New-onset refractory status epilepticus. *Neurology* 85:1604, 2015. [PubMed: 26296517]

Gastaut H, Aguglia U, Tinuper P: Benign versive or circling epilepsy with bilateral 3-cps spike and wave discharges in late childhood. *Ann Neurol* 9:301, 1986.

Gastaut H, Gastaut JL: Computerized transverse axial tomography in epilepsy. *Epilepsia* 47:325, 1978.

Geschwind N: Interictal behavioral changes in epilepsy. *Epilepsia* 24(Suppl):523, 1983.

Glauser TA, Craan A, Shinnar S, et al: Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 362:790, 2010. [PubMed: 20200383]

Gloor P: Experiential phenomena of temporal lobe epilepsy: Facts and hypothesis. *Brain* 113:1673, 1990. [PubMed: 2276040]

Goldensohn E: The relevance of secondary epileptogenesis to the treatment of epilepsy: Kindling and the mirror focus. *Epilepsia* 25(Suppl 2):156, 1984.

Gowers WR: *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases: Their Causes, Symptoms and Treatment*. New York, Dover, 1964 (originally published in 1885; reprinted as volume 1 in The American Academy of Neurology reprint series).

Guerrini R: Epilepsy in children. *Lancet* 367:499, 2006. [PubMed: 16473127]

Gürtler S, Ebner A, Tuxhorn I, et al: Transient lesion in the splenium of the corpus callosum and antiepileptic drug withdrawal. *Neurology* 11;65(7):1032, 2005.

Hauser WA, Annegers JF: Epidemiology of epilepsy. In: Laidlaw JP, Richens A, Chadwick D (eds): *Textbook of Epilepsy*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1992, pp 23–45.

Hauser WA, Annegers JF: Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota, 1935–1984. *Epilepsia* 34:453, 1993. [PubMed: 8504780]

Hauser WA, Kurland LT: The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935–1967. *Epilepsia* 16:1, 1975. [PubMed: 804401]

Hauser WA, Rich SS, Lee JR, et al: Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 338:429, 1998. [PubMed: 9459646]

Hesdorfer DC, Logroscina G, Cascino G, et al: Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: Effect of status epilepticus. *Ann Neurol* 44:908, 1998. [PubMed: 9851435]

Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al: The teratogenicity of anticonvulsants. *N Engl J Med* 344:1132, 2001. [PubMed: 11297704]

Huttenlocher PR, Hapke RJ: A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol* 28:699, 1990. [PubMed: 2260857]

Jellinger K: Neuropathologic aspects of infantile spasms. *Brain Dev* 9:349, 1987. [PubMed: 3324792]

Jetnik J, Loane MA, Dolk H, et al: Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Eng J Med* 362:285, 2010.

Kinsman SL, Vining EP, Quaskey SA, et al: Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders. *Epilepsia* 33:1132, 1992. [PubMed: 1464275]

Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al: Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults. *Neurology* 84:1705, 2015. [PubMed: 25901057]

Kumar A, Bleck TP: Intravenous **midazolam** for the treatment of status epilepticus. *Crit Care Med* 20:438, 1992.

Kutt H: Interactions between anticonvulsants and other commonly prescribed drugs. *Epilepsia* 25(Suppl 2):188, 1984.

Kwan P, Brodie MJ: Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 342:314, 2000. [PubMed: 10660394]

Landau WM, Kleffner FR: Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 7:523, 1957. [PubMed: 13451887]

Leestma JE, Walczak T, Hughes JR, et al: A prospective study on sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 26:195, 1989. [PubMed: 2774506]

Lefevre F, Aronson N: Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics* 105:46, 2000.

Lempert T, Bauer M, Schmidt D: Syncope: A videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 36:233, 1994. [PubMed: 8053660]

Lennox MA: Febrile convulsions in childhood. *Am J Dis Child* 78:868, 1949. [PubMed: 15397905]

Lennox W, Lennox MA: *Epilepsy and Related Disorders*. Boston, Little, Brown, 1960.

Leppert M, Anderson VE, Quattrelbaum T, et al: Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 337:647,

---

1989. [PubMed: 2918897]

---

Leutzmezer F, Serles W, Lehner J, et al: Postictal nose wiping: A lateralizing sign in temporal lobe complex partial seizures. *Neurology* 51:1175, 1998. [PubMed: 9781551]

---

Le Van Quyen M, Martinerie J, Navarro V, et al: Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings. *Lancet* 357:189, 2001. [PubMed: 11213096]

---

Lindvall O, Nilsson B: Cerebellar atrophy following phenytoin intoxication. *Ann Neurol* 16:258, 1984. [PubMed: 6476798]

---

Litt B, Esteller R, Echaz J, et al: Epileptic seizures may begin hours in advance of clinical onset: A report of five patients. *Neuron* 30:51, 2001. [PubMed: 11343644]

---

Lowenstein DH, Aldredge BK: Status epilepticus. *N Engl J Med* 338:970, 1998. [PubMed: 9521986]

---

Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG: A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 333:201, 1995. [PubMed: 7791836]

---

Luders H, Lesser RP, Dimmer DS, Morris HH III: Benign focal epilepsy of childhood. In: Luders H, Lesser RP (eds): *Epilepsy: Electro-clinical Syndromes*. London, Springer-Verlag, 1987, pp 303–346.

---

Marson A, Jacoby A, Johnson A, et al: Medical Research Council MESS Study Group: Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: A randomised controlled trial. *Lancet* 365:2007, 2005. [PubMed: 15950714]

---

Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al: Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 313:145, 1985. [PubMed: 3925335]

---

McCormack M, Alfievic A, Bourgeois S, et al: HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 354:12, 2011.

---

McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al: Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: A randomised controlled trial. *Lancet* 366:205, 2005. [PubMed: 16023510]

---

Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al: Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 360:1597, 2009.

---

Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 337:1175, 1991. [PubMed: 1673736]

---

Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: Clinical forms and treatment. *Lancet Neurology* 6:329, 2007. [PubMed: 17362837]

---

Messouak O, Yayaoui M, Benabdeljalil M, et al: La maladie de Lafora a revelation tardive. *Rev Neurol* 158:74, 2002. [PubMed: 11938326]

---

Nabbout R, Prud'homme J, Herman A, et al: A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-24. *Brain* 125:2668, 2002. [PubMed: 12429594]

---

Niedermeyer E: *The Epilepsies: Diagnosis and Management*. Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 1990.

---

Obeso JA, Rothwell JC, Marsden CD: The spectrum of cortical myoclonus. *Brain* 108:193, 1985. [PubMed: 3919883]

---

Ohtahara S: Seizure disorders in infancy and childhood. *Brain Dev* 6:509, 1984. [PubMed: 6534199]

---

Downloaded 2020-10-12 2:22 P Your IP is 190.106.205.238

- Olsen H, Shen Y, Avallone J, et al: Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy. *Ann Neurol* 75:943, 2014. [[PubMed: 24811917](#)]
- Palmini AL, Gloor P, Jones-Gotman M: Pure amnesic seizures in temporal lobe epilepsy. *Brain* 115:749, 1992. [[PubMed: 1628200](#)]
- Panayiotopoulos CP: Early-onset benign childhood occipital seizure susceptibility syndrome: A syndrome to recognize. *Epilepsia* 40:621, 1999. [[PubMed: 10386532](#)]
- Parvainen I, Usaro A, Kalviainen R, et al: High-dose thiopental in the treatment of refractory status epilepticus in intensive care unit. *Neurology* 59:1249, 2002. [[PubMed: 12391357](#)]
- Pedley TA: Discontinuing antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 318:982, 1988. [[PubMed: 3352688](#)]
- Pedley TA (ed): *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.
- Penfield W, Jasper HH: *Epilepsy and Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston, Little, Brown, 1954.
- Penfield W, Kristiansen K: *Epileptic Seizure Patterns*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1951.
- Penry JK, Porter RJ, Dreifuss FE: Simultaneous recording of absence seizures with video tape and electroencephalography. *Brain* 98:427, 1975. [[PubMed: 1182486](#)]
- Plouin P: Benign neonatal convulsions (familial and nonfamilial). In: Roger J, Drevet C, Bureau M, et al (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood, and Adolescence*. London, John Libbey Eurotext, 1985, pp 2–9.
- Plum F, Howse DC, Duffy TE: Metabolic effects of seizures. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 53:141, 1974. [[PubMed: 4373805](#)]
- Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D: Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology* 8:435, 1958. [[PubMed: 13566382](#)]
- Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, et al: Risk factors for complex partial seizures: A population-based case-control study. *Ann Neurol* 21:22, 1987. [[PubMed: 3827212](#)]
- Rodin E, Schmaltz S: The Bear-Fedio personality inventory and temporal lobe epilepsy. *Neurology* 34:591, 1984. [[PubMed: 6538652](#)]
- Ropper AH: “Convulsions” in basilar artery disease. *Neurology* 38:1500, 1988. [[PubMed: 3412604](#)]
- Ropper AH, Kofke A, Bromfield E, Kennedy S: Comparison of isoflurane, halothane and nitrous oxide in status epilepticus. *Ann Neurol* 19:98, 1986. [[PubMed: 3947044](#)]
- Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, et al: Parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. *Brain* 118:607, 1995. [[PubMed: 7600082](#)]
- Scheibel ME, Scheibel AB: Hippocampal pathology in temporal lobe epilepsy: A Golgi survey. In: Brazier MAB (ed): *Epilepsy: Its Phenomena in Man*. New York, Academic Press, 1973, pp 315–357.
- Schmidt D: Starting, choosing, changing and discontinuing drug treatment for epilepsy patients. *Neurol Clin* 34:363, 2016. [[PubMed: 27086984](#)]
- Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al: Intramuscular therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 366:591, 2012. [[PubMed: 22335736](#)]
- Sillanpää M, Shinnar S: Long-term mortality in childhood onset epilepsy. *N Engl J Med* 363:252, 2010.
- Specchio LM, Tramacere L, LaNeve A, Beghi E: Discontinuing anti-epileptic drugs in patients who are seizure-free on monotherapy. *J Neurol*



*Neurosurg Psychiatry* 72:22, 2002. [PubMed: 11784819]

Sung C, Chu N: Status epilepticus in the elderly: Aetiology, seizure type and outcome. *Acta Neurol Scand* 80:51, 1989. [PubMed: 2782042]

Sutter R, Rüegg, Tschudin-Sutter S: Seizures as adverse events of antibiotic drugs. *Neurology* 85:1332, 2015. [PubMed: 26400582]

Sutter R, Marsch S, Fuhr P, et al: Anesthetic drugs in status epilepticus: Risk or rescue. *Neurology* 82:656, 2014. [PubMed: 24319039]

Sutula TP, Pitkänen A: More evidence for seizure-induced neuron loss. Is hippocampal sclerosis both cause and effect of epilepsy? *Neurology* 57:169, 2001. [PubMed: 11468296]

Taylor I, Scheffer IE, Berkovic SF: Occipital epilepsies: Identification of specific and newly recognized syndromes. *Brain* 126:753, 2003. [PubMed: 12615636]

Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, et al: Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology* 82:665, 2014. [PubMed: 24453083]

Thomas JE, Regan TJ, Klass DW: Epilepsia partialis continua: A review of 32 cases. *Arch Neurol* 34:266, 1977. [PubMed: 404996]

Towne AR, McGee FE, Mercer EL, et al: Mortality in a community-based status epilepticus study. *Neurology* 40(Suppl 1):229, 1990. [PubMed: 2300240]

Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al: A comparison of four treatments for generalized status epilepticus. *N Engl J Med* 339:792, 1998. [PubMed: 9738086]

Trimble MR: Personality disturbance in epilepsy. *Neurology* 33:1332, 1983. [PubMed: 6684229]

Tumani H, Jobs C, Brettschneider I: Effect of epileptic seizures on the cerebrospinal fluid: A systematic retrospective analysis. *Epilepsy Res* 114:23, 2015. [PubMed: 26088882]

Twyman RE, Gahring LC, Spiess J, Rogers SW: Glutamate receptor antibodies activate a subset of receptors and reveal an agonist binding site. *Neuron* 14:755, 1995. [PubMed: 7718238]

Vadlamudi L, Milne RL, Lawrence K, et al: Genetics of epilepsy. The testimony of twins in the molecular era. *Neurology* 83:1042, 2014. [PubMed: 25107880]

Victoroff J: DSM-III-R psychiatric diagnoses in candidates for epilepsy surgery: Lifetime prevalence. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 7:87, 1994.

Villani F, Pincherle A, Antozzi C, et al: Adult-onset Rasmussen's encephalitis: Anatomical-electrographic-clinical features. *Epilepsia* 47:41, 2006. [PubMed: 17239105]

Vining EP: The ketogenic diet. *Adv Exp Med Biol* 497:225, 2002. [PubMed: 11993735]

Volpe JJ: *Neurology of the Newborn*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2001.

Walder B, Tramer MR, Seeck M: Seizure-like phenomena and propofol. A systematic review. *Neurology* 58:1327, 2002. [PubMed: 12017156]

Wendl H, Bien CG, Bernasconi P, et al: GluR3 antibodies: Prevalence in focal epilepsy but not specific for Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 57:1511, 2001. [PubMed: 11673604]

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al: A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 345:311, 2001. [PubMed: 11235866]

11484687]

Wylie E, Luders H, Morris HH, et al: The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures. *Neurology* 36:606, 1212, 1986. [[PubMed: 3703259](#)]

Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH: Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology* 61:445, 2003. [[PubMed: 12939415](#)]

Zeman AZ, Boniface SJ, Hodges JR: Transient epileptic amnesia: A description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:435, 1998. [[PubMed: 9576532](#)]

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 15: Epilepsia y otros trastornos convulsivos

### INTRODUCCIÓN

Nunca se insistirá demasiado en la prevalencia e importancia de la epilepsia, es decir, convulsiones corticocerebrales recurrentes no provocadas. A partir de los estudios epidemiológicos de [Hauser et al.](#) es posible extrapolar que en Estados Unidos la incidencia del trastorno es de casi 2 millones de personas, y anticipar que cada año aparecerán 44 casos nuevos por cada 100 000 individuos. Las cifras no incluyen a pacientes en quienes las convulsiones complican de forma transitoria cuadros febriles, y otras enfermedades o lesiones. Se ha calculado que un poco menos de 1% de personas en Estados Unidos tendrán epilepsia a partir de los 20 años de edad ([Hauser y Annegers](#)). Más de 66% de los casos de convulsiones epilépticas comienzan en la niñez (casi todos en el primer año de vida), y es el periodo en que las convulsiones asumen la máxima diversidad de formas. En la práctica de la neuropediatría la epilepsia es uno de los cuadros más frecuentes y el aspecto crónico de las formas infantiles acrecienta su importancia. La incidencia aumenta de nuevo después de los 60 años de edad. Por todas las razones anteriores, los médicos deben tener conocimiento de la naturaleza de los cuadros convulsivos y su tratamiento. Es destacable que, en contraste neto con muchos tratamientos antiepilépticos, como destacó [J. Engel](#), 80 a 90% de los individuos con epilepsia en países en desarrollo nunca recibirá atención médica.

El término *epilepsia* proviene del griego y significa “apoderarse de” o “aprehensión”. En alguna época los médicos la denominaron “mal de caída”. Aunque son términos médicos útiles para referirse a las crisis recurrentes, las palabras *epilepsia* y *epiléptico* todavía llegan a tener connotaciones desagradables y deben ser utilizados con deliberación en el tratamiento de los pacientes. En 1870, Hughlings Jackson, el eminente neurólogo inglés, planteó que las convulsiones venían de una “descarga excesiva y desordenada del tejido nervioso cerebral en los músculos”. La descarga podía resultar en pérdida del conocimiento casi instantánea, alteraciones de la percepción o deficiencias de la función mental, movimientos convulsivos, perturbaciones de la sensación o combinaciones de todas estas manifestaciones.

La diversidad de manifestaciones clínicas de la enfermedad plantea una dificultad de terminología. El término *convulsión* denota el paroxismo intenso de contracciones musculares repetitivas e involuntarias, que no incluye todo el intervalo de trastornos eléctricos o convulsiones, que puede consistir sólo en alteración de la función sensitiva o de la consciencia; el término “crisis epiléptica” (*seizure*), es genérico y tal vez preferible porque abarca todas las descargas eléctricas paroxísticas del cerebro y permite una definición más cercana a la realidad. Por lo tanto, son válidas las expresiones *crisis motora*, *convulsiva*, *sensitiva* o *psíquica*. También existe una entidad de “epilepsia no convulsiva”, que puede afectar la consciencia, pero no se manifiesta con movimientos convulsivos anormales. Esta representa una forma importante y potencialmente tratable de una encefalopatía o estado confusional. También existe una entidad curiosa, pero frecuente, de “crisis epilépticas no convulsivas”, en que puede haber deficiencia del conocimiento, pero sin movimiento corporal anormal alguno. Constituye una forma importante y potencialmente tratable de un estado confusional.

En la evolución de muchas enfermedades médicas puede surgir una primera crisis aislada o una serie breve de ellas; denota que la corteza cerebral ha sido afectada por la enfermedad, de manera primaria o secundaria. Si la crisis se prolonga o se repite después de algunos minutos, el cuadro llamado *estado epiléptico* puede amenazar la vida. De igual importancia, una crisis o una serie de ellas puede ser manifestación de un trastorno neurológico en evolución que obligue a medidas diagnósticas y terapéuticas especiales. El estado epiléptico puede no ser convulsivo y alterar continuamente el conocimiento, y es difícil detectarlo sobre bases clínicas porque no genera movimientos característicos.

Una circunstancia más frecuente y menos grave es que la crisis convulsiva sea tan sólo una de varias series extensas que reaparecen en un largo lapso, y gran parte de los ataques guardan mayor o menor semejanza. En tal caso, puede ser consecuencia de una lesión inactiva que subsista en la forma de cicatriz en la corteza cerebral. Es posible que la enfermedad original pasara inadvertida o quizá se haya producido en la vida fetal, en el nacimiento, en la lactancia o en zonas del cerebro no accesibles para la exploración, o bien que haya sido tan inmadura que no manifestó signos. Las técnicas cada vez más refinadas de resonancia magnética permiten ahora identificar zonas pequeñas de displasia cortical y esclerosis de hipocampo que tienden a ser epileptógenas. Las personas con las lesiones sutiles mencionadas, pero de vieja fecha, probablemente constituyen una fracción importante de las que tienen crisis recurrentes. En caso de no haber una lesión básica u oculta, el problema se clasifica como idiopático o primario, pero en la actualidad ha terminado por ser casi sinónimo de un cuadro con causa genética. Dentro de tal categoría existe un gran número de tipos importantes de epilepsia

en las que no se ha corroborado una base patológica, y de las cuales no se conoce una causa manifiesta, excepto tal vez la de orden genético de la función del conducto del ión. En tal categoría se incluyen las formas hereditarias especiales que abarcan tipos de estados convulsivos tonico-clónicos generalizados (epilepsia mayor) y de “ausencia” (epilepsia menor), como lo sugirieron las clasificaciones planteadas hace años por Lennox y Forster. Las crisis persistentes, idiopáticas o no, pueden dañar de manera secundaria la corteza cerebral por varios mecanismos que pueden incluir excitotoxicidad, y en el marco de crisis tónicas duraderas, hipoxia sistémica.

## CLASIFICACIÓN DE LAS CONVULSIONES Y DE LAS EPILEPSIAS

Las convulsiones se han clasificado en varias formas; a saber: por su presunta causa, en idiopáticas (primarias) o sintomáticas (secundarias); por su lugar de origen; por su forma clínica (generalizadas o focales); por su frecuencia (aisladas, cíclicas o repetitivas, o la repetición intercrítica muy frecuente en el caso del estado epiléptico), o por signos electrofisiológicos especiales correlacionados. Es importante diferenciar entre el término clasificatorio de *convulsiones* (manifestaciones clínicas de la epilepsia: tonico-clónicas generalizadas [epilepsia mayor]; ausencias típicas [epilepsia menor], mioclónicas, parciales y otras), y la clasificación de *epilepsias* o *síndromes epilépticos*, que son entidades específicas, muchas de las cuales pueden manifestar los tipos convulsivos. Tal situación se expone en mayor detalle en este capítulo. Se hace otra diferenciación con arreglo a los signos clínicos y electroencefalográficos; tal estrategia permite la anticipación razonable de respuesta a fármacos específicos y, en cierta medida, en el pronóstico.

Básicamente tal clasificación divide las convulsiones en dos tipos: *focales* (llamadas anteriormente *parciales*), en las que es posible identificar clínicamente o por EEG un cuadro de comienzo focal o localizado, y *generalizadas* en que las convulsiones al parecer comienzan en ambos lados. Las *crisis generalizadas* son de dos tipos: *convulsivas* y *no convulsivas*. El tipo convulsivo común es la *crisis tonicoclónica* (epilepsia mayor). Con menor frecuencia es una convulsión puramente generalizada y tónica, clónica atónica, y mioclónica. La típica crisis no convulsiva generalizada es un breve lapso de inconsciencia o “ausencia” (epilepsia menor); en tal subdivisión están los fenómenos motores menores. Las convulsiones focales pueden ser convulsivas o con menos frecuencia, no convulsivas. Además, las convulsiones focales pueden generalizarse de forma secundaria en cualquiera de los tipos ya mencionados.

La clasificación adoptada en este capítulo fue planteada originalmente por Gastaut en 1970 y repetidamente refinada por la *International League Against Epilepsy* (ILAE), nomenclatura basada más bien en la forma clínica de la convulsión y sus trazos encefalográficos (EEG); ha sido adoptada a nivel mundial y se conoce como la “*Clasificación Internacional*”. En el [cuadro 15-1](#) se incluye una versión modificada de la misma.

Cuadro 15-1

## CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

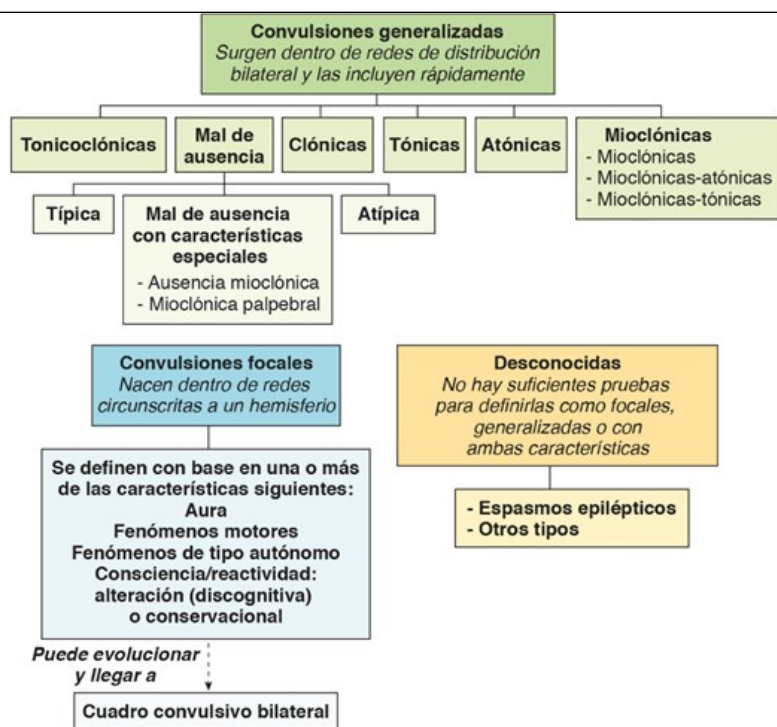
- I. Convulsiones generalizadas (simétricas bilaterales y sin comienzo focal)
  - A. Tónicas, clónicas o tónicoclónicas (epilepsia mayor)
  - B. Crisis de ausencia (epilepsia menor)
    - 1. Típicas
    - 2. Atípicas
    - 3. Características especiales
      - a. Mioclonía palpebral
      - b. Ausencia mioclónica
  - C. Clónicas
  - D. Tónicas
  - E. Atónicas
  - F. Mioclónicas que incluyen los tipos atónico y tónico.
- II. Focal (antes llamada “parcial”); se caracteriza por los principales signos. Véase el [cuadro 15-2](#).
  - A. Sencilla (sin pérdida del conocimiento ni alteraciones de la función psíquica)
    - 1. Aura; manifestaciones somatosensitivas o sensitivas especiales (visuales, auditivas, olfativas, gustativas, vertiginosas)
    - 2. Motoras
    - 3. Del sistema autónomo
    - 4. Sin pérdida del conocimiento (llamadas antes “sencillas”) o con pérdida del mismo (llamadas antes “complejas”)
- III. No clasificables; no se les puede clasificar como focales, generalizadas o con ambas características, que incluyen espasmos epilépticos.

Las *convulsiones focales* se subclasifican de acuerdo con sus características adicionales como serían la experiencia subjetiva específica (*aura*), los elementos motores del sistema autónomo, y como factor de mayor importancia, si se conservó el conocimiento o se perturbó la consciencia; a esta última entidad se le daba el nombre de *convulsión compleja parcial*, hoy denominada convulsión focal con trastornos cognitivos. En realidad, el aura representa la fase inicial de una crisis focal; en algunos casos constituye todo el ataque epiléptico.

Existe una clasificación complementaria al considerar los *síndromes de epilepsia*, un grupo un tanto diverso, dependiente de la edad y por lo general determinados genéticamente que se origina de anomalías estructurales subyacentes. Los síndromes se caracterizan por la edad de inicio, tipo de convulsión, y a menudo, por un patrón EEG particular. Por el contrario, los cuadros epilépticos que se manifiestan como convulsiones que inician localmente pueden evolucionar a crisis convulsivas tónicoclónicas generalizadas, denominadas *crisis convulsivas tónicoclónicas con generalización secundaria* (denominado trastorno convulsivo bilateral en la [fig. 15-1](#)), generalmente sin componente genético y por lo general el resultado de trastorno encefálico subyacente, ya sea adquirido o como consecuencia de malformaciones congénitas o defectos metabólicos. Muy a menudo no se aprecia la fase focal inicial, lo que ocasiona errores diagnósticos. El incremento de la frecuencia y gravedad de este grupo de trastornos con la edad refleja la acumulación de daño cerebral focal por traumatismos, apoplejía y otras lesiones.

Figura 15-1.

Planteamiento de ILAE (Liga Internacional contra la Epilepsia) en cuanto a terminología revisada para la Organización de la Clasificación de Convulsiones y Epilepsias, 2010. (Con autorización de [http://www.ilae.org/Visitors/Centre/ctf/documents/ILAEHandoutV10\\_000.pdf/](http://www.ilae.org/Visitors/Centre/ctf/documents/ILAEHandoutV10_000.pdf/).)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor: Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

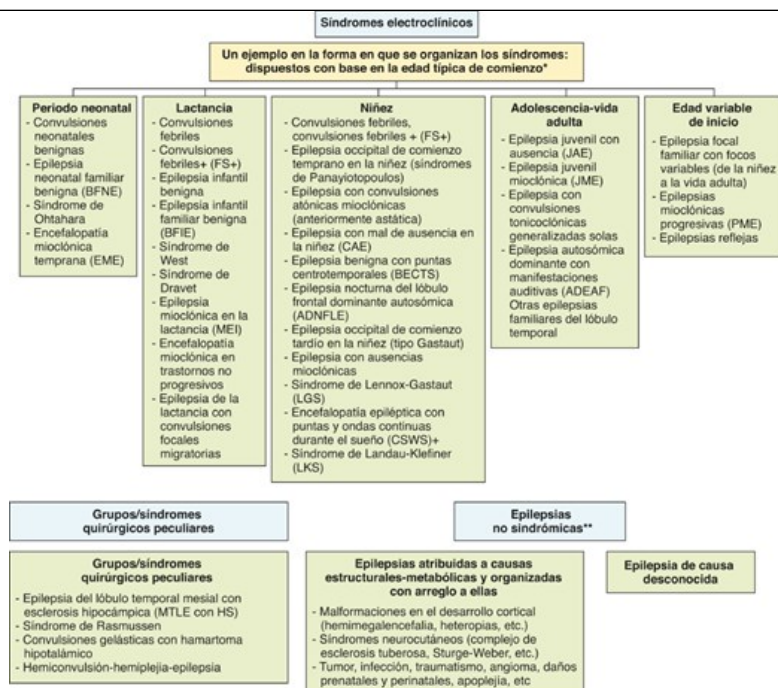
Los autores comenzarán su exposición con una aproximación práctica de la clasificación que se expone en la [figura 15-1](#), y después, consideran otras epilepsias y síndromes epilépticos perfectamente definidos.

En la [fig. 15-2](#) se incluye la clasificación actual planteada con base en la edad de comienzo del cuadro convulsivo y la distribución de los tipos de convulsiones según etapas de la vida, obtenida y agregada de diversas fuentes, en la [figura 15-3](#). En el último decenio se han sucedido adelantos notables para definir la base molecular de las epilepsias familiares y hereditarias; es posible que tales conocimientos culminen en la modificación de las clasificaciones clínicas y del tratamiento de las epilepsias.

Figura 15-2.

Propuesta de ILAE (Liga Internacional contra la Epilepsia) sobre terminología revisada para la organización de convulsiones y epilepsias (2010), síndromes electroclínicos y otros cuadros agrupados con base en la especificidad del diagnóstico. (Con autorización de [http://www.ilae.org/Visitors/Centre/ctf/documents/ILAEHandoutV10\\_000.pdf/](http://www.ilae.org/Visitors/Centre/ctf/documents/ILAEHandoutV10_000.pdf/).)

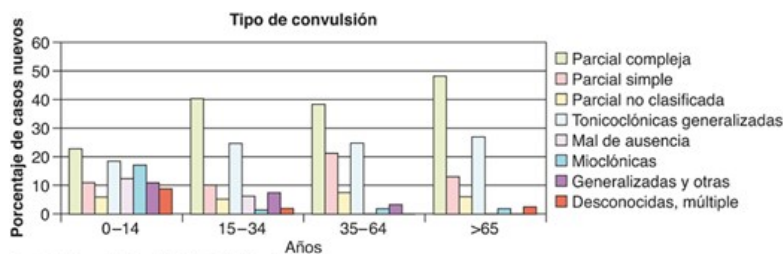




Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuella, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Figura 15-3.

Distribución de los tipos principales de epilepsia con arreglo a las edades. Se advierte nítidamente la representación excesiva de los cuadros de ausencia y convulsiones mioclónicas en niños y de las convulsiones parciales complejas en personas de mayor edad. Convulsión parcial compleja = características focales con alteración cognitiva; convulsión parcial simple = convulsión focal sin alteración cognitiva. (Adaptado con autorización de Hauser y Annegers y de los textos de Engel y de Pedley.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuella, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## CONVULSIONES GENERALIZADAS

### Convulsiones tónicoclónicas generalizadas (epilepsia mayor).

En el tipo primario más frecuente de convulsión, ésta inicia con escasos signos prodrómicos o sin ellos. En ocasiones la persona percibe la inminencia de una convulsión, a través de algunos fenómenos subjetivos (pródromo), incluso antes del aura epiléptica que representa una convulsión focal. Durante algunas horas la persona puede sentir apatía, depresión, irritabilidad o en raras ocasiones, todo lo contrario, un fenómeno ectásico. En un sujeto con epilepsia generalizada (el tipo típico es la epilepsia mioclónica juvenil), uno o más “espasmos” mioclónicos del tronco o las extremidades pueden indicar que pronto ocurrirá una convulsión en etapa ulterior. Se ha concedido estado prodrómico a manifestaciones como dolores o cólicos abdominales, una sensación de que la persona se ahoga, asciende, o siente compresión en la zona epigástrica, palidez o rubor en la cara, cefalea pulsátil, estreñimiento o diarrea, pero no siempre aparecen con la constancia suficiente para tener carácter anticipatorio de una convulsión próxima.

Más a menudo, las crisis convulsivas generalizadas inician sin aviso previo, con pérdida súbita de la consciencia y caída al piso, que puede ocasionar

traumatismos faciales u otro tipo de lesiones. En algunos casos de convulsiones generalizadas se advierte algún tipo de movimiento unos segundos antes si el sujeto pierde el conocimiento (gira la cabeza y los ojos o todo el cuerpo o hay sacudimientos intermitentes de una extremidad), aunque el paciente a menudo no recuerda tal situación y la información al respecto se obtiene sólo de un observador o testigo. En ocasiones, este movimiento representa el inicio focal de una convulsión y, como se destaca en párrafos anteriores, es útil, en la medida de lo posible, diferenciar entre el tipo primario (generalizado) de convulsión con amplias anormalidades EEG desde el comienzo, y el tipo generalizado secundario. Este último denota la existencia de una lesión cerebral focal. Los primeros signos motores incluyen la flexión breve del tronco, abertura de la boca y los párpados, y desviación de los ojos en sentido ascendente. El sujeto eleva y lleva los brazos en abducción, flexiona a medias los codos y coloca en pronación las manos; a este cuadro sigue una fase de extensión más duradera (*tónica*) que en primer lugar abarca el dorso y el cuello y después los brazos y las piernas. El sujeto puede emitir un grito penetrante conforme todos los músculos presentan un espasmo, con mordedura del borde externo de la lengua, y el aire es emitido a fuerza a través de las cuerdas vocales cerradas. Los músculos de la respiración quedan atrapados en el espasmo tónico y en ese momento se interrumpe la respiración, y después de algunos segundos la piel y los labios pueden mostrar cianosis. Hay midriasis pupilar y se pierde el reflejo fotomotor. En esta etapa o después el sujeto puede orinarse, durante el estupor poscrítico; es la fase tónica de la convulsión y dura 10 a 20 segundos.

Después de la etapa mencionada surge una transición desde la fase tónica a la *fase clónica* de la crisis. En primer lugar, se advierte un leve temblor generalizado que en efecto es una relajación repetitiva de la contracción tónica. Comienza a razón de ocho temblores por segundo para quedar en términos generales en cuatro por segundo; luego cede con rapidez a espasmos flexores breves y violentos que se suceden en salvas rítmicas y agitan todo el cuerpo; la cara asume un color amoratado e inicia una serie de gesticulaciones. Son notables los signos del sistema autónomo: el pulso es rápido, aumenta la presión arterial, hay midriasis y resaltan la sialorrea y la hiperhidrosis; la tensión intravesical puede aumentar seis tantos en esta fase. Los espasmos clónicos disminuyen de amplitud y frecuencia en un lapso aproximado de 30 s. El individuo continúa con apnea hasta el final de la fase clónica, que suele caracterizarse por una inspiración profunda. En vez de la serie impresionante y completa descrita, las convulsiones pueden ser abreviadas o su duración ser limitada, por la intervención de los fármacos anticonvulsivos.

En la fase terminal de la convulsión cesan todos los movimientos y la persona está inmóvil y dentro de coma profundo. En esa etapa las pupilas comienzan a mostrar miosis. La respiración puede ser tranquila o estertorosa; el estado anterior persiste algunos minutos, después del cual el paciente abre los párpados, comienza a mirar en algunas direcciones y obviamente está aturrido y confuso o, por lo contrario, muy agitado. Puede hablar y más adelante no recordar absolutamente lo que dijo y despreocupadamente muestra somnolencia y se duerme, a veces durante algunas horas, para después despertar con cefalea pulsátil. Una vez recuperado del todo, no tiene recuerdo de cualquier parte de la crisis, pero sabe que algo le ocurrió, porque está en un entorno desconocido (ambulancia u hospital), advierte las caras de preocupación de quienes lo rodean, y a menudo tiene la lengua hinchada, mordida y los músculos adoloridos por los movimientos violentos. Las contracciones, si tienen violencia suficiente, pueden causar la compresión de un cuerpo vertebral o incluso una lesión grave; alguna fractura, hemorragias periorbitarias, hematomas subdurales, luxación posterior del hombro o un escozor en la piel en caso de haber caído al piso.

Cada una de las fases de la convulsión tonicoclónica generalizada posee su equivalente EEG característico. En el comienzo artefactos cinéticos deforman y ocultan los trazos EEG. Pueden advertirse descargas repetitivas de espigas (puntas) o punta/onda que duran segundos, a las que sigue un lapso aproximado de 10 s de espigas de 10 Hz. Conforme se instala la fase clónica las puntas se mezclan con ondas lentas, y poco a poco los trazos EEG asumen una característica de poliespigas y ondas. Una vez que cesan todos los movimientos, los trazos EEG se acercan a lo plano por un lapso variable y después poco a poco reaparecen las ondas cerebrales para recuperar la forma que tenían antes de la convulsión.

Las convulsiones graves pueden acompañarse de acidosis láctica sistémica, con disminución del pH arterial, reducción en la saturación arterial de **oxígeno** y aumento de la PCO<sub>2</sub>. Estos efectos son secundarios al paro respiratorio y a la actividad muscular excesiva. Si se prolonga, puede ocasionar daño por isquemia hipóxica a áreas distantes del cerebro, núcleos basales y cerebelo. En sujetos con parálisis y ventilación artificial que reciben tratamiento electroconvulsivo, estos cambios son menos marcados y la presión de **oxígeno** en la sangre venosa cerebral puede en realidad incrementarse. La frecuencia cardíaca, presión arterial y en particular, la presión del líquido cefalorraquídeo se incrementan brevemente durante una crisis convulsiva inducida por tratamiento electroconvulsivo. De acuerdo con Plum et al., el incremento en la presión arterial desencadenado con una convulsión causa suficiente incremento en el flujo sanguíneo cerebral, como para satisfacer el incremento de las demandas metabólicas del cerebro.

Las convulsiones del tipo anterior por lo común surgen solas o en grupos de dos o tres, y pueden presentarse cuando la persona está consciente y activa o durante el sueño o en la fase de conciliar el sueño, o en el despertamiento. Es útil saber que las convulsiones al despertar el sujeto por lo común denotan que se trata de un tipo generalizado, en tanto que las que se presentan en el periodo de sueño más a menudo tienen naturaleza focal. Se sabe que 5 a 8% de los pacientes con tales características en algún momento mostrará una serie duradera de convulsiones de ese tipo, sin

recuperar la consciencia entre una y otra crisis, situación llamada *estado epiléptico*, que obliga al tratamiento de urgencia. La primera sucesión de convulsiones puede asumir la forma del estado epiléptico.

Salvo episodios psicógenos que remedan convulsiones, pocos estados clínicos simulan una convulsión tónico-clónica generalizada, pero algunos deben ser mencionados. El primero de ellos es el espasmo clónico de las extremidades en extensión (por lo común menos intenso que el cuadro de la convulsión por epilepsia mayor) que aparece con el síncope vasopresor o un ataque hipotensor de Stokes-Adams. A diferencia del tipo de EEG en la epilepsia, las ondas cerebrales son de frecuencia lenta y de poca amplitud durante los movimientos de sacudida. Un fenómeno más raro que a veces es idéntico al de una convulsión generalizada es el que forma parte del síndrome de oclusión del tronco basilar; probablemente proviene de isquemia de los haces corticoespinales en la protuberancia (Ropper); se ha dicho que interviene un mecanismo isquémico similar en la corteza en el caso de “TIA con agitación de extremidades” (isquemia cerebral transitoria [TIA, *transient ischemic attacks*]), en la cual existen movimientos clónicos de una extremidad o la mitad del cuerpo durante un episodio de isquemia cerebral. Los movimientos clónicos de extremidades aparecen inmediatamente después de una conmoción traumática y la persona que llegue y observe en ese momento no podrá decidir si el hecho desencadenante fue una convulsión ocasionando una caída con traumatismo cefálico o un golpe que ocasione una concusión y movimientos convulsivos. En lactantes, una crisis apnéica puede remedar íntimamente la fase clónica de una convulsión generalizada. Otro trastorno que remeda una convulsión, aunque en este caso autoinducida, es la llamada *alondra desfalleciente* (o, en la jerga inglesa, el “truco confuso”). Mediante hiperventilación en posición de cuclillas y de pie combinada rápidamente con la maniobra de Valsalva (pujar), se induce un episodio de síncope que culmina en movimientos convulsivos generalizados (véase el trabajo de Lempert et al.).

## Mal de ausencia, epilepsia menor

A diferencia de las convulsiones generalizadas mayores, las crisis de ausencia (conocidas anteriormente como *pequeño mal* o *picnoepilepsia*) tiene como característica notable ser breve, de comienzo y terminación rápida, y su frecuencia y poca actividad motora. De hecho, pueden ser tan breves que el propio paciente no se percate de ellas; para un testigo se asemejan a un momento de distracción o ensoñación diurna. El ataque que llega sin signos prodrómicos consiste en la interrupción repentina del conocimiento, y todavía se usa el término francés *ausencia* (“no presente”, “inatento”). La persona dirige la vista a un punto y queda brevemente sin habla y no reacciona. Sólo alrededor de 10% de los pacientes quedan totalmente inmóviles en el ataque; en el resto se observa una crisis breve de movimientos clónicos finos (mioclónicos) de los párpados, músculos de la cara o dedos de mano o pequeños movimientos ciclónicos de ambos brazos con una velocidad de 3/s como fue demostrado hace varios años por Penry et al.; tal cifra corresponde a las anormalidades EEG, que asumen la forma de un perfil de punta y onda generalizado a razón de 3/s (fig. 2-71). Se dice que las epilepsias menores o de ausencia son “típicas” si su comienzo y desaparición son rápidos, de forma típica tres espigas u ondas por segundo y la pérdida total del conocimiento.

Los automatismos menores de la forma de chuparse los labios, mascar y movimientos desmañados de los dedos de la mano, son frecuentes durante un ataque, pero pueden ser sutiles. A veces hay mínima disminución o intensificación del tono postural y en ocasiones un trastorno vasomotor leve. Por lo regular, el paciente en esta etapa no cae al suelo; pueden incluso continuar la ejecución actos tan complejos como caminar o montar una bicicleta. Después de 2 a 10 s o un poco más, la persona recupera el contacto completo con su entorno y reanuda la actividad que tenía antes de la crisis. Solamente la pérdida del hilo de la conversación o de la línea que se leía en un párrafo denota que hubo un periodo de “escape” momentáneo de la realidad (la ausencia). En muchos pacientes, la hiperventilación voluntaria durante 2 a 3 min es una forma eficaz de inducir los ataques de ausencia.

Las típicas crisis de ausencia constituyen la epilepsia más característica de la niñez (“crisis de ausencia infantil”); raras veces las crisis comienzan antes de los cuatro años de edad o después de la pubertad. Otro atributo es su enorme frecuencia (situación que explica el antiguo término *picno*, que significa “compacto” o “denso”). La persona puede presentar cientos en un solo día, a veces, en accesos que en algunos momentos son constantes. Se suceden periodos de desatención y en el salón de clases pueden surgir cuando el niño está sentado muy tranquilo y no participa de forma activa en la interacción pedagógica. Si son frecuentes perturbarán la atención y la ideación hasta el punto de que se deteriore el rendimiento escolar del pequeño. Con mayor frecuencia estos ataques pueden durar horas, sin intervalo alguno de actividad mental normal entre uno y otro de ellos, y alcanza la categoría de *mal de ausencia* o *epilepsia menor*. La epilepsia de ausencias que comenzó en la adolescencia (“mal de ausencia juvenil”) no muestra una frecuencia grandísima de convulsiones del tipo infantil. Se han descrito casos de estado de ausencia en adultos con epilepsia del lóbulo frontal (véase más adelante). A diferencia de las crisis de ausencia de la niñez, el trastorno puede persistir en la vida adulta y caracterizarse por crisis tónico-clónicas generalizadas o una andanada de convulsiones. La acinesia (inmovilidad) no es un signo particular de ningún tipo de convulsión.

El típico mal de ausencia, con espasmos mioclónicos o sin ellos, rara vez causa la caída del sujeto al suelo. Habrá que considerar al mal de ausencia

como una entidad separada, por su carácter benigno relativo; puede ser el único tipo de convulsión en la niñez. La frecuencia de ataques tiende a disminuir en la adolescencia y desaparecen a menudo sólo para ser sustituidos en muchos casos por crisis generalizadas mayores. En promedio, 33% de los niños con ataques de ausencia además presentarán espasmos mioclónicos simétricos o asimétricos sin pérdida del conocimiento, y alrededor de la mitad en algún momento presentarán convulsiones generalizadas mayores (tonicoclónicas).

## Variantes del mal de ausencia

Como entidades diferentes de las crisis típicas de ausencia están las variantes en que la pérdida del conocimiento es menos completa o en otras en que es destacado el mioclono, y otras más en que las anormalidades EEG muestran menor regularidad en comparación con el tipo de punta/onda de 3/s (pueden aparecer con un ritmo de 2 a 2.5/s o asumir la forma de complejos poliespiga [polipunta]/ondas irregulares de 4 a 6 Hz). La *crisis atípica de ausencia* es un término introducido para describir la sucesión larga de actividad lenta de puntas/ondas por lo común sin pérdida manifiesta del conocimiento. Los estímulos externos como pedir a la persona que conteste una pregunta o haga una cuenta interrumpen el ciclo de actividad EEG anormal. La clasificación actual (fig. 15-1) divide la entidad en grupos que se identifican en: típicos, atípicos y con características especiales, en particular espasmos mioclónicos, o mioclono palpebral.

## Síndrome de Lennox-Gastaut

En contraste neto con las típicas epilepsias de ausencia existe una forma que comienza entre los dos y los seis años de edad, que se caracteriza por crisis atónicas o astáticas (p. ej., ataques de caídas al suelo) a menudo seguidas de diversas combinaciones de crisis motoras tonicoclónicas y parciales menores y por deficiencia intelectual progresiva, que se acompañan de trazos EEG de espiga y onda lentos (1 a 2 Hz), característicos; todo lo anterior compone el llamado *síndrome de Lennox-Gastaut*. Suelen precederle espasmos infantiles en etapas anteriores de la vida, un cuadro EEG caótico y característico de gran amplitud ("hipsarritmia") y retraso del desarrollo psíquico, triada a la que a veces se le denomina *síndrome de West* (véase más adelante). El comienzo temprano de crisis atónicas en que hay de manera repentina caídas, lesiones y otras anormalidades casi siempre tiene consecuencias graves, es decir, la presencia de alguna enfermedad neurológica profunda. Las entidades primarias más comunes son premadurez, lesión perinatal y metabolicopatías de la lactancia; el síndrome es esencialmente una forma de epilepsia generalizada sintomática, a diferencia de los tipos idiopáticos siguientes, como sería la típica epilepsia de ausencias (epilepsia menor). El síndrome de Lennox-Gastaut puede persistir en la vida adulta y constituye una de las variantes de la epilepsia más difíciles de tratar.

## Convulsiones mioclónicas

El fenómeno del mioclono se revisa en el [capítulo 4](#), en que se destacó la relación que guarda con las convulsiones. Algunos espasmos mioclónicos que se caracterizan por una contracción muscular breve y brusca pueden ser tan pequeños que sólo abarcan un músculo o parte del mismo; otros son tan grandes que desplazan la extremidad en uno o en ambos lados del cuerpo o todos los músculos del tronco. Muchos son breves y duran 50 a 100 ms; aparecen de manera intermitente o impredecible o asumen la forma de un solo espasmo o una serie de ellos.

Como se mencionó, puede aparecer una serie de espasmos mioclónicos rítmicos pequeños con frecuencia variable como parte de un cuadro atípico de ausencias y como fenómenos aislados en personas con convulsiones generalizadas clónicas-tónicas-clónicas o tónicas-clónicas. Por norma, cuando el mioclono que se acompaña de convulsiones aparece aislado, es relativamente común, y no significa nada más que un trastorno convulsivo, y por lo general reacciona de forma satisfactoria a fármacos antiepilepticos. A diferencia de ello, se conocen enfermedades en que la gravedad del mioclono es progresivo y muy frecuente. Dichos trastornos comienzan en la niñez y plantean la duda de entidades como el síndrome de mioclono-opsoclon-ataxia, efectos tóxicos del [litio](#) y otros fármacos o, si dura algunas semanas, panencefalitis esclerosante subaguda. El polimioclono progresivo crónico con demencia caracteriza al grupo de lipodosis juveniles (véase [capítulo 36](#)), epilepsia mioclónica familiar del tipo Lafora, algunos trastornos de mitocondrias y otras enfermedades degenerativas familiares crónicas de tipo no definido (paramioclono múltiple de Friedreich) como se destaca en el [cuadro 15-3](#). Más adelante en este capítulo se revisa un gran número de enfermedades de adultos que resultan en cuadros de mioclono y convulsiones. El mioclono como fenómeno está descrito en el [capítulo 4](#).

## Epilepsia mioclónica juvenil

Constituye la variante más común de epilepsia generalizada idiopática en niños de mayor edad y adultos jóvenes. Comienza en la adolescencia, alrededor de los 15 años, de forma típica, con límites que abarca esencialmente todos los de la adolescencia. El paciente es llevado al médico por presentar crisis tonicoclónicas generalizadas a menudo al despertarse por la mañana o por espasmos mioclónicos en la mañana, que abarcan todo el

cuerpo. A veces son notables las crisis de ausencia. Los parientes señalan que el enfermo a veces tiene espasmos mioclónicos en el brazo y mitad superior del tronco, desencadenados por fatiga, etapas iniciales del sueño o ingestión de alcohol. En la experiencia de los autores, unos cuantos pacientes muestran únicamente los fenómenos mioclónicos y en raras ocasiones crisis de ausencia o tonicoclónicas que persistieron inadvertidas durante años. Los trazos EEG indican andanadas características de actividad de poliespiga irregular de 4 a 6 Hz. Se ha planteado un vínculo con varios *locus*, principalmente de conductos iónicos y receptores relacionados con GABA.

El trastorno no deteriora la inteligencia ni tiende a ser progresivo, así que se le ha calificado de “benigno”, pero durante toda la vida persiste la propensión a mostrar de manera poco frecuente crisis. El informe de Baykan *et al.* indica que en un promedio de dos décadas, la mayor parte de los pacientes ha tenido periodos largos sin crisis y una disminución notable en las convulsiones mioclónicas para la cuarta década de vida pero sólo el 20% llega a quedar virtualmente libre de convulsiones. El ácido valproico en particular y algunos otros antiepilépticos son muy eficaces para eliminar las crisis y el mioclono, pero debe continuarse su uso indefinidamente porque si se interrumpe habrá elevada frecuencia de recidiva. Ante la posible teratogenicidad del valproato, las mujeres en edad de procreación a menudo reciben levetiracetam o lamotrigina, en el entendido de que posiblemente no serán tan eficaces como fármacos de primera línea. Se ha observado que la carbamazepina y el difenilhidantoinato pueden exagerar las convulsiones.

## CONVULSIONES FOCALES

Como se indica antes, la Clasificación Internacional divide las convulsiones en 2 tipos: generalizadas, en que las manifestaciones clínicas y EEG indican desde el comienzo afectación cortical cerebral difusa en ambos lados, y focales, en que la crisis suele ser producto de una lesión focal demostrable o una anormalidad EEG en alguna parte de la corteza cerebral. Las crisis parciales varían con el sitio en que está la lesión y por comodidad se les ha clasificado con base en sus características clínicas específicas y si se conservó la consciencia (parcial) o si la consciencia se afectó (compleja), pero ahora se incluyen bajo el término “con trastorno cognitivo” si se altera el estado de alerta. Las convulsiones focales con características sensitivas o motoras desde el inicio surgen con mayor frecuencia de focos en la corteza sensitivomotora; las personas en que hay deterioro del conocimiento, signo que aparece en muchas formas, muy a menudo muestran un foco en las áreas límbicas y del sistema autónomo o en el lóbulo temporal, pero también se sabe de localización frontal. El cuadro 15-2 se incluyen los sitios comunes de las lesiones y los tipos de convulsiones que originan.

Cuadro 15-2

**CARACTERÍSTICAS COMUNES DE LAS CONVULSIONES FOCALES**

TIPO CLÍNICO	LOCALIZACIÓN
<i>Motora somática</i>	
Jacksoniana (motora focal)	Circunvolución prerrolándica
Masticadoras, sialorrea, mudez	Núcleos amigdaloides, del opérculo
Contraversiva simple	Frontal
Giro de cabeza y ojos, simultáneamente con el movimiento de brazos o posturas atetoides-distónicas	Corteza motora complementaria
<i>Sensitiva somática y otros sentidos especiales (auras)</i>	
Somatosensitiva	Posrrolándica contralateral
Imágenes, luces o contornos informes	Occipital
Auditiva	Circunvoluciones de Heschl
Vertiginosas	Temporal superior
Olfativa	Temporal mesial
Gustativa	Ínsula
Visceral: sistema autónomo	Corteza insular-orbitaria-frontal
<i>Convulsiones focales con alteración del estado de consciencia</i>	
Alucinaciones formadas	Neocorteza temporal o complejo amigdaloides-hipocámpico
Ilusiones (interpretaciones falsas)	-
Experiencias discognitivas (ya vista [déjà vu], estados oníricos, despersonalización)	-
Estados afectivos (miedo, depresión o regocijo)	Temporal
Automatismo (crítico y poscrítico)	Temporal frontal
<i>Mirada fija (embeleso)</i>	Corteza frontal, complejo amigdaloides-hipocámpico, sistema reticular-cortical

Fuente: Modificado con autorización de Penfield y Jasper.

Un número relativamente pequeño de convulsiones focales se pueden localizar exactamente a partir de los datos clínicos solos. Sin embargo, la localización es razonablemente precisa si se combinan los registros EEG de la piel cabelluda e intracraneales con la resonancia magnética.

Downloaded 2020-10-12 2:22 P Your IP is 190.106.205.238



## Convulsiones del lóbulo frontal (motoras focales y crisis jacksonianas)

Las convulsiones motoras focales o parciales se atribuyen a la lesión en el lóbulo frontal que genera descargas eléctricas. El tipo más común que nace en el área motora complementaria asume la forma de un giro de la cabeza y los ojos hacia el lado contrario en donde está el foco de irritación, y se acompaña a menudo de extensión tónica de las extremidades, también en el lado contralateral respecto al hemisferio afectado. Lo anterior puede constituir toda la crisis o ser seguida de movimientos clónicos generalizados. La extensión de las extremidades puede tener lugar poco antes de la pérdida del conocimiento o de manera simultánea con ella, pero una lesión en un lóbulo frontal puede originar una convulsión generalizada mayor sin que la persona en el comienzo gire la cabeza y los ojos. Se ha planteado que los dos tipos de convulsiones, la que muestra movimiento de giro y la que no lo muestra, incluyen una propagación inmediata de la descarga desde el lóbulo frontal a los centros de integración en la formación reticular del tálamo o porción alta del mesencéfalo, lo cual explica la pérdida del conocimiento.

Una forma de convulsión frontal focal es la convulsión motora jacksoniana, que puede comenzar con una contracción tónica de los dedos de una mano, un lado de la cara o los músculos de un pie. A veces una serie de movimientos clónicos con frecuencia creciente terminan por confluir en una contracción tónica. Los movimientos se propagan (“marchan”) de la zona afectada originalmente a otros músculos en el mismo lado del cuerpo. En esta forma jacksoniana típica la crisis se propaga desde la mano, pasa por el brazo, la cara y desciende a la pierna; o si el primer movimiento se localizó en el pie, marcha y asciende por la pierna, y ahí al brazo y la cara, a menudo en cuestión de 20 a 30 s. En contadas ocasiones, la primera contracción muscular se localiza en el abdomen, el tórax o el cuello. En algunos casos, después de la actividad convulsiva unilateral hay giro de la cabeza y los ojos hacia el lado convulso, de vez en cuando hacia el lado contrario, y después hay una convulsión generalizada con pérdida del conocimiento. El sujeto conserva el conocimiento si los síntomas permanecen confinados a un lado.

En el lóbulo frontal, por ser una estructura grande, surgen formas diversas de convulsiones. Además de la típica variedad jacksoniana ya descrita, existen los tipos adversivo (giro contralateral del cuerpo o de una parte del cuerpo), de interrupción del habla (mudez), frontal, de ausencia y diversos trastornos poco comunes vinculados con descargas eléctricas desde el área motora complementaria que incluyen las variedades hipercinética y tónica postural. En la práctica suele ser difícil diferenciar tales crisis de los trastornos parasómnicos (propios del sueño) (cap. 18).

Las convulsiones motoras focales comienzan con la desviación forzada y sostenida de la cabeza y los ojos y a veces de todo el cuerpo, y se les conoce como *versivas* o *adversivas*. Los movimientos de giro suelen realizarse al lado opuesto del foco eléctrico, pero en ocasiones, hacia el mismo lado. Tal planteamiento es igual al observado en el giro de la cabeza y los ojos que aparece al final de la fase tonicoclónica generalizada de convulsiones (Willie *et al.*). En convulsiones que tienen su origen en el lóbulo temporal, en los comienzos de la crisis puede haber giro de la cabeza hacia el mismo lado seguido de giro potente y contraversivo de ella (y del cuerpo). De presentarse, estos movimientos de cabeza y cuerpo suelen ir precedidos de un lapso de mirada fija y tranquila o de automatismos. Los movimientos cefálicos no forzados, no sostenidos o en apariencia aleatorios en sentido lateral durante la convulsión no tienen utilidad para la localización de la lesión y sugieren que el evento es epiléptico.

Después de que las convulsiones tienen características motoras focales notables puede haber una parálisis transitoria de las extremidades afectadas. Dicha “parálisis de Todd” persiste durante minutos o a veces horas después de la crisis, por lo común en proporción a la duración de la convulsión. La parálisis focal ininterrumpida más allá de tal límite suele denotar la presencia de una lesión cerebral focal como causa primaria de la convulsión o de las convulsiones persistentes en una forma no convulsiva. En casos de epilepsia focal que abarca las áreas de lenguaje, las somestésicas o visuales, aparece un fenómeno de Todd similar; en dicha situación el déficit persistente corresponde a la región cerebral afectada.

La elevada incidencia de epilepsia motora focal que aparece con movimientos de la cara, las manos y los dedos del pie con probabilidad se vincula con la representación cortical desproporcionadamente grande de tales partes. La desviación sólo de la cabeza y ojos en sentido opuesto puede inducirse de manera más consistente mediante la estimulación eléctrica de la región frontal superolateral (área 8), justo anterior al área 6 (fig. 21-1 y 21-2). El cuadro patológico o el foco de excitación por lo común están en la corteza rolándica (motora) o junto a ella, por ejemplo, el área 4 de Brodmann (fig. 3-3 y 22-2); en algunos casos, y en particular si hay acompañamiento sensitivo, también se le ha detectado en la circunvolución posrolándica.

Según informes, las lesiones circunscritas a la corteza motora, asumen la forma de contracciones clónicas y las que se circunscriben a la corteza premotora (área 6), contracciones tónicas del brazo contralateral, la cara, el cuello y todo un lado del cuerpo. La elevación y extensión tónicas del brazo contralateral (“postura de esgrimista”) y las posturas coreoatetósica y distónica se han vinculado con lesiones frontales mediales altas (área 8 y corteza motora complementaria), porque incluyen movimientos complejos, irregulares y de flacidez en la extremidad contralateral, pero ello siempre plantea la sospecha de una convulsión histérica. La hiperhidrosis y la piloerección a veces aparecen en zonas del cuerpo afectadas por una convulsión

motora focal y ello sugiere que tales funciones del sistema autónomo tienen una representación cortical o están muy junto al área rolándica. En cuanto a localización, las convulsiones motoras focales y las jacksonianas tienen esencialmente la misma importancia.

Las descargas convulsivas que nacen de áreas corticales del lenguaje pueden causar una perturbación afásica breve (*afasia crítica o ictal*) y emisión súbita de una palabra o, con mayor frecuencia, detección focal. La afasia ictal por lo común es seguida de otra actividad convulsiva focal o generalizada, pero puede aparecer sola, sin pérdida del conocimiento, y en tal caso el paciente la podrá describir en fase ulterior. La afasia posictal o poscrítica es más frecuente que la ictal. La emisión de voces al inicio de una convulsión carece de importancia respecto a la lateralización y, como aspecto paradójico, por lo común está vinculada con su origen en el hemisferio no dominante. Es importante que el clínico diferencie tales perturbaciones respecto de la repetición estereotípica de palabras o frases o del habla interrumpida o mutilada que caracteriza a algunas de las convulsiones parciales complejas, o al estado confusional poscrítico y, por supuesto, la afasia de Wernicke.

## Convulsiones somatosensitivas, visuales y otros tipos de crisis sensitivas

Las *convulsiones somatosensitivas*, sean focales o que “marchen” a otras zonas del cuerpo en un lado, casi siempre denotan la presencia de un foco en la circunvolución posrolándica en el hemisferio cerebral contrario o en un punto cercano a ella. [Penfield y Kristiansen](#) observaron el foco convulsivo en la circunvolución postcentral o precentral en 49 de 55 casos de ese tipo. El trastorno sensitivo por lo común es descrito como insensibilidad, comezón, o una sensación de “hormigueo” y a veces de que algo se arrastra sobre la piel, electricidad o movimiento de la parte. Puede haber sensaciones de dolor y calor en raras ocasiones. En la mayor parte de los casos la crisis sensitiva comienza en los labios, los dedos de las manos o del pie y su propagación a zonas vecinas del cuerpo sigue un perfil que depende de la distribución sensitiva en la circunvolución postcentral (posrolándica) del lóbulo parietal (véase [Salanova et al](#)). Si los síntomas sensitivos se localizan en la cabeza, el foco estará en la zona más baja de la circunvolución, cerca de la cisura de Silvio; si los síntomas se sitúan en la pierna o el pie, estarán en la zona superior de la circunvolución, cerca del seno longitudinal superior o en la cara interna del hemisferio.

Las *alucinaciones olfativas*, quizá las convulsiones sensitivas más importantes porque denotan una localización particular, se vinculan con enfermedad de la zonas inferior e interna del lóbulo temporal, por lo común en la región de la circunvolución parahipocámpica o el gancho (según el término de Jackson *convulsiones del gancho o uncinadas* [[cap. 11](#)]). Por lo común el olor percibido es exteriorizado, es decir proyectado a algún sitio del entorno y se le describe como desagradable o fétido, aunque por lo demás no identificable. Se han registrado *alucinaciones gustativas* en casos probados de enfermedad del lóbulo temporal, y con menor frecuencia en la ínsula y el opérculo parietal; puede acompañarse de sialorrea y una sensación de sed. La estimulación eléctrica en los planos profundos de la cisura de Silvio que se extienda a la región insular ha producido sensaciones particulares gustativas.

Las *convulsiones visuales* son relativamente raras, pero tienen importancia en la localización. Las lesiones en la corteza estriada en el lóbulo occipital o junto a ella por lo común producen sensaciones visuales elementales de oscuridad o chispazos y destellos (fotopsia) que pueden ser estacionarios, móviles, incoloros o de colores. Según [Gowers](#), el color citado más a menudo es el rojo y le siguen en frecuencia, azul, verde y amarillo. Las imágenes pueden estar referidas al campo visual del lado contrario de la visión o aparecer exactamente por delante. Si surgen en un lado del campo visual, los pacientes perciben que está afectado únicamente un ojo (el que está en sentido contrario a la lesión) tal vez porque muchas personas están conscientes y perciben únicamente la mitad temporal del defecto campimétrico homónimo. Como dato curioso, una convulsión que nazca en el lóbulo occipital puede causar ceguera momentánea en ambos campos. Se ha observado que las lesiones en la superficie externa del lóbulo occipital (áreas 18 y 19 de Brodmann) posiblemente causen una sensación de centelleo o luces pulsátiles. Las alucinaciones visuales más complejas o formadas por lo común provienen de un foco en la parte posterior del lóbulo temporal, cerca de su unión con el lóbulo occipital y pueden acompañarse de alucinaciones auditivas. [Bien et al. \(2000\)](#) confirmaron la utilidad localizadora de las auras visuales en un grupo de 20 pacientes tratados quirúrgicamente que tenían convulsiones resistentes al tratamiento. Observaron que las alucinaciones visuales elementales y la pérdida visual eran típicas de la epilepsia del lóbulo occipital, pero también podían aparecer con focos convulsivos en las regiones temporal anteromedial y occipitotemporal. Aquí se hace referencia al trastorno convulsivo occipital de la infancia descrito por [Panayiotopoulos](#), revisada con mayor detalle más adelante. Estos pacientes experimentan alucinaciones visuales rudimentarias. Una característica de interés, observada por los autores, es el giro extremo de la cabeza y los ojos hacia la imagen visual.

Las *alucinaciones auditivas* pocas veces son la manifestación inicial de una convulsión y suelen representar un trastorno psicótico o alguno de los varios cuadros benignos. En ocasiones, un paciente cuyo foco está en la circunvolución temporal superior señalará que percibe zumbidos o estruendos. En algunas ocasiones se ha percibido una voz humana que repite palabras no identificables o el sonido de la música en el caso de lesiones de la porción más posterior de un lóbulo temporal. Algunas personas con epilepsia y antecedentes positivos familiares de convulsiones con auras

auditivas pueden tener imágenes normales en estudios idóneos, pero resultar, al final, que tienen mutaciones en el gen LGI1.

Las *sensaciones vertiginosas* de un tipo que sugiere origen vestibular, en raras ocasiones constituyen la manifestación inicial de una convulsión. La lesión por lo común está situada en la región temporal superoposterior o la unión entre los lóbulos parietal y temporal. En uno de los casos publicados por [Penfield y Jasper](#) se indujo la sensación de vértigo al estimular la corteza en la unión de los lóbulos parietal y occipital. De vez en cuando en un un foco temporal después del vértigo hay una sensación auditiva. Un prelude frecuente de la convulsión es la sensación de vahído o atolondramiento, pero tal manifestación, que se expone en el [capítulo 14](#), tiene muchas connotaciones distintas, al grado que su valor diagnóstico es pequeño.

Las auras más frecuentes, como ya se mencionó, son las *sensaciones viscerales* vagas y a menudo indefinibles que surgen en el tórax, la zona epigástrica y el abdomen. Muchas de ellas provienen del lóbulo temporal, aunque en algunos de esos casos la descarga convulsiva se ha localizado en el segmento superior de la cisura de Silvio, en la circunvolución frontal superior o media o en el área frontal medial cerca de la circunvolución del cíngulo. Las palpitaciones y la aceleración de la frecuencia cardíaca en el comienzo del ataque también han sido vinculadas más bien con un foco en el lóbulo temporal.

### Convulsiones del lóbulo temporal (caracterizadas por alteración de la capacidad de respuesta, convulsiones parciales complejas, convulsiones psicomotoras)

Tales trastornos difieren de las crisis mayores generalizadas y del mal de ausencia descrito en párrafos anteriores, en que: 1) denotan que el comienzo es focal en el lóbulo temporal, como se refleja por un aura que pudiera ser una alucinación o una ilusión perceptiva o 2) a diferencia de la pérdida de conexión con el entorno, típica de la crisis de ausencia, hay un periodo de alteración de la conducta y alteración incompleta del estado de alerta, una alteración del estado cognitivo.

Es difícil enumerar todas las experiencias psíquicas que pueden surgir durante este tipo de convulsiones, pero se pueden categorizar como ilusiones, alucinaciones, estados de despersonalización y experiencias afectivas. Entre los estados psíquicos alterados están la percepción intensa de familiaridad (conocimiento) de una circunstancia o sitio desconocido (ya vistos [*déjà vu*]) o, por lo contrario, extrañamiento o desconocimiento (nunca visto [*jamais vu*]) de un sitio o circunstancia conocidas con anterioridad. También puede haber la experiencia de autoscopia que es un tipo de despersonalización o un estado onírico en que el paciente se mira como si fuera un observador externo. Los fragmentos de recuerdos o escenas antiguas pueden “insertarse” en la mente de la persona y reaparecer con notable claridad o puede haber una interrupción repentina de la memoria (consulte [Gloor](#) para una descripción más detallada de los fenómenos experimentados de la epilepsia del lóbulo temporal). Las ilusiones sensitivas o las distorsiones de percepciones en marcha son las más frecuentes. Los objetos o las personas en el entorno pueden empequeñecerse o retroceder a una distancia, pueden agrandarse (micropsia y macropsia), o perseverar a medida que la cabeza se mueve (palinopsia). Se ha señalado angulación del entorno visual. Las alucinaciones más a menudo son visuales y auditivas y consisten en imágenes visuales, sonidos y voces normales o deformes; con menor frecuencia pueden ser olfativas (por lo común sensaciones olfativas desagradables no identificables), gustativas o vertiginosas. En párrafos anteriores fueron mencionadas las sensaciones epigástricas y abdominales acompañantes y que posiblemente provengan de estructuras del sistema autónomo y límbico.

Las experiencias emocionales que resultan de una convulsión, a pesar de su baja frecuencia, pueden ser dramáticas: se han señalado situaciones de miedo, ansiedad, tristeza, ira, felicidad, extasis y excitación sexual. El miedo y la ansiedad son las experiencias afectivas más frecuentes, aunque en ocasiones la persona describe sensación de ira o rabia intensa como parte de la convulsión parcial compleja.

*Cada uno de los estados psíquicos subjetivos puede constituir toda la convulsión, o pueden aparecer combinaciones y anteceder inmediatamente al periodo de alteraciones de la consciencia.* Las “auras” mencionadas representan convulsiones eléctricas como ya fue mencionado, y tienen la misma importancia para la localización como las convulsiones motoras la tienen con la corteza frontal. Todas las experiencias ictales del lóbulo temporal parecen no guardar relación con la experiencia objetiva y en general no hay nexo con la situación en que el paciente se encuentra durante la convulsión.

Los componentes motores de una convulsión focal del lóbulo temporal o límbica, en caso de aparecer, surgen en la fase tardía de la convulsión y asumen la forma de *automatismos* como chuparse los labios, masticar o movimientos de deglución, sialorrea, mover las manos con incertidumbre o arrastrar los pies. Los pacientes pueden caminar aturdidos o actuar inapropiadamente; es posible que continúen con algunos actos complejos que comenzaron antes que se perdiera el conocimiento (como caminar, masticar alimentos, hojear un libro o incluso conducir vehículos). Sin embargo, cuando se les plantea una pregunta específica o se les da una orden, los pacientes manifiestan con obvia desconexión con su entorno. Pueden

quedar totalmente callados, mirar hacia el explorador con una actitud perpleja o emitir unas cuantas frases estereotípicas. El individuo puede caminar repetitivamente en círculos pequeños (epilepsia volvular), correr (epilepsia procursiva) o simplemente vagar erráticamente como un fenómeno ictal o posictal (*poriomanía*). Tales formas de convulsiones, según algunos epileptólogos, en realidad son más frecuentes cuando el foco de origen es el lóbulo frontal, que cuando es el lóbulo temporal. En las convulsiones del lóbulo temporal se ha encontrado rigidez distónica del brazo y pierna contralaterales al foco convulsivo (más a menudo del área motora complementaria del lóbulo frontal más que del lóbulo temporal).

En un número pequeño de pacientes con convulsiones del lóbulo temporal (7 de 123 enfermos estudiados por Ebner et al.), persiste cierto grado de reactividad (a preguntas y órdenes motoras sencillas) en presencia de automatismos notables como chuparse los labios y deglutir. Como dato interesante, en este grupo pequeño de pacientes con reacción parcial las convulsiones nacen en el lóbulo temporal derecho. La alteración de la consciencia que debe observarse con la epilepsia del lóbulo temporal no es del todo evidente. El grupo de Blumenfeld ha estudiado varios mecanismos y convergen en los efectos de las descargas del lóbulo temporal sobre estructuras profundas como el tálamo medial y el núcleo septal. La amnesia es un componente importante de la alteración en el estado de consciencia en la epilepsia del lóbulo temporal pero no explica la totalidad del síndrome.

Al entrar en un estado de confusión o irritación, el paciente puede resistirse o incluso golpear al explorador. Estos tipos de comportamiento observados en un número pequeño de individuos con convulsiones de los lóbulos temporal o frontal pueden asumir la forma de resistencia de oposición no dirigida a sujeciones físicas. Los comportamientos se manifiestan durante un periodo de conducta automática (la denominación proviene de que el paciente probablemente actúa como un autómatas), o con mayor frecuencia, en el periodo poscrítico o posictal. Son muy raras las agresiones o explosiones no provocadas de rabia intensa o furia ciega; Currie et al. detectaron tales explosiones o arranques únicamente en 16 de 666 pacientes (2.4%) con epilepsia del lóbulo temporal. Penfield comentó alguna vez que nunca observó un estado de ira como consecuencia de estimulación del lóbulo temporal. Es muy poco probable que pudiera representar una convulsión del lóbulo temporal un acto violento organizado que obligue a varias fases en serie en su realización, como tener un arma y usarla de forma dirigida.

En contadas ocasiones la risa puede ser el signo más notable de una convulsión (*epilepsia gelástica*). La combinación particular de convulsiones gelásticas y pubertad prematura han sido atribuidas a un hamartoma del hipotálamo. Por otra parte, la epilepsia dacrística o de llanto pese a que se ha demostrado en niños, es muy poco común como componente de convulsiones y por lo regular denota un episodio inducido por mecanismos psicógenos.

El paciente con convulsiones del lóbulo temporal puede presentar alguna de las manifestaciones siguientes de actividad convulsiva o combinaciones. En una serie de 414 pacientes estudiadas por Lennox, 43% experimentó cambios motores; 32% conducta automática y 25% alteraciones en la función psíquica. Dada la coincidencia frecuente de tales complejos sintomáticos, el autor mencionado los denominó triada psicomotora. Es probable que el perfil clínico varíe con el sitio preciso en que está la lesión, y la dirección y extensión de la propagación de la descarga eléctrica.

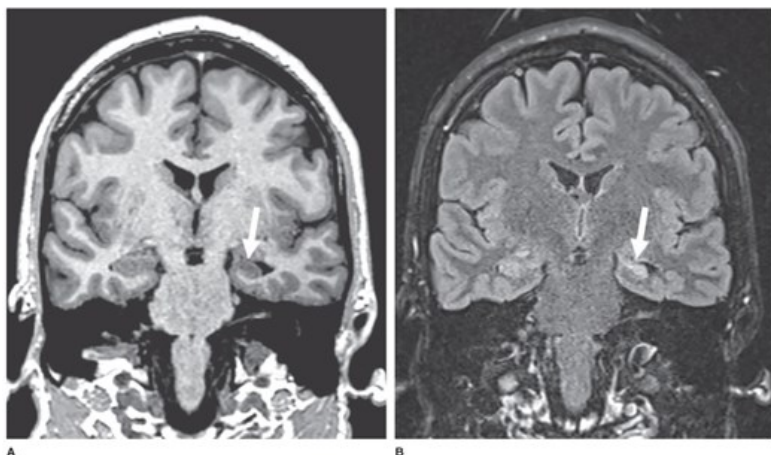
Después del ataque el paciente no recuerda absolutamente nada o solamente fragmentos de lo que vio o hizo. Cualquier tipo de convulsiones parciales complejas puede transformarse en otras formas de convulsiones generalizadas secundarias. La tendencia a la generalización es válida en todos los tipos de epilepsia parcial o focal.

Las convulsiones del lóbulo temporal no son peculiares de ningún periodo de la vida, pero su incidencia aumenta en la adolescencia y en la vida adulta y tienen una relación incierta con las childhood convulsiones febriles. El tema de estas últimas es más amplio de lo que sugiere su vínculo; se expondrá en una sección ulterior de este capítulo. Las convulsiones neonatales, traumatismo craneoencefálico y otros trastornos neurológicos perinatales no progresivos son otros antecedentes que hacen que el niño esté expuesto al peligro de presentar convulsiones parciales complejas (Rocca et al.). Se sabe que 66% de los pacientes con convulsiones del lóbulo temporal también tiene crisis tonicoclónicas generalizadas o las presentó en los comienzos de su niñez y se ha planteado la teoría de que las convulsiones generalizadas pudieron ocasionar un daño excitotóxico secundario a zonas del hipocampo de los lóbulos temporales. En estos últimos casos, por medio de MRI realizada con gran cuidado y cuantificada en el plano coronal, se puede identificar la pérdida de volumen and gliosis de circunvoluciones del hipocampo o vecinas en uno o ambos lados (*p. ej., esclerosis temporal medial* que se revisa más adelante en este capítulo) (fig. 15-4).

Figura 15-4.

Esclerosis temporal medial. A. MRI ponderada en T1 en el plano coronal en que se observa disminución del volumen del hipocampo izquierdo (*flecha*) y agrandamiento secundario del asta temporal adyacente en el ventrículo lateral. B. Imagen coronal en T2-FLAIR en que se advierte la señal

hiperintensa anormal dentro del hipocampo izquierdo (señalado por la flecha).



Fuente: A.M. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La duración de las convulsiones del lóbulo temporal es muy variable. Los automatismos conductuales rara vez duran más de 1 o 2 min, aunque el estupor poscrítico y la amnesia pueden persistir por un lapso mucho mayor. Algunos consisten sólo en un cambio momentáneo de la expresión facial y la mirada queda en blanco, lo que recuerda a una crisis de ausencia. Sin embargo, casi siempre los fenómenos del lóbulo temporal se caracterizan por fases ictal y estupor poscrítico (postictal), en tanto que los pacientes con ataques de ausencia por lo común tienen un retorno instantáneo de la consciencia completa después del ataque.

El comportamiento en el estupor poscrítico luego de convulsiones del lóbulo temporal suele acompañarse de lentificación amplia o focal en los trazos EEG. La desorientación temporal y espacial duradera sugiere que el foco se localiza en el lado derecho. Los automatismos en el periodo poscrítico no tienen una connotación de lateralización (Devinsky et al.). Sin embargo, las posturas y la apariencia en el estupor poscrítico de un brazo (*parálisis de Todd*) o una dificultad afásica son útiles para identificar el lado de la lesión (Cascino). Limpiarse la nariz en la fase poscrítica señalada en registros de video en la mitad de los pacientes con convulsiones del lóbulo temporal, se realiza con la mano ipsolateral respecto al foco convulsivo, según Leutmezer et al.

### Convulsiones amnésicas (amnesia epiléptica transitoria)

En contadas ocasiones los ataques recurrentes de amnesia transitoria son las únicas manifestaciones de epilepsia del lóbulo temporal, aunque no hay certidumbre de que la amnesia en tales pacientes constituya un fenómeno de estupor poscrítico. Se ha calificado a los ataques de amnesia pura como *amnesia epiléptica transitoria* (TEA, *transient epileptic amnesia*) (Palmieri et al.; Zeman et al.). Si el individuo funciona en un nivel bastante alto durante el ataque, como suele suceder, hay una semejanza con la amnesia global transitoria (descrita en el cap. 20). Sin embargo, a diferencia de esta última entidad, datos útiles para hacer la diferenciación son la brevedad y frecuencias relativas de las crisis amnésicas, su tendencia a aparecer cuando el sujeto se despierta en la mañana, el deterioro de la realización de tareas cognitivas complejas y la ausencia de preguntas estereotípicas repetitivas.

## ASPECTOS MÉDICOS Y PSIQUIÁTRICOS DE LA EPILEPSIA

### Trastornos conductuales y psiquiátricos con la epilepsia

Conviene hacer algunos comentarios sobre *trastornos conductuales y psiquiátricos* en personas con convulsiones. Se han obtenido los datos de la prevalencia de tales problemas más bien en grupos escogidos de pacientes que son atendidos en clínicas de especialidades que tienden a tratar los casos más difíciles y complicados. En un estudio de tal tema (Victoroff), alrededor de 33% de los pacientes epilépticos tuvieron el antecedente de alguna enfermedad depresiva grave y un número igual tuvieron síntomas de trastornos de ansiedad; los síntomas psicóticos se identificaron en 10%. Cifras similares, también de un centro universitario de atención de epilepsia, fueron publicados por Blumer et al. Hay que destacar que estas cifras extraordinariamente grandes de morbilidad psiquiátrica no reflejan la prevalencia en toda la población de sujetos con epilepsia. Los estudios epidemiológicos sólo aportan pruebas escasas de un vínculo con la psicosis en la población global de epilépticos (consúltese el trabajo de Trimble y la revisión de Trimble para un comentario crítico de este tema). Aún más, no hay que olvidar que muchos cuadros médicos crónicos se acompañan de reacciones psiquiátricas. Por otra parte, la imprevisibilidad y el estigma que generan los trastornos epilépticos pueden contribuir a la depresión y la



ansiedad.

En el estupor poscrítico el sujeto con epilepsia del lóbulo temporal rara vez incorpora un cuadro tardío (*paranoide-delirante o psicosis amnésica* que dure días o semanas). Los trazos EEG en tal periodo posiblemente no muestren descargas convulsivas, aunque tal situación no descarta la posibilidad de convulsiones repetidas en estructuras del lóbulo temporal muy alejadas de los electrodos de registro. Dicho trastorno, prácticamente idéntico a la psicosis también aparece en el periodo interictal.

Se ha observado que algunos pacientes con convulsiones del lóbulo temporal pueden presentar diversas peculiaridades personales. Se afirmó que pueden tener pensamiento lento y rígido, locuacidad, conversación circunstancial y tediosa, inclinados al misticismo y preocupados por ideas religiosas y filosóficas bastante ingenuas. Otros rasgos descritos frecuentemente son obsesiones, sobriedad sin humor, emocionabilidad (oscilaciones del ánimo, tristeza e ira) y una tendencia a la paranoia. Son frecuentes en personas con convulsiones parciales complejas, nacidas del lóbulo temporal, disminución del interés y la potencia sexual en varones y problemas menstruales en mujeres que no se pueden atribuir fácilmente al consumo de antiepilépticos. [Geschwind](#) planteó una tríada de anormalidades conductuales (hiposexualidad, hipergrafía e hiperreligiosidad) que constituyen un síndrome característico pero este dato aún es motivo de controversia.

[Bear y Fedio](#) sugirieron que algunos rasgos de personalidad eran más comunes en el caso de lesiones temporales *derechas*, y que eran más características de las lesiones temporales *izquierdas* manifestaciones como ira, paranoia y conceptos cosmológicos o religiosos. Sin embargo, [Rodin y Schmaltz](#) no identificaron signos que permitieran diferenciar los focos en uno y otro lado, y no detectaron cambios conductuales que permitieran distinguir a los pacientes de epilepsia del lóbulo temporal respecto de otros grupos de epilépticos. No se ha esclarecido el problema de perturbaciones de la personalidad en epilépticos y los clínicos modernos ya no identifican tales rasgos como parte del síndrome epiléptico; en un tiempo se les achacaba a los pacientes por visiones sociales y médicas sesgadas (consúltese la revisión de [Trimble](#)) pero también está abierto a otras interpretaciones.

## Muerte súbita inexplicada en epilepsia (SUDEP)

En los últimos decenios se ha destacado que la muerte súbita es un problema al que no se ha valorado en su justa dimensión en la población epiléptica, es decir, ha sido subvalorado. Sin duda, la mortalidad de personas con epilepsia aumenta ostensiblemente por accidentes, suicidio y las causas fundamentales de las convulsiones. Sin embargo, el elemento que contribuye predominantemente a la mayor cifra de mortalidad en personas sanas con epilepsia es la muerte inesperada fuera de circunstancias como ahogamiento, traumatismos por una caída, infartos del miocardio y accidentes automovilísticos durante la convulsión. Se ha aplicado a este grupo el acrónimo “SUDEP”, o muerte inexplicada súbita en la epilepsia donde se saben. Como dato sorprendente, la muerte inesperada es más bien un problema de adultos, y no de niños. La cifra de tal cuadro aumenta con la duración e intensidad de la epilepsia y algunos estudios poblacionales sugieren que la tasa puede ser varias veces más elevada que en individuos de edad similar en la población general. La tasa de esta enfermedad por lo general es de aproximadamente 0.35 casos por 1 000 años-persona, pero con epilepsia grave, puede ser de hasta 3 a 9 por 1 000 años-persona, según lo resumieron [Leestma et al.](#) Casi todos los pacientes afectados tuvieron el antecedente de convulsiones tónicoclónicas generalizadas y fallecieron en su lecho. Los niños tratados por epilepsia resistente están expuestos a un riesgo particular de retraso del desarrollo y algunos síndromes como la esclerosis tuberosa.

Se han identificado algunos factores como riesgos a partir de estudios poblacionales con grupo testigo y de cohortes; el periodo poscrítico inmediatamente después de una convulsión tónicoclónica, la mayor frecuencia de convulsiones (que incluyeron tres convulsiones generalizadas en los 12 meses anteriores), el hecho de no contar con tratamientos satisfactorios (p. ej., pacientes que no están en remisión como se ha corroborado en una vigilancia de 40 años de epilepsia de niños, por parte de [Sillanpää y Shinnar](#)), o concentraciones subterapéuticas de antiepilépticos, el periodo de la etapa temprana de la vida adulta, epilepsia de vieja fecha y retraso mental.

Muchos de los casos de SUDEP ocurren cuando la persona está sola, es decir, no atendida, o duerme. La dificultad respiratoria y los cambios cardíacos que incluyen la asistolia y arritmia ventriculares, son factores que se presentan durante las convulsiones e inmediatamente después de ellas, pero ninguna ha constituido un factor constante y por ello es difícil precisar el mecanismo exacto de la muerte. Se ha sugerido una “interrupción” poscrítica de la actividad del tronco encefálico, que ocasiona hipercapnia o hipoxemia pero puede haber diversas causas en diferentes casos.

Una estrategia para evitar la muerte repentina es el tratamiento adecuado con antiepilépticos. El riesgo de la muerte comentada es una 20 veces mayor en enfermos no tratados. Algunos especialistas en el campo de la epilepsia han sugerido que habrá que emprender una conversación abierta en cuanto al problema con los pacientes y sus parientes. Más a menudo los neurólogos plantean la situación únicamente en pacientes de alto riesgo o



cuando se les solicita específicamente. [Devinsky](#) hizo una revisión de este tema.

## SÍNDROMES EPILÉPTICOS ESPECIALES

Existe un conjunto de síndromes epilépticos y otros estados convulsivos en que no es posible su clasificación fácil dentro de los tipos usuales de convulsiones generalizadas o parciales. Muchas de éstas, en particular las primeras cuatro enfermedades, que se revisan más adelante, tienen base genética, típicamente con afectación de los conductos iónicos.

### Epilepsia benigna de niños con puntas centrotemporales (epilepsia de la cisura de Rolando, epilepsia de la cisura de Silvio)

Esta epilepsia motora focal común es peculiar entre las epilepsias focales de niños en el sentido de que cede por sí sola a pesar de los trazos EEG muy anormales. Por lo regular se transmite familiarmente como un rasgo autosómico dominante y comienza entre los cinco y los nueve años de edad. Por lo general, se declara por una convulsión tonicoclónica nocturna de comienzo focal. A partir de ella, las convulsiones asumen la forma de contracciones clónicas en un lado de la cara, con menor frecuencia en un brazo o una pierna y el EEG intercrítico muestra puntas de alto voltaje en el área rolándica inferior o centrotemporal contralateral. Las convulsiones son controladas fácilmente con un solo anticonvulsivo y poco a poco desaparecen en la adolescencia. No se ha definido la relación de este síndrome con dislexia propia del desarrollo.

### Epilepsia con “puntas” occipitales (síndrome de Panayiotopoulos)

Un tipo similar de epilepsia, por lo común benigna en el sentido de no deteriorar el intelecto y las convulsiones suelen cesar en la adolescencia, se ha vinculado con la actividad de puntas (picos) o espigas en los lóbulos occipitales, tal como identificó Panayiotopoulos. Las alucinaciones visuales, aunque no invariablemente, son el signo clínico más común, según la revisión de [Taylor et al.](#); también se han señalado en casos de epilepsia occipital sensaciones de movimientos de los ojos, zumbido de oídos o vértigo. Los autores mencionados destacan causas sintomáticas del síndrome, en particular heterotopias corticales. La hiperactividad del sistema nervioso autónomo es una característica prominente en las convulsiones de algunos niños. En ambos tipos de epilepsia de la niñez la observación de que las puntas se intensifican enormemente con el sueño constituye un signo diagnóstico útil.

### Espasmos infantiles (síndrome de West)

Este término se aplica a una forma especial y particularmente impresionante de epilepsia de la lactancia y comienzos de la niñez. West, a mediados del siglo XIX describió tal entidad en su hijo con gran detalle. El trastorno, que en muchos casos surge en el primer año de vida, se caracteriza por episodios repetitivos, únicos o breves de movimientos de flexión gruesos del tronco y las extremidades, y con menor frecuencia por movimientos de extensión (de ahí surgen los términos alternativos *espasmos infantiles* o *convulsiones salutorias* o *espasmos epilépticos*). Muchos de los pacientes (no todos) con esta alteración muestran anomalías EEG mayores que consisten en puntas multifocales continuas y ondas lentas de gran amplitud. Sin embargo, tales trazos llamados por Gibbs y Gibbs *hipsarritmia* (disritmia “montañosa”) no son específicos de los espasmos infantiles, y a menudo aparecen con otras anomalías propias del desarrollo o adquiridas del cerebro. Conforme madura el niño, disminuyen las convulsiones y por lo común desaparecen entre el cuarto y el quinto años de edad. Si las imágenes de MRI o CT son más o menos normales, los hallazgos patológicos usuales, según [Jellinger](#), incluyen disgenesias corticales. Las convulsiones y las anomalías EEG pueden mejorar impresionantemente con hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), corticoesteroides o benzodiazepinas, de los cuales el [clonazepam](#) probablemente sea el más utilizado. Un tipo del síndrome de West causado por la esclerosis tuberosa también reacciona impresionantemente con fármacos que inhiben el ácido aminobutírico gamma (GABA, *gamma-aminobutyric-acid*) como [vigabatrina](#), según se destaca luego. Sin embargo, casi todos los enfermos, incluso los que eran aparentemente normales cuando aparecieron las convulsiones, quedan con deficiencias psíquicas. Los espasmos infantiles más adelante evolucionan hasta llegar al síndrome de *Lennox-Gastaut*, cuadro convulsivo de la niñez temprana de pronóstico más grave, que se expuso en una sección previa.

### Convulsiones febriles

La *convulsión febril* no complicada y conocida, específica de lactantes y niños entre seis meses y cinco años de edad (incidencia máxima, nueve a 20 meses) y con una tendencia hereditaria neta, suele ser considerada como un cuadro benigno. Se ha estimado la frecuencia en casi cuatro por 1 000 niños menores de cinco años de edad, pero se ha informado hasta del doble en niños japoneses. Por lo común asume la forma de una sola convulsión

motora generalizada que se manifiesta conforme la temperatura central del niño aumenta o alcanza su máximo. Pocas veces la convulsión dura más de pocos minutos y para el momento en que se practica EEG no existe anormalidad alguna y la recuperación es completa. Las convulsiones no recurren durante el mismo episodio de fiebre. La temperatura por lo común rebasa los 38°C.

El elemento desencadenante de la fiebre puede ser cualquier enfermedad por virus o bacterias o, en contadas ocasiones, una vacunación; uno de los desencadenantes más comunes es el herpesvirus 6, tal vez por su tendencia a causar fiebre alta. No se ha observado que los antiepilépticos administrados con fin preventivo sean útiles para impedir las convulsiones de este tipo. Salvo la supuesta relación genética con la epilepsia benigna de niños ([Luders et al.](#)) que en sí es pasajera, el riesgo de estos pacientes de presentar epilepsia en etapas posteriores de la vida es un poco mayor que el observado en la población general. En algunas familias, como las estudiadas por [Nabbout et al.](#), las solas convulsiones por fiebre sin epilepsia generalizada se han vinculado con un gen particular con base en el análisis de ligamiento. Es probable, cuando se identifiquen los productos génicos, que se tengan mayores conocimientos de la naturaleza de los defectos que disminuyen el umbral para que aparezcan convulsiones.

Es importante no confundir este tipo benigno de convulsión febril con enfermedades más graves en las cuales un estado encefalítico agudo o encefalopático febril causa convulsiones focales o duraderas, anormalidades EEG generalizadas o focales y episodios repetidos de convulsiones febriles durante una enfermedad febril (*convulsiones febriles complicadas*). En esos casos las convulsiones pueden reaparecer no sólo con las infecciones, sino también en otras ocasiones. Cuando ambos tipos se combinan bajo el rubro de *convulsiones febriles*, no cabe la sorpresa de que en un porcentaje elevado de pacientes surjan como complicaciones posteriores epilepsia menor atípica, crisis atónicas y estáticas, seguidas de convulsiones tónicas, retraso psíquico y epilepsia compleja parcial. En el estudio de 67 personas con epilepsia del lóbulo temporal medial hecho por [French et al.](#), 70% tuvieron el antecedente de convulsiones febriles complicadas en los primeros 5 años de edad, aunque muchas de ellas no mostraron de nuevo las convulsiones antes de su adolescencia. La meningitis bacteriana constituyó un factor importante de riesgo y entre los factores menos frecuentes estuvieron traumatismo craneoencefálico y el ocurrido durante el parto. Datos de estudios epidemiológicos han corroborado este punto de vista clínico. [Annegers et al.](#) observaron una cohorte de 687 niños durante un promedio de 18 años después de una convulsión febril inicial. En términos generales tales niños tuvieron un exceso cinco veces mayor de convulsiones espontáneas, es decir, no provocadas, en etapas posteriores de la vida. Entre los niños con convulsiones febriles simples el riesgo fue de 2.4% solamente. A diferencia de ello, los niños que [Annegers et al.](#) calificaron como los que tenían convulsiones febriles complejas (episodios focales, duraderos o repetidos de convulsiones febriles), tuvieron un riesgo mucho mayor (8%, 17% ó 49%) según el vínculo, con 1, 2 ó 3 de los factores de complicación.

## Epilepsia refleja

Desde hace mucho se sabe que las convulsiones pueden ser inducidas en algunas personas por medio de un estímulo fisiológico o psicológico, discreto. Se reserva para este pequeño subgrupo el término *epilepsia refleja*. [Forster](#) clasificó dichos cuadros con arreglo a los estímulos inductores, en cinco tipos: 1) *visuales*: luces parpadeantes, perfiles visuales y colores específicos (en particular el rojo) que ocasionaban parpadeo o cierre rápido de los ojos; 2) *auditivas*: ruidos inesperados y repentinos (despertamiento), ruidos específicos, temas musicales y voces; 3) *somatosensitivas*: un golpeteo inesperado repentino o el movimiento súbito después de estar sentada o acostada tranquila la persona o un estímulo táctil o térmico duradero a una parte del organismo; 4) *la escritura o lectura* de palabras o números y 5) *ingestión de alimentos*.

El tipo más común, con mucho, son las convulsiones visualmente inducidas. Las convulsiones por lo regular son mioclónicas, pero pueden ser generalizadas y desencadenadas por la fotoestimulación de una televisión, un electroencefalógrafo o por estimulación fónica de videojuegos. En otros tipos de epilepsia refleja la convulsión provocada puede ser focal (comienza a menudo en la zona del cuerpo que fue estimulada), o generalizada y puede asumir la forma de una o varias series de espasmos mioclónicos o de una convulsión de ausencia o tonicoclónica. Las convulsiones inducidas por lectura, voces o consumo de alimento muy a menudo son del tipo parcial complejo; las inducidas por música por lo regular son mioclónicas, simples o parciales complejas. Unos cuantos de esos casos de epilepsia refleja pudieron haber sido causados por enfermedad cerebral focal y en particular lesiones occipitales.

Muchos fármacos antiepilépticos son eficaces para controlar casos individuales de epilepsia refleja. Algunos pacientes aprenden a anular la convulsión al emprender una tarea psíquica, por ejemplo, pensar algún tema que distraiga, recuentos y otras más, o emprender algún tipo de actividad física. [Forster](#) ha demostrado que, en algunos tipos de epilepsia refleja, la presentación repetida del estímulo al final puede hacer que sea inocuo, pero para ello se necesita que transcurra mucho tiempo y haya refuerzo, lo cual reduce su utilidad terapéutica.

## Epilepsia parcial continua

Se trata de un tipo especial de epilepsia motora focal que se caracteriza por movimientos clónicos rítmicos y persistentes de un grupo muscular (por lo común de la cara, el brazo, la pierna), se repite a intervalos bastante regulares, cada algunos segundos y continúa durante horas, días, semanas o meses sin propagarse a otras zonas del cuerpo. Por todo lo expresado, la epilepsia parcial continua es de hecho un estado epiléptico motor focal, muy restringido y persistente. Los músculos distales de la pierna y el brazo, en particular los flexores de la mano y los dedos, son afectados con mayor frecuencia que los proximales. En la cara las contracciones recurrentes abarcan el ángulo de la boca o uno o ambos párpados. En ocasiones, son afectados en un lado músculos aislados del cuello o el tronco. La actividad clónica puede intensificarse por movimientos activos o pasivos de los músculos afectados y puede disminuir en intensidad, pero no desaparece durante el sueño.

Descritas originalmente por Kozhevnikov en pacientes con encefalitis primaveroestival rusa, las convulsiones parciales constantes de este tipo pueden ser inducidas por diversas lesiones cerebrales agudas o crónicas. En algunos casos no se advierte el trastorno primario y se pueden tomar erróneamente los movimientos clónicos, por algún tipo de temblor lento o cinetosis extrapiramidal. Muchos pacientes con epilepsia parcial continua muestran anomalías EEG focales, sean anomalías repetitivas de ondas lentas u ondas acuminadas o puntas en áreas centrales del hemisferio contralateral. En algunos casos la actividad de puntas se puede vincular exactamente en sitio y tiempo con los movimientos clónicos (Thomas et al.). En la serie reunida por Obeso et al. se observaron algunas combinaciones de epilepsia parcial continua y mioclonos reflejo cutáneo (mioclonos corticales que aparecieron únicamente en reacción a diversos estímulos aferentes).

Como cabría esperar, se ha dicho que participan muy diversas lesiones causales: anomalías propias del desarrollo, encefalitis, enfermedades desmielinizantes, tumores, anomalías metabólicas, en particular hiperosmolalidad y enfermedades degenerativas. La epilepsia parcial continua es particularmente frecuente en personas con un cuadro raro, que es la encefalitis de Rasmussen (véase más adelante).

Una cuestión no resuelta es saber si los mecanismos corticales o subcorticales causan la epilepsia parcial continua. Las pruebas electrofisiológicas acumuladas por Thomas et al. se inclinan por un origen cortical; las pruebas patológicas son menos definidas. En cada uno de los ocho casos en que fue examinado el cerebro en la necropsia, los investigadores advirtieron un grado moderado de afectación de la corteza motora o el área cortical vecina contralateral a las extremidades afectadas. Sin embargo, salvo uno de los pacientes, todos tuvieron moderada afectación de estructuras profundas del mismo lado que la lesión cortical, en el lado contrario o en ambos lados.

Una característica de la enfermedad es que es resistente al tratamiento, lo que a menudo ocasiona el uso de varios fármacos antiepilépticos que aún no han demostrado ser ineficaces. En ocasiones, es preferible reducir los fármacos y su número en favor de producir menos efectos secundarios. Estos juicios deben realizarse tomando en consideración la alteración de las actividades cotidianas. Aunque pueden persistir casos excepcionales por años o más, la mayor parte de los casos se resuelven, con persistencia de defectos neurológicos variables.

## Síndrome de Rasmussen

En 1958 Rasmussen describió el caso de tres niños en quienes el problema clínico consistió en la epilepsia focal resistente al tratamiento (epilepsia parcial continua, descrita antes), vinculada con hemiparesia progresiva. En la corteza cerebral se advirtió infiltración meníngea leve de células de inflamación y un proceso encefalítico caracterizado por destrucción neuronal, gliosis, neuronofagia, algún grado de necrosis hística y manguitos perivasculares. Pronto se identificaron más casos y Rasmussen pudo definir la evolución natural de 48 pacientes observados naturalmente (consúltese la monografía de Andermann y la revisión más reciente realizada por Bien et al., 2005). Se sabe que los casos en adultos tienden a ser más leves y tener una evolución más prolongada como lo mencionaron Villani et al. Algunos tienen mioclonos corticales focales.

El análisis más amplio del síndrome ha destacado algunas características interesantes. Los niños afectados típicamente tienen entre tres a 15 años y hay más niñas que niños. La mitad de ellos tienen epilepsia parcial continua. La evolución de la enfermedad culmina en hemiplejía y otros déficits, y atrofia cerebral focal e incluso hemiatrofia focal en muchos casos. La neuropatología de los cinco casos explorados en gran detalle ha indicado destrucción extensa de la corteza y la sustancia blanca con gliosis intensa y reacciones inflamatorias perdurables.

En el líquido cefalorraquídeo se advierte pleocitosis y a veces bandas oligoclonales, pero no constituyen hallazgos uniformes. Por medio de MRI se visualizan fácilmente lesiones corticales y subcorticales focales y en algunos casos son bilaterales. La detección de anticuerpos contra receptores de glutamato (GLuR3) en una proporción de personas con encefalitis de Rasmussen ha despertado interés por una causa inmunitaria (consúltese la revisión de Antel y Rasmussen). La hipótesis de la participación antiinmunitaria ha sido reforzada por los hallazgos de Twyman et al. de que los anticuerpos en cuestión causaron convulsiones en conejos y permitieron la liberación de la neurotoxina cainato en cultivos celulares. Sin embargo, el grupo de Wendl y otros investigadores han observado que estos anticuerpos son frecuentes en muchos tipos de epilepsia focal y con ello han cuestionado su especificidad.

La evolución implacable de la enfermedad en un tiempo representó un gran obstáculo para el tratamiento médico. En algunos pacientes el cuadro patológico finalmente desaparecía, pero en otros con epilepsia focal continua persistían las convulsiones a pesar del uso de todos los antiepilepticos. El empleo de corticoesteroides en grandes dosis, si se comienza en el primer año de la enfermedad, ha resultado beneficioso en cinco a ocho pacientes tratados por Chinchilla et al. También se han probado plasmaféresis repetidas y concentrado inmunoglobulínico, pero los resultados son difíciles de interpretar. Si la enfermedad es extensa y unilateral, los neurocirujanos han recurrido a la hemisferiectomía parcial.

## CONVULSIONES NO EPILÉPTICAS PSICÓGENAS (PNES, SEUDOCONVULSIONES)

Estas crisis comunes, que remedan las convulsivas o no convulsivas, no son resultado de una descarga neuronal anormal. Se les ha denominado convulsiones no epilepticas psicógenas (PENS, *psychogenic non-epileptic seizures*,) y comprenden un grupo heterogéneo de trastornos que pueden ser tomados de manera fácil y equivocada por crisis epilepticas. Aún más, comprenden una gran proporción de las epilepsias resistentes al tratamiento, y a menudo se les trata con múltiples antiepilepticos, a los cuales no reaccionan. Se ha estimado que 70% de personas con el diagnóstico de PNES anteriormente fueron diagnosticadas y tratadas de epilepsia. En una gran serie, las convulsiones no epilepticas comprendieron 4% de los casos de pérdida del conocimiento pasajera, 20% de los referimientos a servicios de especialistas en epilepsia y 50% de estado epileptico maniestado. Es importante destacar que las personas con convulsiones epilepticas verdaderas pueden presentar también las psicógenas, de tal forma que es particularmente difícil hacer la diferenciación entre las dos entidades. Precisamente dicha población es la que impone mayores dificultades (y común) los servicios de epilepsia como especialidad.

Los conceptos aquí planteados consisten en que el trastorno surge como una respuesta conductual a sufrimientos emocionales o psicológicos. Los episodios pueden provenir de experiencias traumáticas en los comienzos de la vida, en particular el abuso físico, sexual y psíquico durante la niñez, pero este no siempre es el caso. Muchos expertos los consideran como vinculados con la histeria (enfermedad de *Briquet*, *trastorno de conversión*, como se expone en el capítulo 47) o simulación. Estudios recientes sugieren que un trastorno de conversión histérica explica muchos casos, y que la simulación es rara, pero esto es difícil de demostrar.

Tres categorías amplias de estados psicógenos al parecer generan las pseudoconvulsiones: 1) el trastorno de pánico que en sí es frecuente en epilepticos; 2) trastornos por disociación en los que las convulsiones típicamente son duraderas y se asemejan a las crisis tonicoclónicas generalizadas, o de manera alterna, desfallecer como si se tratara de una lipotimia o una crisis presincope o lapsos de estupefacción que remedarían íntimamente las crisis de ausencia y 3) simulación, en la cual la persona deliberadamente finge convulsiones para evitar algunas situaciones como el encarcelamiento.

Por lo común, las expresiones motoras poco comunes durante una crisis no epileptica bastan para identificarla como tal: azotar en una forma totalmente asincrónica las extremidades y emprender movimientos repetitivos de la cabeza de uno a otro lado; golpear a la persona que trata de sujetar al paciente; morder la mano, patear, temblar o trepidar; empujones con la pelvis y posturas de arqueamiento opistotónico y gritar o hablar durante la crisis. Es útil observar que los ojos están tranquilos o cerrados a fuerza en las pseudoconvulsión, en tanto que los párpados están abiertos o muestran movimientos clónicos durante la epilepsia. Son posibles las crisis psicógenas si los ataques son duraderos (muchos minutos e incluso horas); si hay taquipnea (en tanto que la apnea es típica durante una convulsión o después de ocurrida) o si después de un episodio fácilmente llora el sujeto. Las convulsiones psicógenas tienden a aparecer en presencia de observadores y ser desencadenadas por factores emocionales. Con algunas excepciones, no se producen situaciones como mordedura de la lengua, incontinencia, caídas fuertemente lesivas o confusión poscrítica, pero si hay mordedura de lengua en una pseudoconvulsión por lo común es en la zona anterior, en comparación con la porción lateral de dicho órgano, que es un signo característico de un ataque epileptico. La incontinencia no es un dato útil para diferenciar nítidamente el trastorno respecto de las convulsiones epilepticas.

Otra pista para identificar las convulsiones no epilepticas ha sido que la epilepsia es muy resistente en una persona con intelecto normal y estudios de imagen normales del cerebro. Frecuentemente en tales personas en particular existen antecedentes de problemas médicos no explicados, trastornos psicológicos previos (depresión, trastorno de pánico, consumo de sobredosis, autolesión, adicciones) y una historia vital que incluye traumatismos emocionales intensos. Los *estados de fuga* duraderos por lo común resultan en manifestaciones de histeria o de alguna psicopatía, es decir, de un estado de disociación, incluso en un epileptico diagnosticado.

Las concentraciones séricas de creatina cinasa son normales después de convulsiones no epilepticas, situación que puede ser útil para diferenciarla de la epilepsia. Si continúa la duda, puede dilucidarse el punto con el registro de EEG durante la crisis o después o el registro duradero y combinado

de vídeo y EEG durante un ataque. El tratamiento de estos pacientes requiere de un paciente, de un estudio multidisciplinario sin emisión de juicios, con el objetivo de reducir la incapacidad, las hospitalizaciones y la administración de medicamentos innecesarios.

## NATURALEZA DE LA DESCARGA ELÉCTRICA LESIVA EN LA EPILEPSIA

Fisiológicamente, la convulsión epiléptica se ha definido como la alteración repentina de la función del SNC que resulta de una frecuencia alta paroxísmica o frecuencia baja sincrónica, descarga eléctrica de alto voltaje. Tal descarga nace de la actividad simultánea de neuronas excitables de cualquier parte de la corteza cerebral y posiblemente también de estructuras subcorticales que intervienen de manera secundaria. En circunstancias apropiadas puede surgir una descarga convulsiva en una corteza cerebral totalmente normal y también cuando la corteza es activada por ingestión de fármacos, por abstinencia de alcohol o el consumo de otros sedantes. Un mecanismo especial que genera ostensiblemente un foco convulsivo secundario es el de la “facilitación”, que resulta de la estimulación repetida con pulsos eléctricos subconvulsivos a partir de un foco establecido en cualquier sitio; se sabe que aparece en modelos animales, pero es una entidad no aceptada del todo en los humanos.

Las convulsiones, desde una perspectiva fisiológica más amplia, necesitan tres elementos indispensables: 1) una población de neuronas patológicamente excitables; 2) un incremento de la actividad excitadora, principalmente glutamérgica, por medio de conexiones repetitivas para propagar la descarga y 3) reducción de la actividad de las proyecciones GABAérgicas normalmente inhibitorias. Estudiosos en la materia han rebatido cada uno de los planteamientos, pero son reforzados por importantes datos y en conjunto pueden constituir un modelo razonable, como será señalado adelante. El conocimiento de las descargas iniciales y su propagación ha avanzado gracias a la identificación de algunas formas raras de epilepsia familiar que son consecuencia de mutaciones en los conductos de sodio, potasio, receptor de [acetilcolina](#) y los canales de GABA en las neuronas. Los puntos anteriores se exponen en mayor detalle en el apartado “Participación de la genética”.

No se conoce en detalle la razón por la cual las neuronas en una lesión cortical focal o cerca de ella muestran descarga espontánea y sincrónica. Algunas de las propiedades de un foco epileptógeno cortical sugieren que sus neuronas se han desaferenciado. Las neuronas en tales circunstancias son hiperexcitables y pueden persistir crónicamente en un estado de despolarización parcial, capaces de descargas irregulares con velocidades incluso de 700 a 1 000/s. Las membranas citoplasmáticas de tales neuronas tienen una mayor permeabilidad a iones que las torna susceptibles de activación por factores como hipertermia, hipoxia, hipoglucemia, hipocalcemia e hiponatremia, así como la estimulación sensitiva repetitiva (p. ej., fótica) y en algunas fases del sueño (en que tiene lugar *hipersincronía* de neuronas).

Como ejemplo, focos epilépticos inducidos en la corteza de animales por la aplicación de penicilina se caracterizan por descargas espontáneas intercríticas, durante las cuales las neuronas del foco que descarga muestran despolarizaciones paroxísticas grandes, mediadas por calcio (desplazamientos despolarizantes), seguidas de posthiperpolarizaciones duraderas; estas últimas son causadas en parte por corrientes de potasio dependientes de calcio, pero también interviene la intensificación de la inhibición sináptica. Los desplazamientos despolarizantes aparecen de forma sincrónica en el foco con penicilina y se suman para producir puntas EEG intercríticas registradas en la superficie; las postpolarizaciones corresponden a las ondas lentas del complejo de puntas/ondas EEG (consúltese el trabajo de [Engel](#)). Las neuronas que rodean un foco experimental epileptógeno están hiperpolarizadas y liberan GABA inhibitorio. La propagación de las convulsiones depende de factores que activan las neuronas en el foco o inhiben las que la rodean. Más allá, no se conoce en detalle el mecanismo exacto que rige la transición de una descarga intercrítica circunscrita a un estado convulsivo propagado.

Los estudios bioquímicos de neuronas de un foco convulsivo no han esclarecido en gran medida el problema. Los niveles de potasio extracelular aumentan en cicatrices gliales cerca de focos epileptógenos, y se ha planteado la presencia de un defecto en los conductos de calcio sensibles a voltaje. Se sabe que los focos epilépticos son sensibles a la [acetilcolina](#) y que son lentos para unirse y eliminar el neurotransmisor. Se han señalado de manera diversa en tejido epileptógeno humano extirpado, deficiencia de GABA, neurotransmisor inhibitorio; incremento del nivel de glicina y disminución del de taurina, y decremento o incremento del ácido glutámico, pero no se sabe si los cambios en cuestión son causa o consecuencia de la actividad convulsiva. Entraña grandes dificultades la interpretación de las anomalías notificadas de GABA, aminas biógenas y [acetilcolina](#) en el LCR de epilépticos.

Los registros simultáneos EEG de un foco cortical epileptógeno y centros subcorticales, talámicos o de tronco encefálico en el modelo animal, han permitido a los investigadores elaborar una sucesión de fenómenos eléctricos y clínicos que caracterizan a una convulsión focal en evolución. La descarga de las neuronas participantes en el foco cortical se refleja en el EEG en la forma de una serie de descargas de puntas periódicas cuya amplitud y frecuencia aumentan progresivamente. Una vez que la intensidad de la descarga convulsiva rebasa un punto particular, supera la influencia inhibitoria de las neuronas vecinas y se propaga a regiones corticales cercanas por medio de conexiones sinápticas corticocorticales breves.

Un dato sugestivo basado en el análisis matemático refinado de trazos EEG denota que algunos cambios electrográficos sutiles surgen minutos antes de la descarga crítica (consúltese el trabajo de [Le Van Quyen et al.](#)). Sugiere que es posible desencadenar las convulsiones por un cambio en los generadores del ritmo talámico centrales o por una alteración sutil de la actividad eléctrica en la región de la lesión focal. Son interesantes los hallazgos de [Litt et al.](#) de que en un corto número de pacientes hay descargas duraderas de actividad similar a convulsiones detectadas por técnicas complejas días antes del inicio de las convulsiones del lóbulo temporal. El planteamiento que hacen es que tales fenómenos causan una cascada de cambios electrofisiológicos que muy gradualmente culminan en una convulsión.

De no ser frenada, la excitación cortical se propaga a la corteza vecina y a la contralateral por vías interhemisféricas y también por vías anatómicas y funcionales vinculadas, en los núcleos subcorticales (en particular, los ganglionares basales, talámicos y los núcleos reticulares del tronco encefálico). Es precisamente en este momento que comienzan las manifestaciones clínicas de la convulsión. La actividad excitadora de los núcleos subcorticales, según se piensa, retroalimenta al foco original y otras partes del encéfalo, mecanismo que amplifica su actividad excitadora y originan la característica descarga de muchas puntas de alto voltaje en el EEG. La propagación de la excitación a los centros subcorticales, talámicos y del tronco encefálico corresponde a la fase tónica de la convulsión y pérdida de la consciencia, así como signos de hiperactividad del sistema nervioso autónomo (midriasis, taquicardia, hipertensión arterial) y paro respiratorio. El desarrollo de pérdida del estado de consciencia y la contracción tónica generalizada de los músculos se reflejan en el EEG por trazos de descarga de alto voltaje difusos que surgen de manera simultánea en toda la corteza. Existen pocos datos que apoyen la conjetura elaborada por Penfield de que la actividad convulsiva se origina en el tálamo; su término *convulsión centrencefálica* ya no se utiliza.

Poco después de que se propaga la excitación comienza la inhibición diencefálica e interrumpe de manera intermitente la descarga convulsiva, de modo que la cambia de la fase tónica persistente a andanadas intermitentes de la fase clónica. En el EEG de superficie se produce una transición desde los trazos continuos de polipuntas a un trazo de punta/onda. Las andanadas clónicas intermitentes disminuyen cada vez más en frecuencia hasta cesar del todo y dejan en su trayecto un “agotamiento” (parálisis) de las neuronas del foco epileptógeno y un incremento regional de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y edema regional observado en la MRI. Se piensa que el exceso de tales mecanismos inhibidores y el agotamiento metabólico son el fundamento de la *parálisis posepiléptica de Todd* y del estupor poscrítico, la pérdida sensitiva, la afasia, la hemianopsia, la cefalea y las ondas lentas difusas en el EEG. [Plum et al.](#) observaron un incremento de dos a tres tantos en la utilización de glucosa durante las descargas convulsivas y sugirieron que la parálisis que sigue puede ser resultado de la reducción neuronal de glucosa y de un incremento en el nivel de ácido láctico. No hay certeza de las funciones exactas que desempeñan cada uno de los factores anteriores en la parálisis funcional del estupor poscrítico.

Datos de las crisis de ausencia se han obtenido de modelos animales con descargas bilaterales sincrónicas de punta/onda de alto voltaje a razón de 3/s. El complejo de punta/onda que representa la excitación breve, seguida de inhibición a base de ondas lentas, son el tipo de trazo EEG que caracteriza a la fase clónica (inhibidora) de la convulsión motora focal o de la epilepsia mayor. A diferencia de ello, dicho elemento potente de inhibición aparece de manera difusa durante todo el ataque de “ausencia”, signo que posiblemente explica la ineficacia de la excitación para propagarse hasta la zona inferior del tronco encefálico y estructuras raquídeas (no surgen movimientos tonicoclónicos). El trabajo del equipo de Blumenfeld, ya mencionado, sugiere que la interrupción del estado de alerta en este síndrome puede tener una asociación con los cambios electrofisiológicos en el tálamo, comparable con lo que se describió para los tipos de convulsiones generalizadas.

Tiene importancia teórica la observación de que un foco convulsivo puede establecer a través de conexiones de la comisura un foco secundario persistente en el área cortical correspondiente en el hemisferio contrario (*foco en espejo*). No hay certeza de la naturaleza de este fenómeno y pudiera ser semejante al de “facilitación” en animales mencionado en párrafos anteriores, en el cual una estimulación eléctrica no convulsiva repetida en la corteza normal induce un foco epiléptico permanente. En el foco en espejo no se advierte cambio morfológico alguno, cuando menos con el microscopio corriente. El foco en espejo pudiera originar confusión cuando el operador intente identificar el lado de la lesión primaria que descarga actividad eléctrica en el EEG. Sin embargo, son escasas las pruebas de que los focos en espejo del fenómeno de “facilitación” genera convulsiones en seres humanos (consúltese el trabajo de [Goldensohn](#)).

## EEG Y ESTUDIOS DE LABORATORIO EN LA EPILEPSIA

En el [capítulo 2](#) y al principio de éste se exponen los orígenes de la actividad EEG de un foco epiléptico y la generalización de la crisis. Por medio de EEG se obtiene confirmación del concepto de epilepsia planteado por Hughlings Jackson, es decir, que representa la descarga recurrente, repentina y excesiva de neuronas corticales. El EEG es el medio más sensible e indispensable para el diagnóstico de epilepsia, pero, a semejanza de otros estudios complementarios, debe utilizarse junto con los datos clínicos. En personas con convulsiones generalizadas idiopáticas y en una proporción grande de



sus parientes, es frecuente identificar anomalías de punta/onda intercricas sin actividad clínica alguna, en particular si se repite varias veces el EEG o se practica después de periodos largos. A diferencia de ello, una fracción de pacientes epilépticos tiene EEG intercrico perfectamente normal. El EEG, por empleo de técnicas corrientes de registro en la piel cabelluda, puede ser normal durante el aura experimentada de una convulsión parcial compleja o simple. Aún más, la interpretación de las anomalías EEG debe tomar en consideración a una fracción pequeña de personas sanas (2% a 3%) que presentan anomalías EEG paroxísticas.

Un solo trazo EEG logrado durante el estado intercrico muestra anomalías de algún grado en 30% a 50% de los pacientes con epilepsia, cifra que aumenta a 60% a 70% si se somete a los pacientes a varias sesiones de registro. Durante las convulsiones es posible que aparezcan muchos perfiles EEG. Sin embargo, una observación constante ha sido que la región de la actividad más temprana de punta corresponde mejor al foco epileptógeno, norma que se ha utilizado para orientar en la cirugía de la epilepsia. También el estado ulterior a convulsiones o poscrico, tiene una correlación EEG que asume la forma de ondas lentas generalizadas aleatorias después de convulsiones generalizadas, y lentificación focal después de convulsiones parciales. Cuando se logra la recuperación clínica el EEG se normaliza o recupera el estado que tenía antes de la convulsión.

El uso de algunas técnicas EEG especiales, como se describe en el [capítulo 2](#), permite detectar un número mayor de anomalías y hacer una definición más precisa del tipo de convulsiones. En este capítulo se afirma de nuevo que técnicas de activación como hiperventilación, estimulación estroboscópica fótica y sueño intensifican el número de anomalías detectadas durante los registros EEG. Los registros de este tipo durante el sueño son particularmente útiles porque pueden surgir en la fase II y de onda lenta, anomalías focales, particularmente en los lóbulos temporales. Los electrodos esfenoidales también se han utilizado para detectar actividad convulsiva temporal inferomedial, pero son muy incómodos y probablemente no aporten la información adicional que podría obtenerse con la colocación de más electrodos subtemporales en la piel cabelluda. Los registros con electrodos en la nasofaringe están demasiado contaminados por artefactos como para tener utilidad clínica.

Más allá de la identificación fiable de artefactos en los registros EEG, unos de los principales problemas para el electroencefalógrafo es diferenciar entre los trazos normales que remedan convulsiones y las descargas epilépticas o intercricas verdaderas. Estos perfiles paroxísticos ostensiblemente normales aparecen preferentemente durante el sueño y cada uno tiene su morfología altamente característica; incluyen pequeñas puntas (picos) acuíformes, actividad de poliespigas “14 y 6” ritmo lambda y mu occipital posterior y trazos transitorios acuíformes occipitales. Todos estos trazos se incluyen en muchos de los textos corrientes sobre el tema de EEG y se exponen en el [capítulo 2](#).

En la actualidad se usan comúnmente algunas técnicas de *monitorización EEG a largo plazo* y tienen utilidad particular en la investigación de pacientes con focos epileptógenos que pueden eliminarse por cirugía y también crisis no epilépticas. El más usado de ellos aprovecha los sistemas telemétricos en que el paciente es unido a un aparato EEG por cable por radiotransmisor, sin limitar innecesariamente la libertad de movimientos. El sistema telemétrico se une a otro de registro audiovisual, lo cual permite registrar fenómenos convulsivos (incluso por la noche, con luz infrarroja o tenue) y sincronizarlos con las anomalías EEG. Otra posibilidad es usar un pequeño dispositivo de registro digital unido a un aparato miniaturizado de EEG que usa el paciente en su hogar y su trabajo (“EEG ambulatorio”). Se pide a la persona que oprima un botón si percibe una “crisis” que más tarde se podrá correlacionar con la actividad EEG.

## Otras anomalías en los estudios de imagen y de laboratorio que surgen en caso de convulsiones

Los estudios de imagen cerebral desempeñan una función importante en el diagnóstico de las convulsiones. La CT puede demostrar muchas de las causas típicas subyacentes de las convulsiones en adultos, pero la MRI es más sensible para la detección de anomalías estructurales pequeñas subyacentes a la epilepsia lo que incluye tumores, apoplejía y lesiones traumáticas. Además, muchas anomalías sutiles como la esclerosis temporal medial, heterotopías y otros trastornos de la migración neuronal y cicatrices lineales pequeñas pueden visualizarse con claridad con la MRI. Los avances en la potencia de la MRI y técnicas como la adquisición de cortes delgados continúan exponiendo lesiones estructurales que con anterioridad se denominaban causas criptógenas y algunas lesiones pueden corregirse por medios quirúrgicos.

Después de una convulsión, en particular la que posee un componente focal, por medio de MRI se identifica a veces una hinchazón sutil focal en la corteza y denota cambios de la recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*) y secuencias con ponderación/difusión; o si se aplica un medio de contraste, una intensificación cortical poco precisa visible en MRI. Estos cambios son transitorios y son el efecto de una convulsión más que su causa y parecen reflejar la alteración de la barrera hematoencefálica y cambios metabólicos en la corteza. Se advierte una relación aproximada entre la duración de la actividad convulsiva y la intensidad y extensión de estos cambios, pero rara vez persisten por más de uno o dos días. De forma similar, las imágenes por angiografía o de riego realizadas poco después de una convulsión, pueden revelar un área focal de mayor corriente sanguínea o incremento del volumen de sangre.

Son menores los conocimientos de los hallazgos de MRI, como es intensificación de la señal T2 o restricción de la difusión de los hipocampos después de una convulsión prolongada o estado epiléptico. También se advierten cambios de imagen en la sustancia blanca, particularmente en el rodete del cuerpo calloso poco después de interrumpir el uso de algunos antiepilepticos, como se expone en la sección ulterior en el uso de tales fármacos (véase también el trabajo de [Gürtler et al.](#)).

El líquido cefalorraquídeo después de una convulsión puede contener algunos leucocitos (a menudo en límites de  $10/\text{mm}^3$ ), en alrededor de 5% de los pacientes. En una serie de 309 individuos, [Tumani et al](#) encontraron hasta 24 leucocitos, pero la mediana fue mucho menor. También es posible que aumente moderadamente la concentración de proteína. A semejanza de las anomalías detectadas en estudios por imágenes, los hallazgos anteriores pueden propiciar conclusiones espurias sobre la presencia de una lesión intracraneal activa, en particular si predominan los polimorfonucleares; hay que considerar siempre a la pleocitosis de mayor magnitud como un signo de enfermedad inflamatoria o infecciosa.

La acidosis sistémica (láctica) es resultado frecuente de convulsiones y a veces el pH sérico llega a niveles cercanos a 7 o menos si se cuantifica inmediatamente después de una convulsión. De mayor valor práctico es el hecho de que casi todas las convulsiones generalizadas hacen que aumente la actividad de creatina cinasa en suero que persiste durante horas, hallazgo que pudiera tener mayor provecho en departamentos de urgencias para diferenciar entre convulsiones y lipotimias. Por supuesto, se pueden producir las mismas anomalías si se generó extensa lesión muscular por una caída o por compresión duradera durante un lapso de pérdida del conocimiento.

Las concentraciones de prolactina sérica, a semejanza de la de otras hormonas hipotalámicas, aumentan 10 a 20 min después de todos los tipos de convulsiones generalizadas, que incluyen la variedad parcial compleja, pero no en la crisis de ausencia o en tipos mioclónicos. El incremento puede ser útil para diferenciar entre una convulsión psicógena y otra genuina; sin embargo, después de un episodio sincopal puede haber un incremento mínimo de la prolactina sérica ([Fisher et al](#)). También se advierte incremento poscrítico en las concentraciones de ACTH y cortisol sérico, pero estos cambios tienen una latencia más larga y su duración es más breve. Si se utilizan como métodos diagnósticos los incrementos de las concentraciones de tales hormonas, el operador debe tener siempre información de las cifras normales de base, las variaciones diurnas y el efecto de la administración coincidente de medicamentos. Se ha dicho que los cambios de la temperatura corporal a veces anteceden a una convulsión, y pueden reflejar cambios hipotalámicos, pero no son tan constantes y es difícil utilizarlos en las labores clínicas.

## ASPECTOS PATOLÓGICOS DE LA EPILEPSIA

En casi todos los pacientes con epilepsia generalizada primaria de la variedad genética en quienes se hizo necropsia, el SNC mostro aspecto macroscópico y microscópico normal. No cabe la sorpresa de que no existan lesiones visibles en los estados convulsivos que compliquen situaciones como la intoxicación y la abstinencia de medicamentos, la hipernatremia y la hiponatremia pasajeras y la hiperglucemia e hipoglucemia, que posiblemente representen perturbaciones a nivel celular.

A diferencia de ello, las epilepsias sintomáticas presentan lesiones definibles. La MRI, que se ha utilizado como un método sustituto para esta enfermedad, ha mejorado al exponer algunas heterotopías corticales que previamente eran difíciles de detectar y para resaltar la frecuencia de pirois en los lóbulos temporales mediales. Otras lesiones incluyen zonas de pérdida neuronal y gliosis (cicatrices) u otras lesiones como heterotopia, corteza disgénica, hamartomas, malformación vascular, porencefalia y tumores. Entre las causas importantes de la epilepsia resistente a fármacos están las malformaciones vasculares, los hamartomas, los ganglioneuromas y tumores neuroectodérmicos disembrionoplásticos afines (DNET, *dysembryoplastic neuroectodermal tumors*), que son causas importantes de epilepsia resistente a los fármacos y astrocitomas de escasa malignidad, aunque son menos frecuentes; una vez más, en un corto número de casos no se identificó anomalía alguna. Sin duda, en las epilepsias focales se detecta la máxima incidencia de anomalías estructurales, aunque en algunos casos no se observan cambios morfológicos.

Ha sido imposible identificar el componente de la lesión que causa las convulsiones. Se ha dicho que en este sentido intervienen gliosis, fibrosis, vascularización y cicatrices meníngocerebrales, pero también aparecen en focos no epilépticos. Los estudios con técnica de Golgi de neuronas de focos epilépticos en el lóbulo temporal, emprendidos por Scheibels, indicaron distorsiones de dendritas, pérdida de las proyecciones dendríticas (espinas) y desorientación de neuronas cerca de las cicatrices, pero la importancia de tales datos está en duda porque a menudo no tienen comparación con lesiones no epilépticas similares. Una vez que un foco gliótico de cualquier causa adquiere carácter epileptógeno, no cambia durante toda la vida del paciente.

### Esclerosis temporal medial

En varias series de casos de ablación del lóbulo temporal en décadas anteriores, como la descrita muy a menudo por [Falconer](#), se observó en la mayoría un perfil específico de pérdida neuronal con gliosis (esclerosis) en las regiones del hipocampo y del núcleo amigdaloides, y dicha anomalía se ha identificado con frecuencia cada vez mayor con la resonancia magnética, como fue comentado en párrafos anteriores (*esclerosis temporal medial*; [fig. 15-4](#)). El cuadro histológico correspondiente es la pérdida de neuronas en el segmento CA1 (sector de Sommer) de la capa neuronal piramidal del hipocampo, a menudo en un solo lado, que se extiende a regiones contiguas de las capas piramidal y la circunvolución dentada subyacente. No se sabe aún si la pérdida neuronal es primaria o secundaria, y en este último caso si tuvo lugar al nacer o en fecha ulterior como consecuencia de las convulsiones recurrentes.

Sin embargo, traumatismos craneoencefálicos en época temprana de la vida, infecciones y diversas perturbaciones menos frecuentes pueden también causar la coincidencia de pérdidas neuronales y gliosis leve de la esclerosis temporal medial. La interrupción de las convulsiones en muchos individuos después de la ablación quirúrgica del lóbulo temporal medial inclina la balanza en favor de la primera interpretación de que el cambio patológico es primario en casi todos los casos (consúltese el apartado Tratamiento quirúrgico de la epilepsia). Como testimonio de la incertidumbre sobre la causa o efecto están innumerables series quirúrgicas que se inclinan por un criterio o por el otro (consúltese el editorial de [Sutula y Pitkänen](#)).

## Participación de la genética

Muchas de las epilepsias primarias tienen una base genética y al igual que ocurre con otras como la diabetes y la aterosclerosis, el mecanismo de herencia es complejo, es decir, es muy probable en algunas que sea poligénico, pero como un aspecto cada vez más frecuente, se identifican mutaciones únicas. El hecho de que intervenga un factor genético en las epilepsias generalizadas primarias lo sugiere la incidencia de orden familiar de 5% a 10% en tales pacientes y, en algunas familias, la herencia de un trastorno convulsivo a través de genes específicos ([Afawi et al.](#)). La importancia de los factores genéticos en las epilepsias primarias también lo destacan las pruebas obtenidas en estudios de gemelos; el índice de concordancia global fue de 70% en el caso de gemelos monocigóticos y 30% en el de dicigóticos ([Vadlamudi et al.](#)).

Sin duda, la epilepsia es un componente de muchos síndromes genéticos, definidos por su imagen dismórfica o trastornos neurocutáneos, o desarrollo deficiente del cerebro con retraso mental o sin él. En este apartado los autores consideran los pocos trastornos convulsivos idiopáticos que se heredan por un solo perfil mendeliano; incluyen un subgrupo de convulsiones familiares neonatales benignas que se heredan por un rasgo autosómico dominante ([Leppert et al.](#)), y un trastorno similar de comienzo en la lactancia y la epilepsia mioclónica benigna de la niñez (autosómico recesivo). Aportan información particular un grupo especial de cuadros epilépticos en que los defectos genéticos monogénicos se vinculan con anomalías de los conductos iónicos o de los receptores de neurotransmisores ([cuadro 15-3](#)). Se mencionan al inicio de los comentarios sobre los aspectos fisiológicos de las convulsiones y, a pesar de su rareza, han sugerido que la epilepsia idiopática puede ser causada por una perturbación funcional de los mismos conductos.

Cuadro 15-3

### TRASTORNOS EPILEPTICOS MONOGÉNICOS

	GEN	PROTEÍNA ALTERADA
<b>Canalopatías (conductopatías)</b>		
<b>Conductos de sodio</b>		
Convulsiones generalizadas familiares con el “agregado” de crisis febriles; consúltese el texto	SCN1A,B(GABA <sub>A</sub> )	Subunidades de conductos de calcio; con menor frecuencia, receptor de GABA
Convulsiones neonatales familiares benignas	SCN2A	Subunidades de conductos de sodio
Síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica profunda de la lactancia)	SCN1A	Subunidad α del conducto de sodio
<b>Conductos de potasio</b>		
Epilepsia infantil benigna	KCNQ2,3	Subunidades de conductos de potasio

Ataxia episódica de tipo 1 con epilepsia parcial	KCNA1	
<b>Conductos regulados por ligandos</b>		
Convulsiones frontales nocturnas de tipo dominante autonómico	CHRNA 2,4	Subunidades del receptor acetilcolínico nicotínico
Convulsiones generalizadas y febriles familiares	GABRG2	Subunidad del receptor GABA <sub>A</sub>
Epilepsia mioclónica juvenil	GABRA1 (CACNB4)	Subunidad del receptor GABA <sub>A</sub> ; con menor frecuencia, subunidad del conducto de calcio
Deficiencia del transportador-1 de glucosa	SLC2A1	GLUT1 (reacciona a la dieta cetógena)
<b>Conductos de calcio</b>		
Ataxia episódica de tipo 2 con convulsiones de punta-onda	CACNA1A	Subunidad de canal de calcio
<b>Malformaciones del desarrollo cortical</b>		
Holoprosencefalia, epilepsia generalizada	SHH, PTCH, ZIC2, SIX3, TGIF	SHH ( <i>sonic hedgehog</i> ), receptor de SHH, factores de transcripción
Esquizencefalia, epilepsia generalizada	EMX2	Proteína del homeodominio
Esclerosis tuberosa, epilepsia generalizada	TSC1, 2	Hamartina, tuberina
Lisencefalia, epilepsia generalizada	LIS1	Hidrolasa del factor ácido activador plaquetario
Síndrome de doble corteza, epilepsia generalizada	DCX	Doblecortina
Heterotopia, epilepsia focal	FLN1	Filamina1
Distrofia muscular de Fukuyama, lisencefalia, epilepsia generalizada	FCMD	Fukutina
Síndrome de Walker-Warburg, epilepsia generalizada	POMT1	Manosiltransferasa O
Enfermedad de músculo-ojo-cerebro, epilepsia generalizada	MEB	Glucosiltransferasa, PMGnT1
Síndrome de Angelman: convulsiones mioclónicas, tónico-clónicas y atónicas	UBE3A	Ligasa de ubiquitina-proteína
<b>Epilepsias mioclónicas progresivas (PME)</b>		
Enfermedad de Unverricht-Lundborg, con PME	EPM1	Cistatina B
Enfermedad con cuerpos de Lafora, con PME	EPM2A	Laforina, tirosina fosfatasa proteínica

Epilepsia mioclónica con desgarro de fibras rojas	tRNAlys	tRNA de lisina mitocondrial
Atrofia dentorrubropalidolusiana con PME	DRPLA	Atrofina-1
Enfermedad de Gaucher	PSAP	β-Glucocerebrosidasa
Sialidosis de tipo I	NEU1	Sialidasa
Lipofuscinosis cerioide (CLN) y PME	CLN	CLN2, CLN3, CLN5, CLN6 también causan convulsiones generalizadas, atónicas y menores (de ausencia) atípicas
<b>Convulsiones de tipos mixtos</b>		
Proteinosis lipóide y epilepsia del lóbulo temporal	ECM1	Proteína 1 de matriz extracelular
Epilepsia dominante autosómica del lóbulo temporal lateral	LGI1	Proteína inactivada de glioma con abundante leucina
CLN8; epilepsia no mioclónica progresiva con retraso	CLN8	Proteína de membrana en el retículo endoplásmico
Deficiencia de <a href="#">piridoxina</a>	ALDH7A1	Antiquitina (ATQ-1)

Las consecuencias de casi todas las mutaciones comentadas son la intensificación de la excitabilidad neuronal global. Entre los ejemplos están la epilepsia nocturna del lóbulo frontal dominante autonómica, cuya manifestación inicial es la de convulsión parcial (en que las mutaciones patológicas se sitúan en la subunidad del receptor acetilcolínico y nicotínico); “epilepsia generalizada con convulsiones febriles agregadas” (en subunidades del canal de sodio neuronal vinculado con algunas combinaciones de convulsiones febriles sin complicaciones, convulsiones febriles que persisten después de la niñez, convulsiones generalizadas, de ausencia, mioclónicas, atónicas y parciales complejas); convulsiones neonatales familiares benignas (dos conductos de potasio diferentes); y las formas de la epilepsia mioclónica juvenil y la epilepsia infantil de ausencias (subunidades del receptor de GABA<sub>A</sub> en cerebro).

Algunas de las entidades mencionadas se resumen en el [cuadro 15-3](#) y su número sin duda se ampliará en los próximos años. Al igual que ocurre con muchas otras enfermedades neurológicas genéticas, una sola mutación puede causar tipos diversos de epilepsia y convulsiones y un solo tipo puede ser consecuencia de una de varias mutaciones diferentes. Un aspecto notable también es la baja penetrancia de algunos trastornos epilépticos monogénicos, en particular el de tipo autosómico dominante vinculado con las convulsiones frontales nocturnas.

Otro grupo de epilepsias con mecanismos de herencia mendeliana ha sido atribuido a defectos genéticos en que no intervienen los conductos iónicos. Muchos de ellos son predominantemente trastornos mioclónicos en que la epilepsia es tan solo un componente. Dos formas de epilepsia mioclónica progresiva como son la enfermedad de Unverricht-Lundborg y la enfermedad de cuerpos de Lafora son resultado, respectivamente, de mutaciones de genes que codifican la cistatina B y la tirosina fosfatasa. A las formas hereditarias mencionadas de epilepsia se pueden agregar cuadros como la esclerosis tuberosa y la lipofuscinosis cerioide ([cap. 36](#)) que muestran una notable propensión a causar convulsiones y heterotopias determinadas genéticamente, como FLN1 (esta y otras aberraciones del desarrollo se exponen en el [cap. 37](#)).

En algunos trastornos convulsivos de la niñez (epilepsia de ausencias con descargas de tres puntas/onda por segundo y epilepsia benigna de la niñez con espigas centrotemporales) también se identifican elementos genéticos más complejos, en que los dos cuadros son transmitidos en la forma de rasgos autosómicos dominantes con penetrancia incompleta o posiblemente por un mecanismo más complejo. En las epilepsias parciales o focales la participación de la herencia todavía no se dilucida del todo; sin embargo, en numerosos estudios, la incidencia de convulsiones, anormalidades EEG o ambos cuadros, en parientes de primer grado, ha sido mayor de la calculada. Entre las epilepsias corticales familiares, las de tipo de lóbulos temporal y frontal se heredan por un mecanismo poligénico u otro dominante autosómico. Indudablemente es hereditaria también la tendencia a presentar convulsiones febriles simples, aunque no hay certeza del mecanismo de herencia. Por último, las variaciones en el número de copias probablemente participe en casi 5% de los casos, de acuerdo con [Olsen et al.](#)

## ESTUDIO CLÍNICO DE LA EPILEPSIA

El médico que atiende a una persona que solicita orientación respecto a un trastorno episódico de la función nerviosa, en primer lugar, debe dilucidar si el episodio en cuestión es una convulsión. En el diagnóstico de epilepsia la anamnesis es un elemento básico; en casi todos los casos en adultos se obtiene relativamente pocos datos por la exploración física. La exploración en lactantes y niños tiene mayor utilidad porque al detectar anomalías dismórficas y cutáneas es posible la identificación de diversos trastornos cerebrales muy característicos que causan epilepsia.

Como aspecto decisivo para definir si se trata de una convulsión, está la descripción que haga un testigo. Se necesita un relato detallado del hecho y en particular el tipo y la duración de los movimientos corporales, el nivel de alerta y reactividad durante el episodio inmediatamente después de consumado, el color de la piel y la respiración, así como la incontinencia. Si no se dispone de un testigo, una llamada telefónica a los observadores y parientes puede revelar mayor información que la que se obtiene con métodos complejos de laboratorio. Es posible obtener del paciente información de aspectos como mordedura de lengua, incontinencia, y recuerdos del hecho en el momento inmediatamente anterior. Si la persona puede aportar información, es posible obtener datos de convulsiones anteriores, de la descripción que él haga de hechos que a menudo han sido interpretados de manera errónea y no como convulsión, por ejemplo, lapsos breves de pérdida del conocimiento, espasmos mioclónicos, sábanas sucias por orina o heces por incontinencia, caídas inexplicadas o lesiones y otras más. Aspectos adicionales útiles para la valoración de la epilepsia son aportados por los antecedentes familiares, los puntos definitorios del desarrollo, hechos neonatales y las circunstancias del nacimiento.

El diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal también es difícil de diferenciar de trastornos que simulan la epilepsia. Estos ataques son tan variables que a menudo inducen perturbaciones de la conducta y la función psíquica (en vez de interrupciones manifiestas o pérdida del conocimiento), al grado que pueden ser tomadas erróneamente por rabietas en niños, ingestión de fármacos o drogas, histeria, ataques de pánico o psicosis aguda. Las convulsiones pueden incluir expresiones verbales que no se recuerdan, andar sin rumbo fijo, alucinaciones olfativas y gustativas repetidas, movimientos estereotípicos de la mano o automatismos como chuparse los labios. La naturaleza del señalamiento de una experiencia psíquica por parte del paciente suele ser útil para diferenciar las convulsiones respecto de fenómenos psicógenos. En las primeras, los pacientes intentan centrarse con gran esfuerzo en la descripción de la experiencia, aunque suele incluirse en el señalamiento “indescriptible”, en tanto que las descripciones vagas e imprecisas como “algo no estaba bien” o recurrir a un amigo o pariente para describir el hecho, suele denotar que la convulsión fue psicógena. Los autores insisten en la amnesia de hechos, como mínimo, en la última parte de la convulsión, que servirá como un criterio importante para el diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal. Las fugas histéricas pueden causar notable dificultad para el diagnóstico; a veces se les identifica por la pérdida de identidad personal y por episodios que son más largos que los típicos o las convulsiones, y porque a veces duran días.

Es difícil identificar ataques de ausencia de los trastornos breves del estado de consciencia. Entre las maniobras útiles están pedir a la persona que hiperventile para inducir un ataque u observarla cuando cuente números en voz alta durante varios minutos; las personas con ataques frecuentes de ausencia interrumpirán u omitirán uno o dos números.

Los cuadros que muy a menudo remedan una convulsión epiléptica son las crisis no epilépticas psicógenas y otros hechos paroxísticos como los ataques de pánico y el síncope, pero también caídas no explicadas (crisis atónicas), isquemia cerebral transitoria, en particular los que se acompañan de agitación de extremidades, trastornos del sueño de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*), hemorragia subaracnoidea, migraña, hipoglucemia, cataplexia, ataxia paroxística y coreoatetosis y amnesia global transitoria. En el servicio de urgencias suele ser difícil diferenciar entre los efectos poscríticos de una convulsión no presenciada por testigos, y la confusión y amnesia después de conmoción cerebral.

Las diferencias clínicas entre una convulsión y un *ataque de síncope* se exponen en el [capítulo 17](#); hay que insistir en que ningún criterio aislado es absoluto e inviolable. Los autores insisten particularmente ante la posible gravedad de los episodios de un síncope cardíaco, alguna arritmia grave y, en particular, la taquicardia ventricular. Las arritmias cardíacas pueden manifestarse al inicio en la forma de episodios de pérdida súbita de la consciencia sin prodromos, a veces con movimientos convulsivos que remedan cuadros epilépticos y el hecho de no proseguir hasta identificar la arritmia puede tener consecuencias importantes. Las palpitaciones, el infarto previo del miocardio, anomalías ECG, valvulopatías y traumatismos de tórax pueden orientar la atención hacia el diagnóstico y la entidad precisos.

Puede confundirse a la *migraña* por una convulsión. Un signo del trastorno neurológico focal de la migraña típica suele ser útil, es decir, el ritmo de la serie de disfunción cerebral en un lapso de minutos y no segundos, como en el caso de la epilepsia focal. En ocasiones, dicho criterio puede ser inútil, en particular si se unen la migraña y las convulsiones parciales, por ejemplo, como expresiones de una malformación vascular en el cerebro.

La identificación de isquemia cerebral transitoria y su diferenciación de la epilepsia focal es facilitada si se considera que muchos de los trastornos



vasculares paroxísticos se caracterizan por la pérdida de función que puede atribuirse a un área de la corteza, como parálisis, ceguera, diplopia o afasia. Si la isquemia cerebral transitoria se caracteriza por una evolución de los síntomas, éstos tienden a evolucionar con mayor lentitud que los de una convulsión. Elementos que pueden apoyar el diagnóstico de una enfermedad vascular son la edad del paciente y la presencia de factores de riesgo vasculares, signos de cardiopatías y ataque de arterias carótidas, y el hecho de que no exista alguna perturbación del conocimiento o amnesia. Sin embargo, una isquemia cerebral transitoria con “agitación de miembro” y el fenómeno convulsivo al inicio de la oclusión del tronco basilar prácticamente son idénticos a la epilepsia.

En lo que se refiere a la diferenciación de convulsiones por trastornos raros como cataplexia, ataxia paroxística o coreoatetosis, amnesia global pasajera, es suficiente tener idea y conocer las características diagnósticas de cada una de tales entidades. Los trastornos de comportamiento del sueño REM tienden a aparecer en etapa ulterior de los ciclos del sueño, porque necesitan de la fase de movimientos rápidos, en tanto que las convulsiones epilépticas frontales con movimientos violentos o actos que pueden ser tomados erróneamente por trastorno conductual del sueño REM pueden aparecer en cualquier momento de la noche y ser más breves que el propio trastorno del sueño. Los *ataques de caídas* (crisis atónicas) en que el sujeto cae al suelo sin que pierda el conocimiento (se expone en el [cap. 6](#)) siguen siendo un enigma. En la mayor parte de los casos ha sido imposible corroborar un vínculo con las perturbaciones circulatorias del sistema vertebrobasilar y en contadas ocasiones los autores han observado dichas crisis atónicas como expresión de epilepsia atónica o mioclónica.

En la valoración diagnóstica inicial por lo común se incluyen algunos estudios de laboratorio como biometría hemática completa (CBC, *complete blood count*), química sanguínea, ECG, EEG y estudios por imágenes del encéfalo, de preferencia MRI. Con la CT se obtiene escasa información de problemas mayores que pudieran ser el origen de la epilepsia, pero la MRI es mucho mejor para identificar las diversas causas estructurales de dicho problema. Si se estudia la sangre después del episodio en cuestión, a veces hay incremento de la concentración de creatina cinasa (que persiste horas) y antes, incremento de la prolactina (incluso 10 min), después de una convulsión no presenciada pero dicho estudio no tiene la suficiente especificidad para ser útil en la práctica general. A veces están indicadas otras formas de investigación como métodos de esfuerzo para el corazón, monitor de Holter, prueba de cambio de posición para identificar las modificaciones de la presión arterial, y estudios hipnológicos, para así descartar algunos de los trastornos no epilépticos señalados en párrafos anteriores. Algunos pacientes necesitan ser vigilados por largo tiempo por medio de EEG en el hospital o con equipo portátil en su domicilio. En todas las formas de epilepsia, pueden confirmar el diagnóstico métodos como la monitorización duradera por EEG y vídeo en la unidad hospitalaria.

## Convulsiones en cada periodo de edad

Después de concluir que la perturbación neurológica en fase de estudio corresponde a una convulsión, el operador tendrá como tarea siguiente identificar su tipo ([Cuadro 15-4](#) y [Fig. 15-5](#)). De hecho, en muchos casos es el elemento que gobierna la naturaleza del tratamiento. Ante el hecho de que existen muchos tipos de convulsiones especialmente en la niñez y la adolescencia, y cada uno tiende a predominar en un periodo particular de la vida, una ventaja clínica deriva del hecho de considerar a las convulsiones a partir de tal ángulo. Una estrategia más amplia incluye consideración de los hallazgos neurológicos y EEG, la respuesta a fármacos, las causas y el pronóstico.

Cuadro 15-4

CAUSAS DE CONVULSIONES RECURRENTES EN DIFERENTES GRUPOS DE EDAD

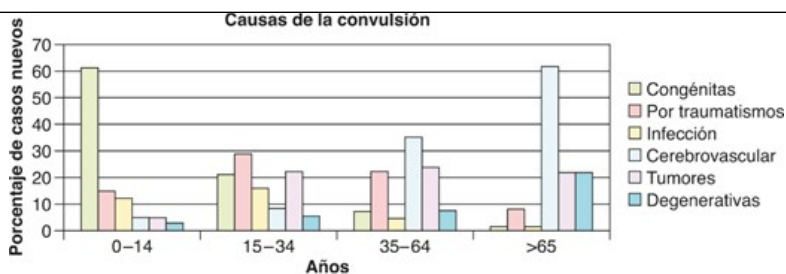
EDAD DE INICIO	CAUSA PROBABLE <sup>a</sup>
Fase neonatal	Anomalías congénitas del desarrollo; daño obstétrico, anoxia, trastornos metabólicos (hipocalcemia, hipoglucemia, deficiencia de vitamin B <sub>6</sub> , biotinidasa, fenilcetonuria y otros cuadros)
Lactancia (1-6 meses)	Igual que el apartado anterior; espasmos infantiles (síndrome de West)
Niñez temprana (6 meses a 3 años)	Espasmos infantiles, convulsiones febriles, daño obstétrico y anoxia, infecciones, traumatismos, trastornos metabólicos, disgenesia cortical, intoxicación accidental con fármacos
Niñez (3-10 años)	Anoxia perinatal, lesión al nacer o después, infecciones, trombosis de arterias o venas cerebrales, metabolicopatías, malformaciones corticales, síndrome de Lennox-Gastaut; epilepsia "idiopática" probablemente hereditaria (epilepsia rolándica)
Adolescencia (10-18 años)	Epilepsia idiopática que incluye los tipos de transmisión genética; epilepsia mioclónica juvenil, traumatismo, fármacos o drogas
Comienzos de la edad adulta (18-25 años)	Epilepsia idiopática, traumatismo, neoplasia, abstinencia de alcohol u otros sedantes
Etapa media de la vida (35-60 años)	Traumatismo, neoplasias, vasculopatías, abstinencia de alcohol o de otras drogas
Etapa tardía (más de 60 años)	Vasculopatías (por lo común después de infarto), tumores, abscesos, enfermedades degenerativas, traumatismos

<sup>a</sup>La meningitis o la encefalitis y sus complicaciones pueden causar convulsiones en cualquier edad; el planteamiento anterior también es válido en el caso de perturbaciones metabólicas graves. En países tropicales y subtropicales una causa frecuente es la parasitosis del sistema nervioso central.

(Véase también la [fig. 15-5](#).)

Figura 15-5.

Distribución de las causas principales de epilepsia en edades diferentes. Se advierte con claridad la prevalencia de causas congénitas en la niñez y la aparición de enfermedad cerebrovascular en pacientes de mayor edad. (Adaptado con autorización de diversas fuentes que incluyen las de [Hauser y Annegers](#) y los textos de [Engel y Pedley](#).)



En la [figura 15-5](#) se muestra la frecuencia de cada tipo de convulsión y las causas principales de ello, según los grupos de edad. Los datos son reunidos de diversas fuentes y son aproximados, pero destacan algunos puntos de importancia clínica.

## Convulsiones en la fase neonatal

El neonatólogo a menudo tiene que atender a lactantes que presentan convulsiones en los primeros días de la vida. En casi todos los casos son fragmentarias (un movimiento o cambio de posición repentino de una extremidad; rigidez del cuerpo, movimientos rotatorios de los ojos, una pausa entre una y otra respiraciones, chuparse los labios, masticar o incluso movimientos de las piernas como si impulsara una bicicleta. Incluso el observador experto puede tener dificultad para diferenciar la actividad convulsiva respecto de los movimientos normales del recién nacido. Si las convulsiones manifiestas son frecuentes y estereotípicas, el diagnóstico es menos difícil. Las convulsiones guardan relación con descargas corticales focales o multifocales; sin embargo, tal como ocurre con muchos de los cambios EEG en recién nacidos, los trazos no están formados adecuadamente y son menos precisos que las descargas convulsivas en etapas posteriores de la vida. Es probable que la inmadurez del encéfalo impida que se desarrolle algún perfil totalmente organizado de convulsiones, y la mielinización corticocortical incompleta impide la propagación bihemisférica. A pesar de todo, los trazos EEG son útiles en el diagnóstico. Por ejemplo, periodos de supresión EEG pueden alternar con ondas lentas o rápidas (acuminadas) o puede haber una actividad theta discontinua que represente actividad convulsiva electrográfica. Por lo contrario, dicha actividad convulsiva eléctrica en el neonato quizá no se acompañe de manifestaciones clínicas.

El comienzo real de las convulsiones mioclónicas, fragmentarias o masivas, con un perfil EEG en que se alternan andanadas de actividad supresivas y complejas, conlleva un pronóstico particularmente ominoso. [Ohtahara](#) describió otra forma desfavorable de convulsiones neonatales que evolucionó en la lactancia y llegó a generar espasmos infantiles (síndrome de West) y síndrome de Lennox-Gastaut y desde su comienzo generó grave daño cerebral. Muchos pacientes cuyos casos fueron publicados han tenido retraso del desarrollo.

Las convulsiones en la fase neonatal que surgen en término de 24 a 48 h de un nacimiento difícil por lo común denotan daño cerebral intenso, sea anóxico, prenatal o durante el parto. Los pequeños suelen morir y, en promedio, la mitad de quienes sobreviven queda con graves deficiencias. Las convulsiones que comienzan días a semanas después del nacimiento muy a menudo son expresión de alguna metabólica patología adquirida o hereditaria. En este último grupo, la causa más frecuente es la hipoglucemia; otra situación que es la hipocalcemia con tetania, se ha tornado poco frecuente. La forma hereditaria de la deficiencia de [piridoxina](#) es una causa rara que también induce en ocasiones convulsiones intrauterinas y que de manera característica mejora a muy breve plazo con dosis masivas (100 mg) de vitamina B<sub>6</sub> por vía intravenosa. La deficiencia de biotinidasa es una causa rara pero corregible. La hiperglucemia no cetótica, la enfermedad de orina en jarabe de arce y otras metabólicas patológicas pueden culminar en convulsiones en la primera o dos semanas de vida y expresan una encefalopatía más difusa.

A diferencia de ello, se han identificado formas benignas de convulsiones en la fase neonatal. [Plouin](#) describió una forma de convulsiones benignas clónicas en dicha fase que comenzaron en los días dos y tres, hasta el séptimo ("convulsiones del quinto día") en las que no hubo cambios EEG específicos. Después de ese lapso mostraron remisión las convulsiones y conllevaban un buen pronóstico. El mecanismo de herencia es autosómico dominante. Se conocen otros casos no familiares que inician entre los días 4 y 6, en los cuales las convulsiones parciales pueden intensificarse y culminar en estado epiléptico; los trazos EEG consisten en actividad theta discontinua. En ambos grupos el pronóstico en cuanto a desarrollo normal es satisfactorio y las convulsiones rara vez reaparecen en etapas posteriores. Se conocen también formas benignas de polimioclono sin convulsiones ni anormalidades EEG en tal periodo de la vida. Algunas aparecen únicamente con el sueño de ondas lentas o el consumo de alimento. Desaparecen después de unos meses y no requieren tratamiento. En el recién nacido se conoce también una forma de mioclono nocturno benigno.

## Epilepsias infantiles

Las convulsiones en la etapa neonatal pueden continuar y seguir en el periodo de la lactancia o pueden comenzar en un lactante que parecía normal hasta el momento de su primer ataque convulsivo. El tipo más común de convulsión es el de origen febril y no es estrictamente un tipo de epilepsia, pero la epilepsia más característica en esta etapa de la vida la constituyen los espasmos mioclónicos repentinos y masivos de cabeza y brazos que causan flexión o, con menor frecuencia, extensión del cuerpo (*espasmos infantiles* o *salutatorios*). La forma anterior, que define al síndrome de West descrito en párrafos anteriores, tiene muchas causas primarias. El mismo tipo de convulsión aparece en lactantes con esclerosis tuberosa (diagnosticada en la lactancia por la presencia de máculas hipopigmentadas o las “manchas en hojas de fresno”), fenilketonuria o angiomatosis de Sturge-Weber, pero más a menudo es parte de otras enfermedades que comienzan en este periodo de la vida. Los espasmos infantiles cesan al final del segundo año de vida y son remplazados por convulsiones secundarias generalizadas o focales; éstas no responden bien a los fármacos antiepileptícos usuales. Algunos casos de espasmos infantiles pueden provenir de una encefalopatía metabólica de tipo desconocido o disgenesia cortical (Jellinger). El síndrome de West se caracteriza por un cuadro EEG de grandes ondas lentas bilaterales y puntas multifocales (*hypsarrhythmia*).

El síndrome de Dravet, que incluye convulsiones mioclónicas y focales, aparece en este grupo de edad, pero puede adquirir importancia en la atención de adultos porque los pacientes se identifican por mostrar epilepsia resistente de varios tipos. En lo pasado se atribuyeron la epilepsia y el retraso del desarrollo a cuadros febriles o vacunaciones en la lactancia, pero se ha podido advertir que el síndrome tiene origen genético y es una anomalía resultante en la proteína del conducto de sodio (SCN1A en la mayor parte de los casos). Las convulsiones iniciales en estos casos han sido desencadenadas por episodios febriles o por otros eventos neonatales, pero más tarde se caracterizan por episodios no provocados y resistentes al tratamiento.

Las convulsiones febriles representan un reto en este periodo de edad. Cuando las convulsiones febriles son prolongadas, focales o seguidas de anomalías neurológicas son denominados *convulsiones febriles complicadas*, pero como fue indicado en párrafos anteriores, es necesario diferenciarlas del síndrome de convulsiones febriles familiares benignas descrito al inicio del capítulo. La actividad mioclónica con convulsiones en este grupo de edad despierta preocupación de que se trate de un problema grave, pero es una forma benigna común que posee un componente hereditario y no culmina en retraso del desarrollo.

### Convulsiones que aparecen por primera vez al inicio de la niñez

Diversas epilepsias focales pueden surgir por primera vez en este periodo de la vida y conllevan un buen pronóstico, es decir, las capacidades neurológicas e intelectuales se conservan relativamente intactas y las convulsiones pueden cesar en la adolescencia. Los trastornos de este tipo comienzan entre los 3 y los 13 años de edad y a menudo hay una predisposición familiar. Casi todos se caracterizan por actividad peculiar de puntas focales intensificada por el sueño (consúltese párrafos anteriores en lo que toca a la epilepsia benigna de la niñez con puntas centrotemporales u occipitales). Algunos de los cuadros mencionados se expusieron en el apartado de “Síndromes epilépticos especiales”. En una forma, la epilepsia benigna de la niñez con puntas centrotemporales, contracciones tónicas o clónicas unilaterales de la cara y extremidades con parestesias o sin ellas; después de la convulsión puede haber anartria. Se advierten puntas centrales y temporales en EEG en fase intercrítica. Con menor frecuencia el foco se origina en el lóbulo occipital con puntas EEG cuando se cierran los párpados. La afasia adquirida caracteriza a otro trastorno descrito por Landau y Kleffner, que define el comienzo de una enfermedad en la cual hay convulsiones motoras parciales o generalizadas y descargas multifocales de puntas o puntas/ondas en EEG y deterioro de la función del lenguaje.

Al igual que ocurre en cualquier grupo de edad, se identifican causas estructurales de las convulsiones que incluyen esclerosis temporal medial, descrita en varios apartados de este capítulo, tumores y malformaciones arteriovenosas. Han sido expuestos entre los síndromes epilépticos especiales el caso particular de la encefalitis de Rasmussen y convulsiones rebeldes.

Entre las epilepsias idiopáticas generalizadas, el mal típico de ausencia que reaparece regularmente en la forma de una anomalía de puntas y ondas EEG que se repite tres veces por segundo, comienza en este periodo de la vida (rara vez antes de los cuatro años) y conlleva un pronóstico satisfactorio. Este trastorno convulsivo reacciona satisfactoriamente con fármacos, como se indica más adelante. Sus características se describen en detalle en el apartado de “Variantes de ausencias”.

El estado convulsivo en este grupo de edad puede surgir inicialmente hacia los cuatro años en la forma de mioclono focal con o sin convulsiones astáticas, el mal de ausencia atípico o convulsiones tonicoclónicas generalizadas. El EEG es más útil en el diagnóstico que se repetirá si al inicio es normal; permite identificar trazos paroxísticos de espigas y ondas de 2 a 2.5 veces por segundo contra un fondo predominantemente de ondas lentas de 4 a 7 Hz. Muchos de estos casos cumplen con los requisitos para clasificarlos como síndrome de Lenox-Gastaut, son difíciles de tratar y posiblemente se acompañen de retraso en el desarrollo. En este grupo de edad, tal vez más que en ningún otro, la primera andanada de convulsiones

puede asumir la forma de estado epiléptico, y si no se le controla en la mejor manera, pueden terminar con la vida.

### Convulsiones en etapa ulterior de la niñez y en la adolescencia

Este tipo de trastornos constituye un problema frecuente en la práctica, pero impone una dificultad especial, porque en esta etapa de la vida en que comienzan a aparecer síncope y convulsiones psicógenas también puede iniciar el adolescente el consumo de alcohol y drogas de abuso. En este periodo de la vida en particular, conforme el adolescente lucha por su independencia, las perturbaciones sociales causadas por las convulsiones posiblemente deterioren las relaciones y la evolución educativa del adulto que está por emerger. En estos casos, el operador se enfrenta al problema frecuente de identificar la naturaleza y el tratamiento de la primera convulsión en una persona joven por lo demás normal. Como ocurre con otros grupos de edad, los datos de la anamnesis identifican a menudo la causa probable de las convulsiones, por ejemplo, el caso de un joven que muestra privación del sueño o que consume alcohol o muchas de las drogas con capacidad adictiva, y que presenta su primera convulsión. Se necesita buscar la causa, para lo que es necesario recurrir a MRI, ECG y EEG pero con dichos estudios pocas veces se identifican lesiones subyacentes que en otros grupo de edad. En caso de haberse producido una sola crisis y si no hay signos clínicos o EEG para corroborar que se trata de epilepsia, el diagnóstico debe permanecer incierto. Sin embargo, el tipo de convulsión que por primera vez hace que el niño o el adolescente acuda al médico, muy probablemente es una de tipo tonicoclónica generalizada y suele caracterizar el comienzo de epilepsia generalizada idiopática o epilepsia mioclónica juvenil, como se describió en una sección anterior.

Unos cuantos pacientes tienen antecedente de crisis de ausencia en las cuales, en el EEG se advierten los trazos característicos de poliespigas (poliespigas), alrededor de 33% con respuesta fotomioclónica. Cuando las convulsiones son una expresión de un foco epiléptico congénito que se asocia con retraso en el desarrollo o con problemas en la actividad escolar, el diagnóstico y el problema terapéutico se tornan más demandantes. En un grupo especial de personas más jóvenes con *convulsiones de vieja fecha*, prácticamente la mitad tuvo epilepsia del lóbulo temporal. [Huttenlocher y Hapke](#), en un estudio de vigilancia de 145 lactantes y niños con epilepsia resistente observaron que la mayor parte de ellos tuvo retraso en el desarrollo.

Hay división de opiniones en cuanto a si se necesita tratamiento para el niño de mayor edad o el adolescente que acude al médico porque presenta una primera convulsión aparentemente idiopática. Dentro del riesgo se incluyen edad, género y las circunstancias de la convulsión (abstinencia de drogas o fármacos y alcohol, episodios mioclónicos, antecedentes familiares). Lo que es aparente es que el uso temprano de fármacos antiepilépticos tiene poco efecto en la aparición ulterior de convulsiones, como se menciona en la guía publicada por [Krumholz et al.](#) Y como se revisa más adelante. Si se deja sin tratamiento a tales pacientes, como en la serie publicada por [Hesdorfer et al.](#), el riesgo de que suceda otra convulsión en un plazo de 10 años fue de 13%, salvo que el primer episodio hubiera sido de estado epiléptico, situación en la cual el riesgo alcanzó 41%. Es necesario prestar atención para regularizar el sueño y llevar al mínimo el consumo de alcohol y estimulantes.

### Convulsiones en la vida adulta tardía

[Hauser y Kurland](#) indicaron un incremento en la incidencia de convulsiones conforme la población envejecía (de 11.9 por 100 000 en personas de 40 a 60 años de edad a 82 por 100 000 entre quienes tenían 60 años o más). A menudo, estos individuos viven solos, de forma que nadie atestigua el evento, suelen tener múltiples problemas médicos, podrían tener dificultades cognitivas que impidan una anamnesis precisa, la regla es que reciban múltiples fármacos y es probable que los estudios de imagen cerebral muestran anomalías que no podrían referenciarse a los problemas evidentes.

En personas de 60 años de edad o más que inician con convulsiones de tipo parcial o generalizado se sospecha la presencia de un tumor primario o secundario, un infarto cerebral antiguo, o una cicatriz cortical traumática que no se manifestó intrínsecamente por signos clínicos. Por ejemplo, según [Sung y Chu](#), las lesiones mucho más comunes que explican el estado epiléptico en etapa tardía de la vida adulta son los infartos anteriores. Es probable que la naturaleza de la población en una institución clínica particular sea el factor del que dependa la frecuencia relativa de causas primarias. Sea como sea, el dilema por lo común se dilucida por estudios de imágenes cerebrales.

Sin embargo, muchas convulsiones “aparentes” en este grupo de edad son consecuencia de un trastorno cardíaco primario, particularmente el caso de una arritmia como la taquicardia ventricular pero también hay trastornos cardíacos no relacionados con el ritmo, como la estenosis aórtica. Por esa razón, métodos complementarios importantes en caso de que no se pueda explicar dicho episodio, es la práctica de ECG y la vigilancia ulterior del ritmo cardíaco.

Las lesiones corticales y subcorticales que son consecuencia de contusiones traumáticas asumen importancia particular como causa de convulsiones; las lesiones se identifican por estudios de imagen encefálicos y de modo típico están situadas en los lóbulos frontal anterior y temporal. Los abscesos

encefálicos y otros cuadros inflamatorios e infecciosos siguen siendo causas frecuentes de convulsiones de adultos en regiones tropicales. En los ancianos, las convulsiones como consecuencia de la enfermedad de Alzheimer y otros cuadros degenerativos se observan incluso en 10% de los casos; a pesar de ello, los pacientes en cuestión pueden caerse al suelo, tener hematomas subdurales y todas las demás enfermedades de la vejez como el cáncer, que afectan el encéfalo. En individuos con cáncer, la metástasis cerebral es la causa más común de una primera convulsión.

En el caso común de un adulto que acude al médico por una primera convulsión no explicada, los autores tienen la costumbre de no administrar un antiepiléptico, salvo que exista una lesión estructural básica o una anomalía en un EEG solo o con vigilancia duradera, y después valorar de nuevo la situación en cuestión de 6 a 12 meses. La decisión con respecto al inicio del tratamiento en un adulto mayor se basa en diversos factores que incluyen la ocupación, necesidad de conducir automóviles, seguridad del entorno domiciliario, consumo de alcohol u otros sedantes, apego terapéutico esperado e interacciones farmacológicas. Por lo común se practica MRI y EEG de nuevo para descartar anomalías focales que no se identificaron en la valoración inicial, pero los estudios en cuestión de nuevo a menudo no aportan información. Esta estrategia ha sido impulsada por datos como los de [Hauser et al.](#), quienes observaron que en promedio 33% de las personas con una sola convulsión no provocada mostrarían otra más en términos de cinco años; dicho riesgo es aún mayor si existe el antecedente de convulsiones en un hermano, una convulsión febril compleja en la niñez o anomalía de punta y onda en EEG. Aún más, el riesgo de repetición llega al máximo en los primeros 24 meses. En pacientes con dos o tres convulsiones no explicadas, una proporción mucho mayor, en promedio 75%, tendrá convulsiones adicionales en los cuatro años siguientes.

## Convulsiones por algún trastorno clínico primario

Algunas enfermedades se manifiestan intrínsecamente por una convulsión aguda. En este apartado se pone atención a trastornos médicos generalizados como causas de convulsiones únicas y episódicas, a diferencia de las lesiones estructurales del cerebro que originan epilepsia focal o generalizada.

### Convulsiones por abstinencia

Cuando el operador atiende a un adulto o a un adolescente que presenta convulsiones por primera vez, debe considerar la posibilidad de que dependan de abstinencia en quienes abusan del alcohol, barbitúricos o benzodiazepinas y sedantes similares. Se despierta la sospecha al identificar estigmas de abuso de alcohol o el antecedente de ansiedad y depresión duraderas que exige el consumo de sedantes. Asimismo, la fase convulsiva de la enfermedad puede acompañarse de perturbaciones del sueño (insomnio), estado trémulo, desorientación, ilusiones (impresiones falsas) y alucinaciones. Las convulsiones en tal entorno pueden aparecer solas, pero a menudo, en un lapso breve, todo el periodo convulsivo termina por durar horas e incluso un día o más, lapso en el cual el paciente puede presentar espasmos o mioclonos y ser extraordinariamente sensible a la fotoestimulación. En el [capítulo 41](#) se expone con detalle información sobre las convulsiones por alcohol o por otros fármacos o drogas.

### Infecciones y cuadros inflamatorios-inmunitarios

Un conjunto seriado o “brote” de convulsiones también constituye un signo destacado en todas las variedades de *meningitis bacteriana*, más en niños que en adultos. La fiebre, la cefalea y la rigidez del cuello aportan datos para el diagnóstico, y la punción lumbar genera la información más importante. En áreas endémicas y en individuos que han viajado a estas áreas, la cisticercosis y los granulomas tuberculosos del encéfalo son causas muy comunes de epilepsia. Los espasmos mioclónicos y las convulsiones pueden aparecer en fase temprana de la *encefalitis por herpes simple aguda* y otras formas de encefalitis por virus, treponemas y parásitos, incluidas las derivadas de la infección por VIH, de manera directa o indirecta como el caso de la toxoplasmosis y el linfoma cerebral o en la panencefalitis esclerosante subaguda. Una o varias convulsiones sin fiebre ni cuello rígido pueden ser la manifestación inicial de meningitis sifilítica, hecho que hay que destacar, porque dicho cuadro reaparece con fuerza en enfermos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Un caso especial de las encefalitis autoinmunitarias puede incluir convulsiones, por ejemplo, las causadas por el anticuerpo contra el receptor de NMDA, que acompaña a los teratomas ováricos y de otro tipo y otros cuadros paraneoplásicos como el síndrome de anticuerpos dirigidos al complejo del conducto de potasio regulado por voltaje ([cap. 30](#)).

### Convulsiones en las encefalopatías metabólicas

La *uremia* muestra una fuerte tendencia a ocasionar convulsiones. Como dato interesante, está la relación de las convulsiones con la génesis de la insuficiencia renal aguda anúrica, por lo común por la necrosis tubular aguda, pero en ocasiones por las glomerulopatías. La anuria total puede ser



tolerada durante varios días sin que aparezcan signos neurológicos, y en ese momento pueden comenzar de manera repentina signos como contracciones musculares, temblor, espasmos mioclónicos y convulsiones motoras generalizadas breves; es posible que intervenga la hipertensión aguda. Toda la constelación (grupo) motora, una de las más impresionantes en medicina, dura varios días hasta que la persona entra en coma terminal o se recupera gracias a la diálisis. Cuando dicho *síndrome de convulsiones/contracciones* acompaña al lupus eritematoso, a las convulsiones de causa indeterminada o a neoplasias generalizadas, hay que sospechar que provienen de insuficiencia renal.

Otras *enfermedades metabólicas agudas y trastornos electrolíticos* complicados por convulsiones motoras generalizadas y multifocales son la hiponatremia y sus opuestos, los estados hipernatrémico, hiperglucémico e hiperosmolares, la crisis tirotóxica, la porfiria, la hipoglucemia, la hipomagnesemia y la hipocalcemia. En todos los casos mencionados existe mayor posibilidad de que las anormalidades de electrolitos de evolución rápida causen convulsiones en comparación con las que suceden de manera gradual. Por la razón anterior es imposible asignar concentraciones absolutas de sodio, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN, *blood urea nitrogen*), osmolaridad o concentraciones de glucosa por arriba o por abajo de las cuales posiblemente se manifiesten. Los metales tóxicos, aunque raros como grupo, que más a menudo causan convulsiones son el plomo (en niños) y el mercurio (en niños y adultos). Es importante prestar mucha atención al uso de estos metales pesados en tratamientos homeopáticos.

Las convulsiones generalizadas con contracciones musculares o sin ellas aparecen en las etapas avanzadas de otras muchas enfermedades como la *encefalopatía hipertensiva*, el síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES, como se señala en el [cap. 33](#)) por varios fármacos, septicemia (en particular la causada por gramnegativos con choque), el coma hepático. Por lo común, las convulsiones en tales circunstancias pueden provenir de una anormalidad metabólica acompañante y ser reveladas por medio de estudios adecuados de la sangre. Las convulsiones son el signo fundamental del síndrome ecláptico, que se expone en un apartado separado, más adelante.

*En muchos casos de convulsiones causadas por estados metabólicos y de abstinencia, no es necesario el tratamiento con antiepilépticos, en la medida en que se corrija la perturbación básica.* Por esa razón, los antiepilépticos por lo común no son eficaces para frenar las convulsiones si persisten los trastornos metabólicos.

### Fármacos como causa de convulsiones

Además de los estados de abstinencia, un número grande de fármacos puede causar convulsiones, por lo común cuando alcanzan concentraciones tóxicas en la sangre. Pueden producirlas el antibiótico imipenem y dosis excesivas de otros congéneres de la penicilina y la linezolidina, particularmente si la insuficiencia renal causa acumulación del medicamento. La *cefepima*, una cefalosporina de la cuarta generación usada ampliamente para tratar las infecciones o septicemia por gramnegativos, puede causar estado epiléptico si se administra en dosis excesivas ([Dixit et al.](#)). La falla renal, las lesiones encefálicas preexistentes y la epilepsia previa se han mencionado como características relacionadas con convulsiones inducidas por antibióticos, según la revisión publicada por [Sutter et al. \(2015\)](#) y dichos autores resaltan que la evidencia para asociaciones entre convulsiones de antibióticos específicos a menudo es limitada.

Los antidepresivos tricíclicos como el *bupropión* y el *litio* pueden causar convulsiones, particularmente en presencia de alguna lesión cerebral estructural. Se sabe que la *lidocaína* y la *aminofilina* inducen la aparición de una sola convulsión repentina si se administran con demasiada rapidez o en dosis excesivas. También se ha vinculado con convulsiones el uso del analgésico *tramadol*. Es curioso que el anestésico *propofol*, cuyas características se exponen en mayor detalle en párrafos siguientes como anticonvulsivo potente para tratar el estado epiléptico, ha causado intensos fenómenos mioclónicos en algunos pacientes y, en contadas ocasiones, convulsiones. Éstas pueden presentarse durante la inducción o aparición de la anestesia o como un efecto tardío ([Walder et al.](#)).

La lista de fármacos que en un momento u otro se han acompañado de una convulsión es larga y si no hay otra explicación de una sola crisis de ese tipo, se recomienda al médico que revise las referencias corrientes en cuanto a los efectos adversos de los medicamentos que administra al paciente. En unos cuantos adultos por lo demás sanos, los autores plantearon como única explicación factible de una o dos convulsiones la *privación del sueño* extrema junto con la ingestión de grandes dosis de antibióticos o adrenérgicos.

Muchas drogas ilegales de diversos tipos pueden causar convulsiones. Entre las más notables se encuentran cocaína, cannabinoides sintéticos de alta potencia, abuso de anfetaminas, fenciclidina, *azitromicina*, ácido lisérgico y compuestos relacionados. Algunos de estos causan convulsiones a través de un intermediario como hipertensión extrema por vasculopatía, aunque en otros casos existen efectos neurotóxicos directos.

### Paro de la circulación sistémica

El paro cardíaco, la asfixia o la insuficiencia respiratoria, la intoxicación por monóxido de carbono y otras causas de *encefalopatía hipóxica* tienden a inducir espasmos mioclónicos difusos y convulsiones generalizadas conforme se reanuda la función cardíaca. La fase mioclónicaconvulsiva de tal trastorno puede durar solamente horas o días, acompañarse de coma, estupor y confusión, o persistir indefinidamente como un estado mioclónico de intención (síndrome de Lance-Adams). Estos movimientos deben diferenciarse de los movimientos convulsivos del síncope, revisados antes en este capítulo y en el [capítulo 17](#).

## Enfermedades cerebrovasculares

Las crisis convulsivas son poco frecuentes en las fases aguda o de evolución de la apoplejía arterial. Se mencionaron en párrafos anteriores los fenómenos convulsivos isquémicos de “isquemia cerebral transitoria con agitación de extremidades” y una andanada de actividad motora clónica generalizada durante oclusión del tronco basilar, pero son situaciones poco comunes y no constituyen fenómenos epilépticos., los infartos embólicos que afectan la corteza se tornan epileptógenos en menos de 10% de los casos, y sólo después de un intervalo de meses o mayor. Se ha planteado en textos que los infartos trombóticos que afectan la corteza en su inicio casi nunca son convulsivos. Los infartos lagunares, por ser profundos y no abarcar la superficie cortical, por supuesto no generan convulsiones.

A diferencia de lo mencionado, la *trombosis venosa cortical* con isquemia e infarto subyacentes actúan como una lesión fuertemente epileptógena ([cap. 33](#)) y la misma situación se observa en el caso de la encefalopatía hipertensiva (que incluye la encefalopatía posterior reversible mencionada anteriormente y la eclampsia) y la púrpura trombocitopénica trombótica (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*), que muestra una tendencia neta a causar estado epiléptico no convulsivo. A veces la rotura de un aneurisma sacciforme se caracteriza por una o dos convulsiones generalizadas que no son de naturaleza epiléptica y probablemente se atribuyen a la detención de la circulación cerebral. Las hemorragias cerebrales profundas, espontáneas o traumáticas, también pueden estar presentes en convulsiones agudas o se tornan el punto de origen de convulsiones focales recurrentes como consecuencia tardía.

No es necesario recurrir a los anticonvulsivos como profilácticos para evitar convulsiones después de un típico accidente cortical de variedad embólica o trombótica o hemorragia cerebral. Se ha calculado que la cifra de dichas convulsiones es de 3% o menos en el primer año. El tema se trata en mayor detalle en el [capítulo 33](#).

## Convulsiones con lesiones craneoencefálicas agudas

No es un hecho raro que con la conmoción cerebral intensa surjan movimientos convulsivos breves ([cap. 34](#)). El cuadro en muchos de los casos es el de contracciones clónicas, pero puede incluir una fase tónica momentánea. En contadas ocasiones se observa una convulsión clónica duradera. No hay certeza de la naturaleza de dicho fenómeno ni de si nace en la formación reticular como componente de la conmoción o de alguna perturbación de actividades corticales. En la experiencia de los autores casi invariablemente es normal el EEG registrado horas o un día después, y también lo son estudios de imagen o indican solamente una contusión pequeña. Son pocos los elementos para orientar en el tratamiento de estos pacientes; los autores de este texto tienden a emprender un ciclo con antiepilepticos durante semanas, pero no se ha definido si constituye la estrategia más indicada. Salvo en caso de traumatismo encefálico penetrante, es pequeño el riesgo de que surjan convulsiones tardíamente. En el [capítulo 34](#) se incluyen detalles de este tema, en particular las convulsiones que ocurren como efecto tardío de lesiones cerebrales traumáticas.

## Convulsiones durante el embarazo

En la situación mencionada surgen dos problemas: el primero, la paciente con epilepsia que se embaraza; el segundo, la mujer que presenta su primera convulsión durante el embarazo. Según el extenso estudio EURAP, alrededor de 66% de las epilépticas que se embarazan no muestran cambios en la frecuencia ni intensidad de sus crisis (la mayoría no muestran crisis epilépticas); el resto incluso se divide entre aquellas en quienes aumenta la frecuencia y las otras en igual número, en que disminuye el número de las crisis. Una revisión sistemática publicó que casi 90% de las mujeres sin convulsiones durante un año antes de embarazarse no tuvieron convulsiones durante el embarazo.

Los anticonvulsivos convencionales al parecer también son inocuos para el recién nacido durante la lactancia en el sentido de que en la leche materna se excretan sólo cantidades pequeñas de ellos. El grado de penetración en la leche materna depende de la extensión de la unión a proteínas. Los fármacos con altas cifras de unión a proteínas no aparecen en concentración sustancial y lo contrario también es verdadero. Los fármacos relativamente seguros, lo que incluye a la *carbamazepina*, se encuentran en 40% de la concentración sérica en la madre, con el que la concentración sanguínea en el recién nacido está por debajo de las cantidades que se detectan con los métodos corrientes. El difenilhidantoinato es expresado a

razón de 15% de su concentración en el suero de la madre y el valproato, por estar fuertemente ligado a proteínas, prácticamente no aparece en la leche de la mujer. No se han atribuido efectos adversos en estas cantidades pequeñas de los medicamentos. Aquellos que aparecen en concentraciones intermedias incluyen [levetiracetam](#), [oxcarbazepina](#), [tiagabina](#), [vigabatrina](#), [gabapentina](#) y [topiramato](#). Los fármacos considerados de riesgo para el lactante por sus altas concentraciones en leche materna incluyen [fenobarbital](#), [primidona](#), [etosuximida](#), [zonisamida](#) y benzodiazepinas. El riesgo de utilizar este último grupo de fármacos en el puerperio debe sopesarse contra los efectos sedantes del fármaco en el recién nacido.

En el pasado, los problemas de una coagulopatía en el feto expuesto al [fenobarbital](#) (usado ahora pocas veces para combatir trastornos convulsivos de adultos) y otros fármacos, eran bien diferenciados por los obstetras y pediatras y en tales casos el tratamiento es la administración oral de 20 mg de vitamina K/día durante el octavo mes del embarazo o 10 mg IV 4 h antes del parto y 1 mg IM al recién nacido.

### Efectos teratogénos de los antiepilépticos

Es esencial evitar las convulsiones en la paciente con epilepsia y embarazada, por lo que no deben interrumpirse ni disminuirse arbitrariamente las dosis de los anticonvulsivos, en particular si ha habido convulsiones en fecha reciente. En el embarazo son tolerados los fármacos corrientes (difenilhidantoinato, [carbamazepina](#), [levetiracetam](#), [lamotrigina](#)) en comparación con su uso antes del embarazo. En la gestación disminuyen moderadamente los niveles plasmáticos de muchos de los fármacos en cuestión, las fracciones libre y ligada a proteína y son eliminadas con mayor rapidez de la sangre, pero existe variabilidad interindividual considerable. Es importante vigilar las concentraciones de fármacos, de manera que pueden realizarse ajustes. Sin embargo, el principal problema se refiere a la posible teratogenicidad de muchos de los medicamentos, entre los cuales destaca el ácido valproico, un poco más que los demás en cuanto a riesgos y la disminución leve del cociente intelectual en hijos de madres que estuvieron expuestas a dicho ácido durante la gestación.

Los efectos teratogénos más frecuentes han sido el labio y el paladar hendidos, pero en ocasiones surge una dismorfia facial sutil (“síndrome del anticonvulsivo en el feto”), similar al síndrome de alcoholismo fetal. En términos generales, los riesgos de que surjan defectos congénitos mayores son pequeños; aumenta a 4% a 5% en mujeres que reciben anticonvulsivos durante el embarazo en comparación con 2% a 3% en la población global de embarazadas. Los datos de las estadísticas anteriores han sido confirmados esencialmente por el gran estudio de [Holmes et al.](#) realizado en varios hospitales de Boston. Después de incluir todos los tipos de malformaciones mayores y menores, 20% de hijos de madres que recibieron anticonvulsivos durante la gestación presentaron anomalías, en comparación con 9% de gestantes que no los habían recibido. Los autores en cuestión identificaron la “hipoplasia mesofacial” (acortamiento de la nariz, el surco nasolabial y de la distancia entre los ángulos palpebrales internos), e hipoplasia digital como características de la exposición al anticonvulsivo; los cambios en cuestión se detectaron en 13% y 8% de los recién nacidos expuestos, respectivamente. Sin embargo, se debe insistir que, en grandes estudios, las malformaciones mayores sólo se identificaron en 5% de pequeños expuestos a antiepilépticos. Los hijos de un grupo de mujeres epilépticas que no habían recibido anticonvulsivos durante la gestación mostraron una cifra global de rasgos dismórficos similar a la de pequeños testigos, pero persistió una cifra de 2% a 3% de hipoplasia facial y digital. El riesgo en cuestión es compartido de forma más o menos igual por todos los anticonvulsivos mayores, una vez más, y la preocupación por el ácido valproico se refiere a una cifra mayor. [Jetnik et al.](#), al juntar ocho bases de datos advirtieron un incremento en el número de malformaciones de los sistemas nervioso y somático en comparación con lo observado con otros antiepilépticos.

De interés igual o mayor han sido los hallazgos de [Meador et al.](#) de que la exposición del feto al ácido valproico se acompañó de disminución del cociente intelectual (*intelligence quotient*, IQ de 9 puntos) en comparación con la [lamotrigina](#), cuando los niños cumplieron cuatro años. No se sabe si el efecto persiste después de esa fecha. En los niños expuestos al difenilhidantoinato o a [carbamazepina](#) también hubo disminución leve de IQ, pero tal diferencia fue explicada ostensiblemente por IQ menor de la madre. Datos de algunos estudios, incluido el realizado por [Meador et al.](#), sugieren que el ácido fólico pudiera tener un efecto beneficioso en tal reacción nociva a los tres años, en tanto que no hay certidumbre del beneficio para evitar malformaciones fetales causadas por fármacos.

La administración de anticonvulsivos durante la gestación aumenta moderadamente el riesgo de que ocurran defectos del tubo neural y tal situación alcanza su máximo en el caso del ácido valproico. Se ha considerado disminuir tal riesgo si se administra ácido fólico antes de comenzar el embarazo (no se sabe si tal afirmación es válida para el ácido valproico), pero los expertos en epilepsia tratan de no utilizar este último ácido durante la gestación. Los riesgos en cuestión son mayores en mujeres que reciben más de un anticonvulsivo, al grado que un objetivo deseable es el uso de un solo medicamento (monoterapia). Aún más, el riesgo aumenta de manera desproporcionada en familias con el antecedente de tales defectos. Probablemente habría que utilizar con cautela algunos de los anticonvulsivos más nuevos, mientras se acumula mayor experiencia. Conforme se ha introducido cada nuevo fármaco en el curso de los años, surgieron afirmaciones tentativas de que disminuía los efectos teratogénos, lo cual más tarde se probaba que es incorrecto. Se han hecho reclamos de inocuidad en este sentido en el caso de la [lamotrigina](#), al grado de que muchos especialistas,

en vez de los fármacos de uso más corriente usaron tal medicamento en mujeres que preveían la posibilidad de embarazarse, pero los niveles de [lamotrigina](#) tienden a disminuir abruptamente durante la gestación. El informe de [Cunnington et al.](#) con el uso de información de registros sugiere que la incidencia de grandes defectos congénitos en los fetos expuestos a la [lamotrigina](#) durante el primer trimestre fue menor de 3%, cifra similar a las estimaciones de riesgo correspondientes a la población general, pero también similar al riesgo de 3% a 4% obtenido de muchos registros de mujeres que recibían anticonvulsivos. La politerapia con [lamotrigina](#) y ácido valproico aumentó el riesgo estimado a 12%, lo que a menudo se demostró que era incorrecto.

En el caso de la mujer con trastornos convulsivos que no ha recibido antiepilépticos durante un tiempo, que se embaraza y que comienza a mostrar las convulsiones en la gestación, el mejor fármaco en la actualidad puede ser el difenilhidantoinato, por su ventaja de controlar rápidamente las convulsiones, o el [levetiracetam](#). La exposición del feto a finales de la gestación conlleva pocos riesgos teratogénos. Si una mujer descubre que está embarazada mientras recibía antiepilépticos es poco probable que el cambio de fármacos aminore las posibilidades de que surjan defectos congénitos, incluso en el caso del ácido valproico, pero este fármaco conserva el riesgo de que disminuya el IQ en los lactantes. El caso especial de convulsiones por eclampsia se trata con soluciones de [magnesio](#) en venoclisis, como se menciona más adelante.

Es importante recomendar a las epilépticas en edad fértil que reciben fármacos antiepilépticos, en particular aquellos fármacos que causan inducción del citocromo P 450, que se requieren dosis mayores del componente de [estradiol](#) de los fármacos anticonceptivos, porque podrían quedar expuestas al problema de embarazarse mientras reciben antiepilépticos. El difenilhidantoinato, [carbamazepina](#) y [topiramato](#) inducen las enzimas hepáticas y la mayor parte de los otros fármacos no tienen este efecto.

### Convulsiones con la eclampsia

Este síndrome aparece en el último trimestre del embarazo o poco después del parto y se anuncia intrínsecamente por hipertensión y convulsiones; estas últimas son generalizadas y tienden a aparecer en grupos (Véase también [Cap. 33](#)). La práctica corriente es inducir el parto o realizar una cesárea y tratar las convulsiones como se haría en el caso de una encefalopatía hipertensiva (de hecho, es un tipo de ella). El [sulfato de magnesio](#) sigue siendo el producto que prefieren los obstetras para evitar convulsiones o eclampsia; datos de dos investigaciones con asignación al azar han reafirmado su utilidad para evitar las convulsiones en preeclámpticas ([Lucas et al.](#)) y para evitar una segunda convulsión una vez que ocurrió la primera ([Eclampsia Trial Collaborative Group](#)). La administración intramuscular de 10 g de [sulfato de magnesio](#), seguida de otros 5 g c/4 h ocasionó resultados similares a los de las dosis corrientes de difenilhidantoinato como profiláctico contra las convulsiones. Los colegas de los autores utilizan un régimen de 4 g IV en un lapso de 5 a 10 min, seguido de una dosis de sostén de 5 g c/4 h por vía IM o 1 a 2 g/h por vía IV. En la epilepsia gravídica no tóxica, alrededor de 25% de las pacientes tienen alguna enfermedad (neoplásica, vascular o traumática) que persistirá.

## TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

El tratamiento de la epilepsia de todos los tipos se divide en cuatro segmentos: el uso de antiepilépticos; la ablación quirúrgica de focos epilépticos y otras medidas operatorias; la eliminación de factores causales y desencadenantes, y la regulación de la actividad física y mental.

### Antiepilépticos: principios generales

El objetivo de la farmacoterapia es obtener un estado sin convulsiones, en la medida de lo posible, y con los menores efectos adversos. Un tiempo se consideró como control adecuado el hecho de que surgieran pocas convulsiones durante el año, pero con el conjunto de fármacos nuevos es recomendable aspirar a la meta de eliminación de las convulsiones. Por otra parte, es un error que los pacientes estén con lentitud psíquica que interfiera en sus funciones laborales o escolares. La selección y la dosis del fármaco depende de muchos factores que incluyen el sexo, la edad, otros fármacos que utilice el paciente, así como disfunción renal o hepática u otros cuadros clínicos y psiquiátricos que podrían ser influidos positivamente por un agente particular. Por norma general, los cuidadores del paciente se inclinan por comenzar con dosis menores e intentar administrarlas una o dos veces al día.

En alrededor de 70% de todos los epilépticos las convulsiones son controladas por completo o casi del todo mediante fármacos; en 20% a 25% adicionales el número y la intensidad de los ataques disminuyen en número y gravedad significativamente. En una serie reportada por [Kwan y Brodie](#) hace casi 20 años, pero que probablemente aún refleje las circunstancias actuales de casi la mitad de las pacientes con un nuevo trastorno convulsivo, fue controlada con el primer fármaco intentado, mientras que otro 15% respondió a un segundo o tercer tratamiento como monoterapia y en muy pocos casos los restantes se consideraron resistentes al tratamiento. En una serie moderna, como la reportada por [Bonnett et al.](#), la respuesta al

primer fármaco de una nueva clase fue similar al fármaco subsiguiente y como efecto acumulativo, tuvo un poco más de éxito, logrando un control de 75%. De mayor importancia, el uso simultáneo de fármacos presenta problemas especiales y las tasas de supresión de convulsiones con cada fármaco adicional son bajas y por lo general no tienen efecto aditivo. Sin embargo, este método podría no aplicarse a combinaciones de algunos de los fármacos más nuevos.

Un aspecto adicional tiene relación con el inicio inmediato del tratamiento en un adulto con la primera convulsión no provocada. El estudio clínico MESS asignó al azar a un grupo grande de pacientes después de su primera convulsión sin provocación para recibir tratamiento inmediato o no recibir tratamiento alguno (Marson *et al.*) y concluyeron que el grupo que recibió tratamiento tenía menos convulsiones subsiguientes a seis meses (18% en comparación con 26%), a 2 años (32% en comparación con 39%) y a cinco años (42% en comparación con 51%) y las diferencias fueron más evidentes para aquellos con múltiples convulsiones antes de la asignación al azar y se retrasó el momento de aparición de la siguiente convulsión. Sin embargo, las diferencias se tornaron menos significativas con el paso del tiempo y los efectos secundarios de los fármacos, valorados por factores prácticos como conservación del trabajo, no fueron diferentes entre los grupos. La tasa de defunciones fue comparable. Por tanto, los factores como la tolerancia al medicamento, preferencias del paciente y naturaleza del trabajo son aspectos que deben considerarse cuando se toman decisiones con respecto a la administración de fármacos antiepilépticos. Las guías publicadas por la American Academy of Neurology, por lo general concuerda con estos aspectos (Krumholz *et al.*).

El **cuadro 15-5** incluye los fármacos más utilizados y sus dosis, concentraciones hemáticas eficaces y semivida sérica. El difenilhidantoinato, el **fenobarbital** y la **etosuximida** tienen semividas largas, por lo que pueden administrarse una sola vez al día, de preferencia a la hora de acostarse. El ácido valproico y la **carbamazepina** tienen semividas más breves y su administración debe espaciarse durante el día. Es útil conocer en detalle las características de fijación a proteínas séricas por parte de los antiepilépticos y las interacciones entre ellos y entre los mismos y otros fármacos.

Cuadro 15-5

**MECANISMOS Y USOS DE LOS PRINCIPALES FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS**

NOMBRE GENÉRICO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES TERAPÉUTICAS PRINCIPALES	LIMITACIONES PRINCIPALES
<b>Antiepiléptico de mayor uso como fármaco único</b>			
Ácido valproico	Múltiple, lo que incluye potenciación de GABA, inhibición de NMDA, inhibición de los conductos de sodio, inhibición de los conductos de calcio tipo T	Convulsiones focales y generalizadas, crisis de ausencia	Inhibidor de enzimas hepáticas, teratogenicidad, aumento de peso
Difenilhidantoinato	Inhibidor de los conductos de sodio	Convulsiones focales y generalizadas	Inductor de enzimas hepáticas, farmacocinética no lineal, hipersensibilidad cutánea
Carbamazepina	Inhibidor de los conductos de sodio	Convulsiones focales y generalizadas	Inductor de enzimas hepáticas, hipersensibilidad cutánea, hiponatremia
Oxcarbamazepina	Inhibidor de los conductos de sodio	Convulsiones focales	Inductor de enzimas hepáticas, hiponatremia
Eslicarbazepina	Inhibidor de los conductos de sodio	Convulsiones focales, sólo se utiliza como fármaco auxiliar	Inductor de enzimas hepáticas, hiponatremia
Fenobarbital	Potenciación de GABA	Convulsiones focales y generalizadas	Inductor de enzimas hepáticas, sensibilidad cutánea
Lamotrigina	Inhibidor de los conductos de sodio	Convulsiones focales y	Inductor de enzimas hepáticas,

		generalizadas	hipersensibilidad cutánea
Levetiracetam	Modulación de SV2A	Convulsiones focales y generalizadas	Trastornos del estado de ánimo, psicosis
Brivaracetam	Modulación de SV2A	Convulsiones focales y generalizadas	Menos trastornos del estado de ánimo y psicosis en comparación con levetiracetam
Topiramato	Múltiples, lo que incluye potenciación de GABA, inhibición de AMPA, inhibición de los conductos de sodio, inhibición de los conductos de calcio	Convulsiones focales y generalizadas	Nefrolitiasis, alteración del estado cognitivo, pérdida de peso
Lacosamida	Inhibición de los conductos de sodio	Convulsiones focales y generalizadas	
Zonisamida	Inhibición de los conductos de sodio	Convulsiones focales y generalizadas	Nefrolitiasis, afectación cognitiva, pérdida de peso
Etosuximida	Inhibición de los conductos de calcio tipo T	Crisis de ausencia	Insomnio
Clobazam	Potenciación de GABA	Convulsiones focales y generalizadas, sólo se utiliza como fármaco auxiliar	Tolerancia, sedación
Gabapentina	Inhibición de los conductos de calcio	Convulsiones focales y generalizadas, sólo se utiliza como fármaco auxiliar	
Pregabalina	Inhibidor de los conductos de calcio	Convulsiones focales y generalizadas, sólo se utiliza como fármaco auxiliar	Aumento de peso
Perampanel	Inhibición de glutamato (AMPA)	Convulsiones focales y generalizadas, sólo se utiliza como fármaco auxiliar	
Vigabatrina	Potenciación de GABA	Espasmo del sollozo, convulsiones focales y generalizadas	Toxicidad de la retina
Clonazepam	Potenciación de GABA	Sólo se utiliza como fármaco auxiliar	Tolerancia, sedación
Diazepam	Potenciación de GABA	Sólo se utiliza como fármaco auxiliar	Tolerancia, sedación
Lorazepam	Potenciación de GABA	Sólo se utiliza como fármaco auxiliar	Tolerancia, sedación
Fosfenitoína	Inhibición de los conductos de sodio	Convulsiones focales y	Hipersensibilidad cutánea



		generalizadas	
Propofol	Múltiples, lo que incluye potenciación de GABA inhibición de NMDA	Sólo se utiliza como fármaco auxiliar (para estado epiléptico resistente al tratamiento)	Sedación, hipertrigliceridemia, hipotensión

Algunos fármacos son un poco más eficaces en un tipo de convulsión que en otro, por lo que deben usarse los productos apropiados y en dosis óptimas para circunstancias diferentes. Al inicio, habrá que utilizar sólo un medicamento y aumentar su dosis hasta que se alcancen concentraciones terapéuticas sostenidas. Si con el primer fármaco no se controlan las convulsiones, se debe probar otro, pero no es recomendable cambiar con frecuencia de medicamentos; es importante administrar cada uno de ellos durante un lapso de prueba adecuado, antes de sustituirlo. Una estrategia general para seleccionar fármacos en algunas formas de epilepsia comunes se incluye en los cuadros 15-6 para adultos y 15-7 para niños, pero hay que destacar que existen diversos fármacos que pueden ser apropiados en cada circunstancia. Los antiepilepticos han recibido aprobaciones asignadas por la FDA (Food and Drug Administration) y por la EMA (European Medicines Agency). Éstos son más restrictivos de los que se encuentran en el uso general, pero vale la pena familiarizarse con la posición de diversos fármacos. En la revisión publicada por Schmidt de 2016 se presenta un resumen tabular de estas aprobaciones, sus usos principales y las fechas de autorización que dividen a los fármacos en tres generaciones.

Cuadro 15-6

FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIEPILEPTICOS

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS HABITUAL		Semivida en suero, h	Concentraciones sanguíneas eficaces, mcg/ml
		NIÑOS, mg/Kg	ADULTOS, mg/D		
Ácido valproico	Depakote	30-60	1 000-3 000	6-15	50-100
Difenilhidantoinato	Dilantin	4-7	300-400	12-36	10-20
Carbamazepina	Tegretol	20-30	600-1 200	14-25	4-12
Oxcarbazepina	Trileptal	10-40	900-2 400	1-5	
Eslicarbazepina	Aptiom		400-1200	13-20	
Fenobarbital	Luminal	3-5 (8 para lactantes)	90-200	40-120	15-40
Lamotrigina	Lamictal	0.5	300-500	15-60	2-7
Levetiracetam	Keppra	20-60	500-3 000	6-8	
Brivaracetam	Briviact		50-200	9	
Topiramato	Topamax		400	20-30	
Lacosamida	Vimpat				
Zonisamida	Zonegran				
Etosuximida	Zarontin	20-40	750-1 500	20-60	50-100

Clobazam	Onfi		5-40	16-42	
Gabapentina	Neurontin		900-3 600	5-7	
Pregabalina	Lyrica		150-600	6	
Perampanel	Fycompa		2-12	105	
Vigabatrina	Sabril	100-300	1 000-3 000	5-11	
Clonazepam	Klonopin	0.01-0.2	2-10	18-50	0.01-0.07
Diazepam	Valium		2-40	60-72	
Lorazepam	Ativan	0.15-2	2-20	12	
Fosfenitoína	Cerebyx	5-20	10-20 mg/kg	8-30 min	
Propofol	Diprivan	1.2-12mg/kg/h	1.2-12 mg/kg/h	40 minutes	

Cuadro 15-7

SELECCIÓN DE ANTIEPILEPTICOS CONTRA TRASTORNOS CONVULSIVOS DE NIÑOS

TIPO DE CONVULSIÓN	ELECCIÓN INICIAL	SEGUNDA LÍNEA	TERCERA LÍNEA
Tonicoclónicas generalizadas	Valproato, <a href="#">carbamazepina</a>	<a href="#">Lamotrigina</a> , <a href="#">oxcarbazepina</a>	Difenilhidantoinato
Mioclónicas	Valproato, <a href="#">levetiracetam</a>	<a href="#">Lamotrigina</a>	<a href="#">Fenobarbital</a> , <a href="#">clobazam</a>
De ausencia	Valproato	<a href="#">Topiramato</a> , <a href="#">levetiracetam</a> , <a href="#">etosuximida</a>	<a href="#">Lamotrigina</a>
Focales	<a href="#">Carbamazepina</a> , difenilhidantoinato	Valproato, <a href="#">levetiracetam</a> , <a href="#">oxcarbazepina</a>	<a href="#">Lamotrigina</a> , <a href="#">vigabatrina</a> , <a href="#">topiramato</a>
Espasmos infantiles	ACTH, <a href="#">vigabatrina</a>	Valproato	<a href="#">Lamotrigina</a>
Síndrome de Lennox-Gastaut	Valproato	<a href="#">Topiramato</a> , <a href="#">lamotrigina</a>	<a href="#">Levetiracetam</a>

Es difícil plantear orientación definitiva al combinar fármacos en caso de convulsiones resistentes al tratamiento. Sin embargo, es necesario destacar algunos principios generales. En primer lugar, es sensato no usar combinaciones con supuestos mecanismos similares porque sus reacciones adversas pueden ser aditivas; por ejemplo, posiblemente no sea óptima la adición de [lamotrigina](#) a la [carbamazepina](#) o del difenilhidantoinato a la [carbamazepina](#), pero al mismo tiempo habrá que mencionar que el mecanismo de acción ejerce escasa influencia en la eficacia clínica y son combinados a menudo fármacos de la misma clase. En segundo lugar, el médico debe conocer todas las interacciones manifiestas a través de vías metabólicas como el ácido valproico combinado con la [lamotrigina](#) o el [fenobarbital](#), porque comparten la vía de degradación del citocromo P450. En tercer lugar, aunque es apropiado utilizar medicamentos que tienen eficacia sabida para cada clase de convulsiones que se busca tratar, suele ser necesario ampliar las posibilidades de selección más allá de tales restricciones.

El médico debe fijar la dosis terapéutica para cada paciente en particular, en cierto grado orientado por el efecto clínico, a su vez orientado por la

medición de las concentraciones séricas, como se revisa adelante. Es más útil investigar el control de las convulsiones y los efectos adversos de cada medicamento, en vez de ajustar las dosis con base únicamente en las concentraciones de los fármacos. En circunstancias óptimas se obtendrá sangre para medir las concentraciones séricas por la mañana en ayuno, antes de que se ingieran por primera vez los anticonvulsivos (“concentraciones mínimas”), práctica que introduce la constancia de las mediciones. A veces se descarta el medicamento por ser ineficaz cuando un mínimo aumento de la dosis habría logrado suprimir los ataques. Por otra parte, las concentraciones de los medicamentos son útiles para detectar la falta de cumplimiento por parte del paciente o la absorción insatisfactoria en casos de control inadecuado de las convulsiones. El tratamiento de las convulsiones se facilita al pedir a los pacientes que incorporen sus datos en un esquema de los medicamentos diariamente, así como el número, la hora y las circunstancias de cada episodio. En algunos casos, podría ser poco fiable preguntando al paciente con respecto a la frecuencia de las convulsiones. Para algunos es útil utilizar un receptáculo dosificador o distribuidor que se llena con suficientes tabletas para toda la semana; ello indica al paciente si olvidó una dosis y si es incompleto el abasto de fármacos.

En términos generales, para controlar convulsiones focales en comparación con las generalizadas, se necesitan concentraciones séricas más altas de los fármacos. La cuantificación usual del nivel en sangre es la concentración total del medicamento ([cuadro 15-5](#)); no es un reflejo preciso de la cantidad de fármaco que penetra en el encéfalo porque, como ocurre con los anticonvulsivos más usados, una gran proporción del fármaco queda fijada a la [albúmina](#) y no penetra en el tejido nervioso. También, en sujetos desnutridos o con enfermedades crónicas o que tienen disminución de proteínas a nivel general (constitucional) puede surgir intoxicación ante concentraciones séricas totales pequeñas. Algunos antiepilépticos también tienen metabolitos activos que no son medidos por los métodos utilizados corrientemente para conocer las concentraciones séricas pero que, a pesar de ello, causan efectos tóxicos. Ello es válido, en particular, en el caso de epóxido generado por la [carbamazepina](#). La situación se puede complicar más por interacciones entre un anticonvulsivo y los metabolitos de otro, por ejemplo, la inhibición de la epóxido hidrolasa por parte del ácido valproico, que genera efectos tóxicos a través de la acumulación del epóxido de [carbamazepina](#). En circunstancias de toxicidad no explicada, incluso ante concentraciones séricas normales medidas convencionalmente, se podrá intentar la medición de la concentración del fármaco libre y la de sus metabolitos activos.

Tiene alguna utilidad usar la saliva para cuantificar el fármaco libre, pero no ha sido una práctica frecuente. Las mediciones guardan relación con las concentraciones del fármaco libre. Es una ventaja que el paciente pueda reunir una muestra antes del desayuno y ahorrarse una punción venosa.

Por último, la farmacocinética de cada producto interviene en los efectos tóxicos y la concentración sérica lograda con cada modificación de la dosis; lo anterior es en particular válido en el caso de difenilhidantoinato, el cual, como resultado de la saturación de la capacidad enzimática del hígado, muestra una cinética no lineal una vez que la concentración sérica rebasa los 10 mg/ml. Por tal razón, el incremento típico de dosis de 300 a 400 mg al día causa un aumento desproporcionado de la concentración sérica del producto y sus efectos tóxicos. Los incrementos en las concentraciones de fármacos también se acompañan de prolongación de la semivida sérica, lo cual prolonga el tiempo hasta llegar a una concentración de equilibrio dinámico del difenilhidantoinato después de ajuste de dosis. Por el contrario, se sabe que la [carbamazepina](#) induce su propio metabolismo, de modo que las dosis que son adecuadas para controlar las convulsiones en el comienzo del tratamiento dejan de serlo semanas después.

## Interacciones entre antiepilépticos

Los antiepilépticos muestran innumerables interacciones entre sí y con otros fármacos diversos. Se conocen muchas de las interacciones de ese tipo, pero sólo unas pocas tienen importancia clínica y casi todas corresponden a antiguas generaciones de medicamentos en las que se necesita ajustar sus dosis (consúltese [Kutt](#)). Entre las interacciones de los anticonvulsivos, las del ácido valproico causan a menudo la acumulación del difenilhidantoinato activo y del [fenobarbital](#), al desplazarlos de su fijación a proteínas séricas y también al aumentar levemente las concentraciones totales en suero. Entre los agentes que alteran las concentraciones de antiepilépticos están el [cloranfenicol](#), que hace que el difenilhidantoinato y el [fenobarbital](#) se acumulen, y la [eritromicina](#), que también causa acumulación de [carbamazepina](#). Los antiácidos aminoran la concentración de difenilhidantoinato en sangre, en tanto que los antagonistas de histamina utilizados para disminuir la generación de ácido gástrico tienen el efecto contrario. Los salicilatos disminuyen las concentraciones plasmáticas totales de anticonvulsivos, pero aumentan la fracción libre de los mismos al desplazarlos de su proteína portadora. De mayor importancia, las concentraciones de [warfarina](#) disminuyen cuando se agrega [fenobarbital](#) o [carbamazepina](#) y pueden aumentar por acción del difenilhidantoinato, aunque con este último puede haber alteraciones inesperadas en el índice internacional normalizado (INR, *international normalized ratio*) en una u otra direcciones. Los fármacos inductores de enzimas como el difenilhidantoinato, la [carbamazepina](#) y los barbitúricos incrementan extraordinariamente la posibilidad de expulsión intermenstrual de sangre en goteo en mujeres que ingieren anticonceptivos y a veces propician ineficacia de estos últimos, de modo que hay que hacer ajustes en la dosis de [estradiol](#). Las interacciones en cuestión se destacan más adelante al comentar lo referente a cada agente.

La función hepática es un factor que modifica enormemente las concentraciones de los antiepilépticos, porque casi todos ellos son metabolizados en el hígado. Es importante cuantificar con mayor frecuencia de la usual sus concentraciones séricas si hay insuficiencia hepática, y en el caso de la hipoalbuminemia es recomendable cuantificar las concentraciones del fármaco libre por las mencionadas. La función renal ejerce un efecto indirecto en las concentraciones de los antiepilépticos de uso común, pero algunos agentes nuevos como el [levetiracetam](#), la [gabapentina](#) y la [pregabalina](#) se excretan por los riñones y obligan a hacer ajustes de dosis en caso de insuficiencia renal. Los principales efectos en los riñones se relacionan con alteraciones en la fijación de proteínas inducidas por la uremia. La insuficiencia renal terminal hace que las concentraciones séricas no constituyan una guía adecuada del tratamiento y el objetivo debe ser conseguir concentraciones adecuadas del fármaco libre, por ejemplo, 1 a 2 mcg/ml. Además, la uremia hace que se acumulen metabolitos del difenilhidantoinato, los cuales se miden con el fármaco original por técnicas de inmunocuantificación multiplicada de enzimas. En sujetos sometidos a diálisis, tienden a ser pequeñas las concentraciones de difenilhidantoinato totales en sangre, por la disminución en la fijación a proteínas; en tal situación es necesario identificar las concentraciones de difenilhidantoinato libre (no ligado) como ocurre para otros fármacos con altas cifras de unión a proteínas. Como la diálisis elimina muchos fármacos, en particular [levetiracetam](#), [fenobarbital](#), [topiramato](#), [etosuximida](#) y [gabapentina](#), la dosis de estos fármacos puede incrementarse o bien, pueden administrarse las dosis después de la diálisis.

### Erupciones cutáneas por antiepilépticos

Las erupciones constituyen las reacciones idiosincrásicas más frecuentes a los fármacos usados para combatir la epilepsia. Los causantes de tal problema son con frecuencia los compuestos aromáticos (difenilhidantoinato, [carbamazepina](#), [fenobarbital](#), [primidona](#) y [lamotrigina](#)). Aún más, se advierte un grado grande de reactividad cruzada dentro de este grupo, en particular entre el difenilhidantoinato, la [carbamazepina](#) y el [fenobarbital](#) y posiblemente, la [lamotrigina](#). El problema surge más a menudo en el primer mes de uso. La erupción típica es maculopapulosa, principalmente en el tronco; por lo regular cede en cuestión de días de haber interrumpido el uso del fármaco. Pueden surgir erupciones más intensas que a veces asumen la forma de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson o incluso necrólisis epidérmica tóxica, en particular con la [lamotrigina](#).

Algunos polimorfismos en los genes de HLA (HLA-B\*1502) se han vinculado con un mayor riesgo de tales tipos de reacciones cutáneas graves, en particular en personas con antepasados asiáticos, pero probablemente también en los de raza blanca en quienes el genotipo es raro. Otro alelo, HLA-A\* 3101, puede vincularse con las erupciones cutáneas en personas de raza blanca ([McCormack et al.](#)), pero (HLA-B\* 1502) al parecer no justificaría someter a métodos de cribado a pacientes que no fueran asiáticos en busca de tal complicación poco frecuente. Otro síndrome de hipersensibilidad sistémica rara que surge con el empleo de antiepilépticos es el de fiebre alta, erupciones, linfadenopatía y faringitis. Pueden aparecer eosinofilia y hepatitis (o nefritis).

En el caso de surgir cualquiera de las reacciones anteriores se necesita sustituir algunos de los fármacos aromáticos, y los sustitutivos razonables son ácido valproico, [gabapentina](#), [topiramato](#) y [levetiracetam](#), por supuesto en función de la naturaleza de las convulsiones.

### Interrupción del uso de los anticonvulsivos

La interrupción del uso de anticonvulsivos puede realizarse en personas que no han tenido convulsiones por largo tiempo. Son escasas las normas firmes para orientar al médico en tal decisión. Un plan aplicable a casi todas las formas de epilepsia es practicar un EEG siempre que se piense en interrumpir el uso del fármaco. Los autores han emprendido tal estrategia: si los trazos son anormales porque denotan actividad paroxística, será mejor continuar con el tratamiento. Sin embargo, el trazo EEG normal tal vez no sea útil para la decisión de interrumpir la farmacoterapia. Los datos de un estudio prospectivo de [Callaghan et al.](#) demostraron que en sujetos que no habían sufrido convulsiones durante dos años de tratamiento con un solo fármaco, hubo recidiva en 33% cuando se interrumpió el uso del fármaco, y esta cifra fue muy similar en adultos y niños, y si se redujo la dosis en un lapso de semanas o meses. La cifra de recidiva fue menor en individuos con crisis de ausencia y otras de comienzo generalizado que en sujetos con convulsiones focales. Otro estudio, de [Specchio et al.](#) produjo resultados similares a los del gran Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study, es decir, que después de dos años de recibir un solo anticonvulsivo sin que se produjeran convulsiones, la cifra de recidiva fue de 40% 2.5 años después, y de 50% cinco años después de tal interrupción; ello fue similar a la cifra de reaparición de convulsiones de 20% en el caso de pacientes que continuaron su farmacoterapia. Otros epileptólogos han sugerido que mientras más largo sea el lapso sin convulsiones, menor la cifra de recidiva.

En la práctica, la sugerencia de interrumpir el uso de fármacos después de un lapso largo sin convulsiones proviene a menudo del paciente; por ejemplo, si la mujer planea embarazarse o surgen efectos adversos, pero por lo demás tal cambio siempre conlleva riesgos, y muy pocas veces es planteado por el médico. Las decisiones en cuanto a interrumpir la farmacoterapia son también atemperadas por el deseo del enfermo de continuar en sus intentos de conducir de nuevo vehículos, y su preocupación de que otra convulsión pudiera obstaculizar tal retorno.

Las personas con epilepsia mioclónica juvenil, incluso las que han mostrado lapsos largos sin convulsiones, probablemente deban continuar el uso de fármacos toda su vida, pero no existen suficientes estudios para apoyar tal planteamiento. En mujeres jóvenes con tal problema que planean embarazarse o que probablemente lo estén, puede ser una medida sensata cambiar de ácido valproico a [levetiracetam](#). No se ha estudiado la duración apropiada del tratamiento en el caso de epilepsia después de infarto, y casi todos los neurólogos persisten en el uso de un fármaco de forma indefinida. Como dato interesante, la frecuencia de la epilepsia causada por heridas de origen bélico en el encéfalo tiende a disminuir o a desaparecer en cuestión de 20 o 30 años, y a partir de ese lapso tal vez no sea necesario el tratamiento ([Caveness](#)). A diferencia de ello, las crisis de ausencia en niños, no complicadas, no necesitan tratamiento permanente.

Se ha detectado una lesión curiosa y no explicada en el rodete del cuerpo calloso en quienes se interrumpió el uso de antiepilépticos en los días anteriores. En una revisión de 16 pacientes hecha por [Gürtler et al.](#) no se detectó una relación clínica con dicho cambio. Se ha dicho que intervienen fármacos muy diversos y la lesión más notable se identificó en la MRI con recuperación de inversión atenuada por líquido. Varios trastornos metabólicos causan lesiones similares, pero no se ha establecido el mecanismo en todos los casos, como lo señalan [Doherty et al.](#)

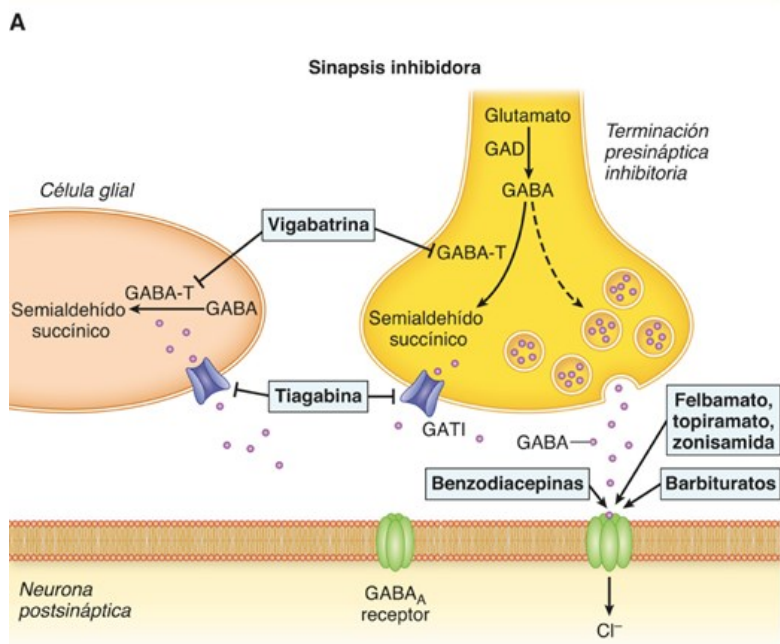
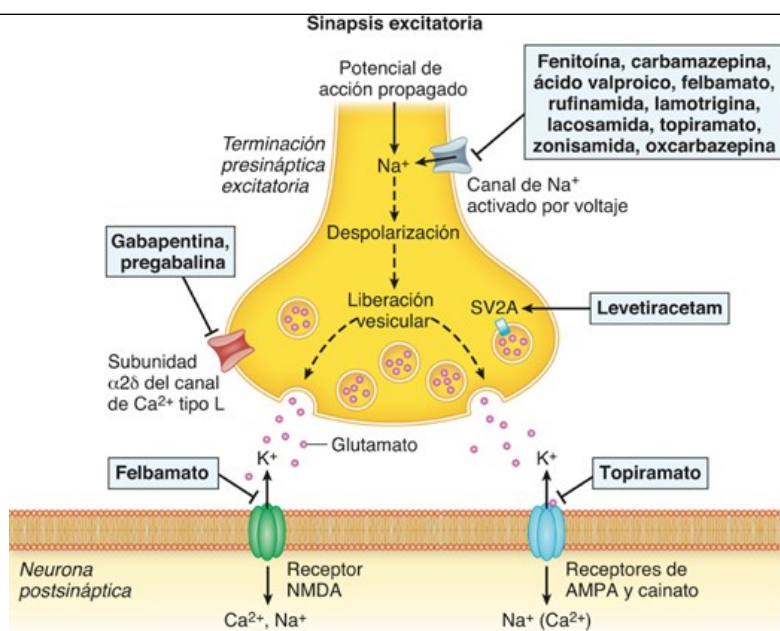
## Fármacos específicos para el tratamiento de las convulsiones

### Comentarios generales

Se conoce bien el posible mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos utilizados más a menudo, pero aún existen brechas de conocimiento. Una revisión realizada por [Bialer y White](#) contiene un esquema de las posibles acciones farmacológicas en la sinapsis inhibitoras y excitadoras, como se muestra en la [figura 15-6](#) y se resume en el [cuadro 15-5](#). Esto es aparente para cada una de las dos clases fisiológicas de neuronas, ya que algunos medicamentos ejercen su efecto principal sobre los conductos iónicos controlados por voltaje y otros sobre los receptores de membranas o en la actividad de las vesículas intracelulares.

**Figura 15-6.**

Representación esquemática de los sitios y mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos en las sinapsis excitatorias e inhibitoras. GABA, ácido γ-aminobutírico; GAD, ácido glutámico descarboxilasa; GATI: transportador de GABA (también llamado SLC6A1). (Adaptada con autorización de Nature Publishing Group y autores de Bialer M, White HS: Key factors in the Discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat Rev Drug Discov* 9:68–82, 2010)



**B**

Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor: Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El difenilhidantoinato, la **carbamazepina**, el **levetiracetam** y el **ácido valproico** (valproato) son antiepilépticos representativos y su eficacia es más o menos equivalente en el tratamiento de las convulsiones generalizadas y las parciales (véase el [cuadro 15-6](#) para conocer las dosis iniciales típicas). Los dos primeros fármacos de esa serie supuestamente actúan al bloquear los conductos de sodio y con ello evitan la descarga neuronal anormal y la propagación de la convulsión. La **lamotrigina** ha surgido como una alternativa muy difundida contra convulsiones parciales, con un perfil diferente de reacciones adversas, en comparación con los otros tres medicamentos (véase [Schmidt](#)).

La **carbamazepina** (o la oxcarbamazepina similar) y el **levetiracetam** tienen un número de reacciones adversas relativamente menor, razón por la cual muchos neurólogos prefieren uno u otro como fármaco inicial, aunque el difenilhidantoinato y el valproato poseen perfiles terapéuticos y de efectos adversos muy similares. En muchos casos, **levetiracetam**, el difenilhidantoinato o la **carbamazepina** solos controlarán las convulsiones. De no ser así, se logra un mejor control con el uso de valproato (que facilita la actividad de GABA) solo, o la combinación de dos fármacos produce un mejor control. El **levetiracetam** ha ganado aceptación por su falta de interacciones con otros antiepilépticos y otros fármacos. Es probable que se prefiera la **carbamazepina**, **levetiracetam** y valproato al difenilhidantoinato para niños, porque no causa engrosamiento de los rasgos faciales y no produce



hipertrofia gingival o aumento del tamaño de las mamas. Dada la elevada incidencia de epilepsia crónica en adolescentes, los autores acostumbran utilizar el valproato como primer fármaco en dicho grupo de edad. El incremento ponderal, las irregularidades menstruales (véase adelante) en el periodo de comienzo de empleo del valproato y sus efectos teratógenos, pudieran pesar en la decisión de seleccionarlo como primer fármaco en caso de convulsiones por lo demás no complicadas en mujeres jóvenes.

Gran parte de los antiepilépticos más usados causan, en diferente grado, una disminución de la densidad de hueso y un mayor peligro de fracturas por osteoporosis en pacientes de mayor edad, particularmente en mujeres. Es probable que en tal situación intervengan algunos mecanismos, entre ellos, inducción del sistema de citocromo P450, que degrada por mecanismos enzimáticos la vitamina D. No se han planteado recomendaciones específicas para antagonizar dicho efecto de osteopenia, pero los autores han recomendado a los pacientes que reciban calcio complementario, vitamina D, o algunos de los bisfosfonatos si no existe contraindicación al respecto, o cuantificar la densidad de hueso a intervalos regulares.

Finalmente, datos de algunos informes y metaanálisis en las últimas décadas han sugerido que los antiepilépticos podrían intensificar la incidencia de depresión y suicidio en sujetos con epilepsia y en pacientes psiquiátricos. Es probable que nunca se resuelva este problema ante los factores de confusión, pero el análisis a nivel del paciente hecho por [Arana et al.](#) no indicó tal relación en el caso de la epilepsia una vez que se tomó en consideración la depresión básica. Sin embargo, esta valoración fue contraria a un metaanálisis realizado con anterioridad por la FDA y podrían no apoyar el uso de ciertos fármacos como [levetiracetam](#).

#### Difenilhidantoinato

Este antagonista de los conductos de sodio se ha utilizado por decenios para las convulsiones focales y generalizadas. Entre sus ventajas se encuentran el bajo costo, amplia disponibilidad, facilidad de vigilancia de las concentraciones sanguíneas y capacidad de alcanzar con rapidez concentraciones terapéuticas con las presentaciones oral, intramuscular e intravenosa. Entre las manifestaciones de la *hipersensibilidad idiosincrásica* están erupciones, fiebre, linfadenopatía, eosinofilia y otras discrasias sanguíneas, así como poliarteritis; la aparición de cualquiera de ellas debe ser motivo de interrumpir su uso. La *dosis excesiva de difenilhidantoinato* causa ataxia, diplopía y estupor. El uso duradero de este antiepiléptico suele originar hirsutismo, hipertrofia gingival y engrosamiento de los rasgos faciales en niños. Los datos de un estudio clínico realizado por [Arya et al.](#) sugieren que el uso de ácido fólico como complemento puede evitar la hiperplasia gingival en niños. El uso crónico del difenilhidantoinato durante algunos decenios a veces se vincula con neuropatía periférica y probablemente con una forma de degeneración cerebelosa ([Lindvall y Nilsson](#)); no se sabe si cualquiera de estos efectos o reacciones de idiosincrasia están vinculados estrictamente con las dosis. También se ha señalado un efecto antifolato en la sangre e interferencia en el metabolismo de vitamina K, y por esa razón hay que administrar ácido fólico como complemento y vitamina K a todas las embarazadas que reciben difenilhidantoinato (y de hecho, casi todos los demás antiepilépticos), antes del parto; el recién nacido también debe recibir vitamina K para evitar hemorragia. El difenilhidantoinato no debe utilizarse con [disulfiram](#), [cloranfenicol](#), sulfametizol o [ciclofosfamida](#), y no es recomendable el uso de [fenobarbital](#) ni difenilhidantoinato en personas que reciben [warfarina](#) por las posibles reacciones adversas descritas en párrafos anteriores. La coreoatetosis es un efecto adverso idiosincrásico raro. El fosdifenilhidantoinato para administración intramuscular e intravenosa permite alcanzar con mayor celeridad las concentraciones séricas y pudiera tener pequeñas ventajas en circunstancias especiales, en particular la disponibilidad de la vía IM. El uso intravenoso de difenilhidantoinato y fosdifenilhidantoinato, lo que incluye los riesgos con su uso, se expone en párrafos anteriores en la sección sobre estado epiléptico.

#### Carbamazepina

Este fármaco, que también es un antagonista de los conductos de sodio como el difenilhidantoinato, causa muchos de los efectos adversos que se observan con difenilhidantoinato, pero con menor intensidad. Ocasiona inducción de enzimas hepáticas y "autoinducción" que causa disminución de las concentraciones del fármaco después de unas cuantas semanas de administración. Es frecuente la leucopenia leve y se sabe de casos poco frecuentes de pancitopenia, anomalías de enzimas hepáticas, pancreatitis, hiponatremia (secreción inapropiada de hormona antidiurética) y en contadas ocasiones, diabetes insípida como reacción idiosincrásica. Por esta razón es recomendable realizar biometría hemática completa y pruebas de función hepática (algunos médicos omiten las pruebas de función hepática por la baja frecuencia de alteraciones hepáticas) antes de iniciar el tratamiento poco después de haber comenzado y repetirlas con regularidad. Pueden ocurrir exantemas idiosincrásicos, algunos tan graves como el síndrome de Stevens-Johnson, en particular en individuos de origen asiático que portan el haplotipo HLA-B\*1502, como se mencionó antes. No se considera útil verificar el haplotipo de los pacientes pero esto puede considerarse en pacientes de origen asiático.

La [oxcarbazepina](#), un análogo de la [carbamazepina](#), tiene un número menor de tales efectos adversos en comparación con el fármaco original, en particular efectos tóxicos en la médula roja, pero no se ha definido su utilidad terapéutica a largo plazo. Tiene la ventaja de puede ajustarse la dosis al

alza con mayor rapidez que la [carbamazepina](#). Los efectos secundarios relacionados con la dosis son similares a los que se observan con [carbamazepina](#), pero con menor inducción de las enzimas hepáticas. Algunos pacientes reportan aumento de peso después del uso continuo. Se ha señalado hiponatremia en 3% de pacientes que reciben [oxcarbazepina](#). En caso de aparecer somnolencia o una mayor frecuencia de convulsiones, habrá que sospechar tal complicación. Con una tasa similar o ligeramente más baja con [carbamazepina](#) existe una reactividad cruzada considerable para este efecto secundario. La elevación de colesterol y la osteoporosis son efectos menores, compartidos también con la [carbamazepina](#).

#### Ácido valproico

Este fármaco, en todas sus formas relacionadas, se considera GABAérgico, actuando a través de la descarboxilación de ácido glutámico, pero también mostrando ciertas características de antagonismo de los conductos de sodio. Todas las presentaciones de este fármaco a veces son hepatotóxicas, efecto adverso que por lo común se circunscribe a niños de dos años de edad o menos (pero no invariablemente). El uso de valproato con fármacos que inducen enzimas hepáticas agrava el riesgo de efectos tóxicos en el hígado. Sin embargo, los incrementos leves del [amoníaco](#) en suero y alteraciones leves en las pruebas de función hepática del adulto no obligan a interrumpir su uso. Un problema que se ha destacado cada vez más con el valproato ha sido el incremento ponderal de los primeros meses de su administración. En un estudio hubo un incremento promedio de 5.8 kg y aún más en personas predispuestas a la obesidad. Además, en mujeres jóvenes que ingieren el fármaco pueden surgir irregularidades menstruales y el síndrome de ovario poliquístico, tal vez como consecuencia del incremento ponderal. La pancreatitis es una complicación rara pero importante del valproato. Se han observado temblor y bradicinesias leves y vagamente remedan el parkinsonismo. Sin embargo, los principales problemas se refieren a su uso en embarazadas, como ya fue comentado en párrafos anteriores.

Se cuenta con una presentación intravenosa del valproato y pudiera ser útil en el estado epiléptico. El ritmo máximo recomendado de administración es de 3 mg/kg/minuto.

#### Fenobarbital

El [fenobarbital](#), introducido en 1912 como antiepiléptico, tiene eficacia similar al difenilhidantoinato y [carbamazepina](#), pero ante sus efectos tóxicos (somnolencia y torpeza mental, nistagmo y marcha vacilante) y el hecho de poder contar con alternativas mejores, rara vez se usa en adultos. Inhibe la corriente de sodio a través de los conductos de sodio y se ha encontrado cierto efecto GABAérgico adicional. El fármaco induce fuertemente el citocromo P 450 y por tanto tiene interacciones con varios fármacos. Con poca frecuencia ocurren colagenopatías, como el hombro congelado y contracturas de Duiyputren que se han atribuido al uso prolongado. Los efectos adversos de la [primidona](#) son muy similares. Los dos fármacos pueden desencadenar problemas conductuales en niños con retraso del desarrollo y aún se les utiliza ventajosamente como anticonvulsivos complementarios y como fármacos primarios en las convulsiones infantiles. La tasa de teratogenicidad se incrementa (establecida en casi 5.5%) y es comparable con otros fármacos de primera línea.

#### Lamotrigina

La actividad anticonvulsiva de la [lamotrigina](#) se asemeja íntimamente a la del difenilhidantoinato, pero tiene diferentes características en relación con los efectos tóxicos. Actúa al bloquear de manera selectiva el canal lento de sodio y con ello impide la liberación de los neurotransmisores excitadores glutamato y aspartato. Es eficaz como fármaco de primera línea y complementario contra convulsiones generalizadas y focales, y pudiera constituir una alternativa en vez del valproato en mujeres jóvenes porque no causa incremento ponderal ni problemas ováricos. La limitación principal de su empleo ha sido exantema intenso en aproximadamente 1% de los pacientes, que obliga a interrumpir su uso, y erupciones dermatológicas menos graves en 12%. Hay que destacar que en algunos registros se han señalado cifras considerablemente menores de tales complicaciones. La introducción lenta del fármaco puede aminorar la incidencia de erupciones medicamentosas (véase adelante). Se han señalado casos raros de corea reversible, en particular con el uso simultáneo del difenilhidantoinato. El empleo combinado con valproato incrementa enormemente el nivel sérico de [lamotrigina](#). Se ha mencionado que tiene un perfil teratogénico más favorable en comparación con otros fármacos. La dosificación depende en gran medida del uso actual de otros fármacos, reduciendo su dosis y la rapidez de incremento de dosis si se utiliza con otros antiepilépticos inductores enzimáticos como difenilhidantoinato, [carbamazepina](#) y en particular con valproato.

#### Levetiracetam

Se trata de un fármaco relativamente nuevo con un mecanismo no precisado, que ha sido útil para tratar convulsiones parciales y generalizadas. Actúa en la proteína SV2A de la vesícula sináptica, pero está aún en fase de investigación la forma en que genera sus propiedades antiepilépticas. Si su uso se

comienza lentamente, es tolerado de manera adecuada, pero causa intensa somnolencia y mareos por lo demás, y si se usa en dosis grandes. También puede producir irritabilidad y depresión o agravar la depresión subyacente. Una ventaja importante es que no genera interacciones importantes con otros antiepilépticos y se excreta por vía renal, razón por la cual se le suele escoger como fármacos de primera línea en pacientes con insuficiencia de órganos y que necesitan varios medicamentos, y también en los que reciben quimioterapéuticos que se metabolizan en el hígado. Existen algunos datos que muestran un perfil teratogénico favorable.

#### Otros antiepilépticos

La [gabapentina](#) y la [vigabatrina](#) fueron sintetizados específicamente para mejorar el sistema inhibitor intrínseco de GABA en el encéfalo. La [gabapentina](#) tiene semejanza química con GABA pero se desconoce su mecanismo anticonvulsivo; al parecer ejerce efecto en los conductos de calcio. Es moderadamente eficaz en convulsiones generalizadas parciales y secundarias y tiene la ventaja de no ser metabolizada por el hígado. La [vigabatrina](#) inhibe la gabatransaminasa; no se utiliza ya en adultos por sus efectos adversos o por daño retiniano. Se considera que la [tiagabina](#) es un inhibidor de la recaptación de ácido aminobutírico gamma.

El [topiramato](#) tiene un mecanismo de acción muy similar al de la [tiagabina](#) y probablemente eficacia más amplia. Sólo en contadas ocasiones causa graves efectos adversos dermatológicos, en particular si se usa con el valproato y al parecer induce la calciosis renal en 1.5% de los enfermos, más baja en mujeres. También se ha señalado como complicación el glaucoma con cierre de ángulo. Un problema menor ha sido la aparición de acidosis metabólica hiperclorémica. En la mayor parte de los estudios ha mostrado cifras elevadas de teratogenicidad.

La [lacosamida](#), potente fármaco contra convulsiones de comienzo focal y generalizado o que siguen siendo focales, se usa en la actualidad más bien como complemento. A semejanza de lo que sucede con el [levetiracetam](#), se desconoce por completo su mecanismo de acción, pero se ha demostrado que modula la actividad del canal de sodio regulado por voltaje. Puede ajustarse al alza con rapidez y tiene interacciones farmacocinéticas limitadas, pero el intervalo de concentraciones sanguíneas eficaces es estrecho; al igual que el [levetiracetam](#), se excreta por vía renal. También es notable su disponibilidad en preparación intravenosa. Entre sus efectos adversos principales pero poco frecuentes, están cefalea y diplopía. La [lacosamida](#) puede prolongar el intervalo P-R y empeorar la insuficiencia cardíaca.

La [etosuximida](#) y el valproato tienen igual eficacia para tratar las crisis de ausencia; la primera tiene menos efectos adversos en la función psíquica, según un estudio de [Glauser et al.](#) El uso de [etosuximida](#) se limita prácticamente a esta indicación. Es una práctica satisfactoria, para evitar la somnolencia excesiva, comenzar con una sola dosis de 250 mg de [etosuximida](#) al día y aumentarla cada semana hasta alcanzar el efecto terapéutico óptimo. La [metsuximida](#) (Celontin) es útil en casos individuales en que han sido ineficaces la [etosuximida](#) y el valproato. En personas con ataques benignos de ausencia que se vinculan con fotosensibilidad, mioclonos y convulsiones tonicoclónicas (que incluyen epilepsia mioclónica juvenil), el valproato es el medicamento más indicado. Dicho fármaco es particularmente útil en niños que tienen ataques de ausencia y de gran mal, porque el uso del medicamento solo suele permitir el control de ambos tipos de convulsiones. Se sabe que el uso simultáneo de valproato y [clonazepam](#) produce estados de ausencia.

La [zonisamida](#), semejante al [topiramato](#), al parecer es útil contra la epilepsia mioclónica, pero se le usa más bien como complemento en todas las epilepsias. No es un inhibidor de conductos de sodio y se le puede consumir en paralelo con [carbamazepina](#). Algunos clínicos han identificado que produce menos efectos adversos en las funciones psíquicas que el [topiramato](#).

De manera regular se han introducido nuevos fármacos antiepilépticos; entre los más recientes se encuentra [brivaracetam](#), el cual es probable que muestre amplia actividad contra tipos convulsivos y que carezca interacciones con otros fármacos como los que se observan con [levetiracetam](#). La [retigabina](#), [rufinamida](#), [pregabalina](#), [gabapentina](#), felbamato, [eslicarbazepina](#) varios en la clase farmacológica de "diazepinas" tienen uso especial, sobre todo en clínicas de epilepsia donde se tratan crisis convulsivas resistentes al tratamiento. Más adelante se revisan los fármacos utilizados en la población neonatal y lactantes.

#### Tratamiento de convulsiones en el recién nacido y el niño de corta edad

Estos campos especializados de las convulsiones en recién nacidos y en niños los tratan [Fenichel](#) y [Volpe](#), y [Guerrini](#), respectivamente. En términos generales, el fármaco preferido para control de convulsiones en la lactancia es el [fenobarbital](#). Es probable que la forma de epilepsia más difícil de tratar sea el síndrome de [Lennox-Gastaut](#) en niños. Algunos de estos pacientes pueden tener incluso 50 o más convulsiones al día y no existe una combinación eficaz de anticonvulsivos para tal situación. El ácido valproico (900 a 2 400 mg/día) disminuirá la frecuencia de crisis aproximadamente a la mitad. Los medicamentos nuevos como [lamotrigina](#), [topiramato](#) y [vigabatrina](#) son eficaces en aproximadamente 25% de los casos. Con el

[clonazepam](#) también se obtienen resultados parciales. En el caso especial de síndrome de Dravet, trastorno de los conductos de sodio, se evita el uso de antiepilépticos que bloquean el mismo canal.

En el tratamiento de los espasmos infantiles se han utilizado ACTH o corticoesteroides suprarrenales, pero en la actualidad se sabe que la [vigabatrina](#) es eficaz, incluidos los pacientes de esclerosis tuberosa primaria (consúltese [Elterman et al.](#)).

## Estado epiléptico

Las convulsiones generalizadas recurrentes con una frecuencia que impide recuperar el conocimiento en el intervalo intercrítico (estado convulsivo) constituyen el problema más grave en la epilepsia, con una mortalidad global de 20% a 30%, según [Towne et al.](#), aunque probablemente disminuyó en años recientes. Quizá sea la urgencia neurológica más común. Algunos pacientes que fallecen de epilepsia tienen tal culminación por convulsiones no controladas de este tipo, complicadas por los efectos de la enfermedad primaria o una lesión sufrida como consecuencia de una convulsión. Una sucesión de hechos letales que pueden surgir en casos de estado epiléptico convulsivo incluye hipertermia, acidosis, hipotensión e insuficiencia renal por mioglobinuria. El estado convulsivo prolongado (que dura más de 30 min) también conlleva el riesgo de graves secuelas neurológicas (encefalopatía epiléptica). En la MRI hecha durante una crisis de estado epiléptico y días después pueden detectarse anomalías de señales en la región de la convulsión focal o en los hipocampos, muy a menudo reversibles, pero los autores han atendido a algunos pacientes de ese tipo que recuperaron el conocimiento, si bien quedaron en un estado de amnesia permanente. Los cambios de resonancia magnética se identificaron mejor en las secuencias FLAIR y las de difusión-ponderadas y también puede aparecer en el núcleo culinar del tálamo. En lo que se refiere a las complicaciones médicas agudas, en ocasiones surge un caso de edema pulmonar neurógeno durante las convulsiones o poco después de ellas, y puede surgir hipertensión arterial extraordinaria, lo cual dificulta la diferenciación del síndrome respecto de la encefalopatía hipertensiva.

Las causas del estado epiléptico varían de un grupo a otro de edad, pero en todas las causas fundamentales de las convulsiones pueden producir el síndrome. En opinión de los autores, los casos más rebeldes en algunos adultos se han vinculado con la encefalitis viral o paraneoplásica, antiguas lesiones traumáticas y epilepsia con grave retraso psíquico. Otras de las causas raras, a diferencia de lo comentado, son la apoplejía y los tumores cerebrales. En fecha más reciente, varios grupos, por ejemplo, [Gaspard et al.](#) hicieron énfasis en las formas autoinmunitarias de encefalitis, lo que incluye la variedad paraneoplásica como la principal explicación para el estado epiléptico de inicio reciente, resistente al tratamiento, pero se ha añadido casi la mitad de los casos como de causa criptógena.

## Tratamiento del estado epiléptico convulsivo

Los innumerables regímenes propuestos para el tratamiento del estado epiléptico son prueba de que ninguno es totalmente satisfactorio ni superior ([Treiman et al.](#)) ([Cuadro 15-8](#)).

Cuadro 15-8

## ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DEL ESTADO EPILEPTICO EN ADULTOS

**Valoración inicial**

- Asegurar la ventilación adecuada, la oxigenación, la presión arterial
- Intubar si es necesario, con base en la baja saturación de **oxígeno** y la respiración trabajosa
- Colocar un catéter intravenoso
- Administrar solución glucosa y **tiamina** en circunstancias apropiadas
- Enviar muestras para detección inicial de tóxicos
- Valorar rápidamente en busca de lesión craneal y cervical si no hubo testigos del comienzo de las convulsiones

**Supresión inmediata de las convulsiones**

**Lorazepam** o **diazepam**, 2 a 4 mg/min IV hasta una dosis total de 10–15 mg con monitorización seriada de la presión arterial cuando se utilizan frecuencias o dosis mayores

**Comienzo o repetición de la dosis inicial a base de anticonvulsivos**

Difenilhidantoinato, 15–20 mg/kg por vía IV a razón de 25–50 mg/min de solución salina normal o fosfodifenilhidantoinato a razón de 50–75 mg/min

**Dosis de anestésicos generales para combatir el estado epiléptico persistente**

**Midazolam**, 0.2 mg/kg como dosis inicial, seguida de venoclisis a razón de 0.1–0.4 mg/kg/h o **propofol**, 2 mg/kg/h

**Tratamiento si persisten las convulsiones o los trazos EEG de éstas después de varias horas**

Se puede agregar valproato o **fenobarbital**, a razón de 10 mg/min hasta una dosis total de 20 mg/kg como anticonvulsivos adicionales IV, o por sonda nasogástrica usar **carbamazepina** o **levetiracetam** si hay actividad gástrica e intestinal.

Considerar la parálisis neuromuscular si persisten las convulsiones en los trazos EEG de vigilancia.

Pentobarbital, 10 mg/kg/h

Anestésicos por inhalación (**isoflurano**)

Los autores han obtenido los mejores resultados con el programa siguiente que refleja varios métodos publicados: al atender al paciente por primera vez, hacen una valoración inicial de la función cardiorrespiratoria y se aseguran de que haya ventilación suficiente por vía oral. Como lo resumió **Bleck**, colocan un catéter intravenoso de grueso calibre y extraen sangre para medir glucosa, BUN, electrolitos y hacer una detección inicial metabólica y farmacológica. Comienzan el goteo con solución salina normal y aplican glucosa en bolo (con **tiamina** en caso de que sean factores posibles la malnutrición y el alcoholismo). Para suprimir rápidamente las convulsiones han utilizado por vía intravenosa **diazepam** a una velocidad aproximada de 2 mg/min hasta que cesan las convulsiones o han alcanzado un total de 20 mg; como posibilidad alterna también se inclinan por **lorazepam**, 0.1 mg/kg en administración intravenosa rápida, con un ritmo que no rebase 2 mg/min, aunque apenas es más eficaz que el **diazepam** por su duración de acción clínicamente más larga (**cuadro 15-8**).

Inmediatamente después se administra una dosis inicial de difenilhidantoinato a razón de 20 mg/kg de peso por vía IV, con un ritmo menor de 50 mg/min. La administración más rápida conlleva el riesgo de hipotensión y bloqueo cardiaco y, en consecuencia, se recomienda medir de forma seriada durante la venoclisis la presión arterial y practicar un electrocardiograma. El difenilhidantoinato debe administrarse por un catéter libremente junto con solución salina normal (con otras soluciones se precipita) y no debe inyectarse por vía intramuscular. El estudio de **Treiman et al.** demostró la superioridad del empleo de **lorazepam** en vez de difenilhidantoinato como primer fármaco para controlar el estado epiléptico, pero esta aseveración no debe causar sorpresa, ante la latencia más larga del comienzo de acción del difenilhidantoinato. En fecha reciente se ha utilizado valproato intravenoso, 40 mg/kg, o **levetiracetam**, 60 mg/kg como fármacos alternativos al difenilhidantoinato.

En el campo los técnicos médicos de urgencia administran **lorazepam** o **midazolam**. **Silbergleit et al.**, al atestiguar el beneficio para tratar rápidamente las convulsiones, demostraron que la aplicación intramuscular es un poco mejor que la intravenosa simplemente por el retraso para colocar el catéter intravenoso. **Alldredge et al.** indicaron que paramédicos en asilos pueden administrar diazepam con buenos resultados en el estado epiléptico y aliviar las convulsiones en aproximadamente la mitad de los casos.

A pesar de lo expuesto, es necesario administrar un antiepileptico de larga acción como el difenilhidantoinato inmediatamente después de que una diazepina controló las convulsiones iniciales. Otra posibilidad sería usar el fosfodifenilhidantoinato, producto hidrosoluble que se aplica en las mismas dosis equivalentes que el difenilhidantoinato, pero que puede inyectarse a una velocidad máxima del doble. Aún más, se puede aplicar por vía

intramuscular en los casos en que es difícil el acceso venoso. Sin embargo, el retraso en la conversión de fosfodifenilhidantoinato hasta la forma de difenilhidantoinato activo por parte del hígado, hace que el periodo de latencia del efecto clínico sea casi el mismo en el caso de los dos fármacos.

En el paciente con epilepsia de quien se tiene la certeza que recibe anticonvulsivos desde hace mucho tiempo, pero en quien se desconoce las concentraciones séricas de los fármacos, probablemente sea mejor administrar difenilhidantoinato en la dosis completa recomendada. Si se puede corroborar que la concentración sérica de dicho fármaco rebasa los 10 mg/ml, puede ser recomendable una dosis inicial menor. Si persisten las convulsiones, está indicada una dosis adicional de 5 mg/kg. En caso de que no se supriman las convulsiones y persista el estado mencionado durante 20 a 30 min, se colocará una sonda endotraqueal y se administrará **oxígeno**.

Después de destacar los peligros del síndrome, en cada fase del tratamiento es importante considerar si el episodio convulsivo resistente es de naturaleza psicógena, no epiléptica. Se recomienda al lector consultar la sección anterior sobre este tema.

Se han sugerido algunas estrategias para controlar el estado epiléptico que persiste después de tales intentos. En dicha fase los autores han recurrido a la técnica sugerida por **Kumar y Bleck** de administrar dosis grandes de **midazolam** (0.2 mg/kg como dosis inicial y después venoclisis con 0.1 a 0.4 mg/kg/h, según lo indiquen los datos de vigilancia clínica y EEG). Si persisten las convulsiones se puede aumentar la dosis hasta donde lo permite la presión arterial. Los autores han utilizado dosis mayores de 20 mg/h porque en el curso de días disminuyen los efectos del fármaco; dicho régimen de **midazolam** y difenilhidantoinato puede ser conservado durante varios días sin graves efectos adversos en personas que han estado sanas. El **propofol** se administra en un bolo de 2 mg/kg para seguir con un goteo intravenoso de 2 a 8 mg/kg/h como una alternativa eficaz en vez del **midazolam**, pero después de 24 h el fármaco actúa como si se tratara de una dosis grande de un barbitúrico y puede surgir hipotensión. El uso duradero del **propofol** puede desencadenar pancreatitis por hipertrigliceridemia o un choque y acidosis mortales ("síndrome de **propofol**").

Se cuenta con las presentaciones intravenosas del ácido valproico y del **levetiracetam** de modo que son útiles para administración en el estado epiléptico, pero no se ha estudiado ampliamente su utilidad en tales circunstancias. Otra estrategia confiable es la venoclisis con pentobarbital y una dosis inicial de 5 mg/kg o **fenobarbital**, con una velocidad de 100 mg/min, hasta que cesen las convulsiones o se alcance una dosis total de 20 mg/kg; hay que saber anticipadamente que después de tal estrategia surgirá un periodo largo de estupor. La hipotensión suele limitar el empleo ininterrumpido de los barbitúricos, pero **Parviainen et al.** pudieron tratar dicho problema por medio de venoclisis de soluciones de **dopamina** y neosinefrina.

Si con alguna de las medidas anteriores no se controlan las convulsiones, se emprende una estrategia más intensiva para aplacar toda la actividad eléctrica cerebral con el empleo de anestesia general. Los fármacos preferidos para tal fin han sido pentobarbital o **propofol**, los que a pesar de su eficacia moderada como anticonvulsivos primarios pueden ser manejados con mayor facilidad que otros anestésicos por inhalación. Lentamente se aplica una dosis endovenosa inicial de pentobarbital de 5 mg/kg de peso o de **propofol** de 2 mg/kg de peso para inducir trazos EEG de supresión de andanadas corticales, situación que se conserva con la administración de pentobarbital a razón de 0.5 a 2 mg/kg/h o **propofol** hasta 10 mg/kg/hora. Cada 12 a 24 horas se lentifica la velocidad de goteo para saber si han cesado las convulsiones. La experiencia de **Lowenstein et al.**, a semejanza de la de los autores, es que casi todos los casos de estado epiléptico en que es imposible su control con la combinación de anticonvulsivos corrientes y **midazolam** reaccionarán a dosis grandes de barbitúricos o **propofol**, pero tales venoclisis causan hipotensión y es imposible realizarlas por largo tiempo. Incluso la dieta cetógena, utilizada más a menudo en niños con epilepsia, como se menciona más adelante, se ha sugerido como un tratamiento auxiliar en casos difíciles de estado epiléptico.

Si continúan las convulsiones, desde el punto de vista clínico o electroencefalográfico, pese a la medicación mencionada, el médico está justificado para suponer que la tendencia convulsiva es tan potente que resulta imposible frenarla con dosis razonables de fármacos. Sin embargo, algunos pacientes en tal situación han sobrevivido y recuperado el conocimiento incluso en momentos en que el daño neurológico mínimo dependió de la causa primaria.

En las circunstancias anteriores se han usado el anestésico volátil **isoflurano** con efectos satisfactorios, como se ha señalado (**Ropper et al.**), pero en casi todas las unidades de cuidados intensivos no es práctica la administración continua de anestésicos por inhalación. El halotano ha sido relativamente ineficaz como anticonvulsivo, pero el éter, a pesar de ser impráctico, en un tiempo resultó eficaz en algunos casos. Al final, en individuos con estado epiléptico realmente rebelde, por lo común se depende del difenilhidantoinato, del **fenobarbital** (dosis menores en lactantes y niños, según se muestra en el **cuadro 15-8**) y de medidas para salvaguardar las funciones vitales del paciente. Como último recurso cabe usar cetamina en goteo endovenoso en combinación con **midazolam** endovenoso en goteo. En algunas ocasiones en el curso de los años, los autores también recurrieron a la inducción de cetosis en adultos al manipular la nutrición dada por una sonda nasogástrica. Como una nota de precaución, una serie



reportada por [Sutter et al. \(2014\)](#) sugirió que los efectos secundarios como infecciones y la mortalidad son mayores en pacientes que reciben fármacos anestésicos intravenosos en comparación con aquellos que no los reciben pero debe tomarse en consideración la posibilidad de confundir la gravedad de la enfermedad antes de aceptar una relación causal.

Se agrega un reporte en cuanto a la parálisis neuromuscular y la monitorización EEG continua en el estado epiléptico. En caso de que sean ineficaces la administración intensiva de anticonvulsivos y el uso de anestésicos, surge a veces la tentación de paralizar toda la actividad muscular, efecto que se podría alcanzar fácilmente con productos como el [pancuronio](#) en tanto se deja a un lado la importancia de las convulsiones primarias. El uso de fármacos de bloqueo neuromuscular sin un intento concomitante de suprimir la actividad convulsiva no es recomendable. Si se inician tales medidas, es esencial la monitorización EEG continua o intermitente frecuente; esto también puede ser útil en las fases tempranas del estado epiléptico dado que ayuda a precisar las dosis de anticonvulsivos necesarios para suprimir las crisis.

En el caso de *convulsiones repetitivas agudas*, un cuadro afín pero menos grave en que el paciente recupera el conocimiento entre una y otra convulsiones, se cuenta con el [diazepam](#) en gel que se absorbe satisfactoriamente por vía rectal y que ha sido útil en la atención hospitalaria y domiciliaria de los epilépticos, aunque es un producto caro. También se ha obtenido un efecto similar con la administración nasal o transmucosa (vestibular) del [midazolam](#), que se absorbe de ambos sitios (5 mg/ml, 0.2 mg/kg por vía nasal; 2 ml a 10 mg por vía vestibular). El [midazolam](#) puede ser preferible entre los diazepínicos para uso transmucoso, porque causa depresión respiratoria menos intensa que los demás productos de esta clase y ha sido más eficaz para controlar convulsiones ([McIntyre et al.](#)). Aún así, solamente en la mitad de los casos se logró control. Las estrategias mencionadas se han usado primordialmente en niños con convulsiones frecuentes que viven en entornos supervisados en que se cuenta con una enfermera o un familiar para administrar el fármaco.

Las crisis de ausencia deben tratarse con [lorazepam](#) intravenoso, ácido valproico o ambos fármacos, seguidos de [etosuximida](#). El estado generalizado no convulsivo se trata con las pautas del estado epiléptico (epilepsia mayor) y por lo común se interrumpe antes de usar los anestésicos (consúltese [Meierkord y Holtkamp](#)). En el caso de la epilepsia parcial continua, que de manera típica es una entidad difícil de controlar, hay que hallar un equilibrio entre la necesidad de interrumpir el fenómeno y el riesgo de abusar de fármacos que producen estupor. El paciente debe participar en intentos de conocer la gran dificultad que le causan los movimientos.

## Tratamiento quirúrgico de la epilepsia

La ablación quirúrgica de focos epilépticos que no han mejorado con medidas médicas intensivas y duraderas es un procedimiento utilizado con eficacia cada vez mayor en un número creciente de unidades especializadas. En tales centros se ha calculado que alrededor de 25% de todos los pacientes de epilepsia son elegibles para tratamiento operatorio y que más de la mitad de tales casos pueden beneficiarse de la extirpación del foco cortical epileptógeno. Con experiencia cada vez mayor y vías de acceso estandarizadas, en particular en el caso de pacientes de epilepsia del lóbulo temporal, se ha sugerido que muchos pacientes esperan demasiado antes de tomar la opción de la cirugía. Una perspectiva que podría inducir la cirugía en un número cada vez mayor de pacientes es la observación de que aproximadamente 60% de los pacientes con crisis focales mejorarán con un anticonvulsivo corriente, pero de los restantes pocos reaccionarán a la adición de un segundo o tercer fármaco.

Sin embargo, se necesitan esfuerzo, tiempo y tecnología considerables para identificar el sitio de descarga epiléptica y el método de eliminación segura del tejido cortical. Para localizar el foco activo se necesita el análisis cuidadoso de hallazgos clínicos, de estudios con imágenes y EEG que incluyen a menudo los obtenidos por vídeos por largo tiempo-monitorización EEG y en ocasiones registros EEG intracraneales por medio de electrodos intraparenquimatosos profundos, electrodos en tira subdural y rejillas subdurales. En fecha reciente se introdujeron estudios con imágenes funcionales, como la magnetoencefalografía y el análisis EEG especializado, para complementar los métodos mencionados

Los sujetos elegibles en mayor grado para la cirugía son los que tienen convulsiones focales que inducen alteración del estado de consciencia y el foco unilateral del lóbulo temporal, en quienes las cifras de curación y mejoría significativa se acercan a 90% en algunas series, pero que de manera global tal vez se acerquen a 50% después de cinco años. El estudio con asignación al azar de [Wiebe et al.](#) generó resultados representativos después de lobectomía temporal en 58% de 40 pacientes cuidadosamente estudiados que permanecieron sin convulsiones después de un año, a diferencia de 8% que recibieron solamente fármacos. Aún más, como señalaron [Yoon et al.](#), entre los pacientes que estuvieron sin convulsiones durante un año después de la cirugía, más de la mitad siguen en esa situación, es decir, sin convulsiones, después de 10 años y en la mayor parte de los restantes hubo un episodio por año o menos. Hay que destacar que muchos de los pacientes a quienes se practicó cirugía en los estudios comentados todavía necesitaron anticonvulsivos. Incluso en el grupo especial de pacientes con focos en el lóbulo temporal sin lesiones detectables en la MRI pero con cambios sutiles en las señales en el hipocampo, [Bell et al.](#) reportaron que 60% de los pacientes podrían permanecer sin convulsiones incapacitantes

con la cirugía.

La ablación del tejido cortical que contiene una lesión estructural fuera del lóbulo temporal permite lograr los estados sin convulsiones completos en aproximadamente 50% de los casos. Si se juntan todos los tipos de convulsiones, sólo alrededor de 10% de los pacientes no obtendrán mejoría en absoluto y menos de 5% empeorarán. El tema de ablación de áreas de displasias corticales focales en niños es altamente especializado. Se ha indicado que las características histológicas de la displasia son factores determinantes en los buenos resultados de la cirugía (Fauser et al.).

Otras técnicas quirúrgicas útiles en casos muy selectos son el corte del cuerpo calloso, medida en gran parte paliativa, y la hemiesferectomía, que puede ser curativa en circunstancias especiales. Los resultados más alentadores con la callosotomía se han logrado en el control de convulsiones parciales rebeldes y generalizadas secundariamente, en particular cuando el tipo más discapacitante es el de ataque con caídas atónicas. La eliminación de toda la corteza de un hemisferio además de la amígdala y el hipocampo ha sido útil en niños y también en algunos adultos con enfermedad cerebral unilateral intensa y extensa y convulsiones motoras contralaterales resistentes al tratamiento y hemiplejía. A veces, dentro de esta categoría se sitúan la encefalitis de Rasmussen, la enfermedad de Sturge-Weber y grandes quistes porencefálicos. Por medio de técnicas operatorias, radiación enfocada o reducción endovascular de malformaciones arteriovenosas se puede disminuir la frecuencia de convulsiones, pero los resultados en este sentido son impredecibles en cierta medida (cap. 34).

### Estimulación del nervio neumogástrico

Esta técnica ha tenido aceptación moderada en casos de convulsiones parciales resistentes y generalizadas secundariamente. Se implanta en la pared anterior del tórax un dispositivo similar a un marcapaso y se conectan los electrodos de estimulación al nervio neumogástrico en la bifurcación de la carótida izquierda. El método es tolerado de modo satisfactorio, salvo la aparición de ronquera en algunos casos. Algunas investigaciones demostraron una disminución de 25% en promedio de la frecuencia de convulsiones en pacientes que habían mostrado resistencia a todos los anticonvulsivos (consúltese el trabajo de Chadwick para una discusión de investigaciones clínicas). No hay certeza del mecanismo por el cual ejerce sus efectos la estimulación vagal, y tampoco se ha definido su utilidad en el tratamiento de las convulsiones. La estimulación del cerebelo y de otros sitios del cerebro se ha utilizado también para controlar las convulsiones, sin pruebas claras de buenos resultados. En su mayor parte son procedimientos considerados hoy como experimentales.

### Dieta cetógena

Desde el decenio de 1920 ha variado el interés por esta forma de erradicar las convulsiones, y se ha vuelto a ella periódicamente en centros que atienden niños con epilepsia resistente al tratamiento. A pesar de no contar con estudios comparativos que demuestren su eficacia o acuerdo sobre la hipótesis de su mecanismo, algunas investigaciones en la primera mitad del siglo XX y en fecha más reciente demostraron disminución del número de convulsiones en la mitad de los pacientes, incluidos niños discapacitados con episodios graves y a veces rebeldes. La dieta se usa más bien en niños de uno a 10 años. El régimen se emprende durante la hospitalización, y durante uno o dos días se somete a ayuno a la persona para inducir la cetosis seguida de una dieta en que 80% a 90% de las calorías provienen de grasas (Vining). Las dificultades para que la dieta tenga buen sabor han hecho que 33% de los niños y sus familiares no la prosigan.

En la revisión de Lefevre y Aronson y en el informe de su empleo en 58 niños por parte de Kinsman et al. se hace un resumen de la experiencia obtenida con diversas pruebas de la dieta cetógena. Los investigadores en cuestión concluyeron que la dieta es eficaz en casos resistentes de epilepsia en niños, disminuye la frecuencia de convulsiones en 66% de ellos y permite reducir la dosis de anticonvulsivos en muchos casos. También se comentó que persiste un beneficio moderado incluso después de interrumpir tal medida. En menos de 10% de los niños se advierte nefrolitiasis como complicación y el riesgo es particularmente grande si se utiliza topiramato.

La dieta cetógena es el elemento principal en niños con síndrome de deficiencia de GLUT1, como fue expuesto en párrafos anteriores.

Por la falta de un mejor lugar para comentarlo, cabe mencionar que los cannabinoides se introdujeron para el tratamiento de la epilepsia, sobre todo en casos especiales como el síndrome de Dravet, pero según la revisión de Friedman y Devinsky, no pueden realizarse conclusiones firmes sobre su eficacia para esta fecha.

## Seguridad y regulación de la actividad física y mental

### Conducción de vehículos y epilepsia

La persona con epilepsia controlada de manera incompleta no debe conducir automóviles. Solamente unos cuantos estados en Estados Unidos y muchas de las provincias en Canadá exigen a los médicos que notifiquen a la oficina estatal de vehículos de motor los pacientes con convulsiones bajo su atención. Sin embargo, los médicos deben orientar a los pacientes de ese tipo sobre los peligros netos para sí y otros en caso de que tenga lugar una convulsión en el momento que conducen un vehículo (situación igual en cuanto a los riesgos de nadar sin cuidados de terceros). Lo que sugieren unos cuantos datos disponibles es que son raros los accidentes causados de manera directa por una convulsión y en todos ellos 15% ha sido consecuencia de un primer episodio convulsivo que no se había anticipado. En algunos estados en que al surgir una convulsión se les retira la licencia de conducir, por lo común hay algunas normas para devolverla: declaración del médico de que el paciente está siendo atendido y que por algún lapso particular no ha tenido convulsiones (por lo común seis meses o uno a dos años). Es posible consultar el sitio web de la Fundación de la Epilepsia para obtener información actualizada sobre las restricciones para conducir automóviles y es un recurso general excelente para los pacientes y sus familiares (<http://www.efa.org>).

## Salud general e higiene

Los factores más importantes en la reaparición de convulsiones después de la interrupción de la farmacoterapia o una reducción natural en las concentraciones séricas de fármacos son el insomnio y el abuso de alcohol o de otros fármacos. Se insistirá en la necesidad de moderación en el consumo de bebidas alcohólicas y también en la de seguir lapsos regulares de sueño. Asume importancia particular orientar a los estudiantes a moderar la ingesta de alcohol.

Con medidas apropiadas de seguridad es permisible la práctica incluso de deportes que pueden ser peligrosos como la natación. Sin embargo, no es recomendable operar maquinaria sin protección, ascender por escaleras o bañarse en espacios cerrados con llave, y una persona afectada debe nadar únicamente con la compañía de un nadador experto. Existe preocupación de las madres epilépticas que bañan a sus pequeños sin contar con medidas adicionales de seguridad.

Las dificultades psicosociales son frecuentes y es necesario identificarlas y abordarlas en fecha temprana. Persiste el estigma de la epilepsia en muchas sociedades. La orientación y la tranquilización verbal para que la persona lleve una vida normal serán útiles para evitar o superar sentimientos de inferioridad y autoconciencia de muchas personas jóvenes con epilepsia. Sin embargo, la situación rara vez es sencilla y los padres y sus familiares deben beneficiarse con orientación más extensa.

## REFERENCIAS

Afawi Z, Oliver KL, Kivity S, et al: Multiplex families with epilepsy. *Neurology* 86:718, 2016.

Allredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al: A comparison of [lorazepam](#), [diazepam](#), and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 345:631, 2001. [[PubMed: 11547716](#)]

Andermann F (ed): *Chronic Encephalitis and Epilepsy: Rasmussen Syndrome*. Boston, Butterworth-Heinemann, 1991.

Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT: Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 316:493, 1987. [[PubMed: 3807992](#)]

Antel JP, Rasmussen T: Rasmussen's encephalitis and the new hat. *Neurology* 46:9, 1996. [[PubMed: 8559427](#)]

Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, Arellano FM: Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 363:542, 2010. [[PubMed: 20818889](#)]

Arya R, Gulati S, Kabra M, et al: Folic acid supplementation prevents phenytoin-induced gingival overgrowth in children. *Neurology* 76:1338, 2011. [[PubMed: 21482950](#)]

Baykan B, Altindag EA, Bebek N, et al: Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 70:2123, 2008. [[PubMed: 18505992](#)]

Bear DM, Fedio P: Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 34:454, 1977. [PubMed: 889477]

Bell ML, Rao So EL, et al: Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia* 50:2053, 2009. [PubMed: 19389144]

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 51:676, 2010. [PubMed: 20196795]

Bialer N, White HS: Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nature Rev Drug Discov* 9:68, 2010.

Bien CG, Benninger FO, Urbach H, et al: Localizing value of epileptic visual auras. *Brain* 123:244, 2000. [PubMed: 10648433]

Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al: Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis. *Brain* 128:454, 2005. [PubMed: 15689357]

Bleck TP: Intensive care unit management of patients with status epilepticus. *Epilepsia* 48 (Suppl 8):59, 2007. [PubMed: 18330002]

Blumer D, Montouris G, Hermann B: Psychiatric morbidity in seizure patients on a neurodiagnostic monitoring unit. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7:445, 1995. [PubMed: 8555747]

Bonnett LJ, Smith CT, Donegan S, Marson AG: Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug. *Neurology* 83:552, 2014. [PubMed: 24994842]

Callaghan N, Garrett A, Goggin T: Withdrawal of anticonvulsant drugs in patients free of seizures for two years. *N Engl J Med* 318:942, 1988. [PubMed: 3127710]

Cascino GD: Intractable partial epilepsy: Evaluation and treatment. *Mayo Clin Proc* 65:1578, 1990. [PubMed: 2123956]

Caveness WF: Onset and cessation of fits following craniocerebral trauma. *J Neurosurg* 20:570, 1963. [PubMed: 14058420]

Chadwick D: Vagal nerve stimulation for epilepsy. *Lancet* 357:1726, 2001. [PubMed: 11403805]

Chinchilla D, Dulac O, Roban O, et al: Reappraisal of Rasmussen syndrome with special emphasis on treatment with high dose steroids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:1325, 1994. [PubMed: 7964806]

Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22:489, 1981. [PubMed: 6790275]

Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy: Classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389, 1989. [PubMed: 2502382]

Cunningham M, Tennis P: Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* 64:955, 2005. [PubMed: 15781807]

Currie S, Heathfield KWG, Henson RA, Scott DF: Clinical course and prognosis of temporal lobe epilepsy. *Brain* 94:173, 1971. [PubMed: 5552161]

Devinsky O: Sudden unexpected death in epilepsy. *N Engl J Med* 365:1801, 2011. [PubMed: 22070477]

Devinsky O, Kelley K, Yacubian EM, et al: Postictal behavior: A clinical and subdural electroencephalographic study. *Arch Neurol* 51:254, 1994. [PubMed: 8129636]

Dixit S, Kurlle P, Buyan-Dent L, Sheth RD: Status epilepticus associated with cefepime. *Neurology* 54:2153, 2000. [PubMed: 10851381]

Doherty MJ, Jayadev S, Watson NF, et al: Clinical implications of splenium magnetic resonance imaging changes. *Arch Neurol* 62:433, 2005.

[PubMed: 15767508]

Ebner A, Dinner DS, Noachtar S, Luders H: Automatisms with preserved responsiveness: A lateralizing sign in psychomotor seizures. *Neurology* 45:61, 1995. [PubMed: 7824137]

Eclampsia Trial Collaborative Group: Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 345:1455, 1995. [PubMed: 7769899]

Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, et al: Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 57:1416, 2001. [PubMed: 11673582]

Engel J Jr: Surgery for epilepsy. *N Engl J Med* 334:647, 1996. [PubMed: 8592530]

Engel J Jr, Pedley TA: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, Davis, 1998.

EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy. *Neurology* 66:354, 2006. [PubMed: 16382034]

Falconer MA: Genetic and related aetiological factors in temporal lobe epilepsy: A review. *Epilepsia* 12:13, 1971-1972.

Fauser S, Bast T, Altenmüller DM, et al: Factors influencing surgical outcome in patients with focal cortical dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:103, 2008. [PubMed: 17682011]

Fenichel GM: *Neonatal Neurology*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1990.

Fisher RS, Chan DW, Bare M, Lesser RP: Capillary prolactin measurements for diagnosis of seizures. *Ann Neurol* 29:187, 1991. [PubMed: 2012387]

Forster FM: *Reflex Epilepsy, Behavioral Therapy, and Conditional Reflexes*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1977.

French JA, Williamson PD, Thadani VM, et al: Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 34:774, 1993. [PubMed: 8250525]

Friedman D, Devinsky O: Cannabinoids in the treatment of epilepsy. *New Engl J Med* 373:1048, 2015. [PubMed: 26352816]

Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al: New-onset refractory status epilepticus. *Neurology* 85:1604, 2015. [PubMed: 26296517]

Gastaut H, Aguglia U, Tinuper P: Benign versive or circling epilepsy with bilateral 3-cps spike and wave discharges in late childhood. *Ann Neurol* 9:301, 1986.

Gastaut H, Gastaut JL: Computerized transverse axial tomography in epilepsy. *Epilepsia* 47:325, 1978.

Geschwind N: Interictal behavioral changes in epilepsy. *Epilepsia* 24(Suppl):523, 1983.

Glauser TA, Craan A, Shinnar S, et al: Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 362:790, 2010. [PubMed: 20200383]

Gloor P: Experiential phenomena of temporal lobe epilepsy: Facts and hypothesis. *Brain* 113:1673, 1990. [PubMed: 2276040]

Goldensohn E: The relevance of secondary epileptogenesis to the treatment of epilepsy: Kindling and the mirror focus. *Epilepsia* 25(Suppl 2):156, 1984.

Gowers WR: *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases: Their Causes, Symptoms and Treatment*. New York, Dover, 1964 (originally published in 1885; reprinted as volume 1 in The American Academy of Neurology reprint series).

Downloaded 2020-10-12 2:22 P Your IP is 190.106.205.238

Guerrini R: Epilepsy in children. *Lancet* 367:499, 2006. [PubMed: 16473127]

Gürtler S, Ebner A, Tuxhorn I, et al: Transient lesion in the splenium of the corpus callosum and antiepileptic drug withdrawal. *Neurology* 11;65(7):1032, 2005.

Hauser WA, Annegers JF: Epidemiology of epilepsy. In: Laidlaw JP, Richens A, Chadwick D (eds): *Textbook of Epilepsy*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1992, pp 23–45.

Hauser WA, Annegers JF: Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota, 1935–1984. *Epilepsia* 34:453, 1993. [PubMed: 8504780]

Hauser WA, Kurland LT: The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935–1967. *Epilepsia* 16:1, 1975. [PubMed: 804401]

Hauser WA, Rich SS, Lee JR, et al: Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 338:429, 1998. [PubMed: 9459646]

Hesdorfer DC, Logroscina G, Cascino G, et al: Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: Effect of status epilepticus. *Ann Neurol* 44:908, 1998. [PubMed: 9851435]

Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al: The teratogenicity of anticonvulsants. *N Engl J Med* 344:1132, 2001. [PubMed: 11297704]

Huttenlocher PR, Hapke RJ: A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol* 28:699, 1990. [PubMed: 2260857]

Jellinger K: Neuropathologic aspects of infantile spasms. *Brain Dev* 9:349, 1987. [PubMed: 3324792]

Jetnik J, Loane MA, Dolk H, et al: Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Eng J Med* 362:285, 2010.

Kinsman SL, Vining EP, Quaskey SA, et al: Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders. *Epilepsia* 33:1132, 1992. [PubMed: 1464275]

Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al: Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults. *Neurology* 84:1705, 2015. [PubMed: 25901057]

Kumar A, Bleck TP: Intravenous **midazolam** for the treatment of status epilepticus. *Crit Care Med* 20:438, 1992.

Kutt H: Interactions between anticonvulsants and other commonly prescribed drugs. *Epilepsia* 25(Suppl 2):188, 1984.

Kwan P, Brodie MJ: Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 342:314, 2000. [PubMed: 10660394]

Landau WM, Kleffner FR: Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 7:523, 1957. [PubMed: 13451887]

Leestma JE, Walczak T, Hughes JR, et al: A prospective study on sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 26:195, 1989. [PubMed: 2774506]

Lefevre F, Aronson N: Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics* 105:46, 2000.

Lempert T, Bauer M, Schmidt D: Syncope: A videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 36:233, 1994. [PubMed: 8053660]

Lennox MA: Febrile convulsions in childhood. *Am J Dis Child* 78:868, 1949. [PubMed: 15397905]

Lennox W, Lennox MA: *Epilepsy and Related Disorders*. Boston, Little, Brown, 1960.

Leppert M, Anderson VE, Quattrelbaum T, et al: Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 337:647,



---

1989. [PubMed: 2918897]

---

Leutzmezer F, Serles W, Lehner J, et al: Postictal nose wiping: A lateralizing sign in temporal lobe complex partial seizures. *Neurology* 51:1175, 1998. [PubMed: 9781551]

---

Le Van Quyen M, Martinerie J, Navarro V, et al: Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings. *Lancet* 357:189, 2001. [PubMed: 11213096]

---

Lindvall O, Nilsson B: Cerebellar atrophy following phenytoin intoxication. *Ann Neurol* 16:258, 1984. [PubMed: 6476798]

---

Litt B, Esteller R, Echaz J, et al: Epileptic seizures may begin hours in advance of clinical onset: A report of five patients. *Neuron* 30:51, 2001. [PubMed: 11343644]

---

Lowenstein DH, Aldredge BK: Status epilepticus. *N Engl J Med* 338:970, 1998. [PubMed: 9521986]

---

Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG: A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 333:201, 1995. [PubMed: 7791836]

---

Luders H, Lesser RP, Dimmer DS, Morris HH III: Benign focal epilepsy of childhood. In: Luders H, Lesser RP (eds): *Epilepsy: Electro-clinical Syndromes*. London, Springer-Verlag, 1987, pp 303–346.

---

Marson A, Jacoby A, Johnson A, et al: Medical Research Council MESS Study Group: Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: A randomised controlled trial. *Lancet* 365:2007, 2005. [PubMed: 15950714]

---

Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al: Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 313:145, 1985. [PubMed: 3925335]

---

McCormack M, Alfrevic A, Bourgeois S, et al: HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 354:12, 2011.

---

McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al: Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: A randomised controlled trial. *Lancet* 366:205, 2005. [PubMed: 16023510]

---

Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al: Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 360:1597, 2009.

---

Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 337:1175, 1991. [PubMed: 1673736]

---

Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: Clinical forms and treatment. *Lancet Neurology* 6:329, 2007. [PubMed: 17362837]

---

Messouak O, Yayaoui M, Benabdeljalil M, et al: La maladie de Lafora a revelation tardive. *Rev Neurol* 158:74, 2002. [PubMed: 11938326]

---

Nabbout R, Prud'homme J, Herman A, et al: A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-24. *Brain* 125:2668, 2002. [PubMed: 12429594]

---

Niedermeyer E: *The Epilepsies: Diagnosis and Management*. Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 1990.

---

Obeso JA, Rothwell JC, Marsden CD: The spectrum of cortical myoclonus. *Brain* 108:193, 1985. [PubMed: 3919883]

---

Ohtahara S: Seizure disorders in infancy and childhood. *Brain Dev* 6:509, 1984. [PubMed: 6534199]

- Olsen H, Shen Y, Avallone J, et al: Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy. *Ann Neurol* 75:943, 2014. [[PubMed: 24811917](#)]
- Palmini AL, Gloor P, Jones-Gotman M: Pure amnesic seizures in temporal lobe epilepsy. *Brain* 115:749, 1992. [[PubMed: 1628200](#)]
- Panayiotopoulos CP: Early-onset benign childhood occipital seizure susceptibility syndrome: A syndrome to recognize. *Epilepsia* 40:621, 1999. [[PubMed: 10386532](#)]
- Parvainen I, Usaro A, Kalviainen R, et al: High-dose thiopental in the treatment of refractory status epilepticus in intensive care unit. *Neurology* 59:1249, 2002. [[PubMed: 12391357](#)]
- Pedley TA: Discontinuing antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 318:982, 1988. [[PubMed: 3352688](#)]
- Pedley TA (ed): *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.
- Penfield W, Jasper HH: *Epilepsy and Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston, Little, Brown, 1954.
- Penfield W, Kristiansen K: *Epileptic Seizure Patterns*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1951.
- Penry JK, Porter RJ, Dreifuss FE: Simultaneous recording of absence seizures with video tape and electroencephalography. *Brain* 98:427, 1975. [[PubMed: 1182486](#)]
- Plouin P: Benign neonatal convulsions (familial and nonfamilial). In: Roger J, Drevet C, Bureau M, et al (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood, and Adolescence*. London, John Libbey Eurotext, 1985, pp 2–9.
- Plum F, Howse DC, Duffy TE: Metabolic effects of seizures. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 53:141, 1974. [[PubMed: 4373805](#)]
- Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D: Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology* 8:435, 1958. [[PubMed: 13566382](#)]
- Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, et al: Risk factors for complex partial seizures: A population-based case-control study. *Ann Neurol* 21:22, 1987. [[PubMed: 3827212](#)]
- Rodin E, Schmaltz S: The Bear-Fedio personality inventory and temporal lobe epilepsy. *Neurology* 34:591, 1984. [[PubMed: 6538652](#)]
- Ropper AH: “Convulsions” in basilar artery disease. *Neurology* 38:1500, 1988. [[PubMed: 3412604](#)]
- Ropper AH, Kofke A, Bromfield E, Kennedy S: Comparison of isoflurane, halothane and nitrous oxide in status epilepticus. *Ann Neurol* 19:98, 1986. [[PubMed: 3947044](#)]
- Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, et al: Parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. *Brain* 118:607, 1995. [[PubMed: 7600082](#)]
- Scheibel ME, Scheibel AB: Hippocampal pathology in temporal lobe epilepsy: A Golgi survey. In: Brazier MAB (ed): *Epilepsy: Its Phenomena in Man*. New York, Academic Press, 1973, pp 315–357.
- Schmidt D: Starting, choosing, changing and discontinuing drug treatment for epilepsy patients. *Neurol Clin* 34:363, 2016. [[PubMed: 27086984](#)]
- Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al: Intramuscular therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 366:591, 2012. [[PubMed: 22335736](#)]
- Sillanpää M, Shinnar S: Long-term mortality in childhood onset epilepsy. *N Engl J Med* 363:252, 2010.
- Specchio LM, Tramacere L, LaNeve A, Beghi E: Discontinuing anti-epileptic drugs in patients who are seizure-free on monotherapy. *J Neurol*

*Neurosurg Psychiatry* 72:22, 2002. [PubMed: 11784819]

Sung C, Chu N: Status epilepticus in the elderly: Aetiology, seizure type and outcome. *Acta Neurol Scand* 80:51, 1989. [PubMed: 2782042]

Sutter R, Rüegg, Tschudin-Sutter S: Seizures as adverse events of antibiotic drugs. *Neurology* 85:1332, 2015. [PubMed: 26400582]

Sutter R, Marsch S, Fuhr P, et al: Anesthetic drugs in status epilepticus: Risk or rescue. *Neurology* 82:656, 2014. [PubMed: 24319039]

Sutula TP, Pitkänen A: More evidence for seizure-induced neuron loss. Is hippocampal sclerosis both cause and effect of epilepsy? *Neurology* 57:169, 2001. [PubMed: 11468296]

Taylor I, Scheffer IE, Berkovic SF: Occipital epilepsies: Identification of specific and newly recognized syndromes. *Brain* 126:753, 2003. [PubMed: 12615636]

Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, et al: Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology* 82:665, 2014. [PubMed: 24453083]

Thomas JE, Regan TJ, Klass DW: Epilepsia partialis continua: A review of 32 cases. *Arch Neurol* 34:266, 1977. [PubMed: 404996]

Towne AR, McGee FE, Mercer EL, et al: Mortality in a community-based status epilepticus study. *Neurology* 40(Suppl 1):229, 1990. [PubMed: 2300240]

Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al: A comparison of four treatments for generalized status epilepticus. *N Engl J Med* 339:792, 1998. [PubMed: 9738086]

Trimble MR: Personality disturbance in epilepsy. *Neurology* 33:1332, 1983. [PubMed: 6684229]

Tumani H, Jobs C, Brettschneider I: Effect of epileptic seizures on the cerebrospinal fluid: A systematic retrospective analysis. *Epilepsy Res* 114:23, 2015. [PubMed: 26088882]

Twyman RE, Gahring LC, Spiess J, Rogers SW: Glutamate receptor antibodies activate a subset of receptors and reveal an agonist binding site. *Neuron* 14:755, 1995. [PubMed: 7718238]

Vadlamudi L, Milne RL, Lawrence K, et al: Genetics of epilepsy. The testimony of twins in the molecular era. *Neurology* 83:1042, 2014. [PubMed: 25107880]

Victoroff J: DSM-III-R psychiatric diagnoses in candidates for epilepsy surgery: Lifetime prevalence. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 7:87, 1994.

Villani F, Pincherle A, Antozzi C, et al: Adult-onset Rasmussen's encephalitis: Anatomical-electrographic-clinical features. *Epilepsia* 47:41, 2006. [PubMed: 17239105]

Vining EP: The ketogenic diet. *Adv Exp Med Biol* 497:225, 2002. [PubMed: 11993735]

Volpe JJ: *Neurology of the Newborn*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2001.

Walder B, Tramer MR, Seeck M: Seizure-like phenomena and propofol. A systematic review. *Neurology* 58:1327, 2002. [PubMed: 12017156]

Wendl H, Bien CG, Bernasconi P, et al: GluR3 antibodies: Prevalence in focal epilepsy but not specific for Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 57:1511, 2001. [PubMed: 11673604]

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al: A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 345:311, 2001. [PubMed: 11255111]

---

11484687]

---

Wylie E, Luders H, Morris HH, et al: The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures. *Neurology* 36:606, 1212, 1986. [[PubMed: 3703259](#)]

---

Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH: Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology* 61:445, 2003. [[PubMed: 12939415](#)]

---

Zeman AZ, Boniface SJ, Hodges JR: Transient epileptic amnesia: A description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:435, 1998. [[PubMed: 9576532](#)]

---

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e &gt;

**CAPÍTULO 16: Coma y trastornos relacionados con la consciencia****INTRODUCCIÓN**

En la práctica neurológica en hospitales y servicios de urgencias se requiere a menudo el análisis clínico de personas arrefléxicas y en estado de coma. Siempre es una necesidad urgente identificar la enfermedad subyacente una disminución del estado de consciencia y la dirección en la que evoluciona para proteger al cerebro de un daño más grave e irreversible. Debido a ello, cuando se solicita su asistencia, el médico debe estar preparado para iniciar una investigación sistemática rápida del paciente en estado de coma; la necesidad de acción terapéutica y diagnóstica inmediata no concede tiempo para una investigación detenida y razonada.

Es posible prefigurar la magnitud del coma con base en la revisión de las estadísticas publicadas. Ochenta años antes se calculó en dos grandes hospitales generales que 3% de todos los internamientos en servicios de urgencias correspondía a enfermedades causantes de coma. Alcoholismo, traumatismo craneoencefálico y enfermedades vasculares cerebrales era los factores más comunes y representaban el 82% de los casos de pacientes en estado de coma ingresados en el *Boston City Hospital* (Solomon y Aring). La epilepsia, intoxicación por fármacos, diabetes e infecciones graves fueron las otras causas principales del ingreso. Quizá sea sorprendente que las cifras más recientes de los grandes hospitales urbanos son casi las mismas; la intoxicación, el accidente cerebrovascular y el traumatismo craneal son aún las “tres grandes” alteraciones que producen un estado de coma. Por ejemplo, en la serie de Plum y Posner (cuadro 16–1), la mayoría era resultado de intoxicaciones exógenas (sobredosis de fármaco) y endógenas (metabólicas) e hipoxia, 25% de los casos correspondió a enfermedad cerebrovascular y masas intracraneales como tumores, abscesos y hemorragias, que conformaban casi un tercio de los casos. La hemorragia subaracnoidea, meningitis y encefalitis representaron otro 5% del total. En algunas series también es frecuente el coma consecutivo a las crisis epilépticas o la reanimación del paro cardíaco, aunque previsible y casi siempre transitorio.

CUADRO 16–1

**DIAGNÓSTICO FINAL DE 500 PACIENTES HOSPITALIZADOS POR “COMA DE ORIGEN DESCONOCIDO”**

<b>Trastornos metabólicos y difusos de otro tipo</b>	<b>326 (65%)</b>
Intoxicación por fármacos o drogas	149
Anoxia o isquemia	87
Encefalopatía de origen hepático	17
Encefalomielitis y encefalitis	14
Hemorragia subaracnoidea	13
Trastornos endocrinos (incluida la diabetes)	12
Trastornos del equilibrio acidobásico	12
Trastornos de la regulación térmica	9
Encefalopatía urémica	8

Enfermedades pulmonares	3
Problemas nutricionales	1
Coma metabólico inespecífico	1
<b>Masas supratentoriales patológicas</b>	101 (20%)
Hematoma intracerebral	44
Hematoma subdural	26
Infarto cerebral	9
Tumor cerebral	7
Absceso cerebral	6
Hematoma epidural	4
Infarto talámico	2
Accidente cerebrovascular hipofisario	2
Lesión craneoencefálica cerrada	1
<b>Lesiones subtentoriales</b>	65 (13%)
Infarto del tronco del encéfalo	40
Hemorragia protuberancial	11
Hemorragia cerebelosa	5
Tumor cerebeloso	3
Infarto cerebeloso	2
Desmielinización del tronco del encéfalo	1
Absceso cerebeloso	1
Hemorragia subdural en fosa posterior	1
Migraña basilar	1
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	8 (2%)

*Nota:* Se incluye sólo a pacientes en quienes no había certeza del diagnóstico inicial y se corroboró un diagnóstico final. En consecuencia, las cifras de intoxicaciones obvias y lesiones craneoencefálicas cerradas son menores de las reales.

*Fuente:* Con autorización de Plum y Posner.



Los términos *consciencia*, *confusión*, *estupor*, *pérdida del conocimiento* y *coma* han adoptado tantos significados que es casi imposible evitar las ambigüedades cuando se emplean. Los anteriores no son conceptos estrictamente médicos, sino que tienen connotaciones literarias, filosóficas y psicológicas. La palabra *consciencia* (“*conocimiento*”) es la más difícil de todas. William James hizo notar en cierta ocasión que todo el mundo sabe lo que es, excepto al intentar definirla. Para el psicólogo, la consciencia indica el estado de percepción continua del yo y el ambiente circundante (autoconsciencia). La consciencia de sí mismo comprende de manera global “sentimientos, actitudes y emociones, impulsos, acciones voluntarias y aspectos activos y de esfuerzo de la conducta”, es decir, la percepción de todo el funcionamiento mental propio, en particular de los procesos cognoscitivos. Estos aspectos pueden juzgarse sólo por la explicación verbal que hace el paciente de sus introspecciones y, de manera indirecta, por sus acciones.

Los médicos, las más de las veces personas prácticas y objetivas, dan más crédito a la conducta y las reacciones del individuo y menos a lo que éste verbaliza. Por tal motivo, suelen usar el término *consciencia* en su significado operacional más frecuente y sencillo, esto es, el estado de percepción de la propia persona y del entorno y la reactividad a estímulos externos y necesidades internas.

La definición anterior tiene la ventaja de que el término *inconsciencia* significa lo contrario: estado de nula percepción de la propia persona y el entorno, o una interrupción de las actividades psíquicas por las cuales los individuos se reconocen a sí mismos y a su entorno, acompañada siempre de menor reactividad a los estímulos externos. El *despertar*, o el *nivel de consciencia*, se refiere a la apariencia de estar despierto, mostrada por los músculos faciales, abertura ocular, fijación de la mirada y postura corporal, es decir, la vigilia.

En medicina se establece una distinción clara entre el *nivel* de consciencia y el *contenido* de la consciencia; este último refleja la calidad y coherencia del pensamiento y la conducta. Para fines neurológicos, la pérdida del estado normal de vigilia constituye, sin duda, el aspecto más importante e impresionante del deterioro de la consciencia, y el que identifican los legos y los médicos como el signo principal del coma. Sin embargo, el estado de *confusión* o *delirio* es más común y se debe a una gran variedad de trastornos endógenos y exógenos, y las características extrañas e ilógicas de la *psicosis* son un componente del estudio de la enfermedad psiquiátrica.

Se podría ampliar la exposición de la historia de los conceptos que se han conferido a la consciencia y los problemas teóricos de su definición. Hay una creciente polémica entre los filósofos del pensamiento acerca de si alguna vez será posible entender la mente y la consciencia en términos de entidades físicas reduccionistas, como los sistemas neurales celular y molecular. Resultaría poco práctico revisar dichos temas de modo detallado en este apartado, pero debe señalarse que las investigaciones contemporáneas indican que un enfoque constructivo es definir las correlaciones neurobiológicas de los elementos de la consciencia que pueden observarse por métodos conductuales, eléctricos o imagenológicos. Es importante señalar que estas controversias aparecen con frecuencia en neurología por los análisis de trastornos que alteran la percepción y de consciencia de ésta (miembro fantasma, “identificación a ciegas” y otros). El lector puede consultar en la bibliografía los trabajos de [Crick](#) y [Koch](#), [Plum](#) y [Posner](#), [Young](#) y [Zeman](#).

## ESTADOS DE CONSCIENCIA NORMAL Y ALTERADA

Las siguientes definiciones ofrecen a los clínicos una terminología conveniente para describir estados de consciencia y reactividad de los pacientes.

### Consciencia normal

Es el estado de la persona normal cuando se encuentra despierta; el individuo reacciona por completo a los estímulos e indica por medio de su conducta y lenguaje la misma percepción de sí mismo y el entorno del examinador. Se presta atención y se interactúa con el entorno inmediato. Dicho estado varía durante el día desde la alerta activa o la concentración profunda con notoria limitación del campo de atención hasta la falta de atención general leve, pero incluso en este último caso el sujeto puede pasar de inmediato a un estado de alerta y función completos.

### Confusión

El término *confusión* es impreciso, pero en general indica incapacidad para pensar con la rapidez, claridad y coherencia habituales. Casi todos los estados de confusión se caracterizan por cierto grado de distracción y desorientación, y para algunos investigadores estas dos cualidades definen el estado. El paciente no toma en cuenta todos los elementos de su entorno inmediato. Dicho estado también conlleva un grado de incapacidad de percibir y distracción denominado “obnubilación del sensorio”. En este caso, un problema es definir el *pensamiento*, término que se refiere tanto a la solución de un problema como a la coherencia de ideas. La confusión es casi siempre resultado de un proceso que afecta a todo el cerebro, como una

alteración tóxica, metabólica o por demencia. Además, cualquier trastorno que cause somnolencia o estupor, incluida la situación natural originada por la falta de sueño, conduce a cierta degradación del rendimiento psíquico y a la aparición de falta de atención y un estado de confusión. De esta manera, la confusión, que pertenece al *contenido* de la consciencia, está vinculada con la alerta y el *nivel* de consciencia.

Un estado de confusión también puede acompañar a la enfermedad cerebral de varias localizaciones, sobre todo en el hemisferio derecho, o puede ser resultado de trastornos que alteran el lenguaje, la memoria o la orientación visuoespacial, pero debe diferenciarse entre tales alteraciones aisladas de la función mental y el estado de confusión global. Representan estados especiales que se analizan de manera distinta, aspectos que se describen en los [capítulos 19 y 21](#).

El grado más ligero de confusión puede ser tan superficial que pasa inadvertido, a menos que el examinador se enfoque en las desviaciones de la conducta normal del paciente y la capacidad de sostener una conversación coherente. El individuo puede incluso estar vagamente orientado en tiempo y espacio, con sólo detalles irrelevantes ocasionales que demuestran una incoherencia del pensamiento. Sus respuestas son inconsistentes, su capacidad de atención reducida y no puede enfocarse en un tema, lo que sugiere un defecto fundamental de la atención. Por lo general está desorientado y se distrae con cualquier estímulo. De manera paralela, sus secuencias de movimiento pueden mostrar falta de persistencia y deficiente planificación.

Las personas que sufren confusión grave y falta de atención son a menudo incapaces de seguir las órdenes más sencillas, que llevan a cabo de manera incongruente y en una secuencia breve. Es probable que el habla se limite a unas cuantas palabras o frases, o se observa lo contrario, algunos individuos confundidos son locuaces. No parecen estar muy conscientes de lo que ocurre en su entorno, están desorientados en tiempo y lugar, no entienden su situación inmediata ni la naturaleza de su propia confusión, y es posible que no reconozcan a las personas u objetos. Los delirios pueden ocasionar miedo o agitación. Algunas veces, las experiencias alucinatorias o delirantes confieren un carácter psicótico al cuadro clínico, lo que oculta el déficit de atención.

Muchos de los sucesos que afectan al paciente confundido no dejan ningún residuo en la memoria; en realidad, su capacidad para recordar lo ocurrido horas o días previos es una de las pruebas más inequívocas de la claridad mental. Otra es el uso de la llamada *memoria de trabajo*, que requiere el almacenamiento temporal de la solución de una tarea para utilizarla en la siguiente ocasión. Una deficiencia de la memoria de trabajo, que es una manifestación muy frecuente de los estados confusionales, puede demostrarse con pruebas de sustracción en serie y con el deletreo de palabras (o repetición de un número telefónico) en un sentido y en el inverso. El análisis cuidadoso revela que esos defectos se vinculan con el registro de información, no tanto con una falla de la memoria retentiva; este fenómeno de falta de atención es el signo principal de muchos estados confusionales. Como ya se mencionó, la conducta observada de una persona confundida trasciende la mera inatención. Puede incorporar elementos de la interpretación nebulosa de la experiencia interna y externa, además de una incapacidad para integrar y agregar el significado simbólico a la experiencia (apercepción). El grado de confusión varía a menudo hora con hora y de una hora del día a otra. Tiende a ser menos pronunciado por la mañana y aumenta conforme se termina el día, para alcanzar su nivel máximo en las primeras horas de la noche (“atardecer”), cuando el paciente está cansado y las señales ambientales no son tan claras.

En la mayoría de los textos médicos actuales, en particular los psiquiátricos, se emplean de modo indistinto los términos *delirio* y *confusión*, este último referido tan sólo a un estado confusional no descriptivo. Sin embargo, en el síndrome del *delirium tremens* (que se observa con mucha frecuencia, pero no de manera exclusiva, en los alcohólicos), las alucinaciones vívidas, la agitación extraordinaria y los temblores comienzan con gran facilidad y también las convulsiones; los signos de hiperactividad del sistema nervioso autónomo sugieren que el término *delirio* debe referirse a este tipo de síndrome confusional muy característico (se revisa en el [cap. 19](#)).

Como se comentó ya, existe una relación evidente entre el nivel de consciencia y el pensamiento desordenado (consciencia) a medida que los pacientes pasan por los estados de inatención, somnolencia, confusión, estupor y coma.

## Somnolencia y estupor

La *somnolencia* indica la incapacidad para sostener el estado de vigilia sin aplicación de estímulos externos. Están reducidas las actividades mentales, físicas y del habla. Se trata de un estado indistinguible del sueño ligero durante el cual el sujeto puede experimentar una lenta excitación si se le habla o aplica un estímulo táctil. Además, a diferencia del estupor descrito más adelante, el estado de alerta se sostiene de manera espontánea, al menos por un breve periodo, sin necesidad de estímulos adicionales. Como regla, la somnolencia se acompaña de cierto grado de inatención y confusión leve, que mejoran con la activación. El paciente cambia de posición de manera natural y sin inducirlo. Los párpados caen; puede haber ronquidos, los músculos de maxilares y extremidades se hallan laxos y éstas se encuentran relajadas.

El término *estupor* describe el estado en que el paciente puede despertarse sólo con estímulos vigorosos y repetidos, pero este despertar no puede conservarse sin la aplicación de estímulos externos repetitivos. Las respuestas a órdenes habladas casi siempre desaparecen, o son restringidas o lentas e inadecuadas. Es frecuente la inquietud o la actividad motora estereotípica, y también disminuyen o desaparecen los cambios posturales naturales. Cuando se suspenden los estímulos, vuelve con rapidez a un estado similar al sueño. Sus ojos se mueven hacia fuera y arriba, un signo presente también en el sueño (véase más adelante). Quizá estén alterados los reflejos tendinosos y plantares, así como el ritmo respiratorio, según sea la afectación del sistema nervioso por la enfermedad subyacente. En psiquiatría, el término *estupor* tiene otra connotación, es decir, significa un cuadro infrecuente en que la percepción de estímulos sensitivos quizá sea normal, pero se interrumpe la actividad y hay disminución extraordinaria de la actividad motora (catatonia o estupor catatónico).

Sin embargo, estos estados, incluido el coma, existen en un continuo; Fisher describió un método alternativo práctico para hacer distinciones entre ellos y sugirió que se requiere una orden verbal para superar la somnolencia, pero se necesita un estímulo nocivo para superar el estupor. Esto permite hacer gradaciones adicionales en el nivel de consciencia con base en la intensidad de la estimulación necesaria para despertar al paciente.

## Coma

El paciente incapaz de despertar o activarse con estímulos externos o internos se encuentra en un estado de coma. Existen variaciones en el grado del coma; los hallazgos y los signos dependen de la causa subyacente del trastorno. En sus etapas más profundas, no se obtiene reacción significativa alguna y las respuestas corneal, pupilar y faríngea están disminuidas. En los niveles más superficiales, algunas veces designados con los términos ambiguos *semicoma* u *obnubilación*, es posible inducir la mayoría de los reflejos anteriores y los reflejos plantares pueden ser flexores o extensores (signo de Babinski). Como se indicó ya, la profundidad del coma y el estupor pueden calibrarse según sea la respuesta a los estímulos aplicados y es más útil para valorar la dirección en la que evoluciona la enfermedad, sobre todo al comparar las exploraciones en serie.

## Relaciones del sueño con el coma

Las personas dormidas no parecen percatarse de sí mismas o su ambiente; en ese sentido, están inconscientes. El sueño comparte otras características con estados patológicos, como somnolencia, estupor y coma: bostezos, cierre de los párpados, interrupción del parpadeo y reducción en la deglución, desviación hacia arriba, divergencia o movimientos rotatorios de los ojos, pérdida del tono muscular, disminución o pérdida de los reflejos tendinosos e incluso presencia del signo de Babinski y respiraciones irregulares, algunas veces del tipo Cheyne-Stokes. Al despertarse del sueño profundo, un individuo normal puede sufrir confusión breve, como lo sabe cualquier médico experimentado. Sin embargo, las personas dormidas pueden reaccionar a estímulos inusuales y mostrar alguna actividad mental en la forma de ensoñaciones que dejan estigmas en la memoria, de tal manera que se diferencian de individuos bajo estupor o coma. Por supuesto, la diferencia más importante es que las personas que duermen, si se les estimula, pueden recuperar la consciencia normal y persistente. Se observan también notorias diferencias fisiológicas. La captación cerebral de **oxígeno** no disminuye durante el sueño, pero sí durante el estado de coma. Entre ambos estados difiere la actividad eléctrica que puede registrarse (como las reacciones electroencefalográficas [EEG] y las sensitivas provocadas) y la actividad motora espontánea, como se indica más adelante en este capítulo y en el 18. Sólo se conocen parcialmente las bases anatómicas y fisiológicas de estas diferencias.

## ESTADOS VEGETATIVO PERSISTENTE Y DE CONSCIENCIA MÍNIMA, SÍNDROME DE ENCLAUSTRAMIENTO Y MUTISMO ACINÉTICO

Varios trastornos clínicos se superponen al continuo de somnolencia, estupor y coma. Se distinguen debido a sus características especiales o por su causa subyacente, pero con excepción del síndrome de enclaustramiento, todas son formas de la consciencia atenuada.

### Estado vegetativo

A medida que se depura cada vez más el tratamiento de las enfermedades sistémicas graves y la lesión cerebral, más pacientes que antes habrían muerto han sobrevivido por periodos indefinidos sin recuperar alguna función mental significativa. Durante la primera o segunda semanas tras la lesión cerebral, estos individuos se encuentran en un estado de coma profundo. A continuación, empiezan a abrir los ojos, al principio como reacción a los estímulos dolorosos y luego de manera espontánea y durante periodos cada vez más prolongados. El sujeto puede parpadear como respuesta a las amenazas o la luz y mueve de manera intermitente los ojos de un lado a otro, como si persiguiera objetos o por momentos fijara la mirada en el médico o en un miembro de su familia, lo que da la errónea impresión de que reconoce el entorno que lo circunda. Su respiración puede acelerarse en

respuesta a la estimulación y se observan ciertos automatismos, como deglución, bruxismo, gestos, gruñidos y quejidos (Zeman). Sin embargo, el paciente permanece sin respuesta, casi siempre inconsciente, no habla ni muestra signos de tener consciencia del entorno o las necesidades internas; la actividad motora se limita a movimientos posturales primitivos y reflejos de las extremidades. Se pierde el control de los esfínteres. También puede haber despertamiento o vigilia en ciclos alternos, como lo refleja la abertura parcial de párpados, pero el individuo no recupera la consciencia ni muestra conducta intencional.

Estas características definen el estado *vegetativo*. Un signo del estado vegetativo es la falta de seguimiento visual *consistente* de los objetos; la observación breve de los movimientos oculares se malinterpreta y se requieren estudios repetidos. Estas perspectivas se han alterado por los hallazgos de alguna actividad consciente que puede detectarse mediante imágenes funcionales en relación con ciertas órdenes y señales verbales, como el nombre del individuo, como se detalla a continuación.

Si el síndrome de despertamiento inconsciente dura tres meses después de una lesión no traumática y 12 meses luego de una traumática, se lo califica de *estado vegetativo persistente* ([PVS, *persistent vegetative state*]; Jennett y Plum). Los términos anteriores han tenido amplia aceptación y se aplican a dicho cuadro clínico, sea cual sea su causa. Otros términos para describir este síndrome de conservación de las funciones vegetativa y respiratoria sin cognición son *síndrome apálico* y *muerte neocortical*. Un criterio publicado codifica los aspectos del PVS y sugiere abandonar diversos términos ambiguos relacionados, aunque algunos, como *mutismo acinético* (véase más adelante), tienen un significado neurológico más específico y aún se pueden aplicar (véase *Multi-Society Task Force on PVS*).

Las bases patológicas más frecuentes del estado vegetativo son la lesión cerebral difusa como consecuencia de traumatismo craneoencefálico no penetrante, necrosis generalizada de la corteza después de paro cardíaco o alguna otra forma de anoxia y necrosis talámica de diversas causas. El estado vegetativo o el de consciencia mínima, que se describen más adelante, pueden constituir la fase terminal de cuadros degenerativos progresivos de la corteza como las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob (en las que los cambios patológicos son sobre todo corticales pero pueden incluir el tálamo).

Por lo general, los cambios patológicos prominentes se localizan en los núcleos talámicos y subtalámicos, como en el conocido caso de Quinlan (Kinney *et al.*), y no sólo en la corteza; esto se aplica a los casos postanóxicos y traumáticos. En una revisión de Adams *et al.*, tales alteraciones talámicas se atribuyeron a degeneración secundaria por lesiones corticales y de la sustancia blanca. Sin embargo, en varios pacientes los autores encontraron que el daño talámico constituía casi por sí solo la única causa del “coma despierto” persistente. En casos traumáticos, las alteraciones anatomopatológicas son degeneración difusa de la sustancia blanca subcortical (descrita como *lesión axónica difusa*), degeneración talámica prominente y daño isquémico en la corteza. Existe más información en un estudio de morfometría cerebral por MRI de Lutkenhoff *et al.*, quienes determinaron que en pacientes con estado vegetativo temprano o de consciencia mínima había atrofia cerebral global, pero que las estructuras talámicas y de los ganglios basales mostraban un compromiso desproporcionado.

En conjunto, los signos anatómicos anteriores sugieren el concepto de que el PVS es un estado en el cual hay lesión difusa o desconexión y aislamiento de la corteza, en relación con el tálamo, o destrucción de los núcleos de este último. En los tipos traumático o anóxico del PVS, la atrofia de la sustancia blanca cerebral puede ocasionar ventriculomegalia y adelgazamiento del cuerpo caloso.

A pesar de estas observaciones, es casi indudable que las bases neuroanatómicas y neurofisiológicas del estado vegetativo son demasiado complejas, o cuando menos separables en las categorías definidas por el sitio del daño encefálico. En particular, Owen *et al.* hicieron una notable observación en una mujer de 23 años de edad que había permanecido en estado vegetativo por cinco meses después de una lesión cefálica. Registraron actividad cortical localizada en las circunvoluciones temporales media y superior como respuesta a la presentación de oraciones habladas, lo que es comparable con la actividad cerebral en sujetos normales. Di *et al.* demostraron una actividad cerebral semejante en pacientes en estado vegetativo, sólo ante el nombre propio y no ante otros nombres. Estos datos sugieren que algunas formas de procesamiento mental pueden continuar durante el estado vegetativo, pero no es claro si esta situación es representativa ni proporciona información sobre la autoconciencia, un requisito para la consciencia. Mediante MRI funcional, Monti *et al.* demostraron con claridad el procesamiento cognitivo en los pacientes en estado vegetativo y con consciencia mínima. Cinco de sus 54 pacientes, todos con lesión cerebral traumática, pero ninguno con daño anóxico isquémico, podían modular la actividad cerebral focal a voluntad ante una orden mediante un juego de tenis imaginado (activación del lóbulo frontal) o la navegación mental a un sitio familiar, como su casa (activación del lóbulo temporal). En un paciente, esta actividad pudo usarse como forma de comunicación.

Estas demostraciones subrayan cuando menos la atención que debe tenerse para establecer diagnósticos de PVS y estados de consciencia mínima. Aún no puede confirmarse si estos hallazgos con imágenes funcionales reflejan simples islas conservadas de función en la lesión cerebral grave que

no pueden examinarse de manera clínica o si exigen reformular por completo el estudio neurológico para determinar el estado de consciencia (véase el editorial de [Ropper](#), 2010).

Una observación más de ciertas consecuencias es detectar el supuesto crecimiento o proliferación axónicos con el paso del tiempo en un paciente con daño cerebral traumático, que mostró un estado de consciencia mínimo (véase más adelante) durante 19 años y que después comenzó a hablar y entender a pesar de permanecer tetrapléjico. [Voss et al.](#), mediante MRI sofisticada con tensor de difusión, han demostrado brotes nuevos de axones en las regiones parietal posterior y cerebelosa en la línea media; estos especialistas compararon los resultados de la MRI con tensor de difusión de una persona que durante seis años había mostrado un estado de consciencia mínima sin mejoría y los datos de 20 sujetos normales. Los hallazgos suscitan interpretaciones diversas, pero el crecimiento axónico en los lóbulos parietales podría constituir una explicación posible de algunos cuantos enfermos que experimentan recuperación después de una lesión grave. En combinación con los hallazgos de [Laureys et al.](#) podría plantearse la posibilidad de que se necesita la activación de regiones parietales posteriores para obtener la consciencia plena. Esto supone además la posibilidad de que ciertas islas de consciencia limitada pueden disociarse de la función cerebral global.

Es difícil determinar qué pacientes en coma entrarán posteriormente en las categorías de PVS o estado de consciencia mínima en forma permanente. [Plum y Posner](#) han informado que de 45 personas con signos de estado vegetativo al terminar una semana, 13 despertaron y cinco lograron resultados satisfactorios; después de mantenerse por cerca de dos semanas en estado vegetativo, sólo uno se recuperó hasta un estado de incapacidad moderada. Después de dos semanas, el pronóstico en todos los casos fue malo. Los estudios de mayor tamaño de [Higashi et al.](#) han arrojado resultados similares. Como una guía aproximada para el pronóstico, específicamente en casos de lesión craneoencefálica, [Braakman et al.](#) observaron que 59% de un gran grupo de pacientes en estado de coma recuperó la consciencia en término de 6 h, pero ninguno de quienes mostraron a los tres meses estado vegetativo recuperó la independencia. En ningún momento antes de tres o seis meses fue posible diferenciar a los sujetos que permanecerían en estado vegetativo respecto de los que fallecerían. En la siguiente sección sobre el estado de consciencia mínima se revisa de modo adicional la recuperación.

El estudio de la *Multi-Society Task Force* sobre PVS llegó a la conclusión de que el pronóstico después de estado vegetativo es mejor si éste fue efecto de traumatismo, y no de situaciones no traumáticas. [Adams et al.](#) propusieron que ello se debe a diferencias en el estado de las neuronas talámicas en estos dos contextos y señalan que después de una hipoxia aguda las neuronas que sufren necrosis isquémica pueden perderse de manera irreversible; en contraste, en los traumatismos la pérdida de neuronas talámicas es casi siempre secundaria a degeneración transináptica consecutiva a una lesión axónica difusa, que implicaría un mayor potencial para la recuperación. Muchas de esas ideas son tan sólo especulaciones.

#### Características de laboratorio.

El estado vegetativo se acompaña de un EEG con anormalidades marcadas y se caracteriza por varios patrones anormales. Puede haber predominio de actividad de fondo de baja amplitud y frecuencia  $\delta$ , supresión de picos, actividad  $\alpha$  y  $\theta$ , un patrón  $\alpha$  de coma y husos de sueño, todo lo cual se ha descrito en este síndrome, como lo resume [Hansotia \(cap. 2\)](#). Un rasgo importante es la falta de cambio normal en la actividad EEG de fondo durante y justo después de estimular al paciente.

En todos estos estados clínicos, la disfunción cerebral profunda y extendida también se refleja en reducciones extremas del flujo sanguíneo y metabolismo del cerebro medidos mediante tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) y otras técnicas. Con base en estudios con PET en un paciente con intoxicación por monóxido de carbono, [Laureys et al.](#) observaron que la principal diferencia entre el estado vegetativo y el estado posterior en el que el paciente estaba recuperado era el grado de hipometabolismo del área de asociación en el lóbulo parietal. Se ha señalado que los cambios anatómicos en esta misma región cortical intervienen en la transición del estado de consciencia mínima a uno más despierto. El hallazgo en los estudios con PET de que la estimulación somatosensitiva nociva no activa a las cortezas de asociación es consistente con el concepto de que hay grandes regiones corticales aisladas de las señales talámicas o que las áreas parietales críticas de interpretación están aisladas del resto de la corteza.

La observación de que la CT y la MRI pueden mostrar atrofia cerebral progresiva y profunda en el estado vegetativo tiene valor práctico. En ausencia de esta atrofia después de varios meses o más sería imprudente emitir un pronóstico pesimista.

### Estado de consciencia mínima

El cuadro de PVS se combina con otro de demencia menos grave pero aún profunda que ha recibido el nombre de “estado de consciencia mínima”; en éste, el paciente puede mostrar alguna conducta rudimentaria, como cumplir una orden simple, hacer algunos gestos o articular palabras aisladas o

frases breves, siempre en una forma inconstante de un examen al otro (Giacino *et al.*). En este caso, el sujeto conserva la capacidad de realizar conductas motoras básicas que demuestran cierto grado de vigilia. El estado de consciencia mínima se manifiesta por un cuadro transicional o permanente y algunas veces es difícil de diferenciar del mutismo acinético, que se describe más adelante. La posibilidad de autoconciencia en tales casos es absolutamente hipotética, pero en ocasiones surge un conjunto impresionante de conductas y la activación de la corteza de asociación, que sugiere al menos cierta relación con el procesamiento de información externa, más allá de un nivel rudimentario (véase la discusión de Bernat). Las causas y cambios patológicos que sustentan el estado de consciencia mínima son idénticos a los del estado vegetativo, e incluyen el dato frecuente de lesiones talámicas y cerebrales múltiples; vistos en perspectiva, la distinción entre ellos y es sólo de grado.

Es necesario conservar un punto de vista crítico respecto de los informes acerca de la notable recuperación del coma prolongado o el estado vegetativo después de meses o años. Cuando se conocen los detalles de esos casos es evidente que cabe esperar razonablemente la recuperación. Sin embargo, se conocen innumerables situaciones publicadas de recuperación parcial en pacientes (en particular niños y adultos jóvenes) que durante semanas mostraron signos vegetativos o, como describen Andrews, y Childs y Mercer, llegaron a presentarlos meses después de la lesión. Estas observaciones plantean dudas en cuanto a las afirmaciones no sustentadas de buenos resultados de algunos tratamientos, como la estimulación sensorial. No obstante, deben reconocerse casos de recuperación muy tardía en los adultos (véanse Andrews; Higashi *et al.*, y Rosenberg *et al.*, 1977) y ya se mencionó una relación del despertar con la recuperación de conexiones con los lóbulos parietales.

Los casos de mejoría del “estado de consciencia mínima” son más factibles que los del estado vegetativo. A diferencia de la idea de que la recuperación tardía es excepcional, en la primera serie de casos que publicaron Estraneo *et al.*, 10 de 50 pacientes consecutivos en PVS por un año mostraron mejoría tardía dos años después en promedio, pero todos tenían limitaciones graves. En una segunda serie de Luaté *et al.*, ninguno de los 12 pacientes en estado vegetativo mejoró a los cinco años, pero 13 de 39 casos de consciencia mínima recuperaron la consciencia con discapacidades graves. Por supuesto que la asignación de un mal pronóstico por la aplicación de estos términos a un paciente individual conduce a menudo al retiro de la atención y al mal pronóstico. Éste es un problema que es tema de grandes discusiones y no se ha resuelto de manera satisfactoria, pero subraya que la mera asignación de diagnósticos con PVS o MCS a los pacientes tiene implicaciones para la valoración exacta de la evolución natural de algunas enfermedades.

Entre las observaciones terapéuticas interesantes recientes, una procede de Schiff *et al.*, que fueron capaces de mejorar la función mediante la estimulación de los núcleos talámicos mediales (intralaminares) a través de electrodos implantados en un paciente que había permanecido en estado vegetativo e hizo la transición natural a un estado de consciencia mínima después de una lesión cerebral traumática. Se observaron periodos más largos de apertura ocular y una mayor respuesta a órdenes como llevarse una taza a la boca, incluida, por primera vez desde la lesión, emisión de palabras inteligibles. Los autores destacaron que dicha persona mostró conservación de la corteza del lenguaje y conexiones entre el tálamo y dicha corteza. No se sabe si este resultado notable podría extrapolarse a otros casos.

Debe indicarse que el grado de discapacidad que las familias consideran aceptable varía mucho y conduce a decisiones difíciles sobre la continuación de la atención médica. El médico conocedor, empático y flexible se halla en la mejor posición para ofrecer una perspectiva y guiar estos asuntos, como se discute al final de este capítulo.

## Síndrome de enclaustramiento

Los estados de coma descritos antes y el estado vegetativo deben distinguirse de un síndrome en el que hay poco o ningún trastorno de la consciencia, sino sólo incapacidad del paciente para responder en forma adecuada a través de actividad motora y verbal. Dicho estado se conoce como *síndrome de enclaustramiento* o *estado de desafereciación*. Es mejor evitar el término *seudocoma* como sinónimo de este estado, puesto que algunos médicos lo emplean para referirse a la pérdida del conocimiento de las personas histéricas o simuladoras, el estado disociativo o catatonia. Dicho síndrome es efecto casi siempre de una lesión de la porción ventral de la protuberancia (*basis pontis*) como consecuencia de la oclusión del tronco basilar. Dicho infarto puede no afectar las vías somatosensitivas y los sistemas neuronales ascendentes encargados del despertar y el estado de vigilia, lo mismo que ciertos elementos del mesencéfalo que permiten abrir los ojos y estar despierto; la lesión interrumpe por completo las vías corticobulbar y corticoespinal descendentes, y priva al paciente del habla y la capacidad para reaccionar de alguna manera, salvo con la mirada vertical y el parpadeo. Tienen un efecto semejante la neuropatía motora grave (p. ej., síndrome de Guillain-Barré), la mielinólisis pontina o la parálisis periódica.

## Mutismo acinético

Es posible referirse a ese estado como *mutismo acinético*, dado que el paciente se encuentra acinético (inmóvil) y mudo, pero no incluye el sentido



que le atribuyeron al principio Cairns *et al.*, quienes describieron el caso de una paciente que parecía estar despierta pero que no reaccionaba (en realidad era capaz de responder con monosílabos susurrados); después de cada evacuación de un quiste alojado en el tercer ventrículo, podía despertar y reaccionar, pero no conservaba ningún recuerdo de los acontecimientos ocurridos durante su estado de acinesia y mutismo. Los autores franceses denominaron a este estado de vigilia aparente en un paciente que no percibe ni reacciona como *coma vigil*, pero éste es confuso porque se ha aplicado también al estado vegetativo.

El término *mutismo acinético* se ha empleado en otro grupo de situaciones en que los pacientes están mudos e inertes como efecto de lesiones bilaterales, por lo regular en las zonas anteriores de los lóbulos frontales o en el tálamo, y en las que permanecen indemnes las vías motoras y sensitivas; hay apatía profunda, al grado de que no existe impulso psíquico alguno para la acción. Se observa un marcado retraso en las respuestas verbales y motoras (abulia); sin embargo, el paciente abúlico, a diferencia del paciente de Cairns, registra casi todo lo que ocurre a su alrededor y, si se aplica un estímulo intenso, puede hablar en forma normal y describe los sucesos observados en el pasado reciente y distante.

## Catatonía

El paciente con catatonía parece no reaccionar y se encuentra en una situación similar al estupor, el coma superficial o el mutismo acinético. No hay signos de enfermedad estructural del encéfalo, como anormalidades pupilares o reflejas. En él están preservadas las respuestas oculocefálicas, como en el estado de vigilia (es decir, los ojos se mueven de manera concurrente cuando gira la cabeza). A menudo hay resistencia a la abertura ocular y algunos enfermos muestran una flexibilidad cérea del movimiento pasivo de las extremidades que da al examinador la sensación de doblar una varilla de cera (*flexibilidad cérea*); también conservan durante mucho tiempo posturas de las extremidades que parecen incómodas (*catalepsia*). Los movimientos motores peculiares o repetidos, observados en algunos de estos pacientes, pueden semejar crisis convulsivas; también se han notificado sacudidas coreiformes, pero éstas deben sugerir la posibilidad de actividad de crisis convulsiva. El EEG muestra actividad  $\alpha$  posterior normal que se atenúa mediante estimulación. Las características de la catatonía se revisan en mayor detalle en los [capítulos 19 y 49](#).

En virtud de la notable imprecisión de los términos con que se designa a los estados de consciencia disminuida, es mejor que el médico emplee términos como *coma* y *mutismo acinético*, a manera de descripciones simples que señalen si la persona tiene un aspecto consciente o adormecido, somnoliento o alerta, que percibe o no su entorno, y reacciona o no a diversos estímulos. Para ello debe observar al paciente durante mucho más que unos cuantos minutos, como habitualmente toma esta parte del estudio neurológico, y con mayor frecuencia. Tales hallazgos de capacidad de respuesta limitada aparente reflejada en imágenes funcionales sólo enfatizan la atención con la que deben establecerse estos diagnósticos.

## MUERTE CEREBRAL

A finales del decenio de 1950, los neurólogos europeos llamaron la atención sobre un estado de coma en el cual el encéfalo estaba lesionado de manera irreversible y había dejado de funcionar, pero aún era posible conservar por medios artificiales las funciones pulmonar y cardíaca. Mollaret y Goulon describieron ese trastorno con el nombre de *coma dépassé* (un estado más allá del coma). En 1968, un comité de la *Harvard Medical School* lo denominó *muerte encefálica* y estableció un conjunto de criterios clínicos para reconocerlo (Beecher *et al.*; con frecuencia se dice que el “Comité de Beecher” redactó el informe). Adams, un miembro del comité, definió el estado como falta de respuesta total a todas las modalidades de estimulación, paro respiratorio y ausencia de toda actividad EEG durante 24 h. La idea de que una persona está muerta si lo está su encéfalo, y de que la muerte del encéfalo puede preceder a la interrupción de la función cardíaca, introdujo numerosos problemas éticos, legales, sociales y médicos. Desde entonces, todos los aspectos de la muerte cerebral se han sometido a un estudio intenso por parte de comités profesionales y gubernamentales, que en su mayoría han seguido los lineamientos de 1968 para determinar que el cerebro está muerto y hacer concordar este estado con la versión habitual de la muerte como la disolución inevitable del cuerpo después de la cesación permanente de las funciones cardíaca y respiratoria. La *American Academy of Neurology* publicó lineamientos al respecto en 1995 y los confirmó con algunos ajustes en 2010. La monografía de Wijdevicks es una fuente moderna minuciosa sobre el tema de la muerte cerebral y también lo considera desde la perspectiva internacional.

Los argumentos filosóficos para hacer concordar la muerte cerebral con la muerte, al concederle el mismo estado que la muerte cardiorrespiratoria, una estrategia utilitaria, son complejos. Las dimensiones éticas y morales de la muerte cerebral son en particular complejas y se someten a distintas interpretaciones en varias sociedades, religiones y culturas. Algunas de ellas se revisan en un artículo de perspectiva publicado por los destacados autores Magnus, Wilford y Caplan, quienes sugieren que la amplia aceptación médica y social de la muerte cerebral la convierten en un constructo importante que no debe abandonarse debido a objeciones filosóficas. Una justificación para igualar la muerte cerebral y la muerte somática es la inevitabilidad general de la falla cardiorrespiratoria en los pacientes que satisfacen los criterios estándar. Este principio tiene excepciones; la más llamativa es el caso bien estudiado de la supervivencia por 20 años de un niño que tenía meningitis que publicaron Reptinger *et al.*, así como otros

casos de supervivencia prolongada descritos con grados variables de documentación. [Shewmon](#) efectuó una recopilación de estos casos y señala que los argumentos que hacen concordar la muerte cerebral y la muerte con base en el papel del cerebro para crear la “unidad somática” se debilitan por la existencia de estos casos y por el nacimiento de lactantes vivos de madres con muerte cerebral. Para oscurecer aún más el aspecto de la validez de la muerte cerebral, los neurólogos británicos y escandinavos han señalado que la muerte sólo del tronco del encéfalo es suficiente para satisfacer los preceptos de la muerte cerebral. Al final, estas preocupaciones filosóficas importan, pero el estado operativo llamado muerte cerebral funciona bien para los pacientes y para la sociedad, y es compatible con la mayoría de las religiones del mundo.

Los aspectos básicos por considerar el diagnóstico de muerte cerebral son: 1) desaparición de todas las funciones cerebrales; 2) ausencia de todas las funciones del tronco del encéfalo, incluida la respiración espontánea; y 3) irreversibilidad del estado. De acuerdo con el último de estos criterios, es necesario demostrar una causa irrefutable del daño cerebral catastrófico básico (como traumatismos, paro cardíaco, hemorragia cerebral) y descartar causas reversibles como la sobredosis de drogas o fármacos e hipotermia extrema.

En el diagnóstico de muerte cerebral se demuestra la desaparición de la función del encéfalo por la presencia de coma profundo y la ausencia total de movimientos espontáneos y respuestas motoras y vocales a todos los estímulos visuales, auditivos y cutáneos. Pueden persistir los reflejos espinales (reflejos tendinosos profundos) y a menudo hay flexión lenta de los dedos del pie como reacción a la estimulación plantar; sin embargo, en la experiencia de los autores pocas veces se reconoce un signo de Babinski perfectamente desarrollado (aunque su presencia no descarta el diagnóstico de muerte cerebral). En ocasiones, la postura extensora o flexora se observa como un fenómeno de transición justo antes o después de que la muerte cerebral es evidente, y el estado de estos movimientos en el diagnóstico es ambiguo, pero la mayoría de los criterios considera que estos movimientos son incompatibles con la muerte cerebral, ya que reflejan el funcionamiento de centros en el tronco del encéfalo. Por lo tanto, el médico debe proceder con cautela para declarar muerto a un paciente en presencia de una postura y debe considerar la realización de una nueva examinación en un momento posterior.

La completa ausencia de función del tronco del encéfalo se determina por la pérdida de los movimientos oculares espontáneos, la posición inmóvil de ambos globos oculares en el medio de las fisuras palpebrales, y la falta de reacción a la prueba oculocefálica y calórica (vestibuloocular); la presencia de pupilas en posición media fija o dilatadas (no menos de 3 mm); parálisis de la musculatura bulbar (sin movimientos faciales o náusea, tos, corneales, o reflejos de succión); ausencia de reacciones motoras o autonómicas a estímulos nocivos; y la falta de movimientos respiratorios. Los hallazgos clínicos deben mostrar ausencia total de función cerebral, no una mera aproximación que podría ser refleja, como pupilas pequeñas o poco reactivas, desviación ligera de los ojos con la estimulación oculo vestibular, o postura de las extremidades, como ya se mencionó.

Como prueba final de la destrucción del bulbo raquídeo, por lo común se realiza una *prueba de apnea* para demostrar así la falta de respuesta de los centros bulbares a la tensión alta de dióxido de carbono; la prueba se realiza con preoxigenación de los pulmones inicial durante algunos minutos a base de una tensión alta de **oxígeno** inspirado, cuya finalidad es desplazar el nitrógeno de los alveolos y crear un depósito de **oxígeno** que se difundirá contra el gradiente en la sangre pulmonar. A continuación, es posible desconectar a la persona del respirador algunos minutos, lapso en el que se le administra **oxígeno** al 100% por cánula, o del ventilador, cuyo mecanismo de bombeo se interrumpió; ello permite que la PCO<sub>2</sub> arterial aumente a 50 o 60 mmHg (típicamente, el CO<sub>2</sub> se incrementa alrededor de 2.5 mmHg/min a temperatura corporal normal, y es más lento si la persona está hipotérmica). La hipercarbia constituye un estímulo para la respiración y una confirmación de que no existe ventilación espontánea. (Por supuesto, no deben existir causas periféricas de falla ventilatoria, como fármacos paralizantes.) Si se observa ausencia de respiración y en el estudio de los gases sanguíneos se advierte que se ha alcanzado un nivel adecuado de PCO<sub>2</sub>, se corrobora la presencia de dicho componente de la muerte cerebral.

Algunos protocolos con criterios formales han seleccionado un nivel de CO<sub>2</sub> de 60 mmHg (7.98 kPa [kilopascales]), como adecuado para estimular el bulbo raquídeo, incluso en situaciones en que se ha mostrado daño muy grave. En la experiencia de los autores, personas con daño muy grave del tronco del encéfalo, pero que aún respiran, han mostrado dicho cuadro incluso con PCO<sub>2</sub> menor de 50 mmHg, aunque han surgido excepciones en que se necesitan niveles mayores como un estímulo.

Los riesgos de la prueba de apnea son mínimos, como explica el documento del 2010 de la *American Academy of Neurology*, pero algunas veces se producen hipotensión, hipoxemia, arritmias cardíacas y barotrauma pulmonar. En pacientes que no toleran por hipotensión la prueba salvo por un lapso breve, se ha sugerido aumentar en el comienzo CO<sub>2</sub> con rapidez al insuflarlo, pero no se ha estudiado ampliamente este método. El suministro de **oxígeno** durante la prueba con un volumen corriente pequeño y un ritmo del ventilador de una a dos respiraciones por minuto, o por medio de presión positiva continua de las vías respiratorias, puede aminorar la hipoxia y la hipotensión resultante, aunque tampoco se ha estudiado de forma adecuada dicha técnica.

Muchos de los enfermos con muerte cerebral, pero no todos, tienen diabetes insípida. La ausencia de este síndrome en algunos casos refleja la imprecisión de los signos clínicos para detectar una pérdida total de la función cerebral. Pueden realizarse otras pruebas auxiliares sin mover al paciente de su cama. Entre las que los autores usan de modo ocasional es la incapacidad para producir taquicardia como respuesta a la inyección de **atropina**; esto refleja la pérdida de la innervación cardiaca por las neuronas vagales bulbares.

Los autores han observado varios movimientos espontáneos impresionantes cuando se alcanza la hipoxia grave con la desconexión final del ventilador por varios minutos. Incluyen opistótonos con extensión torácica que semeja una respiración, elevación de los brazos y su cruzamiento por delante del tórax o el cuello (**Ropper** en 1984 lo denominó *signo de Lázaro*), girar la cabeza a un lado, encoger los hombros y variantes de estos movimientos similares a los cambios de postura. Por ello es recomendable que la familia no se presente de inmediato después de interrumpir la ventilación mecánica.

Por medio del electroencefalograma se confirma que ocurrió ya la muerte cerebral y muchas instituciones prefieren corroborar el cuadro clínico por la demostración del silencio electrocerebral ("trazo plano" o, con mayor precisión, trazo isoelectrico, que demostró originalmente Schwab). Sin embargo, la mayoría de las instituciones estadounidenses no requiere un EEG para confirmar la muerte. Se considera que aparece silencio electrocerebral si no existe potencial eléctrico mayor de 2 mV durante una sesión de registro de 30 min, salvo artefactos creados por el ventilador, el electrocardiógrafo o aparatos eléctricos próximos; la ausencia de los artefactos sugiere un problema técnico con el registro de los trazos.

Se conocen casos registrados en los que una persona con un trazo EEG isoelectrico conservó sus reflejos del tronco del encéfalo. Hay que insistir que la falta de respuesta cerebral y el silencio isoelectrico no significan en todos los casos muerte cerebral; ambos pueden coexistir y ser reversibles en estados de hipotermia profunda o intoxicación con sedantes-hipnóticos e inmediatamente después de paro cardiaco. Por lo tanto, se ha recomendado no declarar muerte cerebral sino hasta después de algunas horas desde el momento de observación inicial. Si la exploración se realiza unas 6 h (como mínimo) después de cesar las manifestaciones externas y hay pruebas aparentes de lesión cerebral abrumadora por traumatismos o hemorragia masiva (los dos cuadros más frecuentes que ocasionan la muerte cerebral), no son necesarios estudios seriados. Si el paro cardiaco fue el antecedente o si es incierta la causa del daño neurológico, o si la intoxicación farmacológica o alcohólica tiene una participación razonable en la supresión de los reflejos del tronco del encéfalo, se recomienda esperar unas 24 h antes de repetir la exploración y anunciar la muerte del individuo. En caso de intoxicación por fármacos o alcohol, es requisito un estudio toxicológico del suero u orina.

**Lustbader et al.** estudiaron el efecto de cualquier requerimiento para realizar un segundo estudio de muerte cerebral después de cierto intervalo, por ejemplo 6 horas. Su extensa encuesta en el estado de Nueva York, donde un panel recomendó un segundo estudio, fue instructiva; de 1 311 casos pediátricos y de adultos, ninguno de los considerados con muerte cerebral recuperó la función del tronco del encéfalo en una segunda prueba que se realizó unas 18 horas más tarde. Sin embargo, 12% tuvo paro cardiaco y en otros el consentimiento para la donación de órganos se detuvo durante el periodo entre los estudios. Varios autores autorizados han objetado una segunda prueba con base en lo anterior.

Como los potenciales evocados muestran anomalías variables en pacientes con muerte cerebral, es probable que no tengan un valor sustancial para el diagnóstico, pero si se valoran no debe haber ninguna actividad cerebral. Algunos centros utilizan el estudio cerebral con radionúclidos o la angiografía cerebral para demostrar ausencia de flujo sanguíneo hacia el encéfalo, que relacionan con muerte encefálica. Esta estrategia es aceptable y puede ser necesaria si un traumatismo facial, quemaduras u otra lesión impiden la evaluación de los reflejos pupilares y oculares, pero existen limitaciones técnicas para el uso de estos métodos. La especificidad del gammagrama con radionúclidos es cercana al 100%, pero existe un aspecto de autorreferencia respecto de esta aseveración, ya que el diagnóstico clínico se ha usado como estándar de referencia. Un problema más aparece con la observación de que la sensibilidad puede ser de sólo 75% (**Joffe et al.**). Es posible que haya resultados negativos falsos si se revela un ligero llenado de las arterias vertebrales intracraneales o de captación en la parte inferior del cerebelo. Lo mismo puede decirse de la sonografía transcraneal Doppler, que en la muerte encefálica muestra una pauta de flujo sanguíneo *pendular*, de ida y vuelta, en los vasos basales.

Los problemas principales que surgen en relación con la muerte cerebral no son técnicos, sino los que abarcan las sensibles conversaciones con los allegados del enfermo, y en cierta medida con otros profesionales médicos. Corresponde al neurólogo la realización de esa tarea. Es mejor no solicitar pruebas clínicas o EEG de la muerte cerebral, a menos que haya una clara intención del médico de retirar el ventilador o iniciar la donación de órganos al final del proceso. Es importante explicar a los parientes en términos sencillos los requisitos para probar la muerte cerebral y sus resultados propuestos. Es necesario indagar sobre los deseos de los parientes respecto del trasplante de órganos después de que transcurra un lapso adecuado para superar el choque de las circunstancias. Desde luego, es preciso que los neurólogos no cedan a las presiones de diverso origen que podrían llevarlos a la declaración prematura de muerte cerebral. Para evitar conflicto de motivos, muchos centros cuentan con un grupo de personal independiente para ocuparse de los aspectos del trasplante, una vez confirmada la muerte cerebral. Es mejor abordar el complejo asunto del deseo de

una familia de mantener la ventilación y otros apoyos médicos del familiar con muerte cerebral con amable consideración y asesoría de un clérigo, comités de ética (“atención óptima”) y el personal del hospital para evitar la confrontación. Es posible evitar dichas situaciones si se deja transcurrir el tiempo necesario.

Asimismo, es necesario señalar que mientras la muerte encefálica sea un estado operacional que permita proceder con un trasplante y obligue a eliminar la ventilación y el apoyo de la presión sanguínea, los pacientes con lesiones cerebrales abrumadoras no necesitan satisfacer estos criterios absolutos para que se les retire la asistencia médica. En caso de que la recuperación sea inútil, y la familia y el médico estén de acuerdo, o si se conocen de modo inequívoco los deseos del paciente por documentos o discusiones previas, el apoyo puede retirarse en la mayoría de las jurisdicciones y la búsqueda obligada de la muerte cerebral se vuelve una trampa.

Una comisión especial para la determinación de *muerte encefálica en niños* (que Nakagawa *et al.* actualizaron) recomendó la adopción de los mismos criterios aceptados para los adultos. Sin embargo, la gran dificultad para evaluar el estado de la función nerviosa en relación con los factores lesivos perinatales, ha hecho que el grupo de trabajo sugiera no emitir la declaración antes del séptimo día posnatal y que el periodo de observación debe ampliarse a 48 h. Como en los adultos, siempre debe considerarse la posibilidad de disfunción cerebral reversible cuando el origen se relacione con toxinas, fármacos, hipotermia e hipotensión.

## ELECTROENCEFALOGRAMA Y ALTERACIONES DE LA CONSCIENCIA

Los trazos electroencefalográficos permiten la confirmación más fina del hecho de que la disminución de los estados de consciencia son expresiones de cambios neurofisiológicos en el cerebro. Alguna forma de perturbación de la actividad eléctrica cerebral aparece en la mayor parte de las alteraciones de la consciencia, con excepción de grados leves de confusión, *delirium tremens* y catatonia, en los que la conservación de la actividad EEG de fondo normal puede ayudar al diagnóstico. Estas alteraciones consisten casi siempre en desorganización del patrón de fondo EEG, que incluye desaparición del ritmo  $\alpha$  normal y sustitución por ondas lentas y aleatorias de voltaje pequeño o moderado en las etapas iniciales de la confusión y la somnolencia; un perfil más regular de ondas lentas de dos a tres por segundo, de alto voltaje en el estupor; en el coma profundo, hipoxia e isquemia, ondas lentas de bajo voltaje o supresión intermitente de actividad eléctrica organizada y, por último, desaparición completa de la actividad eléctrica en la muerte cerebral.

El EEG refleja con precisión la profundidad de ciertos comas metabólicos, en particular los causados por insuficiencia hepática o renal. En estos trastornos, al profundizarse el coma tienen mayor amplitud las ondas lentas y adoptan al final un perfil  $\delta$  rítmico de alto voltaje y una configuración trifásica. No todos los trastornos cerebrales que causan confusión, estupor y coma producen los mismos efectos en el electroencefalograma. En casos de intoxicación por sedantes, ejemplificada por los barbitúricos y las diazepam, la actividad rápida ( $\beta$ ) sustituye inicialmente a los ritmos normales. El coma en el que los signos clínicos de primera importancia son mioclonos o fasciculaciones, puede expresarse con ondas agudas frecuentes o agudeza de la lentificación en el ritmo de fondo en el electroencefalograma. Ya se comentó el EEG relativamente normal en el *delirium tremens*. Las diferencias de los cambios EEG entre los trastornos metabólicos quizá representan importantes distinciones biológicas neuronales que no se han dilucidado aún (véase también el [cap. 2](#))

En algunos pacientes con coma profundo, el EEG muestra de manera transitoria actividad  $\alpha$  difusa y variable (8 a 12 Hz), la cual se confunde con el ritmo fisiológico  $\alpha$ . Además de estos rasgos anormales, la actividad no muestra reactividad a los estímulos sensitivos. El coma con ondas  $\alpha$  suele provenir de lesiones protuberanciales o corticales difusas y conlleva un mal pronóstico (véanse [Iragui](#) y [McCutchen](#)). Una anomalía EEG más rara es el llamado “coma con husos” en el cual los husos del sueño predominan en los trazos (véase “Trastornos del sueño vinculados con enfermedades neurológicas” en el [cap. 18](#)). El EEG también puede demostrar actividad convulsiva continua (estado no convulsivo), lo que le confiere valor para el diagnóstico de los estados sin respuesta de causa desconocida.

## ANATOMÍA Y NEUROFISIOLOGÍA DE LOS ESTADOS DE ALERTA Y COMA

El conocimiento actual de la anatomía y fisiología del estado de alerta proviene en su mayor parte de los complejos experimentos de [Bremer](#) y de [Magoun](#) y [Moruzzi](#), efectuados entre los años 1930 y 1940. En gatos con sección del tronco del encéfalo entre el puente y el mesencéfalo y en la porción inferior del bulbo raquídeo, Bremer encontró que el corte rostral causaba un estado similar al sueño y ritmos EEG “sincronizados” característicos de éste; los animales con corte inferior se mantuvieron despiertos, con los ritmos EEG apropiados “desincronizados”. De ello dedujo que se requería una corriente constante de estímulos sensitivos, conducidos por las vías trigéminas y otras fuentes craneales espinales, para mantener el estado de alerta. En fecha reciente se ha demostrado un sistema de proyecciones “inespecíficas” del tálamo a todas las regiones corticales, independientemente de

cualquier núcleo sensitivo específico. Una precisión crítica de este concepto se deriva de la observación de Moruzzi y Mogoun de que la estimulación eléctrica, justo arriba de la porción media del tegmento mesencefálico y áreas adyacentes, provocaba en un animal ligeramente anestesiado el inicio súbito del estado de alerta; en consecuencia, el EEG comenzaba a “desincronizarse”, en una forma idéntica al despertamiento habitual por estímulos sensitivos. Los sitios en los que la estimulación causaba despertamiento se extendían desde los núcleos talámicos mediales inespecíficos hacia la porción caudal del mesencéfalo. Estos sitios están situados en un centro de neuronas poco organizadas que los anatomistas han llamado sistema o formación reticular.

Los estudios anatómicos de Scheibels describieron la extensa innervación de la formación reticular por las múltiples bifurcaciones de los axones y sus colaterales de los sistemas sensitivos ascendentes, lo que supone que esta área se mantenía en un estado de actividad tónica por medio de la estimulación sensorial ascendente. Puesto que esta región, en especial el tálamo medial, se proyecta en forma amplia a los hemisferios cerebrales, surgió el concepto de un sistema de activación reticular (RAS, *reticular activating system*), que mantiene el estado de alerta, y cuya inactivación o destrucción propicia la falta de excitación o despertar. De este modo, a pesar de diversas incongruencias experimentales (véase Steriade), la porción paramediana en la parte superior del tegmento del tronco del encéfalo y la región inferior del diencefalo se identificaron como la sede del sistema de alerta en el encéfalo. Los límites anatómicos de la porción superior del sistema reticular activador del tronco del encéfalo son poco precisos. Este sistema se extiende por las regiones paramedianas del puente alto (rostral) y el tegmento mesencefálico; en el tálamo incluye núcleos relacionados funcionalmente con las porciones paramediana posterior, parafascicular y medial de los núcleos centromediano e intralaminas adyacentes.

En el tronco del encéfalo, los núcleos de la formación reticular reciben colaterales de las vías espinotalámicas y trigémino-talámicas y se proyectan no sólo hacia la corteza sensitiva del lóbulo parietal (como los núcleos de relevo talámico para la sensibilidad somática) sino a toda la corteza cerebral. Por lo tanto, puede parecer que la estimulación sensitiva tiene un doble efecto: conduce información al encéfalo desde estructuras somáticas y el ambiente, y activa las partes del sistema nervioso de las que depende el mantenimiento de la consciencia. La corteza cerebral no sólo recibe impulsos del sistema de activación reticular ascendente, sino que también modula esta información entrante por medio de proyecciones corticofugales a la formación reticular. Aunque la fisiología del RAS es más compleja de lo que sugeriría este planteamiento simple, como idea funcional conserva sin embargo notable credibilidad clínica y permite entender algunas de las observaciones neuropatológicas descritas más adelante, y los efectos de la estimulación cerebral profunda para mejorar la función en individuos con consciencia mínima (véase más adelante).

La presencia de ritmo  $\alpha$  con los párpados cerrados es un marcador de vigilia, pero no se necesita para esa situación su representación en la superficie cortical, dado que está ocluida en casos de infarto occipital bilateral. Por supuesto, es posible que los núcleos profundos aún proyecten el ritmo a otras partes del cerebro y se ha asumido que esto mantiene la vigilia, pero incluso este precepto es impreciso. Aunque durante muchos años se ha enseñado que el despertar causa desincronización en la actividad de ondas cerebrales (a diferencia de la actividad sincronizada durante el sueño), ha resultado obvio que en la vigilia también hay un ritmo rápido de bajo voltaje disperso (un ritmo  $\gamma$  con una frecuencia de 30 a 60 Hz). Se cree que esta actividad, coordinada por el tálamo, sincroniza la actividad cortical diseminada, y que tal vez explica la unificación de aspectos modulares de la experiencia (color, forma, movimiento) que se procesan en diferentes regiones corticales. De este modo, se afirma que el ritmo se relaciona con varios aspectos de la experiencia o la memoria sensitiva. Esta actividad electrográfica rápida y dispersa no se identifica fácilmente en los registros EEG de superficie, pero puede inferirse mediante transformaciones matemáticas complicadas. Mediante estos métodos electrofisiológicos, Meador *et al.* demostraron que es posible detectar el ritmo  $\gamma$  sobre la corteza somatosensitiva primaria después de que el paciente percibe en la mano contralateral un estímulo eléctrico, mas no cuando el estímulo pasa inadvertido para el sujeto. No se ha corroborado la importancia clínica de dicho ritmo, pero ha suscitado interés porque podría aportar datos sobre algunas dudas desconcertantes sobre la experiencia consciente.

En la última década, una nueva perspectiva sobre la consciencia surgió del estudio de conectividad funcional de las regiones cerebrales, como lo muestran estudios de MRI funcional. Se han detectado al menos tres de esas redes interconectadas: una red prominente que al parecer sostiene la percepción consciente de los estímulos, una red en modo predeterminado para el pensamiento interno y una red de control ejecutivo para la consciencia guiada por elementos externos. De éstas, Qin *et al.* encontraron que la red prominente tenía la correlación más estrecha con los signos conductuales de la consciencia, pero que los cambios en la red predeterminada correspondían a la recuperación de la consciencia después del coma. Estos estudios son interesantes, si bien por el momento sólo son de correlación y es seguro que evolucionen en las próximas décadas.

## ENCEFALOPATÍAS METABÓLICAS Y TÓXICAS

En varias enfermedades y agentes exógenos que alteran la consciencia se advierte interferencia directa de las actividades metabólicas de las neuronas en la corteza cerebral y de los núcleos centrales del cerebro. Ejemplos son hipoxia, isquemia global, hipoglucemia, estados hiperosmolares e



hiposmolares, acidosis, alcalosis, hipopotasemia, hiperamonemia, hipercalcemia, hipercarbia, intoxicación por drogas o fármacos y algunas hipovitaminosis graves ([cap. 39](#)). En general, la inconciencia en estos trastornos guarda correspondencia con la atenuación del metabolismo cerebral. Por ejemplo, en la isquemia global en que el cerebro no recibe **oxígeno** ni glucosa, la disminución inmediata de la corriente sanguínea cerebral (CBF, *cerebral blood flow*) a 25 ml/min/100 g de tejido cerebral, desde la cifra normal de 55 ml/min/100 g, lentifica los trazos EEG y provoca síncope o disminución de la consciencia; el descenso de la CBF por debajo de 12 a 15 ml/min/100 g causa silencio electrocerebral, coma y cesación de casi todas las funciones metabólicas y sinápticas de las neuronas. El individuo tolera grados menores de isquemia si se suceden más lentamente, pero las neuronas no sobreviven si la corriente desciende por debajo de 8 a 10 ml/min/100 g. El consumo de **oxígeno** de 2 mg/min/100 g (alrededor de la mitad de lo normal) no es compatible con el estado de alerta psíquica. En otros tipos de encefalopatía metabólica, la corriente sanguínea puede permanecer cerca de los límites normales, en tanto disminuye en grado extraordinario el metabolismo. Una excepción es el coma originado por convulsiones, en el que hay incremento notable del metabolismo y el flujo sanguíneo. Los extremos de la temperatura corporal (por arriba de 41° o debajo de 30°C) también inducen coma, por un efecto inespecífico en la actividad metabólica de las neuronas. Es posible que algunos de los cambios metabólicos sean epifenómenos que reflejan en cada encefalopatía particular un tipo específico de disfunción de neuronas y sus células gliales. De nueva cuenta, para la mayoría de las alteraciones metabólicas, el ritmo de cambio es tan importante como el nivel absoluto para producir un cambio en la consciencia.

No siempre pueden identificarse las toxinas metabólicas endógenas que intervienen en el coma. Por ejemplo, los cuerpos cetónicos (ácido acetoacético, ácido  $\beta$ -hidroxibutírico y acetona) se encuentran en altas concentraciones en la diabetes, pero la causa del coma no es del todo clara; de igual manera, en la uremia es probable que haya una acumulación de toxinas de moléculas pequeñas dializables, en particular derivados fenólicos de los aminoácidos aromáticos, pero no es claro que éstos sean la causa inmediata del coma. En el estado de coma hepático, el incremento del **amoniaco** ( $\text{NH}_3$ ) en sangre cinco a seis veces de lo normal, corresponde de modo aproximado al nivel del estado de coma pero se desconoce el efecto directo que tiene el **amoniaco** sobre las neuronas. La acidosis láctica puede afectar al cerebro al reducir el pH de la sangre arterial a menos de 7.0 y este solo cambio puede bastar para alterar el metabolismo neuronal global. El deterioro del estado de consciencia que acompaña a la insuficiencia pulmonar depende más bien de la hipercapnia; los efectos tóxicos de estas moléculas no se han confirmado o comprendido por completo, como se señala más adelante. En la hiponatremia aguda ( $\text{Na} < 120$  meq/L), de cualquier causa, la disfunción neuronal probablemente es consecuencia del desplazamiento intracelular de agua que culmina en la turgencia neuronal y la pérdida de **cloruro de potasio** desde las células. El modo de acción de las toxinas bacterianas y las citocinas liberadas durante la respuesta inflamatoria sistémica en la septicemia tampoco se comprende del todo.

Fármacos como los anestésicos generales, que se describen en extenso en una sección ulterior, alcohol, opiáceos, barbitúricos, antiepilépticos, antidepresivos y benzodiazepinas, inducen coma por sus efectos directos sobre la membrana neuronal en el cerebro y el sistema de activación reticular o en neurotransmisores y sus receptores. Otras sustancias, como el alcohol metílico y el etilenglicol, actúan al producir acidosis metabólica. Aunque el coma de las enfermedades tóxicas y metabólicas suele pasar por las etapas de somnolencia, confusión y estupor (y se observa la sucesión inversa durante la salida del coma), cada enfermedad confiere sus aspectos clínicos característicos al cuadro.

La descarga neuronal repentina y excesiva que caracteriza a una convulsión epiléptica es otro mecanismo frecuente del estado de coma. La actividad crítica focal ejerce poco efecto en la consciencia, hasta que se propaga de una mitad del cerebro (o del cuerpo si surge una convulsión) a la otra. En esta situación aparece el coma tal vez porque la propagación de la descarga crítica a estructuras neuronales centrales profundas paraliza su función. En otros tipos de crisis en los que desde el comienzo surge la inconciencia se ha planteado que proviene del diencefalo (convulsiones centrencefálicas de Penfield, que se revisan en el [cap. 15](#)) pero esta idea ha sido muy discutida por décadas.

La conmoción ejemplifica otro mecanismo fisiopatológico especial del coma. En lesiones craneoencefálicas no penetrantes se ha demostrado que en el momento de la lesión hay una elevación extraordinaria de la presión intracraneal, de 200 a 700 libras/pulg<sup>2</sup>, que dura centésimas de segundo. La vibración iniciada en la caja craneal y transmitida al encéfalo fue durante muchos años la explicación de la parálisis repentina de la función nerviosa que caracteriza a la lesión por conmoción cerebral. Sin excluir este mecanismo, es más probable que el movimiento repentino turbulento del cerebro inducido por la aceleración o desaceleración producidos por el golpe a la cabeza propicien la rotación (torque) de los hemisferios cerebrales alrededor del eje de la porción superior del tronco del encéfalo. La causa próxima de la pérdida de la consciencia es la alteración de la función neuronal en alguna forma desconocida de la deformación mecánica. Estas mismas fuerzas físicas, si son extremas, causan múltiples lesiones de cizallamiento o hemorragias en el diencefalo y la porción superior del tronco del encéfalo. El tema de la conmoción se revisa de forma más amplia en el [capítulo 34](#).

Otra forma singular del coma es la producida por inhalación de anestésicos. Durante muchos años, los efectos de la anestesia general se han atribuido a cambios en la química de las membranas neuronales. En fecha más reciente se ha aceptado que las interacciones con canales iónicos regulados por



ligandos, y en particular los receptores A del ácido gamma-aminobutírico (GABA, *gamma-aminobutyric acid*) y las alteraciones de la función neurotransmisora son la causa más probable de la inconciencia inducida por la anestesia. [Campagna et al.](#) y [Brown et al.](#) han hecho un extenso resumen de los conocimientos sobre la neuroquímica metabólica de los anestésicos; destacan los cambios en la función neurotransmisora más que las alteraciones en la fluidez de la membrana, pero aun así no formulan una teoría unificada de los efectos de estos agentes, en parte porque clases diferentes de fármacos actúan en sitios distintos. Los anestésicos inhalados son extraordinarios entre los fármacos causantes de coma en relación con la sucesión de efectos inhibidores y excitadores que producen a diferentes concentraciones. Durante la anestesia se puede inhibir la actividad del tronco del encéfalo lo suficiente para eliminar las reacciones pupilares y los reflejos corneales. Ambas reacciones se normalizan justo cuando el sujeto recobra el habla. Durante el proceso del despertar se presentan con frecuencia clono sostenido, reflejos tendinosos intensificados y signos de Babinski. [Rosenberg et al.](#) estudiaron de manera sistemática esos datos. A menudo los déficits focales preexistentes por accidentes vasculares cerebrales empeoran de manera transitoria durante la administración de los anestésicos, como sucede también en el caso de los efectos de los sedantes, encefalopatías metabólicas e hipertermia.

## ESTUPOR Y COMA RECURRENTES

Además de la sobredosis repetida de drogas, las crisis recurrentes de estupor son casi siempre causa de la recurrencia de una encefalopatía secundaria a un trastorno bioquímico subyacente, como la hiperamonemia producida por la insuficiencia hepática. En adultos y niños puede ocurrir un trastorno semejante, llamado coma hiperamonémico periódico, debido a defectos enzimáticos del ciclo de la urea (p. ej., deficiencia de transcarbamilasa de ornitina); se revisa en el [capítulo 36](#).

El concepto *estupor recurrente idiopático* describe una rara alteración encontrada en varones adultos que desarrollan un estado prolongado de sueño profundo con una duración de horas y hasta días en forma intermitente durante muchos años. Pese a su similitud con un trastorno del sueño relacionado con la narcolepsia, el EEG ha mostrado actividad rápida extensa ( $\beta$ ) y el flumazenilo, un antagonista de los receptores de benzodiazepinas revirtió con rapidez el estupor y los cambios del EEG. Durante las crisis se identificó en el suero y el líquido cefalorraquídeo (LCR) un incremento cuantioso del nivel circulante de endozepina-4, un agonista diazepínico totalmente natural. Después, mediante técnicas más avanzadas, los autores de los informes originales ([Lugaresi et al.](#)) encontraron que era posible que la intoxicación con [lorazepam](#) explicara cuando menos algunos de los casos. Aunque todavía se publican casos en los que los agonistas diazepínicos revierten los episodios recurrentes de coma ([Huberfeld et al.](#)), el estado de esta entidad todavía es ambiguo por la dificultad para descartar la ingestión de fármacos exógenos. En un informe también fue eficaz el [modafinilo](#), un medicamento productor de vigilia ([Scott y Ahmed](#)).

[Haimovic y Beresford](#) han señalado una forma peculiar de falta de reactividad transitoria en los ancianos; se observó en 2% de los pacientes hospitalizados enviados por coma. En los trazos EEG y datos de otros estudios no se obtuvo explicación alguna, pero los cinco pacientes mostraron algunas enfermedades sistémicas. Puede recurrir, pero al parecer es un cuadro benigno. Los tres pacientes de los autores no tenían enfermedad sistémica con este trastorno y eran varones de la octava década de la edad, sin signo de Babinski, alteraciones pupilares y en su mayoría tampoco mostraban limitaciones en el movimiento ocular (uno tenía mirada horizontal desproporcionadamente mejor que la vertical en la prueba oculocefálica). Sus ojos estaban cerrados y podían despertarse de manera breve e inconsistente hasta un estado de somnolencia. El EEG mostró lentificación leve difusa, pero sin actividad organizada tipo sueño. Los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada presentan algunas veces falta de respuesta episódica con los ojos abiertos.

Se desconoce si la migraña puede inducir un síndrome similar, como lo sugirió el estudio de la migraña hemipléjica familiar de [Fitzsimmons y Wolfenden](#). La migraña basilar causa en forma excepcional estupor y coma transitorios. Es importante considerar el estupor catatónico y el síndrome de Kleine-Levine de hipersomnolencia periódica ([cap. 18](#)) y cambios conductuales en la catatonia.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL COMA

Las alteraciones cerebrales que provocan coma se dividen en dos grandes grupos. El primero es claramente morfológico y lo integran lesiones estructurales circunscritas en la porción superior del tronco del encéfalo e inferior del diencéfalo (las cuales pueden ser primarias o secundarias a compresión) o cambios destructivos más generalizados en los hemisferios. El segundo es metabólico o submicroscópico y produce supresión de la actividad neuronal en el cerebro y el sistema activador reticular. La exploración clínica en el coma está diseñada para diferenciar los diversos mecanismos y calibrar la profundidad de la disfunción cerebral.

Respecto de las lesiones visibles, el estudio de un gran número de personas que días antes de morir entraron en coma ha identificado tres tipos de

lesiones, que de manera directa o indirecta suprimen la función del sistema de activación reticular o sus proyecciones a las cortezas. En el *primer tipo* se demostró una gran masa en el hemisferio cerebral, las más de las veces un tumor, un absceso, un infarto masivo o hemorragias intracerebrales, subaracnoideas, subdurales o epidurales. Las lesiones por masas causan coma por compresión del mesencéfalo y la región talámica central del sistema de activación reticular. Entre las causas próximas de compresión (véase más adelante y el [cap. 30](#)) figuran el desplazamiento hacia un lado o la compresión de esas estructuras por hernia del lóbulo temporal en el orificio de la tienda del cerebelo (tentorial). En forma similar, una lesión cerebelosa puede comprimir la región reticular próxima a la mitad superior del tronco del encéfalo, al desplazarla hacia delante y arriba. En el registro clínico detallado se observa que el coma coincidió con estos desplazamientos y hernias, según se revisa más adelante.

En la *segunda configuración*, que aparece con menor frecuencia que la primera, se localiza una lesión destructiva en el tálamo o el mesencéfalo, con daño directo de las lesiones del sistema de activación reticular. Este modelo anatomopatológico caracteriza al accidente cerebrovascular del tronco del encéfalo por oclusión de la arteria basilar, hemorragia talámica y superior del tronco del encéfalo y algunas formas de lesión traumática.

En el *tercer tipo de daño estructural* hay lesión bilateral amplia de la corteza y la sustancia blanca cerebrales, que es el resultado de daño por traumatismo (contusiones, lesión axónica difusa), infartos o hemorragias bilaterales, encefalitis, meningitis, hipoxia o isquemia global. En estos casos, el coma es efecto de la interrupción de los impulsos talamocorticales o de destrucción generalizada de las neuronas corticales. Sólo si las lesiones cerebrales son bilaterales y extensas hay deterioro de la consciencia. Muchas de las enfermedades de esta categoría también infligen grave daño talámico del tipo ya mencionado y esa lesión puede contribuir al estado de coma.

En consecuencia, los cambios patológicos detectados en casos de coma son compatibles con deducciones fisiológicas, es decir, que el estado del coma guarda relación con lesiones del sistema neuronal de activación diencefálico-cortical. Las lesiones pequeñas y circunscritas limitadas a la porción dorsal superior del tronco del encéfalo y la línea media inferior de los tálamos son suficientes para producir coma. Los datos de un estudio de [Parvizi y Damasio](#), que se basaron en nueve casos de lesiones protuberanciales restringidas, de tipo bilateral y dorsal, sugieren que el daño en un sitio por debajo de la lesión mesencefálica puede causar coma; este dato podría ampliar la concepción actual de las áreas del sistema reticular, necesarias para la vigilia, pero conviene realizar más estudios. Una explicación conceptual de esta configuración es la interrupción de la señal noradrenérgica del locus cerúleo al sistema reticular.

No obstante, en el grupo mayor de pacientes con coma, ninguna de las técnicas de patología convencional detectó lesión alguna. En su lugar, alguna anomalía metabólica o tóxica o las descargas eléctricas generalizadas (convulsión) ocasionan insuficiencia neuronal amplia a nivel subcelular o molecular.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL DESPLAZAMIENTO CEREBRAL Y LAS HERNIAS DEL ENCÉFALO

Como se indicó antes, las lesiones cerebrales grandes, destructivas y que ocupan espacio, como hemorragias, tumores, abscesos o infartos con inflamación cerebral, afectan la consciencia, sobre todo de manera indirecta por desplazamiento lateral e inferior de las estructuras subtalámicas y del tronco del encéfalo superior, así como hernia de la parte medial del lóbulo temporal (uncus, hipocampo) hacia la abertura del tentorio (véase también el [cap. 30](#)). Una consecuencia del desplazamiento lateral es que la parte alta del mesencéfalo, en particular el pedúnculo cerebral, es aplastado contra el borde libre opuesto del tentorio (la *muesca de Kernohan* o, con más propiedad, el *fenómeno de Kernohan-Woltman*). Esto produce debilidad y signo de Babinski ipsilateral a la lesión hemisférica, y más tarde postura extensora de ese lado. También pueden comprimirse la arteria cerebral posterior ipsilateral y rara vez el segmento del nervio motor ocular común ipsilateral ubicado en la cisterna en el borde del tentorio, lo que provoca infarto del lóbulo occipital ipsilateral en el primer caso y oftalmoparesia con midriasis en el segundo.

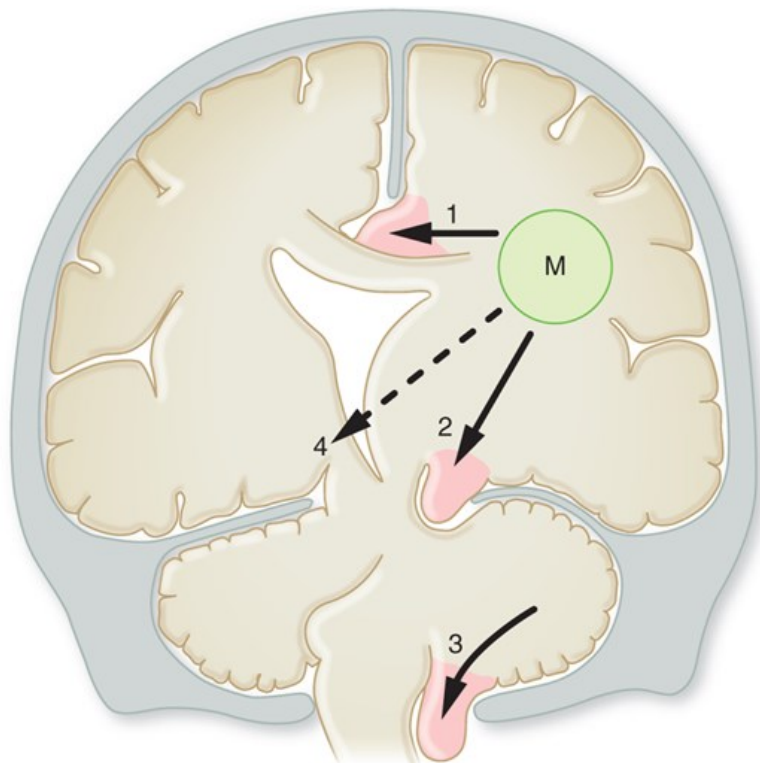
De la revisión siguiente cabe deducir que las lesiones destructivas de un hemisferio aislado, como infartos o hemorragias, no causan coma, salvo que produzcan algún grado de efecto expansivo, con compresión secundaria de la porción superior del tronco del encéfalo. Existen excepciones en las cuales los pacientes con infartos masivos que afectan el territorio de la arteria carótida interna se encuentran somnolientos desde la aparición del edema cerebral o antes, pero lo más frecuente es que se hallen tan sólo apáticos con una tendencia a mantener los ojos cerrados, estado que se puede confundir con estupor.

El término *hernia* se refiere al desplazamiento de una porción del hemisferio cerebral o cerebeloso de su posición normal a un compartimiento adyacente limitado por pliegues duros, un fenómeno evidente en la mesa de necropsia y en las imágenes cerebrales. Las hernias reciben por tanto el nombre de *transfálicas* (cruzan la hoz del cerebro) o *transtentoriales* (atravesan el orificio tentorial) o reciben su nombre de la estructura que desplazan, por ejemplo, *cerebelosas*, *del gancho (uncus)* u otras. La [figura 16-1](#) y el [cuadro 16-2](#) ilustran dichos desplazamientos entre los

compartimientos dures. Después de las observaciones iniciales de McNealy y Plum, Plum y Posner dividieron los desplazamientos transtentoriales del tronco del encéfalo en dos grupos: un síndrome de hernia central con desplazamiento descendente y compresión medial de la parte superior del tronco del encéfalo, y una inserción unilateral del lóbulo temporal medial, incluida la circunvolución del uncus, hacia la abertura tentorial con compresión lateral del mesencéfalo.

Figura 16-1.

Esquema de hernias cerebrales entre compartimientos dures. A través de la hoz (1); del gancho (uncus)-parahipocámpica transtentorial- (2); amigdalina del cerebelo (3) y horizontal (4) que origina el fenómeno de la escotadura de Kernohan-Woltman. Las hernias se muestran en rosa. M, masa patológica.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor: Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

CUADRO 16-2

SIGNOS CLINICOPATOLÓGICOS DE HERNIAS DEL LÓBULO TEMPORAL Y TRANSTENTORIALES

CAMBIOS PATOLÓGICOS	MECANISMO	TRASTORNOS CLÍNICOS
Lesión de las fibras externas del tercer par craneal ipsolateral	Estrangulación del nervio entre el tejido herniado y el ligamento petroclinoideo medial; distensión del nervio sobre la lámina cuadrilátera esenoidea, por desplazamiento del mesencéfalo hacia fuera; atrapamiento del nervio entre las arterias cerebral posterior y cerebelosa superior por desplazamiento descendente del mesencéfalo	Midriasis (pupila de Hutchinson) y después oftalmoplejía
Plegamiento del pedúnculo cerebral contralateral (escotadura de Kernohan)	Presión del mesencéfalo desplazado hacia fuera contra el borde agudo de la tienda del cerebelo	Hemiplejía del mismo lado que la hernia ( <i>signo de localización falsa</i> ) y signos de las vías corticoespinales en ambos lados
Aplanamiento lateral del mesencéfalo y zonas de necrosis y hemorragias secundarias en el tegmento y base del subtálamo, mesencéfalo y porción superior de la protuberancia (hemorragias de Duret)	Aplastamiento del mesencéfalo entre el lóbulo temporal herniado y la hoja contraria de la tienda cerebelosa y oclusión vascular (hemorragias alrededor de arteriolas y venas)	Respiraciones de Cheyne-Stokes; estupor; coma; signos bipiramidales; descerebración; pupilas midriáticas y fijas y alteraciones de la mirada (movimiento reflejo oculocefálico facilitado, después del cual se pierden todas las respuestas al movimiento cefálico y la estimulación laberíntica)
Infarto de uno o ambos lados de los lóbulos occipitales (hemorrágico)	Compresión de la arteria cerebral posterior contra la tienda del cerebelo, por hernia del lóbulo temporal	Por lo general no se detecta trastorno alguno durante el coma; en la recuperación surge hemianopia (unilateral o bilateral)
Hipertensión intracraneal e hidrocefalia	Aplanamiento lateral del acueducto y el tercer ventrículo y bloqueo del espacio subaracnoideo perimesencefálico	Coma cada vez más profundo, hipertensión arterial y bradicardia (respuesta de Cushing)

De acuerdo con estos autores, el *síndrome central* adopta la forma de un deterioro rostral-caudal de la función del tronco del encéfalo: en primer lugar, surgen confusión, apatía y somnolencia y a menudo el tipo de respiración periódica de Cheyne-Stokes; a continuación hay miosis y las pupilas casi no reaccionan a la luz; aún son posibles movimientos oculares en “cabeza de muñeca” u oculocefálicos porque son desviaciones de los ojos en reacción a la aplicación de agua fría en la prueba calórica. En fase temprana se detectan signos de Babinski y más tarde aparecen los reflejos de prensión y las posturas de descortización; después aparece un gradiente descendente de signos del tronco del encéfalo: coma, pupilas de diámetro medio y fijas, cuadro atribuible al daño mesencefálico; posturas bilaterales de descerebración; pérdida de las respuestas vestibulooculares (calóricas, oculo vestibulares), manifestaciones que son consecuencia del daño protuberancial; también hay respiración irregular que indica destrucción bulbar y muerte.

El *síndrome de herniación del uncus (gancho)*, que al parecer resulta de la herniación del lóbulo temporal medial hacia la abertura tentorial, difiere sobre todo en que la somnolencia en las etapas iniciales se acompaña o va precedida de dilatación unilateral de la pupila, con mayor frecuencia en el lado de la masa, por compresión del tercer nervio debida a la circunvolución tentorial que avanza.

La experiencia de los autores no concuerda del todo con esta distinción entre los dos síndromes, y pocas veces han podido seguir una secuencia tan ordenada de disfunción neural desde el diencéfalo hasta el nivel bulbar, pero no consideran que ésta sea una visión contraria a los síndromes por hernia. Con la desviación lateral y la herniación del uncus, a medida que se desarrolla la somnolencia se observa algunas veces un empequeñecimiento de las pupilas, más que una dilatación pupilar ipsolateral, o bien, lo que es poco frecuente, la pupila contralateral se dilata antes que la ipsolateral. Tampoco se sabe si la dilatación de una pupila depende siempre de la compresión del tercer nervio por parte del gancho herniado.

Dicho nervio, como se observa a menudo en el material patológico, está distendido y angulado sobre la lámina cuadrilátera del esfenoides, o comprimido bajo la arteria cerebral posterior, a un nivel menor. El compromiso del núcleo del tercer nervio o de sus fibras de salida en el mesencéfalo podría explicar la dilatación de la pupila contraria, que es el fenómeno habitual después de quedar fija la pupila en el lado de la masa patológica (Ropper, 1990).

En el estudio seriado realizado por los autores en 12 pacientes con edema cerebral y desviaciones laterales diencefálicas-mesencefálicas por infartos hemisféricos, cuatro sujetos no mostraron al principio dilatación pupilar ipsilateral; en un individuo fue contralateral, y en tres las pupilas estaban simétricas cuando el estado de somnolencia cambió al de estupor o coma (Ropper y Shafran). Un signo temprano de deterioro fue la respiración cíclica de Cheyne-Stokes. En un enfermo, el primer signo motor fue la rigidez de descerebración en el mismo lado y no la postura de descorticación; muchos de los pacientes mostraron signos de Babinski en ambos lados al momento de presentar estupor. La aparición de este signo en el lado no hemiparético ha sido una manifestación centinela fiable de desplazamiento secundario del tejido encefálico en la apertura tentorial.

Los elementos importantes de la compresión secundaria de la parte superior del tronco del encéfalo pueden producirse en algunos casos por arriba del plano del tentorio y se deben al desplazamiento horizontal de estructuras, más que a la herniación. Con masas agudas, un desplazamiento horizontal de 3 a 5 mm de la calcificación pineal se acompaña de somnolencia; de 5 a 8 mm, de estupor, y de más de 8 o 9 mm, de coma (Ropper, 1986). El desplazamiento del tabique pelúcido anticipa con menor fiabilidad el nivel de consciencia. El grado de distorsión tisular vertical difiere de un caso a otro. Pleasure *et al.* describieron un síndrome de hipotensión de LCR que causó hernia sólo descendente y estupor, y que se corrigió con la introducción de líquido en el conducto raquídeo. Otros investigadores, en particular Reich *et al.*, observaron que las pruebas de desplazamiento vertical tenían mayor peso que las del desplazamiento horizontal.

En cualquier caso, la localización respecto de la abertura tentorial, el tamaño de la masa y la rapidez de su expansión determinan el grado de distorsión cerebral y el desplazamiento de estructuras cruciales del diencefalo y el mesencéfalo superior. Andrews *et al.* señalaron que las hemorragias frontales y occipitales son menos propensas a desplazar estructuras profundas y provocar coma que los coágulos de tamaño equivalente en el lóbulo parietal o temporal. Tampoco sorprende que las masas que se agrandan de forma gradual, como los tumores encefálicos, den lugar a desplazamientos masivos del tejido cerebral y aun así induzcan escasos cambios clínicos. En otras palabras, todos los comentarios anteriores deben tomar en consideración la rapidez de evolución de una masa, su sitio exacto y la relación que guarda con estructuras vitales que conservan la consciencia.

Es probable que la disfunción neural resultante de las estructuras profundas (en particular del sistema de activación reticular) derivada de la compresión se deba a isquemia, pero este asunto no está bien estudiado y es posible que contribuya la distorsión mecánica de las neuronas o la neuroglia.

## VALORACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE EN ESTADO DE COMA

Muchas veces el trastorno primario subyacente al coma es evidente, como el traumatismo craneoencefálico grave. Sin embargo, muy a menudo la víctima se lleva al hospital en estado de coma y es poca la información médica pertinente que puede obtenerse. La necesidad de establecer el diagnóstico de modo eficiente y satisfacer las exigencias adecuadas de la atención inmediata e intensiva obliga al médico a aplicar una conducta metódica que incluya las causas comunes y las tratables del coma. Cuando atiende por primera vez a un paciente en estado de coma es importante que tenga libre la vía aérea y esté normalizada la presión arterial; si hubo un traumatismo, también es necesario revisar si una herida sangra o hay estallamiento de un órgano (como el bazo o el hígado). En el caso de la hipotensión, tiene prioridad en relación con los métodos diagnósticos la colocación de un catéter en vena central y la administración de soluciones y fármacos presores, **oxígeno**, sangre o soluciones glucosadas (de preferencia después de extraer sangre para medir la glucosa y administrar **tiamina**). Si las respiraciones son superficiales o laboriosas o el paciente vomita y existe el peligro de broncoaspiración, se realiza la intubación traqueal y la ventilación mecánica. Por lo general es adecuado establecer una vía aérea bucofaríngea en un paciente en estado de coma con respiración normal. Los individuos en coma profundo con respiraciones superficiales ameritan intubación endotraqueal. El paciente con una lesión craneal también puede sufrir fractura de las vértebras cervicales; en tal caso, es preciso tener cuidado al mover la cabeza y cuello durante la intubación para no dañar la médula espinal. Estos problemas se detallan más adelante, en “Atención del paciente en estado de coma agudo”.

A continuación, se investigan las circunstancias en las que se encontraba el paciente y se revisan sus antecedentes médicos: diabetes, lesión céfálica, convulsión, consumo de alcohol o drogas, o un episodio previo de coma o intento de suicidio. Hay que alentar a las personas que lo acompañaron a permanecer con el sujeto en estado de coma en el hospital hasta que se las interroga. Además de las pruebas básicas de laboratorio que se aplican

en el coma, casi siempre es adecuado obtener un tamiz toxicológico.

Al valorar la confusión, el estupor o el coma en un individuo hospitalizado es instructivo revisar cuidadosamente los fármacos que recibe. Diversos compuestos pueden disminuir el nivel de consciencia hasta el punto de que surja somnolencia o estupor profundos, en particular si existe ya un problema médico primario (como insuficiencia hepática). En las listas son notorias las intoxicaciones yatrógenas por drogas o fármacos, anestésicos, sedantes, antiepilépticos, opiáceos, ciertos antibióticos, antidepresivos y antipsicóticos. A partir de una revisión inicial se pueden reconocer con facilidad muchas de las causas comunes del coma; es el caso del traumatismo craneal grave, alcoholismo u otras formas de intoxicación por drogas y hemorragia cerebral hipertensiva. Después de esto se solicitan pruebas de los electrolitos básicos, glucosa y función renal, ya que un trastorno en cualquiera de ellos podría causar estupor o coma. En ciertas circunstancias puede agregarse un tamiz toxicológico, como si el paciente se atendiera por primera vez en una institución de urgencias.

## Exploración general

Datos importantes que auxilian en el diagnóstico son las alteraciones de los signos vitales (temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria y presión arterial). La *fiebre* muy a menudo es consecuencia de alguna infección sistémica como la neumonía, la meningitis bacteriana o la encefalitis viral. La temperatura corporal excesivamente alta (42 o 43°C) que se acompaña de piel seca debe suscitar la sospecha de golpe de calor o intoxicación con algún producto con actividad anticolinérgica. Es importante no atribuir la fiebre a una lesión cerebral que alteró el centro regulador de la temperatura, la denominada también fiebre central, situación más bien rara. La hipotermia se observa en individuos intoxicados por alcohol o barbitúricos, casi ahogamiento, exposición al frío, insuficiencia circulatoria periférica, meningitis tuberculosa avanzada y mixedema.

La *respiración lenta* apunta hacia una intoxicación con opiáceos o barbitúricos y en ocasiones a hipotiroidismo, mientras que la respiración profunda y rápida (respiración de Kussmaul) sugiere neumonía, acidosis diabética o urémica, edema pulmonar o, lo que es menos común, una enfermedad intracraneal que provoca hiperventilación neurógena central. Las enfermedades que elevan la presión intracraneal o dañan el encéfalo pueden ocasionar respiración lenta, irregular o cíclica de *Cheyne-Stokes*. Más adelante se describen los perfiles irregulares de la respiración y su importancia clínica. El *vómito* en la presentación del coma súbito, en especial si está combinado con hipertensión pronunciada, es característico de la hemorragia cerebral dentro de los hemisferios, tronco del encéfalo, cerebelo o espacio subaracnoideo. La *hipertensión* notable se observa en pacientes con hemorragia cerebral y en la encefalopatía hipertensiva y en niños con hipertensión intracraneal acentuada. La *hipotensión* es el signo usual en casos de depresión de la consciencia por diabetes, intoxicación por alcohol o barbitúricos, hemorragia interna, infarto del miocardio, aneurisma disecante de la aorta, septicemia, enfermedad de Addison o traumatismo encefálico masivo. La *frecuencia cardíaca* demasiado baja indica bloqueo cardíaco por fármacos como los antidepresivos tricíclicos o anticonvulsivos; si se combina con respiración periódica e hipertensión, sugiere elevación de la presión intracraneal.

La *inspección de la piel* puede aportar información valiosa. La cianosis de los labios y lechos ungueales indica oxigenación insuficiente. La coloración rojo cereza es típica de la intoxicación con monóxido de carbono. La presencia de múltiples equimosis (sobre todo una equimosis o un área blanda en la piel cabelluda), hemorragia, fuga de LCR por el oído o la nariz, o hemorragia periorbitaria señala la probabilidad de fractura craneal y traumatismo intracraneal o una coagulopatía grave como causa de hemorragia intracraneal. Las telangiectasias e hiperemia de la cara y conjuntiva son los rasgos comunes del alcoholismo; el mixedema induce una hinchazón característica de la cara y el hipopituitarismo una complexión pálida también característica. La palidez acentuada señala hemorragia interna. Una erupción macular-hemorrágica sugiere la posibilidad de infección meningocócica, endocarditis por estafilococos, tífus o fiebre manchada de las Montañas Rocosas. La hiperhidrosis hace pensar en hipoglucemia o choque y la piel demasiado seca acidosis diabética o uremia. Se pueden formar vesículas grandes, algunas veces sanguinolentas, en puntos de presión en los glúteos, si la persona ha estado inmóvil un tiempo; dicho signo es particularmente típico del estado inmóvil por largo tiempo y sin reflejos, propio de la intoxicación aguda por barbitúricos, alcohol u opiáceos. La púrpura trombocitopénica trombótica (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*), la coagulación intravascular diseminada y la embolia de grasa pueden ocasionar petequias o púrpura difusas; esta última puede concentrarse en los pliegues axilares anteriores.

El *olor del aliento* puede orientar respecto del origen del coma. Es fácil identificar bebidas alcohólicas. El médico con un agudo sentido del olfato puede identificar sin gran problema el olor a fruta podrida del coma por cetoacidosis diabética; el olor a orina propio de la uremia, el olor a hojas viejas y levemente fecaloide del coma de origen hepático y el olor de almendras quemadas de la intoxicación por cianuro. El olor distintivo de la melena, experimentado en los antiguos pabellones abiertos de grandes hospitales, es un signo de hemorragia gastrointestinal abundante.

## Exploración neurológica del paciente con estupor o en estado de coma



Aunque limitada en algunas formas en comparación con la del paciente consciente, la exploración neurológica del individuo en estado de coma es relativamente sencilla. La observación del paciente durante unos minutos suele aportar información considerable. Esta última puede incluir las posturas predominantes de las extremidades y el cuerpo; la presencia o ausencia de movimientos espontáneos en un lado; la posición de la cabeza y los ojos; la velocidad, profundidad y ritmo de la respiración.

El operador puede determinar la reactividad al evaluar la reacción del enfermo al llamarlo por su nombre, las órdenes sencillas o los estímulos nocivos como las cosquillas en los orificios nasales, compresión de la zona supraorbitaria o esternal, pellizcar en la cara lateral del cuello o porciones internas de brazos o muslos o aplicar presión en los nudillos. Al aumentar de forma gradual la intensidad de estos estímulos, el clínico puede determinar en forma aproximada el grado de falta de reactividad y los cambios de una hora a la siguiente. La emisión de voz puede persistir en el estupor y es la primera respuesta que se pierde al surgir el coma. En el estupor no se pierde la gesticulación y los movimientos de evitación hábiles de las zonas estimuladas del cuerpo; su presencia corrobora la integridad de las vías corticobulbar y corticoespinal. Los bostezos y el desplazamiento espontáneo de las posiciones señalan grado mínimo de falta de respuesta. Fisher resumió los signos anteriores con base en sus observaciones personales. Es posible utilizar la escala del coma de Glasgow, ampliamente adoptada y elaborada en su forma original como un instrumento rápido y simple para cuantificar la reactividad de individuos con traumatismos cerebrales, para clasificar otras enfermedades que producen coma agudo (cap. 35). Se han desarrollado varias escalas más, como la “calificación FOUR” (Wijdicks *et al.*, 2005) y se usan en varias unidades.

Salvo en las etapas más profundas del coma, la irritación meníngea por meningitis bacteriana o hemorragia subaracnoidea produce resistencia a la excursión inicial de la flexión pasiva del cuello, pero no a la extensión, el giro y la inclinación de la cabeza. El meningismo es un signo muy específico, pero un poco insensible de la irritación meníngea, como se comenta en el capítulo 1. La resistencia al movimiento del cuello en todas direcciones es parte de la rigidez muscular generalizada o distonía o sugiere enfermedad de la porción cervical de columna. En el niño, la protrusión de la fontanela anterior es algunas veces un signo más confiable de meningitis que la rigidez del cuello. La hernia del lóbulo temporal o el cerebelo o la rigidez de descerebración también pueden producir resistencia a la flexión pasiva del cuello y se las confunde en ocasiones con la irritación meníngea.

La lesión que origina coma en un hemisferio cerebral puede detectarse por observación cuidadosa de movimientos espontáneos, reacciones a estímulos, posturas prevalecientes y exploración de los pares craneales. La *hemiplejía* se revela por la falta de movimientos constantes de las extremidades en un lado, y por movimientos protectores inadecuados en reacción a estímulos dolorosos. Las extremidades débiles están casi siempre atónicas y si se las alza desde el nivel de la cama “descienden laxamente”. La extremidad hemipléjica queda en posición de rotación externa (el signo anterior puede también ser efecto de fractura del fémur), y el muslo afectado parece más ancho y aplanado que el no hemipléjico. En la espiración, los carrillos y los labios se hinchan del lado paralizado de la cara. La lesión en un hemisferio cerebral hace que los ojos se alejen del lado paralizado (se orientan hacia el lado de la lesión, como se describe más adelante) y el fenómeno contrario se observa en las lesiones del tronco del encéfalo. En muchos casos, la hemiplejía y el signo de Babinski acompañante indican una lesión en el hemisferio contralateral; sin embargo, junto con un efecto de masa hacia fuera y la compresión del pedúnculo cerebral contrario contra la tienda del cerebelo, pueden aparecer en el mismo lado de la lesión la rigidez extensora, el signo de Babinski y debilidad de miembros superior e inferior (el signo de Kernohan-Woltman ya mencionado). Los estímulos dolorosos aplicados a un lado, pero no al otro, pueden causar gemidos o gesticulación, lo cual refleja hemianestesia. Durante la gesticulación en reacción a estímulos puede observarse debilidad de los músculos de la cara.

De los indicadores de la función del tronco del encéfalo, los de mayor utilidad son el diámetro y la reactividad pupilares, los movimientos de los ojos, los reflejos oculo vestibulares y, en menor magnitud, las características de la respiración. Estas funciones, a semejanza de la propia consciencia, dependen de la integridad de estructuras en el mesencéfalo y la porción rostral de la protuberancia.

## Reacciones pupilares

Estas reacciones son de enorme importancia diagnóstica en el paciente en estado de coma. La pupila dilatada en un solo lado (“de Huthcinson”) es un indicador temprano de distensión o compresión del tercer par craneal, que refleja la presencia de una masa en el hemisferio ipsolateral, como se describió en la sección de hernias. La pérdida de reacción a la luz suele preceder al crecimiento de la pupila. Ésta puede adquirir de manera transitoria forma oval, aspecto piriforme o parecer desplazada de su posición central normal (corectopia), debido a la pérdida diferencial de la inervación de una porción del esfínter pupilar. La pupila que no reacciona a la luz aumenta de tamaño y llega a tener 6 a 9 mm de diámetro, y pronto aparece también una desviación leve del ojo hacia fuera. En casos poco comunes puede agrandarse en primer lugar la pupila en la mitad contraria a la de la masa; se ha notificado que esto ocurre en 10% de los hematomas subdurales, pero en la experiencia del autor ha sido menos frecuente. Al persistir el desplazamiento del mesencéfalo, las dos pupilas se dilatan y dejan de reaccionar a la luz, tal vez como consecuencia de compresión de los núcleos

oculomotores (III par craneal) en la porción rostral del mesencéfalo (Ropper, 1990). La última etapa evolutiva de la compresión de esta estructura tiende a ser una disminución leve del diámetro pupilar en los dos lados hasta de 5 mm o menos. El diámetro, la forma y los reflejos fotomotores normales indican integridad de las estructuras mesencefálicas y dirigen la atención a una causa del estado de coma distinta de la masa patológica.

Las lesiones del tegmento pontino causan pupilas extremadamente mióticas (<1 mm de diámetro) con sólo una ligera reacción a la luz intensa; ésta es una característica de la fase inicial de la hemorragia pontina. La dilatación pupilar ipsilateral por pellizco de la cara lateral del cuello (reflejo cilioespinal) se pierde casi siempre en las lesiones del tronco del encéfalo. Se puede observar síndrome de Horner (miosis, ptosis y disminución de la sudoración facial) homolateral cuando hay lesión del tronco del encéfalo o hipotálamo o como un signo de disección de la arteria carótida interna.

Si el estado de coma es efecto de intoxicaciones por drogas o fármacos y metabopatías intrínsecas, por lo general se conservan las reacciones pupilares, aunque hay notables excepciones. Las concentraciones séricas de opiáceos de suficiente magnitud para inducir coma se acompañan siempre de pupilas mióticas, y la constricción con la aplicación de luz puede ser tan leve que se detecta sólo con una lupa. Pueden actuar de forma similar los barbitúricos en dosis grandes, pero el diámetro pupilar tiende a ser de 1 mm o mayor. La intoxicación sistémica con **atropina** o fármacos que tienen efectos atropínicos, en particular los antidepresivos tricíclicos, pero también los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, si bien a través de otro mecanismo, se caracteriza por dilatación y falta relativa de respuesta pupilar a la luz. Algunas veces, una de las características de la encefalopatía metabólica es el hipus o atetosis pupilar (tamaño pupilar fluctuante).

### Movimientos de ojos y párpados y respuestas corneales

Estos movimientos y respuestas se alteran en diversas formas en el coma. Si éste es superficial y de origen metabólico, los ojos se mueven de manera conjugada de un lado a otro, al parecer de modo desordenado, y en ocasiones se detienen brevemente en posición excéntrica. Tales movimientos desaparecen a medida que se profundiza el coma y los ojos permanecen entonces inmóviles y levemente exotrópicos. En el coma bihemisférico, los ojos pueden moverse con suavidad de un lado al otro (ojos en “limpiaparabrisas”).

La desviación lateral y un poco hacia abajo de un ojo sugiere una parálisis del tercer par craneal (motor ocular común), y una desviación medial parálisis del sexto (motor ocular externo). Es posible la desviación persistente conjugada de los ojos hacia un lado, lejos del punto de la parálisis, cuando ocurre una gran lesión cerebral (si se ve hacia la lesión), y hacia el lado de la parálisis cuando la lesión es pontina unilateral (en dirección del lado contrario de la lesión). Los “ojos al lado equivocado” describen una desviación paradójica al lado contrario de la lesión y en ocasiones ocurre en lesiones del tálamo o la parte superior del tronco del encéfalo. Durante una crisis focal, los ojos giran u oscilan hacia el lado de la convulsión (al lado contrario del foco de irritación). Los globos se dirigen hacia abajo y adentro (en dirección de la nariz) en el caso de hematomas o lesiones isquémicas del tálamo y porción superior del mesencéfalo (variante del síndrome de Parinaud). La retracción y el nistagmo de convergencia y las oscilaciones descendentes o ascendentes rápidas de ambos ojos (bamboleo [*bobbing*]) descritas en el capítulo 13 aparecen con lesiones en el tegmento del mesencéfalo y la protuberancia, respectivamente. La llamada “inmersión ocular” (*dipping*), en la cual los ojos se mueven lentamente hacia abajo y retornan con rapidez al meridiano, se observa en el coma causado por anoxia e intoxicaciones por drogas y fármacos; se conserva la movilidad horizontal de los ojos con dichos movimientos, pero quedan obliterados en casos del bamboleo ocular como consecuencia de la destrucción de los centros protuberanciales de la mirada. Las lesiones estructurales del tronco del encéfalo que causan coma suprimen casi todos o la totalidad de los movimientos oculares conjugados, lo que no suele ocurrir con los trastornos metabólicos (excepto en casos raros de coma hepático y sobredosis de anticonvulsivos).

Los *reflejos vestibulooculares* (movimientos en ojos de muñeca) se inducen al girar o inclinar la cabeza mientras se mantienen abiertos los párpados y se observa el movimiento de los globos oculares. La respuesta en el coma de origen metabólico o del secundario a lesiones estructurales bihemisféricas consiste en movimiento conjugado de los ojos en la dirección contraria. La obtención de dichos reflejos oculares en el paciente en estado de coma aporta información de dos tipos: 1) prueba de que la función del mesencéfalo y estructuras del tegmento protuberancial que integran los movimientos oculares no tiene impedimentos; 2) conservación de los nervios oculomotores (III, IV y VI) no tienen impedimentos, y 3) pérdida de la inhibición cortical que normalmente interrumpe tales movimientos. En otras palabras, el hecho de que no haya impedimento en los movimientos oculares reflejos indica que el coma no es efecto de compresión ni destrucción de la porción superior del mesencéfalo. En referencia a esta última, en el coma por daño bihemisférico o por supresión metabólica, los ojos parecen balancearse con facilidad de un lado al otro y en sentido vertical mientras la cabeza se mueve en la dirección contraria. En realidad, los ojos permanecen estacionarios con respecto a las tres dimensiones en el espacio, pero dan la impresión de moverse porque la cabeza se mueve. Es como si los ojos estuvieran bajo el control de un giroscopio, y en verdad lo están, a través de sus conexiones con el aparato vestibular. Por ejemplo, en un paciente despierto, uno que finge un coma, los ojos se mueven con la cabeza conforme ésta se gira porque los lóbulos parietales inhiben los reflejos oculocefálicos para permitir el seguimiento visual de los objetos.

Además, en la muerte cerebral, la destrucción de las vías del tronco del encéfalo y los núcleos oculomotores hacen que los ojos se muevan con la cabeza cuando ésta se gira. De igual manera, la intoxicación con sedantes o antiepilépticos lo suficientemente grave para causar estado de coma pueden a menudo afectar los mecanismos del tronco del encéfalo para las reacciones oculocefálicas y en casos extremos, incluso las respuestas vestibulooculares (calóricas), como se explica más adelante.

La asimetría de los movimientos oculares provocados es todavía un signo fiable de enfermedad focal del tronco del encéfalo. En casos de coma debidos a una gran masa en un hemisferio cerebral que de manera secundaria comprime la mitad superior del tronco del encéfalo, por lo regular se conservan los reflejos oculocefálicos, pero puede detenerse en aducción el movimiento ocular en el mismo lado de la masa como consecuencia de la paresia por compresión del III par craneal.

La irrigación de un oído con 10 ml de agua fría (o a la temperatura ambiental si la persona es muy sensible), provoca en cuestión de segundos desviación conjugada lenta de los ojos hacia el oído irrigado, seguida de nistagmo compensador (el componente rápido se aleja del lado estimulado); esto constituye la prueba vestibuloocular (*oculovestibular*) o *calórica*. Los oídos se irrigan por separado con varios minutos de diferencia. En los pacientes en estado de coma se pierde la fase “correctiva” rápida del nistagmo mediada por los lóbulos frontales y los ojos se desvían de manera tónica al lado irrigado con agua fría o al contrario del irrigado con agua caliente; esa ubicación se puede mantener por 2 a 3 min. Las lesiones del tronco del encéfalo alteran estos reflejos oculovestibulares; si un ojo se abduce y el otro no se aduce, puede concluirse que el fascículo longitudinal medial se interrumpió (oftalmoplejía internuclear del lado del aductor paralizado) o que el núcleo del III nervio se dañó. La parálisis del nervio motor ocular externo se manifiesta por una posición de reposo esotrópica y la ausencia de desviación hacia fuera de un ojo, por las maniobras reflejas. La ausencia completa de movimiento ocular como respuesta a la valoración oculovestibular señala una alteración grave del sistema tegmentario del tronco del encéfalo en la protuberancia o el mesencéfalo o bien, como se mencionó ya, una sobredosis extraordinaria de fármacos sedantes, anestésicos o anticonvulsivos.

La disminución de la frecuencia y la desaparición final del parpadeo espontáneo, seguidos por la pérdida de respuesta de las pestañas al tacto y por último la ausencia de respuesta de la córnea al tacto (el reflejo corneal tiene un componente aferente a través del nervio trigémino y los nervios faciales como componente eferente), constituyen algunos de los signos más fiables del coma profundo. Una notoria asimetría en las respuestas corneales indica lesión aguda del hemisferio opuesto o, con menos frecuencia, lesión ipsolateral en el tronco del encéfalo.

### Movimientos espontáneos de las extremidades

Los movimientos continuos de ambos brazos y piernas, los de prensión y los de recogimiento indican que las vías corticoespinales están más o menos intactas. La resistencia al movimiento pasivo (rigidez paratónica), los movimientos complejos de evitación y los movimientos protectores circunscritos poseen el mismo significado, en particular si son bilaterales, y sugieren que el coma no es profundo. Tienen el mismo significado los movimientos de abducción (alejamiento desde la línea media) y permiten diferenciar la respuesta motora respecto de los cambios de posición, como se describe más adelante. La epilepsia motora focal señala que está intacta la vía corticoespinal en el lado de la convulsión. En la destrucción masiva de un hemisferio cerebral, como se observa en la hemorragia por hipertensión o la oclusión de las arterias carótida interna-cerebral media, la actividad de la crisis convulsiva posiblemente se manifieste sólo en las extremidades ipsolaterales, en tanto que las contralaterales no participan, por intervención de la hemiplejía. Las formas elaboradas de movimientos semivoluntarios pueden manifestarse en el lado no hemiparésico en individuos con afección extensa en un hemisferio; es probable que representen algún tipo de desinhibición de perfiles cinéticos corticales y subcorticales. Los movimientos coreicos, atetósicos o hemibalísticos indican un trastorno de los ganglios basales y estructuras subtalámicas, como en el paciente alerta, pero no ayudan a localizar la causa del coma.

### Cambios de postura en el paciente en estado de coma

Una postura anormal que tiene alguna consecuencia es la *rigidez de descerebración*, que en su forma totalmente desarrollada incluye opistótonos, contractura de los músculos de la masticación y extensión rígida de las extremidades, con rotación interna de los brazos y flexión plantar de los pies (véase [cap. 3](#)). Se manifiesta más a menudo como extensión tónica breve de las extremidades. [Sherrington](#) describió de manera original dicha postura, que produjo en gatos y monos al seccionar el tronco del encéfalo a nivel del segmento que media entre los tubérculos cuadrigéminos. En animales se observó que la postura de descerebración se hallaba en el mismo lado de la lesión unilateral y, por lo tanto, no fue consecuencia de afectación de las vías corticoespinales; la situación contraria es la que se observa en seres humanos. Rara vez es posible establecer una correlación anatómica precisa entre la postura y el grado de la lesión en pacientes que desarrollan postura extensora estereotipada, ya que se origina en varias situaciones: por compresión mesencefálica debido a una masa hemisférica; con lesiones cerebelosas o de la fosa posterior; en ciertos trastornos metabólicos como la

anoxia y la hipoglucemia; y raras veces en el coma hepático y la intoxicación grave con drogas o alcohol. Los pacientes con una lesión aguda de un hemisferio cerebral pueden mostrar un tipo similar de postura extensora de las extremidades contralaterales, y algunas veces ipsilaterales, lo que puede coexistir con la capacidad de realizar movimientos intencionados de ellas. Las posturas extensoras, en uno o ambos lados, aparecen de manera espontánea, pero muy a menudo son reacciones a la manipulación de las extremidades o a un estímulo táctil o nocivo de poca intensidad. Otro perfil similar consiste en la postura extensora de un brazo y una pierna en un lado, la flexión y la abducción en el brazo contrario.

En algunos enfermos con los cambios posturales extensores, la lesión se localiza claramente en la sustancia blanca cerebral o en ganglios basales, postura difícil de conciliar con la clásica explicación fisiológica de la postura de descerebración. Esta última, sea en preparaciones experimentales o en seres humanos, casi nunca es un estado persistente. En consecuencia, como sugieren [Feldman](#) y [Sahrmann](#), debe preferirse el término *estado descerebrado* al de *rigidez de descerebración*, que implica una actitud en extensión tónica fija.

La *postura de descorticación (rigidez)*, con uno o ambos brazos en flexión y abducción y las piernas en extensión, indica lesiones a nivel más rostral del sistema nervioso, es decir, en la sustancia blanca cerebral o la cápsula interna y el tálamo. La rigidez de descorticación bilateral es en esencia un signo de hemiplejía espástica bilateral. Las posturas diagonales, esto es, la flexión de un brazo y la extensión del brazo y pierna opuestos, suelen señalar una lesión supratentorial. Por lo general se observan posturas extensoras forzadas de brazos y flexoras débiles de las piernas en el caso de lesiones a nivel de los núcleos vestibulares o en puntos cercanos. Las que se hallan por debajo de dicho nivel causan flacidez y abolición de todas las posturas y movimientos. Si antes de ellas surgen posturas de descorticación o descerebración, el coma es profundo y evoluciona hasta la muerte cerebral.

Sólo en las formas más avanzadas del coma por intoxicación y el metabólico, como en la necrosis anóxica de las neuronas por todo el cerebro, se suprimen la tos, deglución, hipo y respiración espontánea. Los reflejos tendinosos y plantares son signos insuficientes de la anormalidad; las más de las veces, los primeros se conservan hasta etapas tardías del coma consecutivo a trastornos metabólicos e intoxicaciones. En el coma por infarto cerebral grande o hemorragia, los reflejos tendinosos pueden ser normales o sólo disminuir en el lado hemipléjico, e inicialmente pueden desaparecer los reflejos plantares antes de tornarse extensores. Las respuestas flexoras plantares, que suceden a las extensoras, indican el regreso a la normalidad o, en el contexto de la profundización del coma, la transición a la muerte encefálica.

## Tipos de respiración

Las lesiones supratentoriales masivas, las cerebrales profundas en ambos lados y las alteraciones metabólicas leves alteran los tipos de respiración, en particular periodos de hiperpnea que aparece y desaparece y que alternan con lapsos breves de apnea (*respiración de Cheyne-Stokes*). Este fenómeno se ha atribuido, sobre bases inciertas, al aislamiento de los centros respiratorios del tronco del encéfalo respecto del cerebro, de tal manera que se tornan más sensibles al dióxido de carbono (impulso de hiperventilación). Se cree que, como resultado del exceso de respiración, el dióxido de carbono sanguíneo cae debajo de la concentración requerida para estimular los centros y la respiración se detiene de forma gradual. El dióxido de carbono se reacumula entonces hasta que excede el umbral respiratorio, por lo que el ciclo se repite. Como posibilidad alternativa, la periodicidad se ha atribuido al efecto estimulante de la  $PO_2$  arterial baja, en el centro respiratorio deprimido. En uno y otro casos, el surgimiento de la respiración de Cheyne-Stokes indica disfunción bilateral de las estructuras cerebrales, por lo común profunda en los hemisferios o el diencefalo, regularmente proveniente de intoxicación o alguna perturbación metabólica o, en ocasiones, de lesiones estructurales bilaterales, como hematomas subdurales. Una observación cuidadosa revela que la parte apneica del ciclo corresponde a un grado de estimulación disminuido. Por sí misma, la respiración de Cheyne-Stokes no constituye un signo grave; puede aparecer durante el sueño en ancianos y ser manifestación de diversos trastornos cardiopulmonares en sujetos conscientes. Sólo cuando se sustituye por perfiles respiratorios más irregulares que reflejan daño estructural del tronco del encéfalo, el paciente se halla en grave peligro, como se expone más adelante.

Existen otros ritmos respiratorios aberrantes producidos por lesiones del tronco del encéfalo (revisados en el [cap. 25](#)), pero pocos son específicamente localizadores. Las arritmias respiratorias más evidentes acompañan a lesiones por debajo del nivel del sistema activador reticular y, en consecuencia, aparecen en las etapas finales de la compresión del tronco del encéfalo o junto con lesiones destructivas de esta última estructura, como el infarto, la hemorragia o un tumor infiltrante.

Las lesiones de la porción inferior del mesencéfalo y la porción superior del tegmento protuberancial, como entidades primarias o después de hernia transtentorial, pueden propiciar *hiperventilación neurógena central* (CNH, *central neurogenic hyperventilation*), que se caracteriza por un incremento de la frecuencia y profundidad de la respiración, al grado de provocar alcalosis respiratoria avanzada. Este cuadro debe diferenciarse de la respiración excesiva compensadora causada por la acidosis sistémica, en particular la cetoacidosis diabética (respiración de Kussmaul). Además, grados leves de

hiperventilación son frecuentes después de diversos trastornos neurológicos agudos, en especial lesión craneoencefálica. No se conocen las bases neurológicas precisas de la hiperventilación neurógena central y se ha formulado la teoría de que representa una liberación de los mecanismos reflejos que ejercen control respiratorio en la porción baja del tronco del encéfalo. Se ha observado en los tumores del bulbo raquídeo, porción inferior del puente y mesencéfalo. Sin embargo, [North](#) y [Jennett](#), en un estudio de anomalías respiratorias en pacientes neuroquirúrgicos, no encontraron una correlación consistente entre taquipnea y el sitio de la lesión. El linfoma cerebral primario sin afectación del tronco del encéfalo ha surgido como una causa curiosa de hiperventilación central, de la cual se conocen muchos ejemplos ([Pauzner et al.](#)).

Las lesiones pontinas bajas, en su mayor parte debidas a oclusión de la arteria basilar, causan algunas veces *respiración apnéustica* (una pausa de 2 a 3 s en la inspiración completa) o la llamada respiración de Cheyne-Stokes de ciclo corto, en la cual algunas respiraciones profundas rápidas alternan con ciclos de apnea. En el caso de lesiones de la porción dorsomedial del bulbo raquídeo, el ritmo respiratorio es caótico, muestra interrupciones irregulares y cada respiración tiene velocidad y profundidad variables (*respiración de Biot*, llamada también “ataxia de la respiración”). Este patrón evoluciona a uno de jadeos inspiratorios prolongados intermitentes que todos los médicos reconocen como agónicos, y al final a la apnea. En realidad, la mayoría de los pacientes con enfermedad grave del sistema nervioso central (SNC) muere por paro respiratorio.

Es probable que todos estos modelos erráticos tengan algún vínculo; [Webber](#) y [Speck](#) mostraron que la apnea, la respiración de Biot y los jadeos se producen en el mismo animal con lesiones en la porción dorsolateral del tegmento pontino mediante la alteración de la profundidad de la anestesia. Como han señalado [Fisher](#), y [Plum](#) y [Posner](#), cuando algunas lesiones supratentoriales evolucionan al punto de ocasionar hernias del lóbulo temporal y del cerebelo, es posible observar una sucesión de tipos de respiración (de Cheyne-Stokes, luego hiperventilación y después respiración de Biot), lo cual denota una extensión del trastorno funcional desde la parte superior hasta la inferior del tronco del encéfalo; empero, de nueva cuenta, no siempre se observa esta secuencia. Las lesiones de evolución rápida de la fosa posterior, sobre todo masas en el cerebelo, casi siempre causan paro respiratorio súbito sin ninguna de las alteraciones respiratorias ya mencionadas como paso intermedio; se presupone que la apnea se produce por la compresión bulbar fulminante por las amígdalas cerebelosas.

### Signos clínicos de hipertensión intracraneal

Datos inmediatos que sugieren la presencia de hipertensión intracraneal, que nace de algunos de los tipos de hemorragia cerebral, son el antecedente de cefalea antes de comenzar el coma, vómito, hipertensión intensa más allá del nivel estático del paciente, bradicardia inexplicada y hemorragias subhialoideas de la retina (síndrome de Terson). Surge papiledema en término de 12 a 24 h en casos de traumatismo craneoencefálico y hemorragia y, si se manifiesta cuando surge el coma, señala por lo general un tumor o absceso cerebral, es decir, lesión que ha durado más tiempo. La hipertensión intracraneal causa coma al entorpecer la corriente sanguínea global del cerebro, pero ello aparece sólo con niveles extraordinariamente grandes de presión. La mayor presión en un compartimiento desplaza las estructuras centrales y produce una serie de signos de “localización falsa”, por distorsión lateral del tejido cerebral profundo y hernias, como se señaló en la revisión inicial de este problema. Sin embargo, la ausencia de papiledema no descarta la elevación de la presión intracraneal, sobre todo en los ancianos.

### Hidrocefalia aguda

El síndrome de hidrocefalia aguda, muy a menudo por hemorragia subaracnoidea o por obstrucción del sistema ventricular por un tumor en la fosa posterior, induce un estado de abulia (reactividad más lenta), seguida de estupor y luego estado de coma y signos de Babinski en ambos lados. Las pupilas son pequeñas y el tono de las piernas aumenta, o puede haber postura extensora. Los signos de la hidrocefalia pueden acompañarse de cefalea e hipertensión sistémica, mediados por la hipertensión intracraneal. En el [capítulo 29](#) se expone con mayor detalle este tema.

### Métodos de laboratorio para el diagnóstico del coma

A menos que se identifique la causa del coma inmediatamente por datos del interrogatorio y la exploración física, surge la necesidad de practicar algunos procedimientos de laboratorio. En pacientes con signos de hipertensión intracraneal o de desplazamiento cerebral, es necesario realizar como técnicas primarias tomografía computarizada o resonancia magnética. Según se explicó en el [capítulo 2](#), si bien la punción lumbar puede promover una mayor herniación, debe efectuarse en algunos casos para excluir meningitis bacteriana o encefalitis.

Si se sospecha la posibilidad de intoxicación o sobredosis de fármacos o drogas, algunas veces son útiles la aspiración y el análisis del contenido estomacal, pero son más fidedignos los análisis cromatográficos de la sangre y la orina (“cribado toxicológico”). Se cuenta con medios precisos para medir en la sangre concentraciones de la mayoría de los fármacos antiepilépticos, opiáceos, diazepinas, barbitúricos, alcohol y otras sustancias

tóxicas; los métodos de cribado varían en grado notorio con el hospital y deben buscarse específicamente algunas toxinas. Hay que obtener una muestra de orina por medio de una sonda, para determinar la gravedad específica y el contenido de glucosa, acetona y proteínas. Se puede encontrar proteinuria durante dos o tres días después de una hemorragia subaracnoidea o en presencia de fiebre elevada. En el coma diabético, la orina tiene invariablemente gran densidad, y hay glucosuria y acetonuria; sin embargo, la glucosuria y la hiperglucemia transitorias pueden desencadenarse sólo por una lesión cerebral masiva. Deben solicitarse biometrías hemáticas y, en zonas palúdicas, estudiar un frotis sanguíneo en busca de parásitos. La leucocitosis a base de neutrófilos se observa en infecciones bacterianas, y un incremento pequeño del número de leucocitos también surge en casos de hemorragia e infarto cerebrales, aunque rara vez rebasa los 12 000/mm<sup>3</sup>. Debe realizarse análisis en sangre venosa para cuantificar la glucosa, urea, dióxido de carbono, bicarbonato, [amoniaco](#), sodio, potasio, cloro, calcio y aspartato aminotransferasa (AST); deben realizarse análisis de gases sanguíneos y carboxihemoglobina en los casos apropiados de anoxia o exposición a monóxido de carbono con inhalación de humo, o a sistemas de calefacción defectuosos. La medición del valor de [amoniaco](#) puede agregarse cuando la insuficiencia hepática es una causa posible de estupor o coma.

Debe considerarse que los trastornos del equilibrio del agua y sodio, reflejados en hipernatremia o hiponatremia, pueden resultar de una enfermedad cerebral (secreción excesiva de hormona antidiurética [ADH, *antidiuretic hormone*], diabetes insípida, liberación del factor natriurético auricular), así como la causa del coma.

Un EEG puede proporcionar mucha información respecto del coma si la explicación de los estudios iniciales no es la adecuada. Algunas veces constituye la única forma de identificar el estado epiléptico no convulsivo como causa del estupor.

### Clasificación y diagnóstico diferencial del coma

La demostración de una enfermedad cerebral focal, con la aparición de hemiparesias e irritación meníngea con anomalías del LCR, permite dividir en tres clases las enfermedades que causan coma (véase también el [cuadro 16-3](#)):

- I. Enfermedades que no producen signos neurológicos focales o de lateralización, por lo regular con funciones normales del tronco del encéfalo. La CT y el contenido celular del LCR son normales.
  - A. Intoxicaciones exógenas: por alcoholes, barbitúricos y otros sedantes y por opiáceos ([cap. 41 y 42](#))
  - B. Trastornos metabólicos endógenos: anoxia, acidosis diabética, uremia, insuficiencia hepática, hiperglucemia hiperosmolar no cetósica, hiponatremia e hipernatremia, hipoglucemia, crisis addisoniana, deficiencias nutricionales profundas, envenenamiento por monóxido de carbono y estados tiroideos, hipercalcemia([cap. 39 y 40](#))
  - C. Infecciones sistémicas graves: neumonía, peritonitis, fiebre tifoidea, paludismo, septicemia o síndrome de Waterhouse-Friderichsen
  - D. Colapso circulatorio (choque) de cualquier origen
  - E. Estados poscríticos y estados epilépticos convulsivo y no convulsivo ([cap. 15](#))
  - F. Encefalopatía hipertensiva y eclampsia ([cap. 33](#))
  - G. Hipertermia e hipotermia ([cap. 39](#))
  - H. Conmoción ([cap. 34](#))
  - I. Hidrocefalia aguda ([cap. 29](#))
  - J. Etapas tardías de ciertas enfermedades degenerativas ([cap. 38](#)) y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ([cap. 31](#))
- II. Enfermedades que ocasionan irritación meníngea y con leucocitosis o eritrocitosis en el LCR, por lo regular sin signos focales o de lateralización del cerebro o tronco del encéfalo. Los datos de la tomografía computarizada o la resonancia magnética (deben practicarse de preferencia antes de la punción lumbar), pueden ser normales o anormales.
  - A. Hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurismas, malformaciones arteriovenosas y traumatismo cerebral ([cap. 33 y 34](#))



- B. Meningitis bacteriana aguda ([cap. 31](#))
- C. Meningoencefalitis viral ([cap. 32](#))
- D. Infiltración meníngea neoplásica ([cap. 30](#))
- E. Meningitis parasitaria ([cap. 31](#))
- F. Accidente cerebrovascular hipofisario ([cap. 30](#))
- III. Enfermedades que inducen signos focales del tronco del encéfalo o de lateralización cerebral, con o sin cambios en el LCR. Los estudios de CT y MRI suelen ser anormales.
- A. Hemorragia hemisférica o infarto cerebral masivo ([cap. 33](#))
- B. Infarto del tronco del encéfalo debido a trombosis o embolia del tronco basilar ([cap. 33](#))
- C. Absceso cerebral, empiema subdural, encefalitis por herpes ([cap. 31](#))
- D. Hemorragia epidural y subdural y contusión cerebral ([cap. 34](#))
- E. Tumor cerebral ([cap. 30](#))
- F. Hemorragia cerebelosa y de la protuberancia ([cap. 33](#))
- G. Múltiples lesiones cerebrales focales que se acumulan y causan disfunción cerebral generalizada: infarto embólico múltiple por endocarditis bacteriana, encefalomielitis aguda diseminada (posinfecciosa), linfoma intravascular, TTP, trombosis del seno sagital, embolia grasa difusa y otras.

CUADRO 16-3

PUNTOS IMPORTANTES EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS CAUSAS COMUNES DEL COMA

GRUPO GENERAL	TRASTORNO ESPECÍFICO	SIGNOS CLÍNICOS IMPORTANTES	SIGNOS IMPORTANTES DEL ESTUDIO DE LABORATORIO	COMENTARIOS
Coma <i>con</i> signos focales o de lateralización	Hemorragia cerebral	Hemiplejía, hipertensión, respiración cíclica, signos oculares específicos ( <a href="#">cap. 13</a> )	Sangre hiperdensa en la CT	Comienzo repentino, a menudo con cefalea, vómito; antecedente de hipertensión crónica, midriasis tardía
	Oclusión del tronco basilar (trombótica o embólica)	Postura extensora y signos de Babinski bilaterales; pérdida temprana de las respuestas oculocefálicas; bamboleo ocular ( <i>bobbing</i> )	Arteria basilar hiperdensa (trombosis aguda) en la CT; menor difusión e hiperintensidad T2 (en MRI) en el tronco del encéfalo y territorio de la PCA; LCR normal	Comienzo subagudo (trombosis) o repentino (embolia rostral del tronco basilar)
	Infarto del territorio de la arteria carótida interna	Hemiplejía, falta de respuesta pupilar o midriasis	Edema extenso, pérdida de diferenciación entre materia gris y blanca, borramiento de surcos y ventrículos, hernia subfalcina y uncal	Antes del coma hay somnolencia, durante algunos días después del accidente cerebrovascular
	Hematoma	Respiración lenta o cíclica,	Sangre hiperdensa en la CT; LCR	Signos o antecedentes de

	subdural	hipertensión arterial, hemiparesia, midriasis unilateral	xantocrómico con proteína relativamente baja	traumatismo, cefalea, confusión, somnolencia progresiva
	Traumatismo	Signos de lesión craneal y facial	La CT y MRI muestran contusiones, hemorragias y otras lesiones; el LCR puede ser sanguinolento	Presión arterial inestable y también hay lesiones sistémicas
	Absceso cerebral	Signos neurológicos según el sitio en que está	Masa con reforzamiento en anillo y edema circundante	Infección sistémica o método neuroquirúrgico; fiebre
	Encefalopatía hipertensiva; eclampsia	Presión arterial mayor de 210/110 mmHg (menor en eclámpicas y niños), cefalea, convulsiones, cambios retinianos hipertensivos	Hipodensidad posterior predominante en la CT e hiperintensidad T2 en la MRI que afecta la materia gris y la materia blanca subcortical; aumento de la presión del LCR	Evolución aguda o subaguda; empleo de <b>aminofilina</b> o fármacos catecolamínicos
	Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP)	Petequias, convulsiones, signos focales cambiantes	Múltiples infartos corticales pequeños o microhemorragias, trombocitopenia	Cuadro similar al de la embolia grasa; microvasculopatía multifocal
Coma <i>sin</i> signos focales o de lateralización, <i>con</i> signos de irritación meníngea	Meningitis y encefalitis	Rigidez de cuello, signo de Kernig, fiebre, cefalea	Posible edema cerebral; intensificación meníngea; pleocitosis, aumento de proteína y glucosa baja en LCR	Comienzo subagudo o agudo
	Hemorragia subaracnoidea	Respiración estertorosa, hipertensión, rigidez de cuello, signo de Kernig	Sangre en cisternas y surcos; LCR sanguinolento o xantocrómico con presión elevada	Comienzo repentino con cefalea intensa
Coma <i>sin</i> signos neurológicos focales o de irritación meníngea; CT y LCR normales	Intoxicación alcohólica	Hipotermia, hipotensión, congestión cutánea, aliento alcohólico	Concentración alta de alcohol en sangre	Puede combinarse con lesión craneoencefálica, infección o insuficiencia hepática
	Intoxicación por sedantes	Hipotermia, hipotensión	Droga en orina y sangre; el electroencefalograma (EEG) muestra a menudo actividad rápida	Antecedente de ingestión de drogas o fármacos; intentos de suicidio
	Intoxicación por opioides	Bradipnea, cianosis y miosis		La administración de la <b>naloxona</b> logra la recuperación de la consciencia y signos de abstinencia
	Intoxicación por monóxido de carbono	Piel de color rojo cereza	Difusión reducida en el globo pálido; carboxihemoglobina	Necrosis del globo pálido
	Isquemia-anoxia global	Rigidez, postura de descerebración, fiebre, convulsiones, mioclonos	Menor capacidad de difusión y edema en la corteza del cerebro y cerebelo, y en los núcleos profundos; LCR normal; el EEG puede ser isoelectrico o mostrar alto voltaje $\delta$	Inicio repentino después de paro cardiopulmonar; si la anoxia dura más de 3–5 min, habrá daño permanente

	Hipoglucemia	Igual que en la anoxia	Glucosa baja en sangre y LCR	Evolución lenta característica, con las fases de nerviosismo, hambre, sudoración excesiva, congestión facial y después palidez, respiraciones superficiales y convulsiones
	Coma diabético	Signos de déficit de líquido extracelular; hiperventilación con respiración de Kussmaul, aliento "frutal"	Glucosuria, hiperglucemia, acidosis; bicarbonato sérico bajo; cetonemia y cetonuria o hiperosmolaridad	Antecedentes de poliuria, polidipsia, adelgazamiento o diabetes
	Uremia	Hipertensión; piel seca y amarillenta, aliento con olor a orina, síndrome de contracturas-convulsiones	Proteínas y cilindros en orina; nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica elevados; anemia, acidosis, hipocalcemia	Apatía, confusión y asterixis progresivas hasta culminar en coma
	Coma de origen hepático	Ictericia, ascitis y otros signos de hipertensión porta; asterixis	Hiperintensidad T1 por depósito de manganeso en los globos pálidos y otras estructuras; aumento de amoniaco sanguíneo; LCR amarillo (bilirrubina) con proteína normal o un poco elevada	El inicio dura días o luego de paracentesis o hemorragia de varices; antes del coma hay confusión, estupor, asterixis y cambios EEG característicos
	Hipercapnia	Papiledema; mioclono difuso, asterixis	Presión de LCR alta; la PCO <sub>2</sub> puede ser mayor de 75 mmHg; EEG con actividad θ y δ	Neumopatía avanzada; pocas veces hay coma profundo o daño cerebral
	Infecciones graves (choque séptico); golpe de calor	Hipertermia extrema, taquipnea	Varía según la causa	Signos de infección específica o exposición a calor extremo
	Crisis epilépticas	Alteración episódica de la conducta o movimientos convulsivos	En el estado epiléptico, menor difusión en la MRI de la corteza afectada; cambios característicos en EEG	Antecedentes de ataques

## Problemas en el diagnóstico diferencial del coma

Con la aplicación de los criterios clínicos señalados, muchas veces es posible determinar si un caso de coma pertenece a una de estas tres categorías ([cuadro 16-3](#)). En cuanto al grupo sin signos focales, de lateralización o meníngeos (incluida la mayor parte de las encefalopatías metabólicas, intoxicaciones, conmoción y estados poscríticos), se debe considerar que los residuos de una enfermedad neurológica previa pueden confundir el cuadro clínico. De esta manera, una hemiparesia persistente por enfermedad vascular o traumatismo puede acentuarse en el curso del coma urémico o hepático con hipotensión, hipoglucemia, acidosis diabética o después de una crisis epiléptica. En la encefalopatía hipertensiva también se presentan signos focales. En ocasiones, por ninguna razón comprensible, una pierna parece moverse menos, uno de los reflejos plantares es extensor o las convulsiones predominan o se producen sólo en un lado en un coma metabólico, sobre todo en estados de hiperglucemia e hiperosmolaridad. Los signos de Babinski y la rigidez extensora, por lo regular considerados indicadores de enfermedad estructural, ocurren en las intoxicaciones profundas

debidas a diferentes agentes o con encefalopatía hepática.

El diagnóstico de conmoción o estupor poscrítico depende de observar el hecho desencadenante o de pruebas indirectas, como se expone en el [capítulo 34](#). Muchas veces, una crisis convulsiva se reconoce por una mordida de la lengua, incontinencia urinaria y elevación de la fracción muscular de creatina cinasa, y pueden acompañarla otra crisis o una ráfaga de crisis. La presencia de movimientos convulsivos clónicos o mioclónicos pequeños de la mano o el pie o aleteo de párpados u ojos obliga a solicitar un EEG para determinar si el estado epiléptico es la causa del coma. Este último, el estado epiléptico no convulsivo, descrito en el [capítulo 15](#), debe considerarse en el diagnóstico de coma inexplicado, sobre todo en epilépticos diagnosticados ([cuadro 16-3](#)).

En relación con el segundo grupo de la clasificación anterior, con signos predominantes de irritación meníngea (retracción de la cabeza, rigidez del cuello al flexionarlo hacia delante, signos de Kernig y Brudzinski), las causas usuales son meningitis bacteriana y hemorragia subaracnoidea. Sin embargo, en niños y adultos, si el coma es profundo, el cuello no presenta rigidez. En dichos casos se debe examinar el LCR a fin de establecer el diagnóstico. En la mayor parte de los casos de meningitis bacteriana, la presión del LCR no es muy alta (casi siempre menor de 400 mmH<sub>2</sub>O). No obstante, en casos vinculados con tumefacción cerebral, la presión del LCR sí está muy elevada; las pupilas se vuelven fijas y dilatadas y surgen signos de compresión del tronco del encéfalo con paro respiratorio. Los individuos en coma por la rotura de aneurismas también tienen presión elevada del LCR, que es sanguinolento; si la hemorragia es tan grave que provoca coma, la sangre es visible en la CT en todas las cisternas basales y ventrículos.

En el tercer grupo de pacientes, los indicios de lesiones estructurales graves en los hemisferios cerebrales y sus efectos sobre las funciones cerebrales segmentarias son efecto de la focalidad de los signos sensitivomotores, reflejos pupilares y oculares anormales, estados posturales y patrones de respiración. Cuando los efectos sobre el tronco del encéfalo se tornan marcados, oscurecen los signos iniciales de enfermedad cerebral.

Vale la pena enfatizar una vez más que en ocasiones los comas hepático, hipoglucémico, hiperglucémico e hipóxico se confunden con el coma por lesiones del tronco del encéfalo, ya que inducen signos motores asimétricos, crisis focales y posturas de descerebración, y porque el coma profundo por intoxicación farmacológica puede obstruir los movimientos oculares reflejos. Por el contrario, *algunas lesiones estructurales de los hemisferios cerebrales también son tan difusas como para originar un cuadro que simule un trastorno metabólico*; ejemplo de estos estados son la púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), la embolia grasa, la vasculitis, el linfoma intravascular, la encefalomielitis diseminada aguda y los efectos tardíos de la isquemia-anoxia global. En otros momentos causan encefalopatía difusa con sobreposición de signos focales. Las lesiones cerebrales multifocales, tipificadas por la TTP, se hallan entre las causas del coma más difíciles de detectar, en particular porque el daño estructural puede combinarse con convulsiones.

El infarto cerebral unilateral por oclusión de la arteria cerebral anterior, media o posterior no produce casi nunca más que somnolencia; empero, con un infarto unilateral masivo consecutivo a oclusión de la arteria carótida, el coma sobreviene si se adjuntan edema cerebral extenso y desviación secundaria del tejido. En casos excepcionales, el estupor es consecuencia del infarto masivo del hemisferio dominante (izquierdo). El edema de este grado, que comprima el tronco del encéfalo y provoque coma, rara vez se desarrolla antes de 12 o 24 h. La hidrocefalia de rápida evolución empequeñece las pupilas y produce respiración rápida, rigidez extensora de las piernas, signos de Babinski y algunas veces pérdida de los movimientos oculares.

Por supuesto que el propósito principal del diagnóstico es guiar el tratamiento. Las causas tratables del coma son intoxicaciones por drogas o fármacos y alcohol, choque por infección, insuficiencia cardíaca, hemorragia generalizada, uremia, hematomas epidural y subdural, absceso cerebral, meningitis bacteriana y micótica, acidosis diabética o estado hiperosmolar, hipoglucemia, hiponatremia o hipernatremia, coma de origen hepático, hipercalcemia, uremia, estado epiléptico, enfermedad de Wernicke, encefalopatía de Hashimoto y encefalopatía hipertensiva. También pueden ser tratables en grado variable las hemorragias en el cerebelo, que pueden evacuarse de forma satisfactoria; el edema por accidente cerebrovascular masivo que puede mejorar con hemicraniectomía y la hidrocefalia de cualquier causa que puede mejorar con el drenaje ventricular.

## Atención del paciente en estado de coma agudo

Los estados de alteración grave de la consciencia, sin importar su causa, suelen ser letales no sólo porque representan una etapa avanzada de muchas enfermedades, sino porque agregan su propia carga a la enfermedad primaria. Desde luego, el objetivo principal del médico es encontrar la causa del coma y tratarla de manera apropiada. Sin embargo, con frecuencia ocurre que la enfermedad carece de una terapéutica específica o bien, como en la hipoxia o hipoglucemia, los efectos agudos e irreversibles ya ocurrieron antes de que el sujeto reciba la atención del médico. De nueva cuenta, el problema puede ser muy complejo; la alteración no sólo puede atribuirse a una causa, sino a varios factores que actúan al unísono, ninguno de los

cuales puede explicar la totalidad del cuadro clínico. En ciertas circunstancias, dos procesos contribuyen a disminuir el nivel de consciencia, en particular la lesión cefálica combinada con fármacos o intoxicación alcohólica, y una o varias lesiones focales combinadas con convulsiones no evidentes. En lugar de un tratamiento específico, se deben instituir medidas de apoyo; a menudo las oportunidades de que el paciente supere la enfermedad original dependen de la efectividad de esas medidas.

El tratamiento satisfactorio del individuo insensible obliga a contar con servicios de un grupo perfectamente coordinado de enfermeras bajo la orientación de un médico. El tratamiento se debe instituir de inmediato, incluso antes de completar todos los pasos diagnósticos; el diagnóstico y tratamiento pueden ocurrir al mismo tiempo. La siguiente es una breve descripción de los principios incluidos en el tratamiento de dichos individuos. Los detalles de la atención del choque, desequilibrio de líquidos y electrolitos y otras complicaciones que amenazan al paciente en estado de coma (neumonía, infecciones de las vías urinarias, trombosis de las venas profundas, etc.) se encuentran en *Harrison: Principios de Medicina Interna*.

1. Las respiraciones superficiales e irregulares, la respiración estertórea (que indica obstrucción de la inspiración) y la cianosis necesitan una vía respiratoria limpia y la administración de **oxígeno**. Desde el principio debe colocarse al sujeto en una posición lateral para que las secreciones y el vómito no entren al árbol traqueobronquial. Las secreciones y el vómito se deben retirar mediante aspiración tan pronto como se acumulen; de lo contrario causan atelectasia y bronconeumonía. Se deben medir los gases sanguíneos arteriales y continuar la vigilancia de la saturación de **oxígeno**. La incapacidad de un paciente para protegerse de la aspiración y la presencia de hipoxia o hipoventilación obligan a la intubación endotraqueal y un respirador de presión positiva.
2. La atención del choque tiene preferencia sobre otras medidas diagnósticas y terapéuticas.
3. De manera simultánea, se debe colocar un catéter intravenoso para dos fines: por una parte, tomar muestras de sangre, para la determinación de glucosa, drogas, electrolitos y para realizar pruebas de las funciones hepática y renal, y por otra parte para suministrar **naloxona** (0.5 mg), si existe la posibilidad de una sobredosis con narcóticos. La hipoglucemia que produce estupor o coma exige la infusión de glucosa, por lo regular de 25 a 50 ml de una solución al 50%, seguida por una infusión al 5%; esto se debe complementar con **tiamina**. Se obtiene una muestra de orina para las pruebas de drogas y glucosa. Si el diagnóstico es incierto deben administrarse **naloxona** y glucosa combinada con **tiamina**.
4. Con la elevación de la presión intracraneal por una lesión de masa se deben administrar 25 a 50 g de **manitol** por vía intravenosa en una solución al 20% durante 10 a 20 min; está indicada la hiperventilación si hay deterioro, según sean el agrandamiento pupilar o la profundización del coma. Los estudios repetidos de CT permiten al médico valorar el tamaño de la lesión y el grado de localización del edema y detectar desplazamientos del tejido cerebral. En las lesiones masivas cerebrales es apropiado colocar un dispositivo de medición de la presión en el cráneo en individuos seleccionados (véase el [cap. 35](#) para detalles de la vigilancia y tratamiento de la presión intracraneal).
5. Se debe realizar una punción lumbar si se sospecha meningitis o hemorragia subaracnoidea, con base en la cefalea y meningismo (y fiebre en el caso de meningitis infecciosa), sin perder de vista los riesgos de este procedimiento y los medios de tratarlos. La CT puede revelar una hemorragia subaracnoidea primaria, en cuyo caso no es necesaria la punción lumbar. En la meningitis deben prescribirse de inmediato antibióticos de amplio espectro que penetren las meninges, sin importar el momento en que se realice la punción lumbar. La elección del fármaco depende de los principios señalados en el [capítulo 31](#). Si la presión del LCR es muy alta cuando se mide en una punción lumbar realizada para diagnosticar meningitis bacteriana, se recomienda dejar colocado el estilete en la luz de la aguja, extraer la menor cantidad de LCR necesaria para fines diagnósticos y administrar **manitol** o solución salina hipertónica para reducir la presión.
6. Se deben controlar las convulsiones a través de las medidas descritas en el [capítulo 15](#), usualmente por diazepam intravenosas.
7. Como ya se indicó, la aspiración y el lavado gástricos con solución salina normal pueden ser útiles para el diagnóstico y terapéutica de algunos casos de coma secundario a ingestión de fármacos. Los salicilatos, opiáceos y anticolinérgicos (antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, **escopolamina**), los cuales pueden inducir atonía gástrica, se pueden recuperar muchas horas después de la ingestión. Los materiales cáusticos no deben lavarse debido al riesgo de perforación gastrointestinal. La administración de carbón activado está indicada en ciertos envenenamientos por fármacos. Es recomendable aplicar las medidas para evitar la hemorragia y secreción excesiva gástricas.
8. Pueden estar alterados los mecanismos de regulación de la temperatura y deben corregirse la hipotermia extrema o la hipertermia. En casos de hipertermia grave están indicadas las medidas de enfriamiento por evaporación y los antipiréticos.
9. No se debe permitir la distensión de la vejiga; si el paciente no la vacía, se debe efectuar descompresión con una sonda interna. Sobra decir que

está contraindicado que el sujeto repose en una cama mojada o sucia.

10. Las enfermedades del SNC pueden alterar el control del agua, glucosa y sodio. El paciente inconsciente no puede ajustar la ingestión de alimentos y líquidos requerida por el hambre y la sed. En la enfermedad cerebral se han descrito los síndromes de pérdida y retención de sal ([cap. 26](#)). La intoxicación con agua y la hiponatremia grave pueden ser por sí mismas dañinas. Si el coma es prolongado, la inserción de un tubo nasogástrico facilita la alimentación y el mantenimiento del equilibrio de líquidos y electrolitos. Es aceptable dejar el tubo en su lugar durante periodos prolongados; de lo contrario, se deben administrar cerca de 35 ml/kg de líquido isotónico cada 24 h (5% de dextrosa en solución salina al 0.45% con un complemento de potasio, a menos que exista edema cerebral, en cuyo caso está indicado el uso de solución salina normal hipertónica).
11. Se debe evitar la neumonía por aspiración como prevención del vómito (tubo gástrico e intubación endotraqueal), la posición apropiada del paciente y la restricción de líquidos orales. Si ocurre neumonía por aspiración, es necesario tratar con antibióticos apropiados y terapia física pulmonar intensiva. Se recomienda la descontaminación oral con clorhexidina para reducir la incidencia de neumonía relacionada con el ventilador.
12. La trombosis venosa de las piernas (un resultado común en individuos en estado de coma y hemipléjicos) no suele manifestarse por signos clínicos obvios. Se puede intentar evitarla mediante la administración subcutánea de 5 000 U de [heparina](#) cada 12 h o bien [heparina](#) de bajo peso molecular, y con el uso intermitente de botas de compresión neumática. Existen pocas contraindicaciones absolutas al uso profiláctico de anticoagulantes en dosis bajas, como [heparina](#) y [enoxaparina](#).
13. Si el paciente es capaz de moverse, se deben usar sujetadores para evitar caídas y lesiones autoinfligidas que se propician por las convulsiones.
14. Hay que instituir la lubricación conjuntival y la limpieza bucal regulares.

### Pronóstico del coma

Como regla general, la recuperación del coma de causas metabólica y tóxica es por mucho mejor que la del coma anóxico; el pronóstico del traumatismo craneoencefálico se ubica en una posición intermedia (véase también “Pronóstico de la lesión cerebral por hipoxia-isquemia” en el [cap. 39](#)). La mayor parte de los individuos en coma debido a accidente cerebrovascular muere posteriormente a consecuencia de ello; la excepción puede ser la hemorragia subaracnoidea en la que el coma es efecto de la hidrocefalia, y también casos en que el desplazamiento cerebral se alivia con craniectomía. En todas las formas de coma, pero en particular después de un paro cardíaco, si no hay respuestas pupilares, corneales u vestibuloocular en el transcurso de un día de iniciado el coma, las posibilidades de recuperar la función independiente son casi nulas ([Levy et al.](#)). Otros signos que anticipan un resultado insatisfactorio de acuerdo con los análisis de varios estudios de [Booth et al.](#) son la ausencia de reflejos corneales, respuestas a la abertura de párpados, atonía de las extremidades el primer y el tercer días después de comenzar el coma, y la ausencia del componente cortical de respuestas somatosensitivas provocadas en ambos lados. Una serie consecutiva de pacientes en estado de coma seguidos por [Kowalski et al.](#) encontró que los factores predictivos para despertar del coma incluían menor edad, una causa no traumática como se indicó antes, una calificación más alta en la escala del coma de Glasgow y menor magnitud de desplazamiento pineal ([cap. 39](#)).

Ya se comentó la frecuencia del estado vegetativo persistente después de una lesión de la cabeza y las escasas posibilidades de mejoría si el trastorno persiste varios meses; el [capítulo 39](#) incluye un comentario del resultado final del estado de coma anóxico-isquémico. Las perspectivas novedosas que se introdujeron mediante la demostración de actividad cognitiva residual y dirigida en los sobrevivientes a un traumatismo craneoencefálico ya se revisaron en una sección previa.

En todos los demás casos, la naturaleza de la enfermedad subyacente, y en cierta medida la edad del paciente, determinan el resultado; el lector debe referirse a las secciones apropiadas de este libro para obtener los detalles.

## REFERENCIAS

Adams JH, Graham DI, Jennet B: The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain* 125:1327, 2000.

Andrews BT, Chiles BW, Olsen WL et al.: The effects of intracerebral hematoma location on the risk of brainstem compression and outcome. *J Neurosurg* 69:518, 1988. [[PubMed: 3418383](#)]



Andrews K: Recovery of patients after four months or more in the persistent vegetative state. *BMJ* 306:1597, 1993. [[PubMed: 8329926](#)]

Beecher HK, Adams RD, Sweet WH: A definition of irreversible coma: Report of the Committee of Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA* 205:85, 1968. [[PubMed: 5694873](#)]

Bernat JL: Chronic disorders of consciousness. *Lancet* 367:1181, 2006. [[PubMed: 16616561](#)]

Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS: Is this patient dead, vegetative, or severely impaired? *JAMA* 291:870, 2004. [[PubMed: 14970067](#)]

Braakman R, Jennett WB, Minderhoud JM: Prognosis of the post-traumatic vegetative state. *Acta Neurochir (Wien)* 95:49, 1988. [[PubMed: 3218553](#)]

Bremer F: L'activité cérébrale au cours du sommeil et de la narcose. *Bull Acad R Soc Belg* 2:68, 1937.

Brown N, Lydic R, Schiff ND: General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med* 363:2638, 2010. [[PubMed: 21190458](#)]

Cairns H, Oldfield RC, Pennybacker JB et al.: Akinetic mutism with an epidermoid cyst of the third ventricle. *Brain* 64:273, 1941.

Campagna JA, Miller KW, Forman SA: Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 348:2210, 2003.

Childs NL, Mercer WN: Late improvement in consciousness after post-traumatic vegetative state. *N Engl J Med* 334:24, 1996. [[PubMed: 7494566](#)]

Crick FA, Koch C. Framework for consciousness. *Nat Neurosci* 6:119, 2003. [[PubMed: 12555104](#)]

Di HB, Yu SM, Wend XC et al.: Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology* 68:895, 2007. [[PubMed: 17372124](#)]

Estraneo A, Moretta P, Loreto V et al.: Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state. *Neurology* 75:239, 2010. [[PubMed: 20554941](#)]

Feldman MH, Sahrman S: The decerebrate state in the primate: II. Studies in man. *Arch Neurol* 25:517, 1971. [[PubMed: 5115553](#)]

Fisher CM: The neurological examination of the comatose patient. *Acta Neurol Scand* 45 (Suppl 36):1, 1969. [[PubMed: 5803588](#)]

Fitzsimmons RB, Wolfenden WH: Migraine coma: meningitic migraine with cerebral oedema associated with a new form of autosomal dominant cerebellar ataxia. *Brain* 108:555, 1985. [[PubMed: 4041774](#)]

Giacino JT, Ashwal S, Childs N et al.: The minimally conscious state. Definition and diagnostic criteria. *Neurology* 58:349, 2002. [[PubMed: 11839831](#)]

Haimovic IC, Beresford HR: Transient unresponsiveness in the elderly. Report of five cases. *Arch Neurol* 49:35, 1992. [[PubMed: 1728261](#)]

Hansotia PL: Persistent vegetative state: review and report of electrodiagnostic studies in eight cases. *Arch Neurol* 42:1048, 1985. [[PubMed: 4051832](#)]

Higashi K, Sakata Y, Hatano M et al.: Epidemiologic studies on patients with a persistent vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40:876, 1977. [[PubMed: 599364](#)]

Huberfeld G, Dupont S, Hazemann P et al.: Stupeur récurrente idiopathique chez un patient: imputabilité benzodiazépines endogènes ou exogènes? *Rev Neurol* 158:824, 2002. [[PubMed: 12386528](#)]

Iragui VJ, McCutchen CB: Physiologic and prognostic significance of "alpha coma." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:632, 1983. [[PubMed: 6886700](#)]

Jennett B, Plum F: Persistent vegetative state after brain damage. *Lancet* 1:734, 1972. [[PubMed: 4111204](#)]

Joffe AR, Lequier L, Cave D: Specificity of radionuclide brain blood flow testing in brain death—case report and review. *J Int Care Med* 25:53, 2010.

Kernohan JW, Woltman HW: Incisura of the crus due to contralateral brain tumor. *Arch Neurol Psychiatry* 21:274, 1929.

Kinney HC, Korein J, Panigraphy A et al.: Neuropathological findings in the brain of Karen Ann Quinlan—the role of thalamus in the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 330:1469, 1994. [[PubMed: 8164698](#)]

Kowalski RG, Buitrago MM, Duckworth J et al.: Neuroanatomical predictors of awakening in acutely comatose patients. *Ann Neurol* 77:804, 2015. [[PubMed: 25628166](#)]

Laureys S, Lemaire C, Maquet P et al.: Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery of consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:121, 1999. [[PubMed: 10454871](#)]

Levy DE, Bates D, Caronna JJ: Prognosis in nontraumatic coma. *Ann Intern Med* 94:293, 1981. [[PubMed: 7224376](#)]

Luauté J, Maucourt-Boulch D, Tell L et al.: Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology* 75:246, 2010. [[PubMed: 20554940](#)]

Lugaresi E, Montagna P, Tinuper P et al.: Suspected covert [lorazepam](#) administration misdiagnosed as recurrent endozepine stupor. *Brain* 121:2201, 1998. [[PubMed: 9827778](#)]

Lustbader D, O'Hara D, Wijidicks EF et al.: Second brain death examination may negatively affect organ donation. *Neurology* 76:119, 2011. [[PubMed: 21172836](#)]

Lutkenhoff ES, Chiang J, Tshibanda L et al.: Thalamic and extrathalamic mechanisms of consciousness after severe brain injury. *Ann Neurol* 78:68, 2015. [[PubMed: 25893530](#)]

Magnus DC, Wilford BS, Caplan AL: Accepting brain death. *N Engl J Med* 370:891, 2014. [[PubMed: 24499177](#)]

McNealy DE, Plum FP: Brainstem dysfunction with supratentorial mass lesions. *Arch Neurol* 7:10, 1962.

Meador KJ, Ray PG, Echaz JR et al.: Gamma coherence and conscious perception. *Neurology* 59:847, 2002. [[PubMed: 12297565](#)]

Mollaret P, Goulon M: Le coma dépassé. *Rev Neurol* 101:3, 1959. [[PubMed: 14423403](#)]

Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman M et al.: Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med* 362:579, 2010. [[PubMed: 20130250](#)]

Moruzzi G, Magoun H: Brain stem reticular formation and activation of EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1:455, 1949. [[PubMed: 18421835](#)]

Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state: Parts I and II. *N Engl J Med* 330:1499, –1572, 1994. [[PubMed: 7818633](#)]

Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M et al.: Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 18987n task force recommendations-executive summary. *Ann Neurol* 71:573, 2012. [[PubMed: 22522447](#)]

North JB, Jennett B: Abnormal breathing patterns associated with acute brain damage. *Arch Neurol* 32:338, 1974.

Owen AM, Coleman MR, Boly M et al.: Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 313:1402, 2006. [[PubMed: 16959998](#)]

Parvizi J, Damasio JR: Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain* 126:1524, 2003. [[PubMed: 12805123](#)]

- Pauzner R, Mouallem M, Sadeh M et al.: High incidence of primary cerebral lymphoma in tumor-induced central neurogenic hyper-ventilation. *Arch Neurol* 46:510, 1989. [[PubMed: 2653290](#)]
- Pleasure SJ, Abosch A, Friedman J et al.: Spontaneous intracranial hypotension resulting in stupor caused by diencephalic compression. *Neurology* 50:1854, 1998. [[PubMed: 9633740](#)]
- Plum F: Coma and related global disturbances of the human conscious state. In: Peters A (ed): *Cerebral Cortex*. Vol 9. New York, Plenum Press, 1991, pp 359–425.
- Plum F, Posner JB: *Diagnosis of Stupor and Coma*, 3rd ed. Philadelphia, Davis, 1980.
- Qin P, Wu X, Huang Z et al.: How are different neural networks related to consciousness? *Ann Neurol* 78:594, 2015. [[PubMed: 26290126](#)]
- Reich JB, Sierra J, Camp W et al.: Magnetic resonance imaging measurement and clinical changes accompanying transtentorial and foramen magnum brain herniation. *Ann Neurol* 33:159, 1993. [[PubMed: 8434877](#)]
- Reptinger S, Fitzgibbons WP, Omojola MF et al.: Long survival following bacterial meningitis associated brain destruction. *J Child Neurol* 21:591, 2006. [[PubMed: 16970850](#)]
- Ropper AH: Cogito ergo sum by MRI. *N Engl J Med* 362:648, 2010. [[PubMed: 20130248](#)]
- Ropper AH: Lateral displacement of the brain and level of consciousness in patients with an acute hemispherical mass. *N Engl J Med* 314:953, 1986. [[PubMed: 3960059](#)]
- Ropper AH: The opposite pupil in herniation. *Neurology* 40:1707, 1990. [[PubMed: 2234425](#)]
- Ropper AH: Unusual spontaneous movements in brain-dead patients. *Neurology* 34:1089, 1984. [[PubMed: 6540387](#)]
- Ropper AH, Shafran B: Brain edema after stroke: Clinical syndrome and intracranial pressure. *Arch Neurol* 41:26, 1984. [[PubMed: 6606414](#)]
- Rosenberg GA, Johnson SF, Brenner RP: Recovery of cognition after prolonged vegetative state. *Ann Neurol* 2:167, 1977.
- Rosenberg H, Clofine R, Bialik O: Neurologic changes during awakening from anesthesia. *Anesthesiology* 54:125, 1981. [[PubMed: 7469090](#)]
- Scheibel AB: On detailed connections of the medullary and pontine reticular formation. *Anat Rec* 109:345, 1951.
- Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K et al.: Behavioural improvement with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 448:600, 2007. [[PubMed: 17671503](#)]
- Scott S, Ahmed I: Modafinil in endozepine stupor. A case report. *Can J Neurol Sci* 31:409, 2004. [[PubMed: 15376490](#)]
- Sherrington CS: Decerebrate rigidity and reflex coordination of movements. *J Physiol* 22:319, 1898. [[PubMed: 16992412](#)]
- Shewmon DA: Chronic “brain death”: meta-analysis and conceptual consequences. *Neurology* 51:1538, 1998. [[PubMed: 9855499](#)]
- Solomon P, Aring CD: Causes of coma in patients entering a general hospital. *Am J Med Sci* 188:805, 1934.
- Steriade M: Arousal: revisiting the reticular activating system. *Science* 272:225, 1996. [[PubMed: 8602506](#)]
- Voss HU, Ulug AM, Dyke JP et al.: Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state. *J Clin Invest* 116:2005, 2006. [[PubMed: 16823492](#)]

---

Webber CL Jr, Speck DF: Experimental Biot periodic breathing in cats: effects of changes in  $PiO_2$  and  $PiCO_2$ . *Respir Physiol* 46:327, 1981. [[PubMed: 6798661](#)]

---

Wijdicks EFM: *Brain Death*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.

---

Wijdicks EFM, Bamlet WR, Maramattom BV et al.: Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol* 58:585, 2005. [[PubMed: 16178024](#)]

---

Young GB: Consciousness, in Young GB, Ropper AH, Bolton CG: *Coma and Impaired Consciousness: A Clinical Perspective*. New York, McGraw Hill, 1998, pp 3–38.

---

Zeman A: Consciousness. *Brain* 124:1263, 2001. [[PubMed: 11408323](#)]

---

Zeman A: Persistent vegetative state. *Lancet* 350:795, 1997. [[PubMed: 9298013](#)]

---

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 17: Lipotimia y síncope

### INTRODUCCIÓN

El término *síncope* (griego, *synkope*) significa “cesación”, “interrupción” o “pausa”. Desde el punto de vista médico se refiere a las crisis de pérdida del conocimiento y el tono postural, así como a la incapacidad para mantenerse de pie a causa de la disminución del flujo de sangre al encéfalo. En el lenguaje corriente se conoce como *desmayo*. *Sentir un decaimiento o un desvanecimiento* son también modos frecuentes de referirse a la pérdida repentina de la fuerza y otros síntomas que caracterizan a las crisis de desmayo inminentes o incompletas. Este último estado se conoce como *presíncope*. Otros aspectos distintivos son el inicio, hasta cierto punto súbito, la duración breve y la recuperación espontánea y completa sin requerir medidas específicas de reanimación.

La lipotimia y el síncope se hallan entre los fenómenos médicos más comunes. Casi todo adulto ha experimentado algunos síntomas presincopeciales, cuando no un síncope completo, u observado esas crisis en otras personas. La descripción de estos síntomas, como sucede con otros estados predominantemente subjetivos, suele ser ambigua; el paciente puede referirse a la experiencia como sensación de cabeza ligera o hueca, falta de equilibrio, mareo, “sensación de ebriedad”, debilidades o, si perdió el conocimiento, desmayo consumado. Por ello puede ser necesario aplicar una anamnesis muy cuidadosa para precisar el significado de esas palabras. En muchos casos, la naturaleza de los síntomas se devela porque incluyen una sensación de desmayo y a continuación una pérdida momentánea de la conciencia que se reconoce con facilidad como lipotimia o síncope. Esta secuencia de acontecimientos indica que, bajo determinadas circunstancias, cualquier diferencia entre lipotimia y síncope es sólo de grado. Estos síntomas deben diferenciarse de ciertos tipos de epilepsia, la otra causa principal de pérdida del conocimiento episódica, y trastornos como cataplejía, isquemia cerebral transitoria (TIA, *transient ischemic attacks*), “caídas al suelo” y vértigo, que también se distinguen por episodios de debilidad generalizada o incapacidad para mantenerse de pie, pero no por pérdida del conocimiento.

### CAUSAS DE LA LIPOTIMIA EPISÓDICA Y EL SÍNCOPE

Desde una perspectiva clínica, existen tres tipos de síncope, todos al final causantes de hipotensión y con la posibilidad de ocasionar un descenso temporal del flujo sanguíneo cerebral. El primero, la anulación refleja del tono simpático vascular (efecto vasodepresor), activado por la inhibición de origen central de las influencias simpáticas tónicas normales, se acompaña a menudo de efecto vagal excesivo y bradicardia (efecto vagal). El tipo relacionado con bradicardia se denomina *síncope vasovagal*, que es una forma especial del *síncope neurógeno o neurocardiógeno*, que supone la anulación del tono simpático por un mecanismo nervioso reflejo. El síncope neurocardiógeno se refiere a que el estímulo desencadenante se origina en receptores neurales localizados dentro del corazón.

El segundo es la insuficiencia de la inervación simpática de los vasos sanguíneos y las respuestas compensadoras de activación autónoma (taquicardia refleja y vasoconstricción); sobreviene cuando el individuo se pone de pie y produce retención de sangre en las partes inferiores del cuerpo, lo que causa *hipotensión ortostática* y síncope. Los individuos con estas dos primeras formas de síncope no suelen presentar señales de enfermedad cardíaca subyacente.

El tercer tipo de síncope puede deberse a la disminución primaria del gasto cardíaco por una cardiopatía intrínseca, como en una crisis bradiarrítmica de Stokes-Adams, estenosis intensa aórtica y subaórtica o cardiopatía isquémica. La disminución extraordinaria del volumen sanguíneo por deshidratación o hemorragia provoca un estado casi de síncope, pero en algunas circunstancias el paciente puede caer en inconciencia total.

Como guía general sobre la frecuencia relativa de las diversas causas del síncope, la gran cantidad de información del *Framingham Heart Study* que acumularon [Soteriades et al.](#) puede tomarse como representativa: la principal causa fue vasovagal, se identificó un origen cardíaco en cerca del 10% e hipotensión ortostática en otro 10%. Además, 7% de los casos se atribuyó a fármacos, sobre todo los que interferían con el tono simpático, y el 40% no pudo clasificarse.

Los tres tipos principales de síncope descritos, y otros que no se ajustan a esta categorización, también pueden subdividirse por su mecanismo fisiopatológico como sigue:

I. Reacciones vasodepresoras neurógenas

A. Desencadenadas por *señales extrínsecas* hacia el bulbo raquídeo desde los barorreceptores

1. Vasodepresora (vasovagal)
2. Neurocardiógena
3. Hipersensibilidad del seno carotídeo
4. Vasoglosofaríngea
5. Dolor intenso, en especial si se origina en una víscera (intestino, ovario, testículo, etc.)

B. Vinculadas con disminución del retorno venoso al corazón

1. Miccional
2. Tusiva
3. Valsalva, de esfuerzo, retención de la respiración, por levantamiento de objetos pesados
4. Posprandial

C. Por estímulos psíquicos intrínsecos y extrínsecos

1. Miedo, ansiedad (el presíncope es más frecuente)
2. Ver sangre
3. Histeria

II. Insuficiente inervación del sistema nervioso simpático (hipotensión postural-ortostática)

A. Insuficiencia autónoma del sistema nervioso periférico (neuropatía periférica, neuropatía autónoma)

1. Diabetes
2. Pandisautonomía
3. Síndrome de Guillain-Barré
4. Neuropatía amiloide
5. Simpatectomía quirúrgica
6. Antihipertensivos y otros bloqueadores de la inervación simpática vascular, y agonistas  $\alpha$  presinápticos.
7. Feocromocitoma

B. Insuficiencia autónoma del sistema nervioso central (SNC)

1. Insuficiencia autónoma primaria (hipotensión ortostática idiopática)
2. Atrofia sistémica múltiple (parkinsonismo, ataxia, hipotensión ortostática)



3. Enfermedades por cuerpos de Lewy y de Parkinson
4. Traumatismo, infarto y necrosis de la médula espinal
5. Antihipertensivos y otros fármacos de acción central

### III. Reducción del gasto cardiaco o volumen intravascular inadecuado (hipovolemia)

#### A. Reducción del gasto cardiaco

##### 1. Arritmias cardiacas

###### a. Bradiarritmias

- i. Bloqueo auriculoventricular (AV) (de segundo y tercer grados) con crisis de Stokes-Adams
- ii. Asistolia ventricular
- iii. Bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, paro sinusal, síndrome del seno enfermo

###### b. Taquiarritmias

- i. Taquicardia ventricular episódica
- ii. Taquicardia supraventricular (causa infrecuente de síncope)

2. Miocardio: angina, infarto o insuficiencia congestiva grave con disminución del gasto cardiaco
3. Obstrucción del flujo de salida ventricular izquierdo o aórtico: estenosis aórtica, estenosis subaórtica hipertrófica, arteritis de Takayasu
4. Obstrucción del flujo pulmonar: estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot, hipertensión pulmonar primaria, embolia pulmonar
5. Taponamiento pericárdico

#### B. Volumen intravascular inadecuado (hemorragia); deshidratación

### IV. Otras causas de lipotimia episódica y síncope

#### A. Hipoxia

#### B. Anemia grave

#### C. Vasoconstricción cerebral por disminución del CO<sub>2</sub> como efecto de hiperventilación

1. Sin Valsalva (lipotimia frecuente, síncope raro)
2. Con Valsalva: intencional ("truco de desmayo") o inducido por el llanto en niños.

#### D. Hipoglucemia (lipotimia frecuente, síncope raro)

#### E. Crisis de ansiedad (pánico)

#### F. Sobre calentamiento del entorno

La lista de trastornos que causan lipotimia y síncope es engañosamente larga e incluyente, pero los tipos comunes apenas constituyen unos cuantos mecanismos bien definidos. Para no abundar en demasiados detalles de dicho mecanismo, los autores revisan sólo las variedades de lipotimia o estado casi de síncope que suelen observarse en la práctica clínica y los que tienen interés neurológico particular.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNCOPE

### Desmayo común (síncope vasodepresor)

Es el desmayo común ya descrito y que se observa sobre todo en individuos jóvenes. Se conoce cierta tendencia familiar a padecerlo ([Mathias et al.](#)). Los factores causales son casi siempre las emociones intensas, lesiones físicas (en particular en las vísceras, testículos, intestino) u otros (véase más adelante). Como se describió, la dilatación de los “vasos de resistencia” con innervación adrenérgica dan lugar a una reducción de la resistencia vascular periférica, pero el gasto cardíaco falla y no puede desarrollar la elevación compensadora que ocurre de manera normal en la hipotensión. Algunos estudios fisiológicos sugieren que la dilatación de los vasos intramusculares, innervados por fibras adrenérgicas  $\beta$ , es más importante que la dilatación de los espláncnicos.

En cambio, los vasos cutáneos se constriñen. La estimulación vagal puede superponerse como fenómeno primario o reactivo (de ahí el término *vasovagal*), lo que causa bradicardia y quizá una ligera caída adicional de la presión sanguínea. Otros efectos vagales son transpiración, incremento de la actividad peristáltica, náusea y salivación. Sin embargo, la bradicardia probablemente contribuye poco a la hipotensión y el síncope. [Thomas Lewis](#) usó de forma original el término *vasovagal* y él mismo señaló que la *atropina* “al tiempo que eleva el pulso hasta cifras normales y un poco más allá durante el ataque, deja la presión sanguínea abajo de lo normal y al paciente aún pálido y sin recuperación plena del conocimiento”.

El desmayo vasodepresor ocurre (1) en personas sanas normales bajo la influencia de una emoción intensa, sobre todo en algunos individuos susceptibles (ver sangre o presenciar un accidente) o en condiciones que favorecen la vasodilatación periférica, como en habitaciones cálidas y atestadas (“síncope por calor”), en particular si la persona tiene hambre, está cansada o ingirió alcohol; (2) durante una enfermedad dolorosa o después de una lesión corporal (en especial en el abdomen o los genitales), como consecuencia del miedo, dolor y otros factores (en presencia de dolor, el elemento vagal tiende a ser más evidente en el origen del desmayo); (3) después de permanecer inmóvil de pie por periodos prolongados, sobre todo en entornos tibios (un militar en posición de atención, las bandas musicales que marchan); y (4) durante el ejercicio en algunas personas sensibles (véase más adelante).

Las manifestaciones clínicas de los desmayos varían con los mecanismos y el contexto en que se producen. Los tipos más frecuentes de desmayo, el *síncope vasopresor* y el *vasovagal*, se adaptan más o menos al siguiente patrón. En estos tipos, que se consideran en esta sección como una manifestación característica, el paciente casi siempre se halla en posición vertical al principio de la crisis, ya sea sentado o de pie. Ciertos síntomas subjetivos (el pródromo) marcan el inicio del desmayo: sensaciones de mareo, náusea y aprensión, posibilidad de tambalearse y algunas veces cefalea. Lo más notable al inicio de la crisis es la palidez o el color cenizo de la cara, y a menudo ésta y el cuerpo quedan bañados por un sudor frío. Estos síntomas se acompañan de salivación, malestar epigástrico, náusea y, en ocasiones, vómito, y el individuo trata de suprimirlos mediante bostezos, suspiros o respiración profunda. La visión puede nublarse o interrumpirse de manera concéntrica; es posible que los oídos zumben y que resulte imposible pensar con claridad (“obnubilación”). Esta información es suficiente para demostrar el desmayo común que conocen todos los médicos y la mayoría de las personas.

La duración de los síntomas prodrómicos varía de unos cuantos minutos a unos cuantos segundos. La crisis puede evitarse antes de que ocurra la pérdida completa de la conciencia si durante el periodo prodrómico el individuo es capaz de recostarse con prontitud; de otro modo, el paciente pierde el conocimiento y cae al suelo. El inicio más o menos deliberado de este tipo de síncope permite a los pacientes acostarse o al menos protegerse al caer. Las caídas que producen lesiones son excepcionales en los jóvenes y más frecuentes en ancianos.

La profundidad y duración de la pérdida del conocimiento varían. Algunas veces, el individuo no percibe lo que ocurre a su alrededor o quizá escucha voces o ve contornos borrosos de personas. Más a menudo hay una falta completa de la percepción y la capacidad de reaccionar. El paciente yace inmóvil, con los músculos esqueléticos relajados. El control de esfínteres se conserva en casi todos los casos. Las pupilas están dilatadas. El pulso es filiforme y lento o tal vez no se percibe; o el individuo puede estar taquicárdico y la presión sistólica se reduce (a 60 mmHg o menos, como regla) y la respiración es casi imperceptible. Los signos unificadores de diversas formas del síncope son el periodo breve de hipotensión y el de deficiencia de riego cerebral. Las funciones vitales deprimidas, la palidez facial notable y la pérdida del conocimiento casi simulan la muerte.

El flujo de sangre hacia el encéfalo se restablece una vez que el paciente se encuentra en posición horizontal. La intensidad del pulso mejora pronto y el color vuelve a la cara. La respiración se torna rápida y profunda. En seguida los párpados tiemblan y el conocimiento se recupera con rapidez. Sin embargo, pueden sobrevenir movimientos convulsivos si la pérdida del conocimiento persiste durante 15 a 20 s. El término *síncope convulsivo* se ha usado para describir este fenómeno, pero también se ha empleado para la convulsión auténtica causada por un periodo prolongado de hipoxia

cerebral. Estos movimientos, que a menudo se confunden con convulsiones, casi siempre asumen la forma de sacudidas clínicas breves de las extremidades y el tronco, sacudidas de la cara o una extensión tónica del tronco, cierre intenso de la mandíbula o desviación de los ojos a uno u otro lado o hacia arriba. En ocasiones, la rigidez de los movimientos de extensión y flexión o las sacudidas son más graves, pero es muy raro que haya incontinencia urinaria o mordedura de la lengua, rasgos que caracterizan a una convulsión tónico-clónica generalizada. Estos movimientos se presentaron en el ejercicio realizado con estudiantes de medicina, quienes indujeron síncope mediante la hiperventilación seguida de maniobra de Valsalva. Casi todos tuvieron sacudidas mioclónicas y desviación ocular cuando comenzaba el síncope, lo cual se demostró en un video (Bauer, Lempert y Schmidt; <https://www.youtube.com/watch?v=KPewaYFWsrE&feature=youtu.be>).

Gastaut y Fischer-Williams utilizaron el reflejo inhibitorio oculocardíaco para estudiar la tipología de las alteraciones electroencefalográficas (EEG) en el síncope y encontraron que la descarga vagal aumentada por compresión de los globos oculares (reflejo vagal, una causa de síncope en el glaucoma agudo), puede causar periodos breves de paro cardíaco y síncope. Tal efecto se produjo en 20 de 100 pacientes con antecedentes de crisis de síncope. Estos investigadores observaron que después de un periodo de 7 a 13 s de paro cardíaco hubo pérdida de la conciencia, palidez y relajación muscular y cambios en la actividad de EEG. Hacia el final de ese lapso aparecieron en el EEG series de ondas  $\theta$  y  $\delta$  bilateralmente sincrónicas, sobre todo en los lóbulos frontales; en algunos enfermos hubo una o más sacudidas mioclónicas, sincrónicas con las ondas lentas. Si la hipotensión persistía más de 14 o 15 s, se aplanaba el electroencefalograma (EEG). Este periodo de silencio eléctrico duró 10 a 20 s y en ocasiones se acompañó de un espasmo tónico generalizado con incontinencia. Después del espasmo reaparecieron los latidos cardíacos y las ondas  $\delta$  de gran amplitud y después de 20 a 30 s el EEG se normalizó. Debe señalarse que no se observaron convulsiones clónicas rítmicas ni actividad EEG epileptiforme durante los periodos de paro cardíaco, síncope y espasmo tónico.

Desde el momento en que se recupera el conocimiento hay una percepción correcta del entorno. Las crisis de síncope no se siguen de confusión, cefalea y somnolencia, que son las secuelas frecuentes de las crisis convulsivas. Aun así, el paciente suele sentirse débil y agotado después de un desmayo vasodepresor y al levantarse de forma súbita puede precipitarse otro desmayo.

Las características clínicas del *síncope cardíaco* y del *seno carotídeo* son casi las mismas que las descritas, salvo que en ellas el inicio puede ser del todo repentino, sin ningún síntoma de advertencia, y depende mucho menos de que el paciente se encuentre en posición erguida. A continuación, se describen con mayor detalle las características clínicas de estas y otras formas de síncope.

## Síncope neurógeno

El término se refiere a todas las formas de síncope que son consecuencia directa de los efectos vasculares de señales provenientes del sistema nervioso central. En esencia, todos los tipos de síncope descritos en este apartado son “vasovagales”, lo cual indica una combinación de efectos vasodepresores y vagales en diversas proporciones; las únicas diferencias son los estímulos que desencadenan la respuesta refleja.

Diversos estímulos, sobre todo los viscerales, aunque algunos de origen psicológico o emocional, pueden producir esta respuesta, que consiste en reducción o pérdida del tono vascular simpático acompañada de incremento de la actividad vagal. El núcleo del fascículo solitario (NTS, *nucleus of the tractus solitarius*) en el bulbo raquídeo integra estos estímulos aferentes y las señales barorreceptoras normales con los mecanismos simpáticos eferentes que mantienen el tono vascular (véase más adelante y [cap. 25](#)).

Varias pautas de investigación sugieren que se alteran el control simpático del tono vascular y la reactividad de los barorreceptores en el síncope neurógeno, pero no se ha dilucidado el mecanismo exacto. Mediante microneurografía, Wallin y Sundlof demostraron, como era esperable, un aumento de eferencias simpáticas en nervios periféricos precisamente antes del síncope; esta actividad cesa luego de iniciarse el desmayo. Durante el desmayo vasovagal, las fibras no mielinizadas (simpáticas posganglionares) suspenden sus impulsos cuando disminuye la presión arterial por debajo de 80/40 mmHg y el pulso es menor de 60. Esto puede significar que existe un intento inicial para compensar la presión arterial que está disminuyendo, después de lo cual se suprime la actividad simpática por mediación central. No se conoce cuál de estos mecanismos (tal vez ambos) sea causa del síncope. En fecha reciente, Bechir et al. demostraron que la actividad simpática muscular, valorada por medio de microneurografía, aumenta en el estado de inactividad en individuos con hipotensión ortostática y, como dato importante, no aumenta de forma adicional con la acumulación de sangre venosa (inducida por la tensión negativa de la mitad inferior del cuerpo). Además, en los mismos pacientes estaba significativamente disminuida la respuesta de los barorreceptores cardíacos a la acumulación sanguínea. Estos datos concuerdan sólo en parte con los de Wallin y Sundlof, aunque no en lo que se refiere a un incremento inicial de la actividad simpática antes del síncope.

Al parecer, poco antes de comenzar el estado de desmayo o en el inicio mismo disminuye en grado notable la resistencia vascular periférica, un fenómeno que se ha atribuido a una descarga adrenérgica inicial que, en grandes magnitudes, causa vasodilatación (no constricción) en los vasos

intramusculares. También se ha señalado, si bien como simple conjetura, que algunos factores adicionales o intermediarios pueden ser las concentraciones elevadas de adrenalina y los efectos vasodilatadores del **óxido nítrico** que actúa en el endotelio vascular, así como los valores aumentados de **acetilcolina** circulante que se registran durante el síncope. En la perspectiva actual, la caída de la presión sanguínea es resultado de la actividad transitoria, pero excesiva, de los nervios simpáticos que de manera paradójica causa dilatación vascular en los músculos y vísceras por un desbalance entre la actividad adrenérgica  $\beta$  y  $\alpha$  periférica.

Con base en evidencia fisiológica razonable, se ha sugerido además que el intento simpatotónico temprano para mantener la presión sanguínea conduce a contracciones demasiado vigorosas de las cámaras cardíacas, lo que a su vez actúa como estímulo aferente para la suspensión del tono simpático en el desmayo común (véase “**Síncope neurocardiígeno**”, más adelante).

Un dato de interés reciente también son las anormalidades en la respuesta a la hipocarbía de individuos que muestran predisposición al síncope. **Norcliffe-Kaufmann et al.** registraron una disminución de la velocidad de flujo cerebral mayor de lo normal (cuantificado por ecocardiografía Doppler transcraneal) y una disminución excesiva de la resistencia vascular en el antebrazo en respuesta a la hipocarbía, y las reacciones contrarias en la hipercarbía. Estos autores vincularon el grado de los cambios con variaciones en la tolerancia ortostática entre los pacientes y sugirieron que los dos cambios se vinculan con disminución de la corriente sanguínea cerebral que podría precipitar el síncope.

### Síncope neurocardiígeno

Esta entidad, un componente o tal vez un subtipo del síncope vasodepresor, recibe atención como causa del que sería por lo demás un desmayo inexplicable en niños y adultos jóvenes. Como se mencionó ya, podría ser el elemento desencadenante del estado sincopal frecuente; algunos clínicos lo usan como un sinónimo de *síncope vasovagal* o *vasodepresor*.

**Oberg y Thoren** fueron los primeros en observar que el ventrículo izquierdo puede ser el origen del síncope mediado de manera nerviosa, del mismo modo en que el seno carotídeo produce vasodilatación y bradicardia cuando se estimula. Durante la pérdida aguda de sangre en gatos identificaron bradicardia paradójica precedida por aumento de la actividad aferente en las fibras vegetativas originadas en los ventrículos del corazón, una reacción que se suprimió mediante la sección de esos nervios. Este concepto del corazón como fuente del reflejo vasodepresor lo habían sugerido antes **Bezold**, y **Jarisch y Zoterman**, y se denominó *reflejo de Bezold-Jarisch* (véase **Mark**). La pared inferoposterior del ventrículo izquierdo es el sitio de la mayor parte de los mecanorreceptores subendocárdicos que generan los impulsos aferentes al núcleo del fascículo solitario.

Para que se active dicho mecanismo es importante que se produzcan contracciones muy potentes del corazón en presencia de deficiencia de llenado de sus cámaras (lo que explica el término “neurocardiígeno”). En el desmayo simple se considera que una descarga inicial de la actividad simpática precipita dicha actividad cardíaca excesiva. Los hallazgos ecocardiográficos de una cavidad ventricular muy disminuida de tamaño y contracciones vigorosas precisamente antes del síncope apoyan esta noción (el “síndrome del corazón vacío”). Los barorreceptores restantes en la aorta pueden producir la actividad aferente aumentada.

De acuerdo con **Kaufmann**, es posible identificar a los pacientes propensos al síncope neurocardiígeno primario mediante una prueba de desmayo demorado que consiste en colocar al paciente en una posición erguida a 60° en una mesa basculante. La presión sanguínea desciende por debajo de 100 mmHg al cabo de unos 10 min de posición erguida; poco después los individuos proclives al síncope neurocardiígeno experimentan mareo y transpiración, y a continuación se desmayan. En contraste, los pacientes con insuficiencia simpática primaria se desmayan poco después de la inclinación. La mitad de los sujetos con el síndrome no explicado muestra esta reacción tardía a la prueba de basculación, pero se identifica sólo en 5% de los testigos (véase “**Prueba de la mesa basculante**” más adelante en este capítulo). El valor del isoproterenol como estimulante cardíaco y vasodilatador periférico para mejorar el efecto de la postura erguida y la exposición al síndrome neurocardiígeno durante la prueba de basculación (la mesa basculante) es motivo de controversia. **Abboud** revisó estos aspectos.

### Síncope inducido por ejercicio

Los ejercicios aeróbicos, en particular correr, causan desmayo en algunas personas; esto puede manifestarse al final de la infancia (o más tarde) y puede ser de origen familiar. Antes del síncope, el sujeto presenta náusea y otros síntomas, y el desmayo puede evitarse si el ejercicio se interrumpe o no se excede el umbral de esfuerzo establecido por el propio individuo. Estos pacientes no parecen muy sensibles al ejercicio no aeróbico y no tienen problemas electrocardiográficos o cardíacos estructurales reconocibles. Muestran tendencia al desmayo durante las pruebas prolongadas en la mesa basculante y con la administración de isoproterenol, lo que sugiere una reacción vasodilatadora muscular excesiva, como se describió antes en el

síncope neurocardiígeno. Por tal motivo, estos individuos pueden mejorar con los fármacos bloqueadores adrenérgicos  $\beta$  si se administran bajo supervisión cuidadosa. Como se revisa más adelante, el ejercicio también puede precipitar el síncope en personas con alteraciones cardíacas subyacentes (isquemia miocárdica, síndrome de intervalo QT prolongado, obstrucción del flujo aórtico, miocardiopatía, anomalías estructurales de las cámaras cardíacas, taquicardia ventricular inducida por el ejercicio y, aunque menos a menudo, taquicardias supraventriculares).

Los deportistas que se desmayan de manera impredecible durante el ejercicio representan un problema de mayor dificultad. Desde luego, quienes presentan una cardiopatía grave deben renunciar a los deportes competitivos, pero la mayoría no experimenta una anomalía cardíaca demostrable. En ocasiones, estos individuos no sufren desmayos cuando se los somete a pruebas de ejercicio intenso u otras, pero muchos experimentan grados variables de hipotensión cuando se someten a una prueba de inclinación prolongada con la cabeza más arriba, lo que sugiere de nueva cuenta síncope neurocardiígeno (véase antes). Los marcapasos cardíacos implantados no son curativos en estos desmayos vasodepresores, ya que la deficiencia principal radica en la resistencia vascular. A menos que los resultados en la prueba con la mesa inclinable sean inequívocos y reproducibles, es mejor considerar las causas más graves del síncope inducido por ejercicio debido, por ejemplo, a la cardiopatía isquémica o valvulopatía aórtica, y tratar al paciente de forma apropiada.

### Síncope del seno carotídeo

El seno carotídeo es sensible en condiciones normales a la distensión y emite impulsos sensitivos que se transmiten por el nervio de Hering, tributario del nervio glosofaríngeo, al bulbo raquídeo. El masaje de uno de los senos carotídeos o de ambos de forma alternada, sobre todo en ancianos, induce: 1) un reflejo cardíaco de desaceleración (bradicardia sinusal, paro sinusal o incluso bloqueo auriculoventricular) conocido como respuesta de *tipo vagal*, o 2) una caída de la presión arterial sin desaceleración cardíaca, denominada respuesta de *tipo vasodepresor*. Con anterioridad, otra forma de síncope del seno carotídeo ("central") se atribuyó a la constricción arteriolar cerebral, pero esta entidad nunca se ha validado.

Se ha informado que la lipotimia o el síncope secundario a la sensibilidad del seno carotídeo se inicia por la rotación de la cabeza hacia un lado cuando se usa un collar estrecho o incluso al afeitarse sobre la región del seno. Sin embargo, la ausencia de antecedentes para dicha relación no excluye el diagnóstico. La crisis casi siempre surge cuando el paciente se halla erguido, por lo general de pie. El inicio es repentino, a menudo con una caída. Con mucha frecuencia ocurren pequeños movimientos convulsivos en ambos tipos, vagal y vasodepresor, del síncope del seno carotídeo. El periodo de inconciencia en ese síncope rara vez dura más de 30 s y la sensibilidad se recupera de inmediato cuando se recobra el conocimiento. La mayor parte de los casos publicados se observa en varones.

En algunas circunstancias es importante evitar la compresión de la arteria carótida como una prueba evocadora, en particular si se percibe sobre dicho vaso un soplo. Aún más, sólo en circunstancias controladas se comprime el seno carotídeo como un método para valorar el síncope.

Se han investigado otros tipos de desaceleración cardíaca refleja pura para la irritación directa de los nervios vagos (incluidos divertículos esofágicos, tumores mediastínicos, cálculos biliares, enfermedades del seno carotídeo, broncoscopia e inyección en cavidades corporales). De ahí que la bradicardia refleja es más a menudo del tipo sinoauricular y menos del auriculoventricular. [Weiss y Ferris](#) llamaron *vasovagales* a estos desmayos.

Por un mecanismo similar, los tumores o ganglios linfáticos agrandados de la base del cráneo o del cuello que afectan la arteria carótida, así como la fibrosis posterior a radiación, pueden causar crisis acentuadas de síncope, en ocasiones precedidas por dolor unilateral de cabeza o cuello. Muchas veces, los episodios son impredecibles, aunque algunos pacientes notan que girar la cabeza estimula una crisis. El mecanismo principal en uno de los pacientes de los autores con adenopatía cervical era una respuesta vasodepresora; los pacientes con bradicardia sustancial casi siempre tenían tumores que rodeaban o infiltraban los nervios glosofaríngeo y vago ([Frank et al.](#), véase también [MacDonald et al.](#)). El síncope a menudo se abate si el tumor puede extirparse de manera segura de la región carotídea; sin embargo, en muchos casos se requiere la sección intracraneal del nervio glosofaríngeo y las raicillas superiores del vago del lado del tumor.

### Síncope con neuralgia glosofaríngea

La *neuralgia del glosofaríngeo* comienza típicamente en el sexto decenio de la vida, con paroxismos de dolor localizados en la base de la lengua, la faringe o la laringe, área amigdalina o el oído (véanse los [cap. 10 y 47](#)). Los paroxismos de dolor se complican con síncope sólo en una pequeña proporción de los casos (se calcula en 2%). La secuencia es siempre dolor, luego bradicardia y por último síncope. Es posible que el dolor produzca una descarga masiva de impulsos aferentes a lo largo del nervio glosofaríngeo que activa los centros vasomotores del bulbo raquídeo mediante fibras colaterales provenientes del núcleo del fascículo solitario. El aumento de la actividad parasimpática (vagal) lentifica la frecuencia cardíaca. [Wallin et al.](#) demostraron que, además de bradicardia, existe un elemento de hipotensión causado por inhibición de la actividad simpática periférica. Los efectos

de la bradicardia incrementan en gran medida los de la hipotensión vasodepresora, algunas veces al punto de la asistolia, lo que difiere del trastorno relacionado de síncope del seno carotídeo y de la mayor parte de las otras variedades de síncope.

El tratamiento médico de este tipo de síncope es similar al de la neuralgia del trigémino (con la que se relaciona en alrededor de 10% de los casos, por lo general del mismo lado). En algunos pacientes son útiles los antiepilépticos y el **baclofeno** para mitigar el dolor y el síncope. También se ha informado la utilidad de los procedimientos de descompresión vascular intracraneal que incluyen ramas pequeñas de la arteria basilar o asas venosas que afectan al nervio glosofaríngeo, pero esos casos aún no se estudian de manera extensa. El tratamiento quirúrgico convencional, que consiste en la sección del nervio glosofaríngeo y las raicillas superiores del vago, demostró efectividad en casos resistentes.

El mismo mecanismo puede operar en el llamado *síncope de deglución*, en el que se pierde el conocimiento durante la deglución forzada o precisamente después de ella. Es posible suprimir estas crisis mediante la administración de anticolinérgicos (propantelina, 15 mg tres veces al día) (Levin y Posner).

### Síncope miccional

Este trastorno suele observarse en varones (algunas veces en adultos jóvenes pero más a menudo en ancianos) que se levantan de la cama por la noche para orinar. El síncope se produce al final de la micción o poco después y la pérdida del conocimiento es repentina, con recuperación rápida y completa. Es probable que en ella participen diversos factores: la vejiga llena produce vasoconstricción refleja; conforme el vaciamiento progresa, causa vasodilatación, la cual, combinada con un elemento de hipotensión postural, puede ser suficiente para provocar desmayo en algunos individuos. La bradicardia mediada por el vago, y en algunos casos un efecto moderado de Valsalva, también puede intervenir como factor; entre los predisponentes más comunes figuran la ingestión de bebidas alcohólicas, el apetito, la fatiga y la infección de vías respiratorias superiores. Además, el empleo de bloqueadores adrenérgicos  $\alpha$  para tratar la obstrucción del cuello vesical en los varones puede contribuir a esta alteración. En algunos casos, sobre todo en los ancianos, el colapso nocturno causa traumatismo craneoencefálico grave.

### Síncope tusivo y de Valsalva

En 1876, Charcot describió por primera vez el síncope como resultado de un paroxismo intenso de tos. Los pacientes que experimentan un síncope de este tipo suelen ser varones corpulentos que fuman y tienen bronquitis crónica. En ocasiones ocurre en niños, en especial después de las crisis paroxísticas tusivas de la tosferina y la laringitis. Luego de toser de manera intensa y sostenida, el paciente se siente repentinamente débil y puede perder el conocimiento de forma momentánea. Esto se atribuye sobre todo a la presión intratorácica muy elevada, que interfiere con el retorno venoso del corazón. La elevación de la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la disminución de la  $PCO_2$ , con la resultante vasoconstricción cerebral, se cuentan entre los factores participantes.

Los esfuerzos intensos por exhalar contra la glotis cerrada (como sucede en el síncope tusivo) se conocen con el nombre genérico de *maniobra de Valsalva*. Tal vez la pérdida del conocimiento resultante de las *crisis de contención del aliento* en lactantes también se deba a ese mecanismo; las llamadas crisis pálidas en lactantes quizá sean signos de vasodepresión refleja. Además, la pérdida del conocimiento que se presenta durante el levantamiento de pesas competitivo (“desmayo del levantador de pesas”) es sobre todo efecto de la maniobra de Valsalva, a la que se añaden los efectos de la dilatación vascular que producen la posición en cuclillas y la hiperventilación. Se observan grados menores de dicho fenómeno (lipotimia y obnubilación breve) después de algunos tipos de actividad agotadora, como reírse de manera desenfrenada, esfuerzos al defecar (maniobra de Valsalva), cargar objetos pesados, buceo subacuático o tocar la trompeta con gran esfuerzo. Rara vez ocurre un desmayo breve en cada una de estas circunstancias.

En ocasiones, el síncope puede ocurrir durante una exploración prostática o rectal, pero sólo hay palidez y bradicardia, a menos que el paciente se ponga de pie de inmediato (síncope prostático). El efecto de Valsalva y la estimulación vagal refleja parecen factores contribuyentes. Algunas veces, la *hipotensión posprandial* produce síncope en personas ancianas, en quienes la función barorrefleja trastornada no puede compensar la acumulación de sangre en el lecho vascular esplácnico.

## Falla del sistema nervioso simpático

### Hipotensión ortostática



Este tipo de síncope es efecto de la caída ortostática de la presión arterial. Afecta a personas con deficiencias de la innervación adrenérgica de los vasos sanguíneos y, por supuesto, a los individuos hipovolémicos. La persona con insuficiencia del sistema autónomo, al asumir la posición erguida, muestra una disminución creciente de la presión arterial que comienza casi inmediatamente y, si no se revierte, decrece a un grado en que es imposible sostener la circulación cerebral. Este efecto rápido y el lento declive de la presión son muy diferentes respecto de lo observado en el síncope neurocardiogeno, en el que la hipotensión tiene inicio tardío, pero rápido.

Estos trastornos se comprenden con facilidad si se recuerda que al adoptar la postura erguida, en condiciones normales, la acumulación de sangre en las partes más bajas del cuerpo se interrumpe como resultado de: 1) constricción arteriolar y arterial refleja, por medio de mecanismos efectores adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$ ; 2) aceleración refleja del corazón mediante los reflejos aórtico y carotídeo, como se describió ya, y 3) actividad muscular, que mejora el retorno venoso. Lipsitz señaló que el envejecimiento se relaciona con un trastorno progresivo de estos mecanismos de compensación, lo que torna a la persona anciana muy vulnerable al síncope. Sin embargo, incluso en algunos individuos más jóvenes, una vez que la presión arterial decrece un poco y se estabiliza en cifras más bajas, los reflejos compensatorios pueden fallar de forma súbita, con caída precipitada de la presión arterial.

Con pocas excepciones (cap. 25), la falla neurovegetativa periférica incluye un elemento de disfunción vagal que impide el desarrollo de taquicardia compensadora porque el tono vagal ya se redujo al máximo; asimismo, contrario a lo que sucede en el síncope vasodepresor, tiende a no haber respuestas autónomas, como palidez, transpiración, náusea o liberación de noradrenalina.

El síncope postural aparece en una amplia variedad de situaciones clínicas: 1) en personas por lo demás normales que en ciertas circunstancias experimentan una descarga simpática central excesiva, como se describió antes en relación con el síncope vasodepresor o desmayo simple; 2) como parte del síndrome crónico y probablemente degenerativo del sistema nervioso central, conocido como hipotensión ortostática idiopática o insuficiencia primaria del sistema autónomo, y con diversas degeneraciones en el sistema nervioso central que muestran insuficiencia de tipo autónomo, como una alteración paralela (atrofia de sistemas múltiples, enfermedades de Parkinson o de cuerpos de Lewy); 3) después de una enfermedad prolongada con reposo absoluto, en particular en ancianos con deficiente tono muscular; 4) junto con enfermedades de los nervios periféricos que incluyen fibras de nervios de tipo autónomo, como diabetes, tabes dorsal, amiloidosis, síndrome de Guillain-Barré, una neuropatía autónoma idiopática primaria, pandisautonomía y otras polineuropatías, que interrumpen los reflejos vasomotores; 5) en individuos que reciben L-dopa, agonistas dopamínicos, antihipertensivos y algunos sedantes y antidepresivos; 6) en la sección de médula espinal por arriba del nivel de T6, sobre todo en la etapa aguda; 7) en personas con hipovolemia, 8) en el feocromocitoma, en el que la exposición repetida a las catecolaminas conduce a la desensibilización de los receptores  $\alpha$  en los vasos sanguíneos de resistencia.

El diagnóstico de hipotensión ortostática por falla autónoma se establece al cuantificar la presión arterial en posición supina y a continuación de pie y observar una caída notoria acompañada de síntomas de mareo o síncope. Debe señalarse que *la prueba de presión arterial ortostática a la cabecera se realiza mejor si se pone al paciente rápidamente de pie y se obtienen las lecturas de inmediato y 1 y 3 min después*, en lugar de utilizar la secuencia acostado-sentado-de pie.

La hipotensión ortostática es la falla para mantener la presión sanguínea en la postura vertical. El mantenimiento de la presión arterial durante los diversos grados de actividad y los cambios posturales depende de receptores sensibles a la presión (barorreceptores) situados en el cayado aórtico y el seno carotídeo, y de mecanorreceptores localizados en las paredes del corazón. Estos receptores, que son las terminaciones nerviosas sensitivas de los nervios glosofaríngeo y vago, transmiten impulsos aferentes a los centros vasomotores del bulbo raquídeo, de manera específica al núcleo del fascículo solitario. Los axones de este núcleo se proyectan a la formación reticular de la porción ventrolateral del bulbo raquídeo, que a su vez emite fibras a la columna celular intermediolateral de la médula espinal y por tanto controla el tono vasomotor en los músculos esqueléticos, la piel y el lecho esplácnico. Una disminución de los impulsos sensitivos de los barorreceptores aumenta el flujo de señales excitadoras, las cuales elevan la presión sanguínea y el gasto cardíaco, y de esta manera se restablece la perfusión cerebral. Este tema se revisa en el capítulo 25 en relación con la regulación de la presión sanguínea.

### Síndrome de taquicardia ortostática postural

Como han descrito Low et al., el síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS, *postural orthostatic tachycardia syndrome*) consiste en que el paciente no tolera la posición erguida y surge taquicardia que llega incluso a 120 latidos por minuto (lpm) o más, pero *sin* hipotensión ortostática. Adoptar la postura erguida se acompaña de disnea, fatiga y temblor, una queja de “vértigo” y el mismo conjunto de síntomas que ocasiona la inclinación en una posición vertical. Se observa un vínculo frecuente con la fatiga y la intolerancia al ejercicio. La situación es similar a la intolerancia

de la posición ortostática en la fatiga crónica y en síndromes posvirales, con los cuales el POTS comparte muchas manifestaciones. Se ha propuesto la hipótesis de una alteración de la autorregulación cerebral; otros autores lo consideran una forma limitada de disautonomía. El componente del síndrome que semeja la ansiedad hace que en algunos casos sea difícil diferenciar la “anticipación” de síntomas respecto de la forma genuina de disfunción del sistema autónomo.

En fecha reciente, [Goldstein et al.](#) compararon a una cohorte de pacientes con POTS con un grupo que experimentó casi síncope postural recurrente y registraron que en los primeros hubo mayor liberación miocárdica de adrenalina de nervios simpáticos cardíacos intactos. Se desconoce la base de este hecho y los investigadores excluyeron la posibilidad de defectos en la membrana transportadora de noradrenalina cardíaca y en la síntesis de esta catecolamina.

### Insuficiencia vegetativa primaria (hipotensión ortostática idiopática)

Este fenómeno se manifiesta de dos formas. En la primera se reconoce degeneración selectiva de neuronas en ganglios simpáticos, con deservación de vasos que tienen músculo liso, y glándulas suprarrenales. No se conoce en detalle el cuadro patológico de este tipo de insuficiencia, pero no se identifican lesiones en otras zonas del sistema nervioso. En el segundo tipo hay degeneración de neuronas preganglionares en las columnas laterales de sustancia gris de la médula espinal, de tal modo que las neuronas posganglionares quedan aisladas del control medular. Esta última lesión suele acompañarse de degeneración de otros sistemas de neuronas en el sistema nervioso central, en especial los núcleos basales, pero también el cerebelo. Estos cuadros se han agrupado bajo el término *atrofia de múltiples sistemas*, como se expone en el [capítulo 38](#). La enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy pueden relacionarse con el mismo tipo de pérdida central de neuronas simpáticas, pero la hipotensión ortostática y varias manifestaciones más de la insuficiencia autónoma son tempranas, más pronunciadas y progresivas en la atrofia de múltiples sistemas que en las otras enfermedades. Muchos de los fármacos dopaminérgicos administrados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson pueden intensificar la hipotensión. Existen casos documentados en los que la degeneración neuronal se circunscribió a las neuronas simpáticas de las columnas intermediolaterales, y ello equivale al síndrome de [Shy-Drager](#). Todas las formas de enfermedades degenerativas comienzan en la vida adulta, y la hipotensión y el síncope que las acompañan son casi siempre parte de una disfunción más amplia del sistema autónomo, que incluye otras manifestaciones como frecuencia cardíaca fija, parálisis de cuerdas vocales, anhidrosis en las zonas inferiores del cuerpo, enrojecimiento de los dedos, atonía de la vejiga, estreñimiento e impotencia.

### Síncope de origen cardíaco

Este trastorno depende de una disminución repentina del gasto cardíaco, las más de las veces por una arritmia. En circunstancias normales, un individuo tolera sin problemas la frecuencia de 35 a 40 o 150 lpm, en particular si está en reposo. Los cambios de esta frecuencia más allá de las dos cifras extremas disminuyen el gasto cardíaco y pueden culminar en síncope. La posición erguida, la anemia y trastornos coronarios, miocárdicos y valvulares hacen que la persona sea más susceptible a estas alteraciones de la frecuencia cardíaca y el ritmo. En los artículos de [Lipsitz](#) y de [Kapoor et al.](#) se detallan las anomalías valvulares y miocárdicas y las arritmias que reducen el gasto cardíaco y que pueden ocasionar síncope.

El síncope de origen cardíaco aparece con mayor frecuencia en individuos con *bloqueo auriculoventricular completo* y frecuencia de 40 lpm o menos (crisis de Stokes-Adams o síndrome de Adams-Stokes-Morgagni). El bloqueo puede ser persistente o intermitente; a menudo lo precede un bloqueo cardíaco fascicular o de segundo grado. El paro ventricular que dura 4 a 8 s es suficiente para producir síncope si el paciente se encuentra en posición erguida; la asistolia dura 12 a 15 s si el individuo está recostado. De acuerdo con [Engel](#), después de una asistolia de 12 s, el paciente se torna pálido y momentáneamente débil o es posible que pierda el conocimiento sin advertencia alguna; esto puede ocurrir cualquiera que sea la posición del cuerpo. Sobrevienen algunas sacudidas clónicas si la duración de la isquemia cerebral es mayor de 15 a 20 s. En caso de asistolia aún más prolongada, las sacudidas clónicas se fusionan con espasmos [tónicos](#) y estertores en la respiración, y el color ceniciento de la piel va seguido por cianosis, incontinencia, pupilas fijas y signos de Babinski bilaterales. La cara y el cuello se tornan rubicundos cuando la función cardíaca se reanuda. El informe de esta secuencia de signos por un observador confiable ayuda a distinguir entre el síncope y la epilepsia. En casos de asistolia incluso más prolongada (4 a 5 min), o cuando el paciente está atrapado en una posición vertical o sedente por periodos más breves, puede haber una lesión cerebral secundaria a una combinación de hipoxia e isquemia. Es posible que el estado de coma persista o se sustituya por confusión y otros signos neurológicos. Los cambios isquémicos focales, muchas veces irreversibles, pueden rastrearse luego hasta los campos de las arterias cerebrales ateroscleróticas ocluidas o las zonas limítrofes entre las áreas de riego de las arterias principales. Los desmayos cardíacos de tipo Stokes-Adams pueden recurrir varias veces al día. Por lo general, el bloqueo es en primer lugar intermitente y, entre una y otra crisis, los trazos electrocardiográficos pueden indicar sólo manifestaciones de cardiopatía. Por lo tanto, se requiere vigilancia ECG continua mediante un monitor Holter o telemetría para demostrar la presencia de la arritmia (véase más adelante).

Cuadros más difíciles de identificar son la lipotimia y el síncope causados por *disfunción del nódulo sinusal* y que se manifiestan por bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular o paro sinusal, los tres muy intensos (“síndrome de disfunción sinusal” o del seno enfermo). El bloqueo nodular causa asistolia auricular prolongada. Es posible observar taquicardia supraventricular o fibrilación auricular alternadas con bradicardia sinusal (síndrome de bradicardia-taquicardia).

Es poco probable que las taquiarritmias solas produzcan síncope. Desde luego, la fibrilación ventricular intermitente puede provocar un desmayo y las taquicardias supraventriculares con reacciones ventriculares rápidas (por lo general hasta de 180 lpm) inducen síncope cuando son sostenidas, sobre todo en los individuos que se encuentran de pie en esos momentos. El *síndrome de intervalo QT prolongado* es un trastorno familiar raro en el que tienden a ocurrir síncope y arritmias ventriculares. Su causa radica en mutaciones en al menos seis genes diferentes que codifican conductos del sodio y el potasio en el corazón. Otro síndrome heredado con bloqueo de la rama del fascículo derecho y elevación del segmento ST en la derivación precordial derecha induce síncope e incluso muerte súbita (síndrome de Brugada). Algunos pacientes con prolapso de la válvula mitral parecen dispuestos al síncope y presíncope, y una cantidad desproporcionada también tiene crisis de pánico, pero estas relaciones y otras con el prolapso de la válvula mitral nunca se han confirmado de manera adecuada.

Las *estenosis aórticas* o *subaórticas* por miocardiopatía establecen a menudo la etapa para el síncope de esfuerzo, dado que el gasto cardiaco no puede satisfacer las demandas del ejercicio. La hipertensión pulmonar primaria y la obstrucción a la salida del ventrículo derecho (estenosis valvular pulmonar o infundibular) también se relacionan con síncope de esfuerzo, lo mismo que los tumores intracardiacos. El síncope puede ser asimismo una manifestación de embolia pulmonar. La hiperactividad vagal puede ser el factor causante del síncope en estos trastornos y tal vez también del síncope que acompaña a la obstrucción de la salida aórtica. La tetralogía de Fallot es la malformación cardiaca congénita que genera con más frecuencia síncope. Otras causas cardiacas se listan en la clasificación presentada al inicio de este capítulo.

## Síncope relacionado con enfermedad cerebrovascular

Ahora ya se considera que el síncope no es una manifestación del accidente cerebrovascular convencional (véase más sobre esta revisión y el problema de las “caídas” que no se acompañan de pérdida del conocimiento). En particular, el síncope no aparece como manifestación de TIA confinadas al territorio de las arterias carótidas internas y es raro, si acaso, que los episodios de síncope puro ocurran con la isquemia vertebrobasilar (véase adelante). Los casos de los síncope que se presentan dependen casi siempre de múltiples oclusiones de grandes arterias en el tórax o el cuello. Los ejemplos principales se identifican en individuos con el síndrome del cayado aórtico (enfermedad de Takayasu), en el cual hay angostamiento del tronco braquiocefálico, la arteria carótida primitiva y la vertebral. En esta alteración, la actividad física reduce notablemente la corriente sanguínea a la porción superior del tronco del encéfalo y el paciente pierde el conocimiento de manera repentina. La estenosis u oclusión de las arterias vertebrales y el “síndrome de robo de la subclavia” son otros ejemplos de enfermedades vasculares cerebrales que pueden provocar síncope en la circunstancia especial de uso excesivo de un brazo ([cap. 33](#)). El desmayo también se observa algunas veces en sujetos con anomalías congénitas de la mitad superior de la columna cervical (síndrome de Klippel-Feil) o con espondilosis cervical y disminución de la circulación vertebral. En estos casos, girar la cabeza hacia un lado puede precipitar vértigo, náusea y vómito, escotomas y por último pérdida del conocimiento.

## Hemorragia cerebral y síncope

El inicio de la hemorragia subaracnoidea puede anunciarse por una crisis de síncope, a menudo con apnea transitoria. Como la hemorragia es arterial, sobreviene interrupción momentánea de la circulación cerebral a medida que la presión intracraneal y la presión arterial se aproximan. A menos que existan antecedentes de vómito, queja de dolor de cabeza precisamente antes del síncope, hipertensión o rigidez de cuello cuando el paciente despierta, el diagnóstico quizá no se sospeche sino hasta que se efectúan tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o punción lumbar.

Un problema adjunto, que los autores han atendido numerosas veces, es el paciente que repentinamente cae hacia delante y se golpea la cabeza, sin causa manifiesta, que tiene cefalea intensa y cuya CT revela hematomas en ambas zonas frontales y sangre en el plano subaracnoideo. Estos casos ilustran las dificultades para distinguir entre hemorragia subaracnoidea aneurismática primaria y caída accidental o síncope con contusiones cerebrales frontales secundarias; en casi todos los casos, los autores se vieron obligados a obtener angiografía cerebral para excluir la presencia de un aneurisma de la arteria comunicante anterior y rara vez encontraron uno.

## Lipotimia e histeria

El desmayo histérico es muy frecuente y suele presentarse en circunstancias dramáticas ([cap. 47](#)). La falta manifiesta de cambios en el pulso, la presión

arterial, el color de la piel o cualquier manifestación de ansiedad lo distinguen del desmayo vasodepresor. Los signos típicos son movimientos espasmódicos irregulares y espasmos generalizados sin pérdida del estado de consciencia, ni cambios en los trazos electroencefalográficos (Linzer et al., 1992). El diagnóstico se basa en estos hallazgos negativos en una persona que manifiesta la personalidad general y las características de la conducta de la histeria. En las bandas de música escolares se observan numerosos casos interesantes de lipotimia y síncope masivo de tipo histérico (R.J. Levine).

## Síncope de causa no identificada

Por último, debe señalarse que tras la valoración cuidadosa de los pacientes con síncope y la exclusión de muchas de las formas del trastorno descritas, queda una proporción considerable de pacientes (un tercio a la mitad, de acuerdo con Kapoor, y 40% en el *Framingham Heart Study*) en los que no puede identificarse la causa. La pregunta de si una simple prueba positiva de mesa basculante significa que un episodio anterior de síncope fue neurocardíogeno no se ha resuelto aún; es evidente que esto se relaciona con la proporción de casos que no se diagnostican. Si los episodios son repetitivos y espaciados de manera errática, deben buscarse arritmias cardíacas, defectos de la conducción intraventricular o convulsiones mediante la vigilancia del ritmo cardíaco prolongada y estudios de conducción, así como registros EEG prolongados.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### Crisis de ansiedad y síndrome de hiperventilación

Es probable que éstas sean las consideraciones diagnósticas más importantes en caso de lipotimia inexplicable sin síncope. Las sensaciones de cabeza hueca, ansiedad e hiperventilación se describen a menudo como sensación de desmayo, pero sin pérdida del conocimiento (véase Linzer et al., 1990). Tales síntomas no se acompañan de palidez facial ni se alivian con el decúbito. El diagnóstico se establece con base en los síntomas relacionados, ausencia de anomalías de laboratorio y la prueba de la mesa basculante, así como con la confirmación de que parte de la crisis puede reproducirse si se le indica al paciente que hiperventile. Los síntomas semejan el vértigo persistente o episódico que acompaña a la ansiedad y los estados de pánico (cap. 14). El desmayo puede aparecer cuando la ansiedad se combina con efecto de Valsalva o bipedestación prolongada. La relación de ansiedad y pánico con el ya descrito síndrome de taquicardia ortostática postural es incierta.

### Hipoglucemia

En los pacientes diabéticos, y en algunos no diabéticos, la hipoglucemia puede ser una causa subyacente de debilidad episódica y rara vez de síncope. Con la disminución progresiva de la concentración de glucosa en sangre, el cuadro clínico manifiesto es de hambre, temblor, rubicundez facial, transpiración, confusión y, al cabo de muchos minutos, convulsiones y estado de coma. El diagnóstico depende en gran medida de los antecedentes, la comprobación de la reducción de la glucemia durante la crisis y la reproducción de los episodios espontáneos mediante inyección de insulina o administración oral de una dosis de hipoglucémico (o la ingestión de una comida rica en carbohidratos en caso de hipoglucemia reactiva). La hipoglucemia en ayuno sugiere la presencia de un tumor secretor de insulina (insulinoma).

### Pérdida aguda de sangre

La hemorragia aguda, por lo general dentro del tubo digestivo, causa debilidad, lipotimia o incluso pérdida del conocimiento cuando el paciente se yergue de manera súbita. La causa (la úlcera gástrica o duodenal es la más frecuente) puede quedar oculta hasta que el individuo evacua heces negras (melena).

### Caídas

El término se aplica en general a las crisis de desvanecimiento y caída al suelo que ocurren sin advertencia y *sin* pérdida del conocimiento o síntomas de estupor posictal. El paciente, las más de las veces un anciano, cae súbitamente al suelo mientras camina o se encuentra de pie, y rara vez al estar inclinado. Las rodillas se doblan de manera inexplicable. No hay mareos ni trastornos del conocimiento y la caída suele ser hacia delante, con choque de las rodillas contra el suelo y algunas veces también de la nariz. A menos que sea obeso, el paciente puede levantarse de inmediato y seguir su camino, muy avergonzado. Es posible que se presenten varias crisis durante un periodo de unas cuantas semanas y ninguno después. El EEG y el electrocardiograma (ECG) entre los episodios son normales. Un mecanismo potencial es un lapso en el tono de los músculos de las piernas durante la fase silenciosa de una sacudida mioclónica o asterixis no percibida. El temblor ortostático primario (cap. 4) tiene una apariencia similar. Las caídas

también ocurren en la hidrocefalia aguda y en presencia de malformación de Chiari, y aunque estos pacientes están conscientes no son capaces de levantarse por varias horas. Los casos raros de la enfermedad de Ménière en los que el paciente cae de manera súbita al suelo (“catástrofe otolítica de Tumarkin”, véase “Enfermedad de Ménière y otras formas de vértigo laberíntico” en el [cap. 14](#)) pueden confundirse con una crisis de síncope o caída, pero sólo por un periodo breve, hasta que el vértigo se vuelve evidente.

Según su definición, las caídas suelen carecer de un mecanismo identificable y no requieren tratamiento si los estudios cardiológicos son normales; si bien con escasa certeza, se atribuyen a isquemia del tronco del encéfalo. De acuerdo con [Meissner et al.](#), sólo cerca de una cuarta parte de estos casos se relaciona con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, en la cual debe enfocarse el tratamiento.

Los cirujanos ortopedistas y los reumatólogos conocen las crisis de las rodillas combadas, que atribuyen a problemas artríticos o tendinosos de esa articulación. Los impulsos dolorosos originados en la rodilla y alrededor de ella pueden causar un silencio reflejo breve de los músculos antigravitatorios (en particular el cuádriceps) y así surge el fenómeno similar a la asterixis. Tiempo atrás [Greenwood y Hopkins](#) plantearon dicho mecanismo. Se han registrado breves periodos de inactividad en los músculos del cuádriceps de individuos con crisis de atonía, pero el mecanismo reflejo y su relación con el dolor en la rodilla son sólo teóricos.

## Convulsiones y síncope

En la epilepsia, sea convulsiva o no, la pérdida del conocimiento es casi instantánea y, como lo revela el EEG, se acompaña de un paroxismo de actividad eléctrica que ocurre de manera simultánea en toda la corteza cerebral y el tálamo. También existen varias diferencias clínicas de importancia entre las crisis epilépticas y las de síncope. Las primeras pueden ocurrir durante el día o la noche y no dependen de la posición del paciente; las segundas rara vez se producen cuando el paciente se encuentra recostado, excepto si se trata de un ataque de Stokes-Adams. El color de la persona no cambia casi nunca al comenzar una crisis epiléptica; la palidez es un signo temprano y casi unánime en la mayor parte de los tipos de síncope, excepto los causados por hipotensión ortostática crónica o histeria y precede a la pérdida de conocimiento. Si se presenta un aura, rara vez dura más de unos cuantos segundos antes que el paciente pierda el conocimiento. El inicio del síncope suele ser gradual y los síntomas prodrómicos son muy particulares y diferentes respecto de los de las convulsiones. En general, la lesión al caer es más frecuente en caso de epilepsia que de síncope porque en la primera los reflejos protectores quedan abolidos al instante. (No obstante, el síncope cardíogeno es una causa importante de caídas lesivas, sobre todo en ancianos.) El retorno del conocimiento es lento en la epilepsia y rápido en el síncope; la confusión mental, la cefalea y la somnolencia son secuelas frecuentes de las convulsiones, y la debilidad física con sensorio claro lo son del síncope (puede haber un periodo corto de mareo posterior al síncope vasodepresor). La mordedura de la lengua es un fenómeno bien conocido en las convulsiones, aunque no siempre ocurre; es excepcional en el síncope. Las crisis repetidas de pérdida del conocimiento en una persona joven, con una tasa de varias al día o al mes, son mucho más sugestivas de epilepsia que de síncope.

Los espasmos [tónicos](#) de los músculos con desviación ascendente de los ojos es una manifestación notoria y a menudo inicial de la epilepsia, pero también se presentan durante un desmayo y no puede dependerse de esto para distinguir entre los dos procesos. La incontinencia urinaria es frecuente en las crisis epilépticas, pero como también puede aparecer en el síncope, no es posible considerarla un rasgo para diferenciar ambos trastornos.

El EEG puede ser útil para distinguir entre síncope y epilepsia. En el intervalo entre las convulsiones epilépticas, el EEG muestra cierto grado de anomalías en 50% a 75% de los casos, en particular si se repite una a dos veces; en cambio, debe ser normal entre los episodios de síncope. Algunas veces es necesario recurrir a la vigilancia EEG continua mediante la cinta de grabación o telemetría para esclarecer la situación (esto puede combinarse con un registro continuo de ECG). Otro marcador de laboratorio de una convulsión, en especial si nadie la presencia, es la elevación de la concentración sérica de creatina cinasa (CK, *creatine kinase*); en el síncope, este dato puede encontrarse sólo en el muy raro caso de que se acompañe de traumatismo muscular extenso. Las cifras elevadas de prolactina no son suficientes para diferenciar entre crisis epilépticas y síncope, pero sí para distinguirlas de otras causas de pérdida del conocimiento, en particular la histeria, en la cual no ocurren tales elevaciones.

Ningún criterio aislado hace posible diferenciar de manera absoluta la epilepsia respecto del síncope, pero los criterios en grupo y complementados con trazos EEG permiten al clínico diferenciar por lo general entre un trastorno y otro.

Las estructuras cardiovasculares representadas en la corteza insular pueden causar convulsiones que producen arritmias cardíacas que culminan en síncope. Por norma, las convulsiones originadas en la ínsula izquierda prolongan el intervalo QT e intensifican el tono simpático y por tanto reducen el umbral para que surjan arritmias ventriculares, en tanto que las provenientes de la ínsula derecha acortan este intervalo e intensifican el tono parasimpático, con lo cual agravan el peligro de síncope mediado por mecanismos vagales. Las *crisis simpáticas* pueden provenir del cerebro en casos

de lesión generalizada (p. ej., traumatismo, hemorragia subaracnoidea, infarto o hemorragias intracerebrales). Esta hiperactividad simpática, si es muy intensa, puede provocar miocardiopatía aguda de la zona apical del ventrículo izquierdo (*miocardiopatía takotsubo*).

## MÉTODOS ESPECIALES DE EXPLORACIÓN

En los pacientes aquejados de lipotimia recurrente o síncope, pero que no experimentan una crisis espontánea mientras se encuentran bajo observación del médico, el intento de reproducirlos puede ser de gran ayuda para el diagnóstico. Es importante recordar que las personas normales pueden desmayarse si se los coloca en cuclillas e hiperventilan para luego erguirse y pausar la respiración (sobre todo si se agrega la maniobra de Valsalva). La bipedación prolongada bajo un clima muy caluroso causa con frecuencia desmayo incluso en los soldados bien entrenados y lo mismo sucede con la compresión del tórax y el abdomen mientras se contiene el aliento, como en adolescentes que juegan al “desmayo”.

Si un estado de ansiedad se acompaña de lipotimia, muchas veces el tipo de síntomas puede reproducirse con hiperventilación, esto es, respiraciones rápidas y profundas durante 2 a 3 min. Es posible que esta prueba también tenga valor terapéutico porque la ansiedad subyacente tiende a disminuir cuando el sujeto aprende que puede producir y aliviar los síntomas con el simple control de la respiración.

La mayoría de los pacientes con síncope tusivo no puede reproducir una crisis mediante la maniobra de Valsalva, pero algunas veces lo logra si tose con intensidad suficiente. Otro procedimiento útil consiste en pedir al paciente que realice la maniobra de Valsalva por más de 10 s (de esta manera se atrapa la sangre por detrás de las válvulas cerradas en las venas) mientras se mide el pulso y la presión sanguínea (véase “[Pruebas de las anomalías del sistema nervioso vegetativo](#)” en el [cap. 25](#)).

En cada uno de estos casos, el punto crucial no es si aparecen los síntomas, sino establecer si éstos reproducen la pauta exacta de síntomas que ocurren en los episodios espontáneos.

Otros trastornos en los que el diagnóstico se delinea al reproducir las crisis son hipersensibilidad del seno carotídeo (con masaje de uno de ellos) e hipotensión ortostática (al observar la frecuencia del pulso, la presión arterial y los síntomas en las posiciones de decúbito y erguida o, mejor aún, con el paciente en una mesa reclinable).

La medición de la variación latido a latido de la frecuencia cardíaca es una forma sencilla, pero sensible, de detectar la disfunción vagal, como se describe en el [capítulo 25](#), pero no se ha descrito su importancia en la valoración del síncope.

La vigilancia cuidadosa y continua del ECG en el hospital o mediante el uso de una grabadora portátil (Holter) puede determinar si una arritmia es la causa del síncope. Una grabadora ECG de circuito cardíaco continuo (que registra y borra de modo continuo el ritmo cardíaco) facilita la vigilancia ambulatoria prolongada (un mes o más) a un costo razonable. El campo diagnóstico de una grabación de circuito es mucho mayor que el de vigilancia Holter (Linzer et al., 1990).

### Prueba de la mesa basculante

En individuos normales, la maniobra de cambiar de la posición recostada a la erguida en una mesa plegable puede precipitar una disminución hasta de 20 o 25 mmHg de la presión sistólica y de 5 a 10 mmHg de la diastólica, por lo regular sólo con síntomas de escasa intensidad. En respuesta, la frecuencia cardíaca aumenta 5 a 15 latidos por minuto.

Se conocen dos tipos de respuesta anormal a la maniobra de flexionar la mitad superior del cuerpo con la persona en decúbito: 1) hipotensión temprana (que sucede en cuestión de minutos tras la flexión de la mitad superior del cuerpo), con progreso lento si se continúa la postura erguida; ello indica que el tono simpático y la función de barorreceptores son inadecuados, y 2) hipotensión tardía (toma varios minutos en aparecer) que surge de manera más repentina y lo cual indica un mecanismo neurocardiígeno.

La respuesta normal a una inclinación de 60 a 80° con la cabeza hacia arriba durante 10 min consiste en disminución transitoria de la presión sistólica (5 a 15 mmHg), elevación de la presión diastólica (5 a 10 mmHg) e incremento de la frecuencia cardíaca (10 a 15 lpm). Como se ha indicado, la hipotensión y el desmayo después de inclinarse durante este tiempo, una prueba positiva, se consideran proclividad al desmayo neurocardiígeno y una explicación al menos ostensible del problema. Sin embargo, como ocurre en un porcentaje de personas que nunca se han desmayado, no debe considerarse como señal incontrovertible de que un episodio reciente se explica por este mecanismo. Aunque es motivo de controversia, en algunas circunstancias la administración de solución intravenosa de la catecolamina isoproterenol (1 a 5 mcg/min durante 30 min con la inclinación de la



cabeza levantada) es más eficaz para producir hipotensión (y síncope) que la sola prueba ordinaria de inclinación (Almquist et al.; Waxman et al.). Aunque revela más casos de síncope neurocardíogeno, algunos de estos resultados son positivos falsos.

## TRATAMIENTO DEL SÍNCOPE

Los pacientes atendidos en las fases preliminares del desmayo o después de la pérdida del conocimiento deben llevarse a una posición que permita el máximo flujo sanguíneo cerebral, es decir, con la cabeza hacia abajo, entre las rodillas si está sentado o de preferencia en posición supina con las piernas levantadas. Se debe aflojar la ropa ajustada y otras constricciones, y la cabeza y el cuerpo colocarse de manera que la lengua no retroceda hacia la garganta para evitar la posible aspiración de vómito. No debe administrarse nada por la boca hasta que el paciente recupere el conocimiento ni permitirse que se levante mientras no pasen la sensación de debilidad física y la palidez, y se lo debe vigilar con cuidado durante unos minutos después de incorporarse.

Como regla, el médico debe examinar al paciente tras su recuperación, se le pide que explique lo que ocurrió y se le indica cómo podría prevenirlo. Primero se debe pensar en las causas de desmayo que constituyen una urgencia terapéutica, entre ellas hemorragia interna masiva, infarto de miocardio y arritmias cardíacas. En una persona anciana, el desmayo repentino sin causa manifiesta siempre debe suscitar la sospecha de bloqueo cardíaco completo u otra arritmia cardíaca.

La prevención del desmayo depende de los mecanismos causales. En el desmayo vasodepresor habitual, que tiende a aparecer en circunstancias que favorecen la vasodilatación (entorno cálido, hambre, fatiga, intoxicación alcohólica) y en periodos de estimulación emocional, es suficiente con recomendar al paciente que evite tales circunstancias y mantenga la hidratación adecuada. En caso de hipotensión postural se sugiere que los individuos no se levanten de la cama de manera abrupta. En vez de ello, primero deben hacer ejercicios con las piernas durante unos segundos, luego sentarse sobre el borde de la cama y por último asegurarse de que no hay sensación de cabeza hueca o mareos antes de empezar a caminar. En ocasiones puede tolerarse la bipedación por periodos prolongados si se cruzan las piernas de manera forzada. El mismo régimen basta para casos de síncope por falta de condición física. Deben encontrarse alternativas para los fármacos que son causas concebibles de ortostasis; con frecuencia se trata de bloqueadores adrenérgicos  $\beta$ , diuréticos, antidepresivos y antihipertensores simpáticos.

En el síndrome de hipotensión ortostática crónica, por falla simpática central o periférica, son útiles las preparaciones especiales de mineralocorticoides, como el acetato de **fludrocortisona**, 0.05 a 0.4 mg al día en tomas divididas, y el aumento de la ingestión de sal para incrementar el volumen sanguíneo. Se utilizó con éxito el agonista  $\alpha_1$  **midodrina**, con una dosis inicial de 2.5 mg c/4 h e incrementos pequeños hasta alcanzar los 5 mg c/4 a 6 h; sin embargo, este medicamento puede empeorar la situación y debe usarse con cuidado. La **domperidona** puede ser útil en pacientes con parkinsonismo, aunque puede prolongar el intervalo QT. Con frecuencia es útil recomendar al paciente dormir con la cabecera de la cama elevada en bloques de madera de 20 a 25 cm de altura y utilizar una faja abdominal y medias elásticas. La tiramina y los inhibidores de la monoaminoxidasa han producido alivio limitado en algunos casos de síndrome de **Shy-Drager**, y los bloqueadores  $\beta$  (**propranolol** o **pindolol**) y la **indometacina** (25 a 50 mg tres veces al día) en otros. **Mathias y Kimber** revisaron éstos y otros métodos que pueden ser útiles en el tratamiento de la hipotensión ortostática. Los anticolinesterásicos, como la **piridostigmina**, han ganado aceptación para el tratamiento de muchas formas de hipotensión ortostática (**Singer et al.**).

Es posible prevenir el síncope de mediación neural (síncope neurocardíogeno o vasodepresor), identificable por las circunstancias clínicas y la prueba de la mesa basculante, mediante la administración de bloqueadores adrenérgicos  $\beta$ . En fecha reciente, los cardiólogos han apoyado la administración de 400 mg al día de **acebutolol**, en parte por su actividad adrenérgica  $\alpha$  parcial que eleva la presión arterial basal; sin embargo, 50 mg de **atenolol** pueden ser igual de eficaces. También se han obtenido buenos resultados con la administración de **disopiramida**, un anticolinérgico (**Milstein et al.**). Otros fármacos (p. ej., **efedrina**, **metoclopramida**, **dihidroergotamina**) tienen un éxito variable en pacientes específicos, pero su utilidad como medicamentos regulares aún no se define; por lo general, se prefieren los bloqueadores  $\beta$ .

El tratamiento del síncope del seno carotídeo consiste, ante todo, en instruir al paciente respecto de las medidas que debe tomar para reducir el riesgo de las caídas (véase más adelante), entre ellas mantener flojos los cuellos de las camisas y girar el cuerpo completo (no sólo la cabeza) cuando mire hacia los lados. A los pacientes con bradicardia pronunciada o hipotensión durante las crisis se les administra **atropina** o alguno de los fármacos del grupo de los simpaticomiméticos, respectivamente. Si la **atropina** no es efectiva, y ciertamente nunca es práctica por ningún periodo, y los episodios de síncope son incapacitantes, debe considerarse la inserción de un marcapasos de doble cámara. Al parecer, la radiación o la desnervación quirúrgica del seno carotídeo han tenido resultados favorables en algunos pacientes, pero ya no se practican. Los episodios vagovagales casi siempre responden bien a un anticolinérgico (propanetelina, 15 mg c/8 h). El síncope por neuralgia del glosofaríngeo tiende a mejorar con fármacos que reducen la incidencia de los episodios, como la **gabapentina**.

En adultos mayores, los desmayos entrañan el peligro adicional de fractura u otros traumatismos. Por lo tanto, el paciente que experimenta síncope recurrente debe cubrir el suelo del cuarto de baño y la bañera con alfombra de felpa gruesa, así como la mayor parte posible del suelo de su casa. El espacio entre la cama y el cuarto de baño es de importancia especial porque ésta es la ruta en la que los desmayos son más frecuentes en adultos mayores. Las caminatas al aire libre deben efectuarse sobre suelo blando; el paciente debe evitar permanecer inmóvil de pie durante largos periodos, ya que las crisis son más probables en esa posición que durante la caminata. En pacientes de edad avanzada con riesgo de caídas recurrentes de cualquier tipo debe considerarse el uso de protectores acojinados para la cadera, hoy disponibles en el comercio, si bien hasta ahora se carece de pruebas de su eficacia en grandes poblaciones.

## REFERENCIAS

Abboud FM: Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med* 328:1117, 1993. [PubMed: 8455671]

Almquist A, Goldenberg IF, Milstein S, et al: Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 320:346, 1989. [PubMed: 2913492]

Bannister R, Mathias W (eds): *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*, 4th ed. New York, Oxford University Press, 1999.

Bechir M, Binggeli C, Corti R, et al: Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nerve activity in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 107:1620, 2003. [PubMed: 12668496]

Compton D, Hill PM, Sinclair JD: Weight-lifters' blackout. *Lancet* 2:1234, 1973. [PubMed: 4128562]

Engel GL: *Fainting*, 2nd ed. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1962.

Frank JI, Ropper AH, Zuniga G: Vasodepressor carotid sinus syncope associated with a neck mass. *Neurology* 42:1194, 1992. [PubMed: 1603347]

Gastaut H, Fischer-Williams M: Electro-encephalographic study of syncope: Its differentiation from epilepsy. *Lancet* 2:1018, 1957.

Goldstein DS, Holmes C, Frank SM, et al: Cardiac sympathetic dysautonomia in chronic orthostatic intolerance syndromes. *Circulation* 106:2358, 2002. [PubMed: 12403667]

Greenwood R, Hopkins A: Landing from an unexpected fall and voluntary step. *Brain* 99:375, 1976. [PubMed: 990903]

Jarisch A, Zoterman Y: Depressor reflexes from the heart. *Acta Physiol Scand* 16:31, 1948.

Kapoor WN: Evaluation and management of the patient with syncope. *JAMA* 268:2553, 1992. [PubMed: 1404823]

Kapoor WN, Karpf M, Maher Y, et al: Syncope of unknown origin. *JAMA* 247:2687, 1982. [PubMed: 6804646]

Kaufmann H: Neurally mediated syncope: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neurology* 45(Suppl 5):S12, 1995. [PubMed: 7746368]

Levin B, Posner JB: Swallow syncope: Report of a case and review of the literature. *Neurology* 22:1086, 1972. [PubMed: 4343104]

Levine RJ: Epidemic faintness and syncope in a school marching band. *JAMA* 238:2373, 1977. [PubMed: 578863]

Lewis T: A lecture on vasovagal syncope and the carotid sinus mechanism. *Br Med J* 1:873, 1932. [PubMed: 20776843]

Linzer M, Pritchett ELC, Pontinen M, et al: Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic recorders in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 66:214, 1990. [PubMed: 2371954]

- 
- 
- Linzer M, Varia I, Pontinen M, et al: Medically unexplained syncope: Relationship to psychiatric illness. *Am J Med* 92:185, 1992.
- 
- Lipsitz LA: Orthostatic hypotension in the elderly. *N Engl J Med* 321:952, 1989. [[PubMed: 2674714](#)]
- 
- Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor SC, et al: Postural tachycardia syndrome (POTS). *Neurology* 45(Suppl 5):19, 1995.
- 
- MacDonald DR, Strong E, Nielsen S, Posner JB: Syncope from head and neck cancer. *J Neurooncol* 1:257, 1983. [[PubMed: 6088717](#)]
- 
- Mark AL: The Bezold-Jarisch reflex revisited: Clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1:90, 1983. [[PubMed: 6826948](#)]
- 
- Mathias CJ, Keguchi K, Bleasdale-Barr K, Kimber JR: Frequency of family history in vasovagal syncope. *Lancet* 352:33, 1998. [[PubMed: 9800748](#)]
- 
- Mathias CJ, Kimber JR: Treatment of postural hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:285, 1998. [[PubMed: 9728937](#)]
- 
- Meissner L, Wiebers DO, Swanson JW, O'Fallon WM: The natural history of drop attacks. *Neurology* 36:1029, 1986. [[PubMed: 3736867](#)]
- 
- Milstein S, Buetikofer J, Dunnigan A, et al: Usefulness of disopyramide for prevention of upright tilt-induced hypotension bradycardia. *Am J Cardiol* 65:1339, 1990. [[PubMed: 2343821](#)]
- 
- Norcliffe-Kaufmann LJ, Kaufmann H, Hainsworth R: Enhanced vascular responses to hypocapnia in neurally mediated syncope. *Ann Neurol* 63:288, 2008. [[PubMed: 17823939](#)]
- 
- Oberg B, Thoren P: Increased activity in left ventricular receptors during hemorrhage or occlusion of caval veins in the cat: A possible cause of the vasovagal reaction. *Acta Physiol Scand* 85:164, 1972. [[PubMed: 5049411](#)]
- 
- Shy GM, Drager GA: A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: A clinical-pathologic study. *Arch Neurol* 2:511, 1960. [[PubMed: 14446364](#)]
- 
- Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, et al: Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Archives of Neurology*, 63:513, 2006. [[PubMed: 16476804](#)]
- 
- Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al: Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 347:878, 2002. [[PubMed: 12239256](#)]
- 
- Wallin BG, Sundlof G: Sympathetic outflow to muscles during vasovagal syncope. *J Auton Nerv Syst* 6:287, 1982. [[PubMed: 7169498](#)]
- 
- Wallin BG, Westerberg CE, Sundlof G: Syncope induced by glossopharyngeal neuralgia: Sympathetic outflow to muscle. *Neurology* 34:522, 1984. [[PubMed: 6538307](#)]
- 
- Waxman MB, Yao L, Cameron DA, et al: Isoproterenol induction of vasodepressor-type reaction in vasodepressor-prone persons. *Am J Cardiol* 63:58, 1989. [[PubMed: 2909160](#)]
- 
- Weiss S, Ferris EB Jr: Adams-Stokes syndrome with transient complete heart block of vagovagal reflex origin: Mechanism and treatment. *Arch Intern Med* 54:931, 1934.
- 
-

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 18: Trastornos del sueño

### INTRODUCCIÓN

Por supuesto que todos los individuos tienen una gran experiencia personal con el sueño, o con su carencia, y han observado a las personas dormidas, de modo que no se requieren conocimientos especiales para saber algo de dicho estado o reconocer su importancia para la salud y el bienestar. El sueño es un estado de reposo habitual todavía no bien explicado, en el que está suspendida la consciencia; no es, desde luego, una anomalía, pero está relacionada con una serie de irregularidades interesantes y comunes, algunas de las cuales llegan a extremos que demandan atención especializada. Además, varios trastornos neurológicos tienen tipos especiales de alteraciones del sueño como rasgos frecuentes. Los beneficios psicológicos y fisiológicos del acto de dormir asumen importancia máxima; en la actualidad se acepta cada vez más que su perturbación incrementa el riesgo sufrir cuadros clínicos, por ejemplo, accidente cerebrovascular, hipertensión y coronariopatías.

Muchas veces los médicos atienden a pacientes que sufren algún trastorno del sueño. Más a menudo el problema es insomnio, pero en ocasiones es sueño excesivo u otro fenómeno peculiar relacionado con él. Vale la pena revisar algunos puntos vinculados con el estado de sueño normal y los mecanismos de sueño-vigilia, porque es necesario familiarizarse con ellos para comprender sus trastornos. En la actualidad se cuenta con un cúmulo de información respecto del sueño normal y anormal como resultado del reciente desarrollo de la subespecialidad de medicina del sueño y la creación de gran número de centros para diagnosticar y tratar sus alteraciones.

Muchos trastornos del sueño se identifican fácilmente si el clínico presta atención minuciosa a su descripción por el paciente. Sólo casos complejos, extraños o que demandan comprobación de crisis apnéicas o convulsivas y otros padecimientos motores durante el sueño, requieren estudio en clínicas especializadas.

### FISIOLOGÍA DEL SUEÑO Y MECANISMOS DE SUEÑO Y VIGILIA

El sueño representa uno de los ritmos básicos del ciclo de 24 h (circadiano); existe en todas las especies de mamíferos, aves y reptiles. El control neural de los ritmos circadianos parece residir en la región ventral anterior del hipotálamo, de manera más específica en los núcleos supraquiasmáticos. El ritmo circadiano intrínseco aproximado de 25 h existe de manera independiente de la sincronización con la luz, pero se altera para adaptarse al día por la luz. Las lesiones en estos núcleos resultan en desorganización de los ciclos de sueño y vigilia, así como los ritmos de reposo y actividad, temperatura y alimentación. La función básica de la [melatonina](#) y el cuerpo pineal en la modulación de esta actividad cíclica se describe en el [capítulo 26](#). También existe una dimensión importante de un impulso homeostático para el sueño conforme el día progresa.

#### Efectos de la edad

Las observaciones del ciclo de sueño y vigilia en el ser humano indican que este fenómeno se vincula con la edad. El recién nacido duerme entre 16 y 20 h al día y el niño entre 10 y 12 h. El tiempo total de sueño disminuye a 9 a 10 h en la mitad de la adolescencia y a casi 7 a 7.5 h en el adulto joven. En la parte más tardía de la vida adulta tiene lugar una reducción gradual a 6.5 h. Sin embargo, hay grandes diferencias individuales en la duración y la profundidad del sueño, al parecer a causa de factores genéticos, condicionamiento durante el principio de la vida, grado de actividad física y estados psicológicos particulares.

Sus características, que se ajustan a jornadas de 24 h, varían también con las etapas de la vida. El ritmo circadiano, con predominio de la vigilia durante el día y el sueño durante la noche, empieza a manifestarse sólo después de las primeras semanas de la vida posnatal del lactante nacido a término; conforme el niño madura, omite la siesta de la mañana y a continuación sucede lo mismo con la siesta de la tarde; entre el cuarto y el quinto año, el sueño se consolida en un solo periodo nocturno prolongado. (En realidad, una gran parte de la población mundial aún toma una siesta por la tarde como pauta de sueño y vigilia de toda la vida.) La fragmentación del sueño se inicia tardíamente en la vida del adulto. En los años subsecuentes, la frecuencia de los despertamientos nocturnos tiende a incrementarse y los periodos de vigilia diurnos a interrumpirse por un sueño episódico que

dura de unos cuantos segundos a unos minutos (microsueño), así como por siestas más prolongadas. Desde los 35 años las mujeres son propensas a dormir un poco más que los varones.

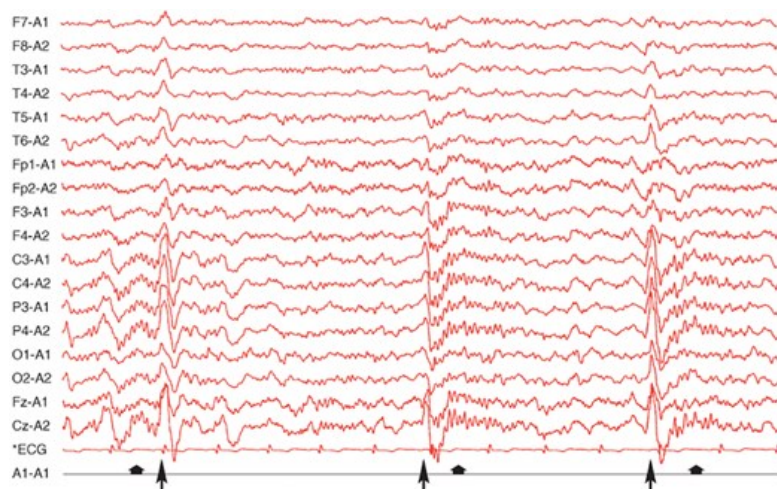
## Etapas del sueño

Loomis et al., así como Aserinsky, Dement y Kleitman, hicieron aportaciones fundamentales en el conocimiento de la fisiología del sueño gracias al análisis electroencefalográfico y la observación clínica. Como resultado de estos estudios, se definieron cinco etapas del sueño. En cada etapa se produce actividad eléctrica del encéfalo en ciclos organizados y recurrentes, lo que se conoce como *estructura del sueño*. A medida que las etapas electrofisiológicas del sueño progresan, éste se vuelve más profundo, lo que significa que el despertar requiere un estímulo más intenso: los datos anteriores hicieron que se descartara la idea anticuada de que el sueño es un estado totalmente pasivo y que refleja la fatiga y la disminución de los estímulos del entorno.

El estado de vigilia con los párpados cerrados se acompaña de trazos electroencefalográficos (EEG) que incluyen ondas  $\alpha$  posteriores de 9 a 11 Hz (ciclos por segundo) y con ellas se mezclan otras de actividad rápida de bajo voltaje y de frecuencia mixta. El electromiograma (EMG) es silencioso cuando el paciente se encuentra sentado o en reposo y tranquilo, salvo por los movimientos faciales (mímicos). Si el individuo está somnoliento, como sucede cuando se establece la primera etapa del sueño, los párpados empiezan a cerrarse, los ojos pueden vagar con lentitud de un lado a otro y las pupilas se tornan más pequeñas. Conforme la primera etapa del sueño evoluciona, los músculos se relajan y la configuración del EEG muestra un voltaje cada vez más bajo y frecuencia mixta, con una pérdida de las ondas  $\alpha$ ; esto se relaciona con movimientos oculares errantes (vagabundeo) y lentos y se conoce como *etapa 1 del sueño*. A medida que se establece la *etapa 2 del sueño*, aparecen descargas de ondas biparietales de 12 a 14 Hz (husos del sueño) de 0.5 a 2 s y complejos agudos de ondas lentas de gran amplitud (ondas del vértice [*vertex*] o centrales) (fig. 18-1). La *etapa 3* representa el sueño de ondas lentas con predominio de ritmos  $\theta$ , y la *etapa 4*, el sueño profundo de ondas lentas con predominio de actividad de frecuencia  $\delta$ . Las ondas del vértice y los husos de sueño ya no son evidentes.

Figura 18-1.

Trazos de EEG convencionales (30 mm/s) de una mujer joven sana en el sueño en fase 2 (N2) en que se identifican ondas del vértice (*vertex*) o centrales (*flechas grandes*) y husos del sueño (*flechas pequeñas*) que se advierten mejor en las regiones centrales.



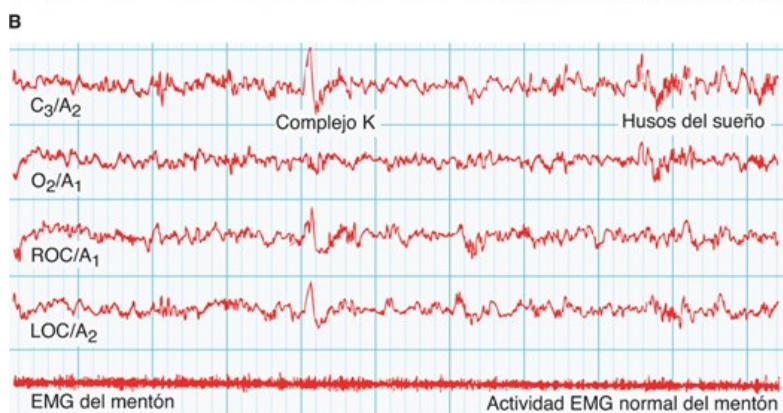
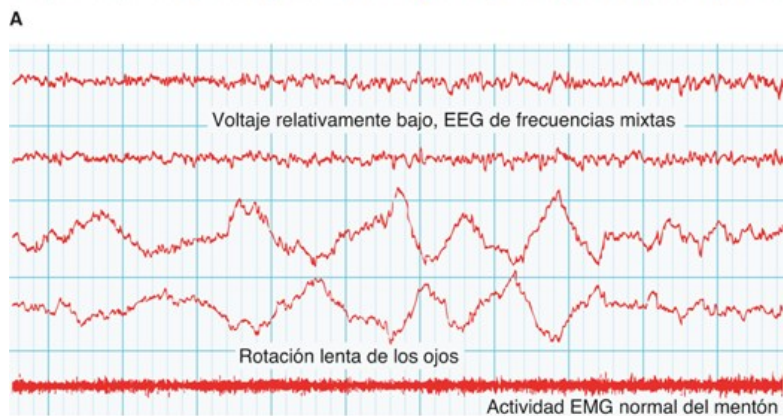
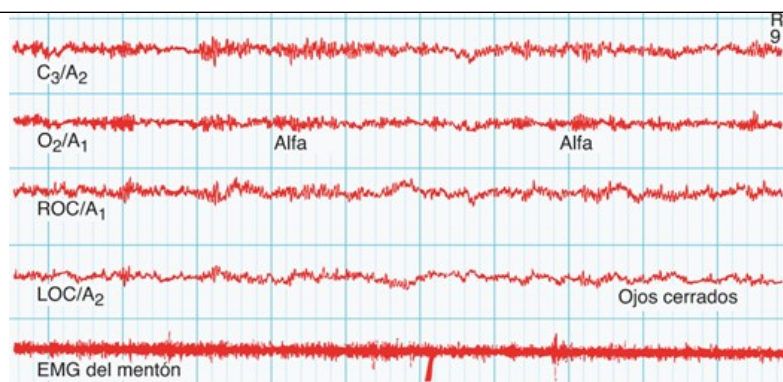
Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

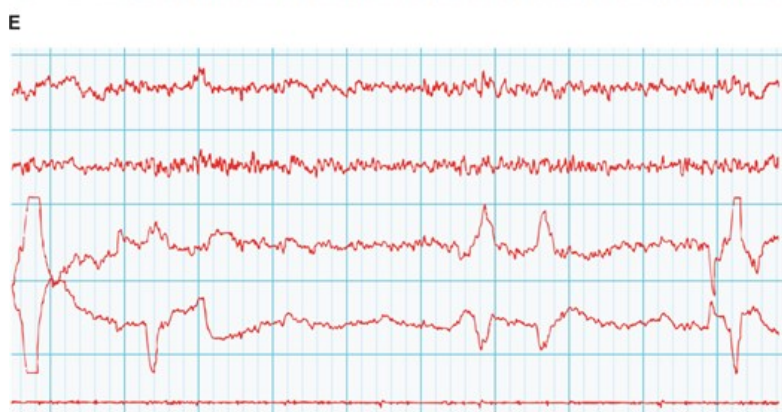
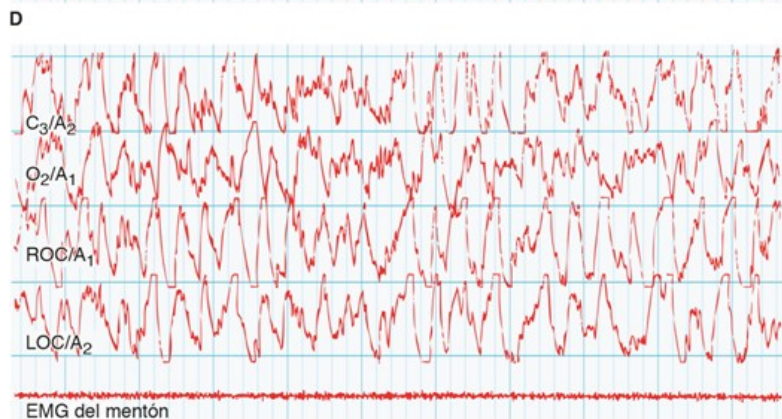
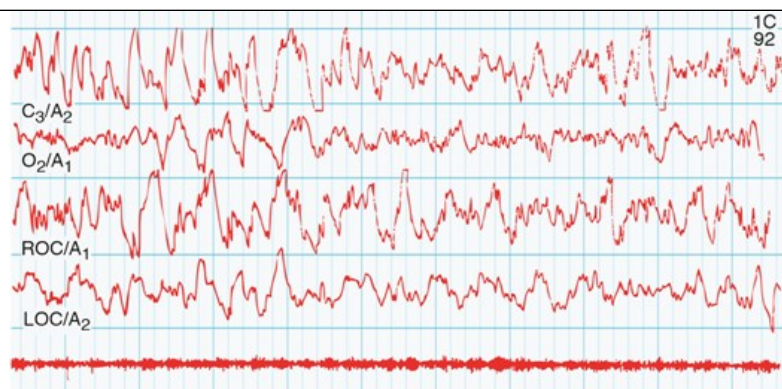
Si los párpados se elevan con suavidad, los globos oculares suelen tener apariencia exotrópica y las pupilas tener menor tamaño que antes, pero conservan su reacción a la luz. Una fase más del ciclo del sueño, que sigue a las otras de manera intermitente durante la noche, se acompaña de una disminución adicional del tono muscular, excepto en los músculos extraoculares y con descargas de REM; por ello tal fase ha sido calificada como *sueño REM*. Se advierte desincronía de los trazos EEG, es decir, perfil de descargas de bajo voltaje y alta frecuencia. Las primeras tres fases del sueño reciben el nombre de *sueño de movimientos oculares lentos o no rápidos* (NREM, *nonrapid eye movement*), o *sueño sincronizado*; la última fase, además de sueño REM, ha tenido algunas designaciones como *sueño de ondas rápidas*, *no sincronizado* o *desincronizado*. La figura 18-2 ilustra tales características.

Figura 18-2.

Registros polisomnográficos representativos de adultos en el estado de vigilia y varias etapas del sueño. Los registros se realizaron a la velocidad convencional de un laboratorio del sueño de 10 mm/s (es decir, con velocidad del papel a un tercio de la de los registros electroencefalográficos clínicos estándar). *A, Registros superiores:* estado de vigilia (con los ojos cerrados). El ritmo alfa es notorio en el EEG. Electromiograma normalmente activo de los músculos del mentón. *B, Trazos medios:* sueño en fase 1 (N1). El comienzo del sueño lo determina la definición de la amplitud de las ondas alfa en el canal EEG occipital (imagen “aplanada”). *C, Trazos inferiores:* sueño de fase 2 (N2) que se caracteriza por la aparición de complejo único (K) y de gran amplitud, y descargas de ondas de 13 a 16 Hz (husos del sueño) contra un fondo de baja frecuencia. *D, Trazos superiores:* sueño en fase 3 (N3). Aparición de las ondas lentas de voltaje alto (delta). *E, Trazos intermedios:* etapa más profunda del sueño N3 en que predomina la actividad de ondas delta y ocupa la mitad del trazo de 30 s. *F, Trazos inferiores:* sueño de movimientos oculares rápidos (REM), caracterizado por episodios de REM y contracciones musculares ocasionales en un EMG del mentón, por lo demás plano. *Nota técnica:* en cada registro se ilustran cuatro sitios del mismo montaje:  $C_3/A_2$ , central izquierdo a mastoideo derecho;  $O_2/A_1$ , occipital derecho a mastoideo izquierdo;  $ROC/A_1$ , canto externo derecho (*right outer canthus*) a mastoideo izquierdo;  $LOC/A_2$ , canto externo izquierdo (*left outer canthus*) a mastoideo derecho. Se agrega un registro EMG del mentón a cada trazo. (Con autorización de Butkov N. *Atlas of Clinical Polysomnography*. Vol 1. Synapse Media, Medford, OR, 1996.)







F

Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) recomienda la clasificación siguiente: etapa W (vigilia [*wakefulness*]), etapa N1 (sueño no-REM o NREM 1, antes etapa 1); etapa N2 (sueño NREM 2, antes etapa 2); etapa N3 (sueño NREM 3, que combina antiguas etapas 3 y 4 o sueño con ondas lentas) y etapa R (sueño con movimientos oculares rápidos [REM, *rapid eye movement*]). La diferencia esencial de la nomenclatura nueva y la que conocen muchos neurólogos es que en la actualidad la etapa N3 representa el *sueño de ondas lentas*, el cual sustituye al sueño de etapas 3 y 4, compuesto de una proporción cada vez mayor de ondas delta de amplitud alta (0.75  $\mu$ V, 0.5 a 2 Hz) en el EEG ([cuadro 18-1](#)).

Cuadro 18-1

SISTEMA DE LA AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE (AASM) DE CUANTIFICACIÓN DEL SUEÑO

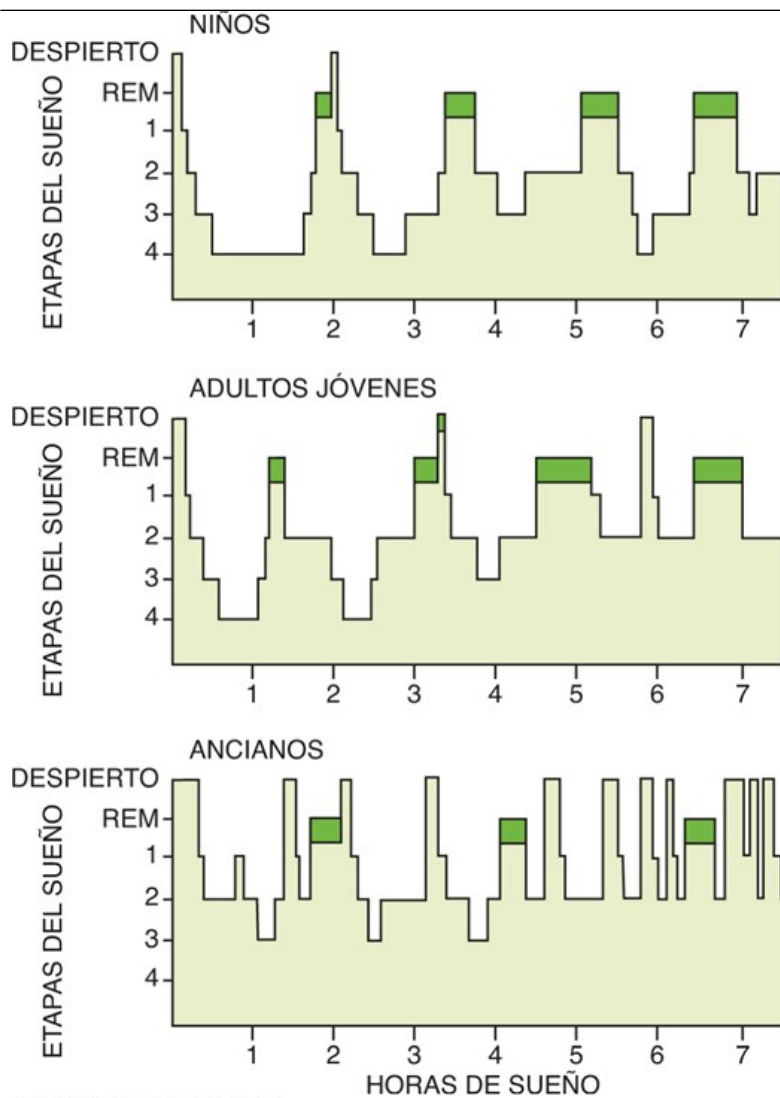
AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE	NOMENCLATURA ANTIGUA	CARACTERISICAS DEL EGG	ESTADO CONDUCTUAL
W	—	Ritmo alfa reactivo posterior	Vigilia
N1	Fase 1	Ritmo theta difuso y pérdida de ritmo alfa	Somnolencia
N2	Fase 2	Husos del sueño y complejos K	Sueño superficial
N3	Fases 3 y 4	Actividad theta y delta de alto voltaje	Sueño profundo
R	REM	Theta difusa	Predominio de sueños (consultar el texto)

En el primer segmento del sueño nocturno típico, el adulto normal joven y en etapa media de la vida pasa sucesivamente por las etapas N1, N2, N3 y R (REM) del sueño. Después de 70 a 100 min, de los cuales una proporción importante comprende el sueño de fase N3, aparece el primer periodo REM, anticipado por un incremento transitorio en los movimientos corporales, y un cambio en el perfil EEG, de etapa o fase N3 a N2; este ciclo NREM-REM se repite cuatro a seis veces durante la noche, aproximadamente con los mismos intervalos, según la duración total del sueño. El primer periodo REM puede ser breve; los ciclos últimos pueden tener un lapso menor de sueño de fase N3 o no tenerlo en absoluto. En el último segmento del sueño nocturno, los ciclos consisten esencialmente en dos etapas alternantes que son la variante REM y de etapa N2 (husos-complejo K); más adelante se expondrá la relación de las ensoñaciones con estas etapas del sueño.

Los recién nacidos a término pasan 50% de su sueño en la etapa REM (aunque sus trazos EEG y sus movimientos oculares difieren de los de los adultos). El ciclo del sueño del recién nacido dura alrededor de 60 min (50% REM, 50% NREM, por lo general con alternancia durante un periodo de 3 a 4 h entre los alimentos), pero con el paso del tiempo el ciclo del sueño se prolonga hasta un nivel de 90 a 100 min. Se sabe que 20% a 25% del tiempo total del sueño en adultos jóvenes pertenece al tipo REM; 3 a 5% a la etapa N1; 50 a 60% a la etapa N2 y 10 a 20% a la etapa N3 combinada. La proporción del sueño en la etapa N3 disminuye con el envejecimiento y las personas mayores de 70 años prácticamente no tienen sueño de onda lenta muy profundo (fig. 18-3). En cualquier persona se advierte notable estabilidad del ciclo de 90 a 100 min y, según los expertos, continúa funcionando en grado menos perceptible durante la vigilia, en relación con el número de otros fenómenos cíclicos, como la temperatura central, la motilidad estomacal, el hambre, la diuresis, el estado de alerta y la capacidad de actividad cognitiva.

Figura 18-3.

Estructura del sueño o ciclos del sueño. El sueño REM (*áreas oscuras*) ocurre de forma cíclica durante toda la noche a intervalos aproximados de 90 min en todos los grupos de edad. El sueño REM muestra poca variación en los diferentes grupos de edad, mientras que la etapa 4 del sueño decrece con la edad. En la actualidad se clasifica como N3 a las fases 3 y 4. (Adaptado con autorización de Kales, Kales y Soldatos.)



Fuente: A.H. Roppert, M.A. Samuel, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Cambios fisiológicos y ensoñación durante el sueño NREM y REM

Es interesante comparar los cambios fisiológicos entre los tipos NREM y REM. Se han mencionado las modificaciones en el perfil electroencefalográfico. Las neuronas corticales tienden a generar descargas sincronizadas durante el sueño NREM y no sincronizadas durante la vigilia. En el tipo REM el perfil EEG por lo común también es asincrónico. Se ha observado que gran parte de los ensueños visuales complejos nocturnos aparecen en el periodo REM, con las características que se comentarán, y la persona los recuerda mejor si fue despertada en ese lapso. Sin embargo, hay que destacar que la actividad de la ensoñación ha sido señalada por sujetos que fueron despertados desde el sueño NREM, aunque no fue tan constante. El tiempo que el sujeto pasa en la fase NREM también es mucho más largo que el que se observa en la variante REM, por esa razón, en promedio 20% de los ensueños se producen fuera de los periodos REM pero, a pesar de todo, el sueño de este tipo conserva una relación especial con las ensoñaciones.

Es posible despertar fácilmente a la persona desde el sueño REM, pero es más difícil hacerlo durante la etapa N3; el despertamiento puede necesitar del transcurso de minutos o más, y en ese lapso la persona puede estar desorientada y confusa (por esa razón, si el médico es llamado durante la noche para atender a una persona, debe evitar la toma de decisiones complejas en este breve lapso).

Como se mencionó antes, la actividad muscular tónica es mínima durante el sueño REM, aunque aún pueden identificarse pequeñas fasciculaciones de los músculos faciales y digitales (manos y pies). Los movimientos oculares del sueño REM son conjugados y se producen en todas direcciones (más en sentido horizontal que vertical). Pueden observarse a través de los párpados cerrados. Ocurren movimientos burdos del cuerpo cada 15 min en



todas las etapas del sueño pero son máximos en la transición entre los sueños REM y NREM, momento en que la persona que duerme cambia de posición, por lo general de un lado a otro (la mayoría de las personas duerme sobre su costado).

En un estudio más reciente se observó que el sueño REM tiene componentes fásico y tónico. Además de los movimientos oculares rápidos, entre los fenómenos fásicos están la dilatación y la constricción alternas de las pupilas y la fluctuación de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la respiración. Las actividades fásicas guardan vínculos con las descargas de actividad neuronal en los núcleos de la protuberancia, vestibulares y del rafe medio, que son transportadas por las vías corticobulbar y corticoespinal. En los periodos no fásicos del sueño REM están en fase de inhibición las neuronas medulares alfa y gamma, aminoran las respuestas H (véase [cap. 43](#)) y disminuyen o quedan anulados los reflejos tendinosos, posturales y flexores. La flacidez y la atonía mencionadas, notables en los músculos del abdomen, vías respiratorias altas e intercostales, pueden entorpecer la respiración durante el sueño REM y constituyen un peligro para los lactantes con dificultades respiratorias, para los adultos obesos o que tienen trastorno respiratorio como consecuencia de cifoescoliosis, distrofia muscular, vías respiratorias hipoplásicas o que muestran deterioro por otras causas y parálisis neuromusculares.

Desde hace mucho se ha sabido que durante el sueño disminuye un poco la temperatura corporal; sin embargo, incluso si la persona no está dormida, su temperatura disminuye como parte del perfil térmico circadiano (24 h); dicha disminución también depende del ciclo de decúbito-ambulación durante 24 h. Durante el sueño la disminución de la temperatura se produce sobre todo en el periodo NREM y lo mismo sucede con la frecuencia cardíaca y la respiración; ambas se tornan más lentas y regulares en este periodo. El flujo sanguíneo y el consumo de **oxígeno** cerebrales se reducen durante el sueño NREM y se incrementan durante el REM. Además, el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo global del encéfalo decaen de manera notable durante el sueño NREM; en cambio, el metabolismo y el flujo sanguíneo se restauran hasta el nivel del estado de vigilia durante el sueño REM ([Madsen y Vorstrup](#)). En el transcurso de este último se eleva la presión intracraneal, tal vez como resultado de un incremento del flujo sanguíneo.

Durante el sueño disminuye la excreción de orina y la eliminación de la cantidad absoluta de sodio y potasio; no obstante, la densidad y la osmolaridad de la orina aumentan, tal vez a causa del incremento de la excreción de hormona antidiurética y la resorción de agua. Los impulsos parasimpáticos se activan de manera periódica en el sueño REM; la actividad simpática se suprime. También se reconoce que existe un descenso en la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca durante el sueño de onda lenta y la pérdida de esta caída, por ejemplo, a causa de la apnea durante el sueño, se relaciona con hipertensión diurna y aumento en el riesgo de incidentes cardiovasculares. Como se mencionó, en el sueño REM fásico se eleva el tono simpático. La respiración es más irregular y la frecuencia cardíaca y la presión arterial fluctúan. Se producen de manera periódica erecciones del pene, por lo general durante los periodos del sueño de movimientos oculares rápidos.

Existen diversos cambios hormonales que mantienen una relación regular con el ciclo de sueño y vigilia. En las primeras 2 h del sueño hay un incremento de la secreción de hormona del crecimiento, más bien durante la fase de ondas lentas del sueño. En los varones tiende a haber un solo pico, mientras que en las mujeres existen múltiples episodios de aumento en la secreción. Esta característica persiste durante la adultez media y avanzada, luego desaparece. La secreción de cortisol, y en particular de la hormona estimulante de la tiroides, alcanza su nivel máximo al inicio del sueño. El aumento en la concentración de cortisol también es característico del despertar. La **melatonina**, producida en la glándula pineal, se sintetiza por la noche y cesa con la estimulación retiniana por la luz solar ([cap. 26](#)). La secreción de prolactina aumenta durante la noche en varones y mujeres, la concentración plasmática máxima se produce poco después del inicio del sueño. La secreción de prolactina se modifica con las etapas del sueño. Los mecanismos circadianos y las etapas del sueño modifican la secreción de **testosterona**, por lo que los trastornos del sueño la alteran, sobre todo en individuos jóvenes. Además, la secreción de hormona luteinizante aumenta durante el sueño en varones y niñas púberes.

## Neurofisiología del sueño y del ensueño

**Hobson** fue el primero en proponer que la oscilación básica del ciclo del sueño resulta de la interacción recíproca de neurotransmisores excitadores e inhibidores. Los registros de una sola célula de la formación reticular pontina sugieren que hay dos poblaciones neuronales interconectadas cuyos niveles de actividad fluctúan de manera periódica y recíproca. Según esta teoría, durante el estado de vigilia la actividad de las neuronas aminérgicas (inhibidoras) es elevada y la de las colinérgicas es baja a causa de esta inhibición. Durante el sueño NREM la inhibición aminérgica disminuye de forma gradual y la excitación colinérgica se incrementa; el sueño REM sobreviene cuando este cambio se completa. Es probable que los circuitos neuronales monoaminérgicos mencionados sean modulados por impulsos provenientes de neuronas secretoras de orexina (llamada también hipocretina) del hipotálamo, pero no se conocen los detalles de tal sistema de control. Más adelante se dedicará atención a la orexina, péptido de gran importancia en la fisiopatología de la narcolepsia. También hay evidencia nueva de estudios en animales que indica que la orexina participa en el control homeostático autonómico, según la revisión de [Grimaldi et al.](#)

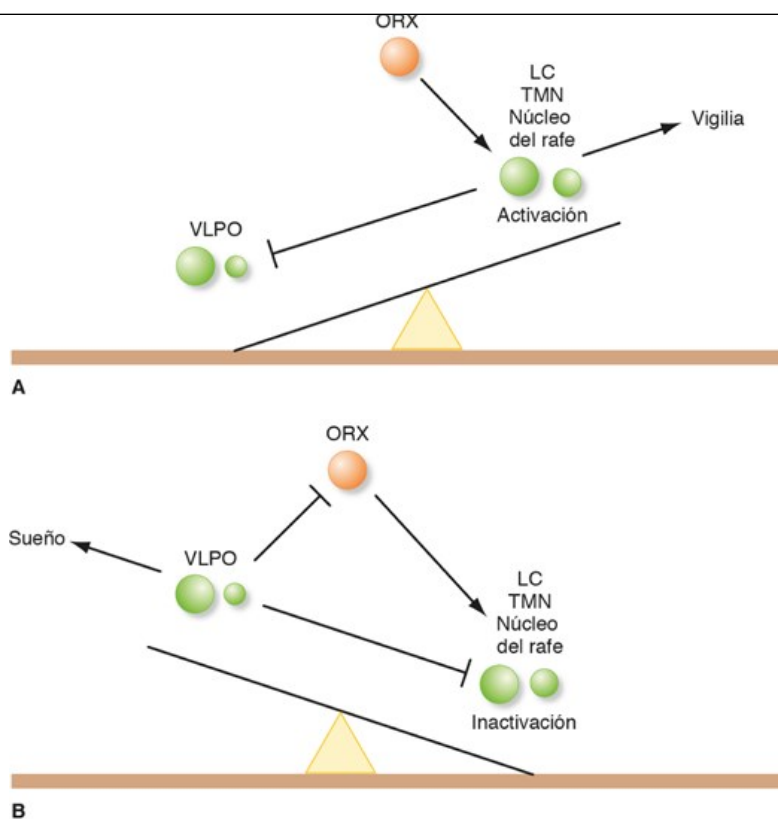
Los criterios anteriores han sido refinados para plantear la interacción compleja de núcleos de función especial en el hipotálamo, la protuberancia y la porción basal del prosencéfalo. Las conexiones recíprocas entre las zonas mencionadas, moduladas por impulsos que provienen de regiones del cerebro que captan la situación del entorno, permiten al organismo adaptar los ciclos de sueño a sus necesidades y a circunstancias externas. El núcleo supraquiasmático (SCN, *suprachiasmatic nucleus*) del hipotálamo no influye de manera directa en los ciclos del sueño, pero integra estímulos luminosos ambientales y de esta manera modifica algunos ritmos circadianos, incluido el sueño, como se expone en el [capítulo 26](#). Los datos de experimentos en animales y de análisis de enfermos de encefalitis de von Economo (que causa un síndrome patológico del sueño), han indicado que el núcleo preóptico ventrolateral (VLPO, *ventrolateral preoptic nucleus*) del hipotálamo envía fibras a todos los demás grupos neuronales principales del hipotálamo y del tronco del encéfalo que participan en la transición del estado de sueño al estado de vigilia. La lesión del VLPO causa vigilia patológica y falta de sueño. El núcleo supraquiasmático envía sólo mínimas proyecciones al VLPO y a las neuronas que contienen orexina (véase más adelante), pero inerva abundantemente la zona subparaventricular (SPZ, *subparaventricular zone*) y los núcleos de la porción dorsomedial del hipotálamo. La última de las áreas mencionadas integra la alimentación, la temperatura, la luz y otros estímulos provenientes de la SPZ y del SCN. El cerebro contiene una vía de tres etapas para el control del ritmo del sueño.

Las interconexiones descritas y la acción del sistema integrado que origina el estado del sueño han sido resumidas por [Saper et al.](#), y esquematizadas en la [figura 18-4](#), tomada de su publicación. El planteamiento teórico actual es que existe un interruptor biestable, que depende de la inhibición mutua del sistema monoaminérgico y del VLPO. (En términos de ingeniería, un interruptor biestable favorece una posición o la otra, evitando estados intermedios). Las neuronas productoras de orexina estabilizan el interruptor indirectamente. En el modelo anterior el estado de despertamiento se conserva gracias a la actividad monoaminérgica (locus cerúleo, núcleo tuberomamilar [TMN, *tuberomammillary nucleus*] y los núcleos del rafe medio) que inhiben el VLPO. El sujeto duerme cuando se activa el VLPO que elimina recíprocamente la acción inhibitoria tónica del sistema monoaminérgico. Las neuronas productoras de orexina actúan por medio del sistema monoaminérgico como un factor estabilizador para evitar las transiciones rápidas de un estado o fase al otro.

**Figura 18-4.**

Representación del mecanismo biestable (“flip-flop”) de transición entre el sueño y la vigilia, que depende del estado de actividad del núcleo preóptico ventrolateral (VLPO). Las puntas de flecha indican estimulación y los extremos perpendiculares de la línea indican inhibición. *A*, Durante la vigilia, los núcleos monoaminérgicos (*LC*, locus cerúleo; *TMN*, núcleo tuberomamilar [*tuberomammillary nucleus*]; núcleos del rafe) inhiben el VLPO y así anulan el bloqueo de la inhibición de las células monoaminérgicas y el de las neuronas de orexina (*ORX*). Las neuronas del VLPO no poseen receptores de orexina y esta última refuerza el tono monoaminérgico y no inhibe directamente los VLPO. *B*, Durante el sueño las andanadas de las neuronas del VLPO inhiben los grupos de neuronas monoaminérgicas y, de este modo, hacen que desaparezca su inhibición propia. Esto inhibe a las neuronas de orexina y, de este modo, se conserva la activación monoaminérgica que podría interrumpir el sueño. La inhibición mutua entre los grupos neuronales VLPO y monoaminérgicos forman un interruptor biestable que origina transiciones netas de estado, pero que es relativamente inestable. La adición de las neuronas de orexina es el elemento que estabiliza dicho interruptor. (Con autorización de Saper, Scammell y Lu.)





**B**  
Fuente: A.H. Roppo, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Además del ciclo global de sueño diurno, los datos obtenidos de estudios en animales sugieren que los mecanismos fisiológicos y las transiciones entre los tipos NREM y REM del sueño son gobernados por la formación reticular protuberancial e influidos por la **acetilcolina**. Se encuentran *neuronas colinérgicas* en dos sitios principales de la región parabraquial del tegmento pontino dorsolateral: el grupo pedunculopontino de los núcleos y el grupo tegmentario dorsal lateral. Los grupos de células colinérgicas se proyectan en sentido rostral, pero la anatomía precisa de este sistema de proyección aún no se define. Las células de estos grupos constituyen partes del sistema activador reticular ascendente.

A pesar de la utilidad heurística de la hipótesis de interacción recíproca planteada por **Hobson**, no hay certidumbre de algunas de sus aseveraciones. Suele aceptarse que los mecanismos colinérgicos estimulan selectivamente el sueño REM y sus componentes (movimientos oculares rápidos, inactividad de los músculos antigravitatorios [p. ej., atonía] y desincronización de EEG), pero ha sido más difícil de definir la participación de las aminas. Por lo tanto, las lesiones del locus cerúleo y los núcleos del rafe, que contienen neuronas ricas en noradrenalina, no alteran el sueño REM. No obstante, se cuenta con un considerable cuerpo de datos farmacológicos que sugieren que la disminución de las monoaminas incrementa la actividad REM y viceversa. Puesto que la cantidad principal de neuronas colinérgicas y aminérgicas se halla en el grupo de núcleos pedunculopontino, **Shiromani et al.** sugirieron que la interacción entre estas neuronas ocurre en la región de los núcleos pedunculopontinos, más que en la formación reticular pontina medial, como lo sugirieron **Hobson et al.**

**Lu et al.** ofrecieron un modelo más de REM, basado en estudios experimentales y no dependiente de un mecanismo colinérgico, en el que dos pequeñas poblaciones de neuronas gabérgicas en el tegmento protuberancial tienen innervación recíproca y actúan como un mecanismo biestable similar al propuesto para el inicio del sueño. Este sistema REM discurre en paralelo al sistema de sueño-vigilia, pero se integra en su funcionamiento y puede ofrecer información sobre algunos de los síndromes por disfunción del sueño REM.

Solms (1995, 1996) y otros han puesto en duda el enfoque tradicional de que las ensoñaciones y el sueño REM poseen una conexión obligada o incluso estrecha. Presentó una alternativa al modelo de Hobson. Entre los pacientes con lesiones que suprimieron o alteraron el sueño REM, este investigador cita varios casos en los que las ensoñaciones persistieron. Por el contrario, en los sujetos con lesiones basales del cerebro anterior (frontales), las ensoñaciones se perdieron al menos por un tiempo, mientras que los periodos del REM se mantuvieron sin alteraciones durante toda la noche. Esta misma observación se hizo muchos años atrás en personas sometidas a leucotomías prefrontales. Solms propuso que los sistemas dopaminérgicos en las áreas basales del cerebro anterior producen o modulan las ensoñaciones. El planteamiento anterior ha sido reforzado por informes de

disminución de las ensoñaciones en individuos que reciben bloqueadores dopaminérgicos y una mayor abundancia de ellas entre quienes ingieren L-dopa o agonistas dopaminérgicos. En este sentido, un hecho notable es que las vías dopaminérgicas intracorticales mayores provienen de los lóbulos frontales.

En lo que se refiere a los aspectos neurofisiológicos de EEG y los ritmos del sueño, se han obtenido muchos datos de los registros intracelulares de animales. Al igual que ocurre con los datos anatómicos y neuroquímicos descritos, se desconoce el grado en que los seres humanos presentan cambios electrofisiológicos similares. Gran parte de los ritmos integrados del sueño que se registran en la superficie cerebral, incluidos la actividad de fondo del sueño de ondas lentas y los husos del sueño más rápidos y sincronizados, así como las ondas del vértice o centrales, provienen del tálamo. [Steriade et al.](#) han realizado importantes trabajos actuales en esta área y los resumen en su revisión. Según ellos, estos ritmos complejos, si bien se advierten en su forma naciente en algunas neuronas aisladas, son oscilaciones que nacen de conjuntos de células recíprocas o por lo demás integradas, que se valen del tálamo como nexo. Es evidente que los especialistas no se ponen de acuerdo en cuanto a la integración de todos los mecanismos del tronco del encéfalo y talamohipotalámico mencionados en la producción del sueño o de los ensueños.

## Función del sueño y de los ensueños

Los fisiólogos, los psiquiatras y los filósofos han considerado innumerables veces estos planteamientos. [Parkes](#) revisó las principales teorías (reparación corporal, facilitación de la función motora, consolidación del aprendizaje y la memoria) y tiende a coincidir con la conclusión carente de gramática pero inequívoca de [Popper y Eccles](#): “Dormir es una inconsciencia natural repetida de la que ni siquiera sabemos su razón de ser”. No existen pruebas convincentes de que la función del dormir sea producir las ensoñaciones, al menos hasta donde se conoce acerca de la utilidad y el significado de éstos. Sin embargo, hay un apoyo considerable a la idea popular de que el material aprendido se estabiliza durante el sueño.

En cuanto a los cambios neurofisiológicos que tienen lugar durante la ensoñación, [Braun et al.](#), quienes usaron la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) para estudiar el sueño REM, observaron la activación selectiva de las cortezas visuales extraestriadas y las regiones límbica y paralímbica, con atenuación concomitante de la actividad en la corteza visual primaria y las áreas de asociación frontal. Algunos autores, con base en los estudios mencionados y otros similares, han planteado que la supresión de la actividad del lóbulo frontal durante la ensoñación, en un momento en que están activadas las áreas de asociación visual y sus conexiones paralímbicas, podría explicar la aceptación indiscriminada del contenido visual atípico, las relaciones temporales desordenadas y la intensa emotividad que caracterizan a los sueños. Esto concuerda con la noción de Hobson sobre los sueños como una forma de delirio.

Solms, como otro planteamiento que vincula los sueños con el significado inherente para la persona, sugirió que la activación de los sistemas dopaminérgicos frontales durante la ensoñación (las mismas vías que participan en muchos impulsos biológicos), denota que los sueños expresan deseos e impulsos latentes, interpretación psicoanalítica expresada por Freud en su obra *La interpretación de los sueños*.

## Efectos de la privación del sueño

Los animales de experimentación privados del sueño mueren en un plazo de unas cuantas semanas, sin importar cuál sea la manera en que se alimenten, beban y se los albergue ([Rechtschaffen et al.](#)), pero no se sabe si el grado de privación semejante del sueño produce la muerte en el ser humano. No obstante, las personas privadas del sueño sufren diversos síntomas desagradables, muy distintos de los efectos de los tipos ordinarios de insomnio.

A pesar de muchos estudios acerca de los efectos emocionales y cognoscitivos dañinos de la falta de sueño, aún se sabe poco. Si se les priva del sueño durante periodos de 60 a 200 h (NREM y REM), los seres humanos experimentan un aumento de somnolencia, fatiga, irritabilidad y dificultades para concentrarse. La ejecución de actividades motoras que requieren habilidad también se deteriora: el sujeto puede desempeñar tareas de duración breve y ritmo lento, pero si se le exige rapidez y perseverancia no puede efectuarlas. Aparece descuido de la propia persona, disminuye el incentivo para trabajar, las ideas y los actos sostenidos son interrumpidos por lagunas de inatención, se deteriora su juicio crítico y cada vez intenta menos la comunicación. Con la privación sostenida del sueño la somnolencia se torna cada vez más intensa, los periodos momentáneos de sueño se hacen más frecuentes (“microsueño”) y la tendencia a todos los tipos de errores y accidentes se vuelve más notable. Al final, la persona deja de percibir exactamente sus experiencias internas y externas y deja de conservar su orientación. Ilusiones y alucinaciones, sobre todo visuales y táctiles, se intercalan en su estado de consciencia y se tornan más persistentes conforme la ausencia de sueño se prolonga. Esto podría ser un elemento de la descompensación que sufren las personas con enfermedad psiquiátrica bipolar, que a veces desencadena episodios maníacos.

Los signos neurológicos que deben notarse son nistagmo leve e inconstante, trastorno de los movimientos o sacudidas oculares, pérdida de la

acomodación, exoforia, temblor ligero de las manos, ptosis palpebral, cara inexpresiva y habla torpe, con pronunciaciones erróneas y elección incorrecta de las palabras. El EEG muestra disminución de las ondas alfa y el cierre de los ojos ya no genera actividad alfa. El umbral de las crisis convulsivas se reduce y pueden activarse los focos de crisis en el electroencefalograma. En raras ocasiones, y tal vez sólo en personas predispuestas, la falta de sueño desencadena un episodio psicótico (se observó en 2% a 3% de 350 personas privadas del sueño y estudiadas por Tyler); sin embargo, muchos estudiosos del sueño no aceptan la producción de psicosis.

Durante la recuperación de la privación prolongada del sueño la cantidad de sueño que se logra nunca es igual a la cantidad perdida. Es probable que esto se deba a la intrusión de periodos breves de sueño durante el estado de vigilia, que si se sumaran representarían una considerable cantidad de tiempo (es casi imposible privar por completo del sueño a un ser humano o un animal). Cuando el individuo se queda dormido después de un periodo prolongado de privación del sueño, entra con prontitud en N3 del sueño (NREM), que prosigue durante varias horas a expensas de N2 y el sueño REM. Sin embargo, hacia la segunda noche de la recuperación el sueño REM reaparece y excede al del periodo previo de la privación. Al parecer, el sueño N3 es la fase más importante del sueño para restaurar las funciones alteradas que resultan de la privación prolongada del sueño.

Es más difícil interpretar los efectos de la privación particular del sueño REM, que los efectos de la privación total o subtotal. Algunos sujetos en quienes el sueño REM se impide noche tras noche manifiestan tendencia creciente a la hiperactividad, la labilidad emocional y la impulsividad, un estado que puede compararse con la actividad incrementada, el apetito excesivo y la hipersexualidad de los animales privados del sueño REM. Sin embargo, en los seres humanos, los inhibidores monoamínicos pueden suprimir totalmente el sueño REM durante meses o años, sin perjuicios netos. En vez de ello, la privación particular del sueño NREM (N3) causa disminución de la reactividad, y somnolencia diurna excesiva.

Puesto que la necesidad de dormir varía de manera considerable en cada persona, es difícil decidir a qué llamar privación parcial del sueño. Ciertos individuos raros funcionan en apariencia bien si duermen 4 h o incluso menos durante un periodo de 24 h; en cambio otros, que duermen muchas horas, afirman que no obtienen el máximo beneficio de ello.

## TRASTORNOS DEL SUEÑO

### Insomnio

La palabra *insomnio* significa incapacidad crónica para dormir a pesar de la oportunidad adecuada para hacerlo y se emplea de manera popular para referirse a cualquier trastorno de la duración, la profundidad o las propiedades reparadoras del sueño. Puede presentarse dificultad para conciliar el sueño o mantenerse dormido, es posible que el despertar ocurra demasiado temprano o que suceda una combinación de estas quejas. En la actualidad es imposible definir con precisión lo que constituye el insomnio patológico por la incertidumbre sobre las cantidades exactas de sueño necesarias y su participación en la economía del organismo humano. Todo lo que puede afirmarse por el momento es que una molestia frecuente la constituyen algunas formas de falta de sueño (20% a 40% de la población), signo más notable en los ancianos y en las mujeres. Según Mellinger et al., sólo una fracción pequeña de la población de individuos que perciben que su sueño es inadecuado solicita auxilio profesional o recurre a los somníferos.

Se pueden identificar dos clases generales de insomnio: la primera, en que al parecer existe una anomalía primaria de los mecanismos normales del sueño, y la segunda, en que la perturbación es consecuencia de un cuadro clínico o psicológico o, tal vez con mayor exactitud, coexistente. Los estudios polisomnográficos han definido otro subgrupo que en realidad duerme, pero que percibe que el tiempo en que lo hace se acorta o se ve interrumpido (“insomnio paradójico”).

### Insomnio primario

Habría que reservar dicho término para la situación en que durante largo tiempo se perturba el sueño nocturno y es imposible atribuirlo a síntomas de ansiedad, depresión, dolor u otros cuadros psiquiátricos o médicos. En algunas personas, como las descritas por Hauri y Olmstead, el trastorno es permanente. A diferencia de los escasos individuos que al parecer quedan satisfechos con 4 o incluso menos horas de sueño nocturno, los insomnes sufren los efectos de la privación parcial del sueño y recurren a fármacos, alcohol y al final su vida gira alrededor del sueño, al grado que algunos autores los han llamado “pedantes del sueño” o “hipocondriacos del sueño”. Es muy difícil aceptar como totalmente válidas las afirmaciones respecto a cantidad y calidad del sueño que hacen los insomnes, pero Rechtschaffen y Monroe han confirmado que muchos de ellos duermen lapsos más breves, se mueven y despiertan con mayor frecuencia, están menor tiempo en el sueño N3 que los sujetos normales y tienen una activación fisiológica mucho mayor. Las pruebas de personalidad revelan una alta incidencia de trastornos psicológicos en este grupo, pero no se sabe si éstas son la causa

o el efecto.

Además, se designó una categoría de insomnio “condicionado” o “psicofisiológico”, en la que se eliminó una situación desencadenante del insomnio, pero el trastorno del sueño persiste. Aunque las víctimas del insomnio, sin considerar la causa, tienden a exagerar la cantidad de sueño que pierden, el insomnio primario debe reconocerse como una entidad válida.

### Insomnio secundario

Este tipo de insomnio, que por lo general es transitorio, muchas veces se atribuye a dolor o algún otro trastorno corporal reconocible, como uso de fármacos o alcohol o, lo que es más común, ansiedad, preocupaciones o depresión. De los trastornos clínicos que culminan en la vigilia anormal, destacan algunos como el dolor articular o de la columna, las molestias abdominales por úlcera péptica y carcinoma; la insuficiencia pulmonar y cardiovascular y la nicturia por hipertrofia prostática. El síndrome de “piernas inquietas” y los movimientos periódicos de las extremidades pélvicas durante el sueño no se incluyen en la categoría anterior y poseen sus características fisiológicas, fenomenológicas y de tratamiento.

### Otras causas de insomnio secundario

Entre los insomnios secundarios son particularmente comunes los que se deben a algún tipo de *trastorno psicológico*. Las preocupaciones personales o laborales pueden mantener la mente del paciente agitado (insomnio circunstancial). Es posible que una cama extraña o un entorno poco familiar impidan la somnolencia y el sueño. Bajo estas circunstancias, la dificultad principal radica en quedarse dormido, con tendencia a dormir hasta muy tarde por la mañana. Estos hechos enfatizan que, hasta cierto grado, el condicionamiento y los factores ambientales (sociales y aprendidos) suelen participar en la tendencia de la mente y el cuerpo a dormir.

Las enfermedades en las que la ansiedad y el miedo son síntomas prominentes también dan como resultado dificultad para quedarse dormido, lo mismo que la propensión a dormir únicamente de modo ligero, de forma regular o intermitente. Las pesadillas son comunes en estas situaciones y pueden despertar al sujeto. De manera excepcional, un individuo puede incluso tratar de quedarse despierto para evitar las pesadillas. A diferencia de ello, la *enfermedad depresiva* causa despertamiento en las primeras horas de la mañana e imposibilidad de reanudar el sueño; el lapso del sueño se acorta y aumenta la movilidad nocturna. El sueño REM en casos de depresión, aunque no siempre disminuye, aparece más tempranamente por la noche. Si la ansiedad se combina con depresión, se observa una proclividad a las dos pautas mencionadas. Otra pauta más de sueño trastornado puede discernirse en los individuos que se encuentran bajo gran tensión y preocupados o físicamente agotados. Estas personas se hunden en la cama y duermen invadidos por un agotamiento absoluto, pero despiertan temprano con sus mismas preocupaciones y son incapaces de volver a dormir.

El consumo crónico, y aun en el corto plazo, de alcohol, barbitúricos y ciertos fármacos sedantes e hipnóticos no barbitúricos, reduce de modo notable el sueño REM y las etapas 3 y 4 del NREM (N3). Tras la abstinencia de estos agentes se advierte un incremento rápido y notable del sueño REM, algunas veces con ensoñaciones y pesadillas vívidas. También hay reportes de “insomnio de rebote”, el agravamiento del sueño en comparación con el estado previo al tratamiento, después de la suspensión de las benzodiazepinas hipnóticas de semivida corta, en particular el *triazolam* (Gillin et al.), e incluso con los nuevos fármacos para el sueño mencionados más adelante. Más aún, en realidad puede presentarse una forma de insomnio por abstinencia de fármacos o de rebote la misma noche en que se administra la sustancia. Ésta produce su efecto hipnótico durante la primera mitad de la noche y un empeoramiento del sueño en la segunda mitad, conforme sus efectos se disipan; el paciente y el médico pueden creer erróneamente que estos últimos síntomas requieren más del fármaco hipnótico o uno diferente. El alcohol que se ingiere al atardecer actúa de igual manera. El insomnio de rebote debe diferenciarse del despertamiento en las primeras horas de la mañana, que acompaña a la ansiedad y a los estados depresivos.

Una amplia variedad de fármacos puede ocasionar anomalías esporádicas o persistentes del sueño. Los causantes más comunes son las bebidas que contienen *cafeína*, corticoesteroides, broncodilatadores, bloqueadores adrenérgicos centrales, anfetaminas, algunos antidepresores “activadores” como la *fluoxetina* y cigarrillos. En la extensa revisión de Kupfer y Reynolds se incluyen otros.

Las *acroparestesias*, el hormigueo y entumecimiento de predominio nocturno en los dedos y palmas causados por tirantez de los ligamentos del carpo (síndrome del túnel del carpo), pueden despertar al paciente por la noche (véase más en “Parálisis y acroparestesias durante el sueño”). Las *cefaleas en brotes* por lo general despiertan al paciente 1 a 2 h de iniciado el sueño (el [cap. 9](#) presenta una revisión más detallada). En unos cuantos pacientes, las cefaleas en brotes ocurren sólo durante o precisamente después del periodo REM.

El ritmo del sueño puede trastornarse por completo en los estados de confusión agudos y en particular en el delirio; el paciente puede cabecear sólo

durante periodos breves, sea durante el día o la noche, y la cantidad total y la profundidad del sueño en un lapso de 24 h se reducen. Las alucinaciones alarmantes pueden impedir el sueño del individuo. El individuo senil tiende a tomar siestas durante el día y a conservarse alerta durante lapsos nocturnos cada vez más largos, hasta que logra el sueño en una serie de siestas cortas durante el periodo de 24 h; en estos casos la cantidad total del sueño puede estar aumentada o disminuida.

## Tratamiento del insomnio

En términos generales, será mejor utilizar un sedante-hipnótico para tratar el insomnio, sólo como un auxiliar por breve tiempo durante una enfermedad o una circunstancia poco usual, como en casos de insomnio agudo. En sujetos que tienen dificultad para conciliar el sueño, es útil un hipnótico de acción rápida y de metabolismo bastante acelerado. Los fármacos más usados son los agonistas del receptor de benzodiazepina, que actúan en el complejo del receptor del ácido aminobutírico gamma (GABA, *gamma-aminobutyric acid*)-A. En una época tuvieron gran aceptación las benzodiazepinas, pero han sido sustituidas por agonistas de receptores no benzodiazepínicos, cuya semivida es más breve y generan menos efectos adversos (como [zolpidem](#), [zaleplon](#) y [eszopiclona](#)). Si no hay mejoría con dichos fármacos, cabe recurrir a una benzodiazepina con duración intermedia de acción como el temazepam. También existe una nueva clase de fármacos que actúan como antagonistas del receptor para orexina, tipificada por el suvorexant. No es aconsejable utilizar hipnóticos durante el embarazo y se les usará con gran cautela en individuos alcohólicos o con enfermedad de riñones, hígado o pulmones y será mejor no utilizarlos en personas con el síndrome de apnea del sueño.

Hay reportes de que la [melatonina](#) (3 a 12 mg) es tan efectiva como los hipnóticos-sedantes y tiene menos efectos secundarios de corto plazo, pero estas dos declaraciones son difíciles de confirmar. La [melatonina](#) tiene semivida corta y sólo tiene un efecto hipnótico débil. Por lo tanto, para los trastornos en el ritmo del sueño lo ideal es tomarlo 3 a 4 h antes de la hora de dormir. Los antidepresivos tricíclicos parecen ser fármacos intensificadores del sueño, incluso en las personas que no están ansiosas o deprimidas. Se desarrolla tolerancia a este compuesto y tiene efectos colaterales matutinos, por lo que quizá sea mejor usarlo en pacientes que lo toman por otras razones, como cefalea o depresión. Algunos médicos señalan que también puede agravar los trastornos con piernas inquietas o de movimiento periódico de las piernas. El sedante puede combinarse con un analgésico adecuado cuando el dolor es un factor de consideración en el insomnio. Fármacos que se obtienen sin receta, que contienen [difenhidramina](#), la valeriana o la [doxilamina](#), cuya eficacia para inducir el sueño es mínima o no tienen tal actividad, pueden perturbar las características del sueño y causar somnolencia en la mañana siguiente.

Es necesario disuadir el consumo de sedantes en el paciente con insomnio crónico sin otros síntomas. La solución de este problema rara vez se encuentra en la medicación. Debe descubrirse y corregirse, si es posible, cualquier dificultad circunstancial o psicológica subyacente y los fármacos sólo se emplean por un tiempo. Los sujetos deben regularizar sus actividades diarias, incluso el horario de ir a dormir, y efectuar una actividad física durante el día, si bien hay que evitar que el esfuerzo físico o mental sea extenuante antes de la hora de dormir. La iluminación con luz de espectro amplio (televisión) durante la noche es perjudicial y deben corregirse los excesos dietéticos y prohibir todos los medicamentos no esenciales. Es mejor no consumir café ni bebidas alcohólicas por la noche, o incluso durante el día. Diversas modificaciones simples de la conducta pueden ser útiles, como usar la recámara sólo para dormir, levantarse a la misma hora cada mañana sin importar la duración del sueño, evitar las siestas durante el día y limitar el tiempo de cama estrictamente a la duración del sueño. Una estrategia útil es aplacar las preocupaciones del sujeto respecto del insomnio, al insistirle en que siempre logrará dormir todo el tiempo necesario y que tal satisfacción proviene de permanecer despierto y leer o ver una película.

## Síndrome de piernas inquietas, movimientos periódicos de miembros pélvicos durante el sueño y trastornos similares

El trastorno conocido como *síndrome de las piernas inquietas* puede retrasar de manera regular el comienzo del sueño y por lo común se observa en sus fases iniciales. [Ekbom](#) lo llamó *astenia crurum paresthetica* y también *anxietas tibiarum* (astenia parestésica del muslo y ansiedad tibial). Es notorio que se trata de un cuadro muy prevalente y afecta a más de 2% de la población. La persona puede señalar que tiene una molestia desagradable y sensaciones de arrastre en las pantorrillas y los muslos, que a veces se acompañan de percepciones crepitantes o rastreras; otras descripciones han incluido la percepción de “gusanos”, “prurito interno” y “frialdad” y la persona dice que siente que sus extremidades pélvicas están cansadas, pesadas y débiles. Las manifestaciones en cuestión son desencadenadas por el reposo y ceden de forma rápida, aunque temporal, al mover las piernas. La urgencia de hacer tal maniobra puede ser suprimida voluntariamente por un lapso breve, pero al final es irresistible. El movimiento de las piernas alivia brevemente la sensación. Es interesante destacar que una proporción pequeña de individuos muestran síntomas similares en las extremidades escapulares, después de muchos años de los síntomas en las piernas. Puede haber variantes de inquietud nocturna en otras partes del cuerpo, como el abdomen, según sugirieron [Pérez-Díaz et al.](#) Sus pacientes describían una inquietud desagradable en la musculatura abdominal que requería movimiento para aliviarse y se eliminó con agonistas de la [dopamina](#).

La fatiga agrava el síndrome de piernas inquietas y tiende a agravarse en clima cálido. En unos cuantos pacientes, sobre todo los de edad más avanzada con una forma grave del trastorno nocturno, estos movimientos y el mioclono relacionado llegan a despertar a la persona y se acompañan de inquietud, espasmos de los pies, pisoteo, balanceo del cuerpo y marcha que están sólo en parte bajo el control voluntario. Los fenómenos diurnos a veces requieren varios medicamentos simultáneos para su control.

El síndrome es idiopático y persiste durante años. En muchos casos se vincula con el síndrome de anemia ferropénica y la disminución del nivel de ferritina, como ocurre con la insuficiencia renal (y en particular durante la diálisis), el consumo de alcohol previo a conciliar el sueño, las enfermedades del tiroides, embarazo y algunos fármacos como los antidepresivos y los antihistamínicos. A veces anticipa alguna neuropatía periférica, particularmente en relación con la uremia. Asimismo, en el síndrome mencionado y en el de movimientos periódicos de extremidades durante el sueño (véase más adelante) se han detectado menores niveles de hierro en el líquido cefalorraquídeo (LCR). No se ha definido el origen de tal relación, pero es aconsejable corroborar si existen menores depósitos de hierro y anemia en muchos enfermos. Una hipótesis es que la perturbación del almacenamiento de hierro en los ganglios basales hace que disminuya la unión de **dopamina** a receptores y transportadores dopamínicos, como se ha descrito en estudios que utilizan PET y la tomografía de emisión de un solo fotón (SPECT, *single-photon emission tomography*). Otra relación posible, aunque no probada, es que el hierro sirve de cofactor de la enzima hidroxilasa de tirosina, que se necesita para la síntesis de **dopamina**.

Una perturbación muy similar es el *movimiento periódico de las piernas durante el sueño*. Al igual que el síndrome de las piernas inquietas, puede provocar privación del sueño y somnolencia diurna o, con mayor frecuencia, molestias hacia el compañero de cama. Sin embargo, el diagnóstico de movimientos periódicos de las piernas depende de su detección durante los registros polisomnográficos, mientras que el síndrome de piernas inquietas se identifica por las manifestaciones clínicas. Existe menor certeza sobre la importancia de los movimientos periódicos comparados con los movimientos de las piernas inquietas en la alteración del sueño. Se han referido de modo original como “mioclono nocturno” y son más lentos que las sacudidas mioclónicas. Estas últimas consisten en una serie de movimientos repetitivos de los pies y las piernas que ocurren cada 20 a 90 s durante varios minutos hasta una hora; el principal afectado es el tibial anterior, con dorsiflexión del pie y el dedo grueso, algunas veces seguida por flexión de la cadera y rodilla. Los movimientos son semejantes a la reacción de flexión triple (Babinski), que puede desencadenarse en personas dormidas normales. Estos movimientos producen microdespertares frecuentes o despertar completo si son graves y periódicos. Por lo regular, el sujeto no tiene consciencia de estos movimientos relacionados con el sueño en el momento que ocurren; lo señala su compañero de cama o sospecha lo que ocurre por el desorden de las prendas de cama.

El movimiento periódico de las piernas está íntimamente vinculado con el síndrome de las piernas inquietas y muchos hipnólogos lo consideran parte integral del síndrome, pero también se observa en casos de narcolepsia, apnea del sueño, después de utilizar antidepresivos tricíclicos y los que inhiben la captación de serotonina, y el lapso en que el individuo deja de consumir anticonvulsivos y sedantes-hipnóticos. Cerca del 80% de la población con síndrome de piernas inquietas presenta movimientos periódicos de las piernas, pero no ocurre lo contrario, ya que sólo 20% a 30% de los pacientes con movimientos periódicos de las piernas tienen síndrome de piernas inquietas.

Un hallazgo genético muy importante realizado por [Stefansson et al.](#) en varias poblaciones, incluida la de Islandia, que es homogénea, es que un nucleótido variante en el segmento corto del cromosoma 6p se vincula con movimientos periódicos de piernas durante el sueño; se advirtió que tal situación era válida en todas las personas con el síndrome mencionado o sin él. De no ser así, como destacaron los autores, ello confirmaría que los movimientos periódicos de extremidades constituyen una entidad por sí misma, definida en la era de la genómica. No se ha definido la importancia biológica de dicha variante ni su incidencia en otras poblaciones. A pesar de ello, capta la atención de los autores la coexistencia frecuente de los dos trastornos y algunos cambios desencadenantes compartidos como la ferropenia y los tratamientos que son eficaces en ambas situaciones.

### Tratamiento del síndrome de piernas inquietas y de los movimientos periódicos de miembros pélvicos

En casi todos los pacientes conviene buscar la deficiencia de hierro (ferropenia) y tratar de corregirla si es factible. En muchos pacientes es apropiado explorar la razón de la deficiencia de hierro. En el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas y el de los movimientos periódicos de extremidades pueden ser útiles innumerables fármacos sintomáticos. Hasta hace poco se había privilegiado la administración de agonistas dopamínicos como el **pramipexol** (0.25 a 0.75 mg), o el **ropinirol** (0.5 a 1.5 mg), vía oral 1.5 a 2 h antes de acostarse. Las combinaciones de acción prolongada de L-dopa/carbidopa (12.5/50 o 25/100 mg por dosis) tomadas a la hora de acostarse también han resultado exitosas, pero la L-dopa y a veces los agonistas de la **dopamina** hacen que algunos pacientes desarrollen los movimientos más temprano, o sea durante el día, y se vuelven más intensos y se extienden a otras partes del cuerpo. Existe un agonista de la **dopamina** de acción más prolongada, un parche de **rotigotina** para tratar a



los pacientes con este fenómeno de *aumento*. [Heim et al](#) notaron una relación entre el aumento, incluso de formas ligeras y con dosis bajas de medicamentos, y conducta impulsiva en un grupo de pacientes, pero se desconoce el mecanismo de este hallazgo.

El “aumento” o intensificación del síndrome de piernas inquietas con el uso prolongado de agonistas dopaminérgicos ha tenido como consecuencia el estudio de fármacos alternativos como la [gabapentina](#) y la [pregabalina](#), pero también de benzodiazepinas como el [clonazepam](#) (0.5 a 2.0 mg) y el [temazepam](#) (30 mg), tomados 30 min antes de retirarse. Un estudio clínico realizado por [Allen et al.](#) mostró que la [pregabalina](#) es tan efectiva como el [pramipexol](#) para reducir los síntomas de piernas inquietas, y tuvieron tasas similares de aumento a las obtenidas con 0.25 mg de [pramipexol](#), pero menores a las logradas con 0.5 mg. Es posible que la ideación suicida haya sido el evento adverso más frecuente con [pregabalina](#). Otros, como el [baclofeno](#), los opioides, la [carbamazepina](#), pudieran ser útiles en pacientes escogidos, pero pocas veces son necesarios. La revisión completa hecha por [Earley](#) incluye una larga lista de fármacos eficaces. A veces es útil fraccionar el fármaco en dos dosis y administrar la primera a principios de la noche y la segunda poco antes que la persona duerma o, en casos graves, avanzada la noche, previa preparación de alarma del reloj para anticiparse al surgimiento esperado de los síntomas.

## Trastornos del sueño vinculados con enfermedades neurológicas

Muchas enfermedades neurológicas alteran de manera grave la cantidad total y las pautas del sueño. Las lesiones de la parte alta del puente, cerca del locus cerúleo, son especialmente causa de tales efectos. [Markand y Dyken](#) describieron casos de infarto pontino con afección de los núcleos del rafe tegmentario. La anomalía clínica adoptó la forma de disminución del sueño NREM y casi la abolición del REM, fenómenos que duraron semanas o meses. Los infartos lagunares bilaterales en el tegmento pontino, visibles en las imágenes de resonancia magnética (MRI), también parecen ser la base de algunos casos del llamado trastorno conductual del sueño REM ([Culebras y Moore](#)), descrito más adelante con otras parasomnolencias (parasomnias). Los infartos talámicos paramedianos bilaterales son una causa importante de hipersomnolencia (hipersomnía) diurna, el resultado de la alteración de los mecanismos del despertamiento y el sueño NREM ([Bassetti et al.](#)).

Las lesiones del bulbo raquídeo pueden afectar el sueño al trastornar la ventilación automática; los ejemplos más extremos se presentan en caso de lesiones tegmentarias bilaterales que pueden suprimir por completo la respiración durante el sueño (“Maldición de Ondina” como se describe en el [cap. 25](#)). Es posible que grados menores de daño tegmentario (como puede ocurrir con las malformaciones de Chiari, el infarto medular unilateral, la siringobulbia o la poliomiélitis) causen apnea del sueño y somnolencia diurna. Los pacientes con accidentes cerebrovasculares hemisféricos grandes también pueden mostrar letargo diurno con base en la inversión del ritmo de sueño-vigilia. Ciertos casos de infarto mesencefálico que se caracterizan por alucinaciones visuales vívidas (alucinosis peduncular) pueden relacionarse con alteración del sueño.

La *encefalitis de von Economo*, ahora extinta, casi siempre se vinculaba con un estado de hipersomnolencia, pero causaba insomnio persistente en algunos casos. Esto último se relacionó con un predominio de lesiones en el hipotálamo anterior y la porción basal de los lóbulos frontales, a diferencia de la hipersomnía, que se relacionó con lesiones sobre todo en el hipotálamo dorsal y subtálamo. El tema anterior y las demás formas de hipersomnía se tratan después con mayor detalle en el apartado “Hipersomnía” (sueño patológico excesivo).

[Lugaresi et al.](#) describieron una forma notable de *insomnio familiar mortal*. Este trastorno, que inicia durante la edad madura y tiene una evolución clínica de siete a 36 meses, se caracteriza por incapacidad virtual para dormir y generar pautas EEG del sueño. Los cambios cerebrales consisten en pérdida neuronal profunda en los núcleos talámicos anteriores o anteroventrales y mediodorsales. Los casos anteriores al parecer representan una forma familiar de la enfermedad de priones, similar a los trastornos que originan la encefalopatía espongiforme subaguda (véase [cap. 32](#)). Resulta de interés que la forma alcohólica del estado amnésico de Korsakoff, vinculada con lesiones menos graves en los mismos núcleos talámicos, también se caracteriza por alteración del sueño y adopta la forma de un incremento de la frecuencia de los periodos intermitentes de vigilia ([Martin et al.](#)). Cuando se buscaron con cuidado, se encontraron trastornos similares del ciclo sueño-vigilia en la enfermedad por priones de Creutzfeldt-Jakob esporádica ([Landolt et al.](#)).

Los *traumatismos craneoencefálicos* mayores son causa importante de trastornos del sueño. Las anormalidades, que a veces persisten durante meses o años, comprenden principalmente un acortamiento de las etapas 1 y 2 del sueño y lapsos de sueño REM y ensoñaciones menores de los esperados. Algunos pacientes que se encuentran en el estado vegetativo persistente manifiestan un ciclo de cambios en el EEG, que progresa desde un cuadro de complejos husos abortivos u ondas K con alteraciones cíclicas de la respiración y el tamaño pupilar hasta la adquisición de una actividad del sueño estructurada de manera más normal. La secuencia mencionada suele presagiar el cambio de un estado de coma, a otro de consciencia mínima ([cap. 16](#)). Prácticamente en todos los tipos de coma que son consecuencia de daño anatómico del encéfalo, no muestran actividad de sueño organizada. Una excepción, a pesar de ser de tipo semántico, se observa en el trastorno poco común conocido como “coma con trazo fusiforme” en el cual

coexisten el coma persistente y los trazos electroencefalográficos del sueño. Esta particular combinación de sucesos se describe después de traumatismo craneoencefálico y en casos raros como acompañante de las encefalopatías metabólicas profundas. A pesar de lo que parece ser un estado comatoso genuino (no sólo hipersomnolencia) por una lesión del sistema activador reticular, el EEG manifiesta actividad frecuente de husos y ondas del vértice o centrales, lo que atestigua la integridad de las vías talamocorticales para la actividad del sueño (véase [Nogueira de Melo et al.](#)). Además, en casos de contusiones traumáticas bifrontales puede haber insomnio patológico con manía que dura días o semanas después de la lesión.

Los tumores del cerebro se acompañan por lo general de una diversidad de alteraciones del sueño o ser consecutivas a la resección de neoplasias intracraneales. Incluyen somnolencia excesiva durante el día, apnea del sueño y, rara vez, epilepsia nocturna. La localización de la lesión, más que el tipo de tumor predice estas alteraciones; de esta manera, las neoplasias que afectan el hipotálamo y la hipófisis se acompañan de somnolencia excesiva en el día, en tanto que las lesiones bulbares causan alteraciones respiratorias que pueden afectar el sueño ([Rosen et al.](#)). Una forma sintomática de narcolepsia se vincula a menudo con tumores localizados cerca del tercer ventrículo y del mesencéfalo (véase adelante). [Schwartz et al.](#) señalaron la aparición de cataplejía transitoria (véase adelante) después de una operación para tratar un craneofaringioma, pero un estado delirante ha sido la manifestación más frecuente en pocos pacientes por cuyos casos los autores fueron consultados.

Se han estudiado ampliamente las peculiaridades del sueño en la *enfermedad de Parkinson*. Muchos sujetos en las primeras fases de dicha enfermedad señalan que su sueño es fragmentado y no reparador, particularmente en las primeras horas de la mañana; algunos casos avanzados presentan insomnio patológico influido también por fármacos que han utilizado para combatir la enfermedad y por la estimulación cerebral profunda (véase el [cap. 39](#) en el que se exponen los efectos no motores de la enfermedad de Parkinson). La pérdida de los movimientos naturales del cuerpo y los efectos de alerta de la L-dopa contribuyen al insomnio. Asimismo, los agonistas dopaminérgicos de acción directa que se utilizan para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson pueden acompañarse de los efectos secundarios de somnolencia intensa y con frecuencia rápida durante el día; sin embargo, en algunos pacientes se presenta un problema similar con el empeoramiento de la enfermedad. Las pautas alteradas del sueño en pacientes con enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, degeneración olivopontocerebelosa y parálisis supranuclear progresiva han llamado la atención de los neurólogos ([Parkes](#)). En algunos de estos trastornos el sujeto no sueña.

En la degeneración del nigroestriado (atrofia sistémica múltiple), enfermedad por cuerpos de Lewy y otros síndromes de parkinsonismo, a menudo existe un trastorno característico en el sueño REM en el que el paciente se mueve y habla de manera violenta y agresiva durante los sueños. Este “trastorno de la conducta durante el sueño REM” (RBD, *RBD sleep behavior disorder*) se describe con más detalle adelante, pero se comenta aquí que los movimientos pueden ser tan extremos como para lesionar a un compañero de cama y a menudo es ese individuo quien informa la conducta nocturna. El trastorno del sueño es una manifestación que antecede a menudo a la enfermedad neurológica meses o años (véase más adelante en este capítulo y [cap. 38](#)).

La migraña, las cefaleas en brotes y la hemicránea (migraña) paroxística han sido vinculadas con algunas fases del sueño y se exponen en el [capítulo 9](#), en relación con otras formas de las “cefaleas hípnicas”.

## Trastornos del sueño relacionados con cambios del ritmo circadiano

El sueño también se trastorna y disminuye cuando el ritmo circadiano normal del ciclo sueño-vigilia se altera por vía exógena; tal situación se observa más a menudo en trabajadores que cambian periódicamente su horario laboral del día a la noche y también como consecuencia de viajes aéreos a través del meridiano, es decir, el desfase horario ([Baker y Zee](#)). Los viajeros que se desplazan en dirección al este se duermen tarde y despiertan en las primeras horas de la mañana. La fatiga resultante es producto de la privación del sueño y de un cambio de fase necesario en la modificación de los husos horarios. Un antídoto sería reajustar el reloj de la persona durante el vuelo y comenzar el ajuste de las actividades diarias en el sitio al que llegará, es decir, estar despierto todo el día hasta dormir en las horas usuales de la noche e ingerir un sedante de acción breve a la hora de acostarse. La **melatonina** también se usa con este fin, y un metaanálisis de [Herxheimer y Petrie](#) con cuatro estudios sugiere que tiene cierta efectividad. Estas medidas facilitan el reajuste del ritmo circadiano. Quienes viajan en dirección oeste afrontan una puesta del sol tardía y un sueño nocturno prolongado y se adaptan con mayor facilidad al reajuste del ritmo circadiano respecto de quienes viajan al este. Para ajustar el ciclo del sueño es muy recomendable la mayor exposición a la luz diurna; este ajuste se logra con más facilidad cuando se viaja hacia el oeste que hacia el este. Cambiar el ritmo circadiano en los animales sugiere que la exposición breve a la luz en momentos cruciales resulta eficaz para reajustar el ciclo de sueño y vigilia; al parecer, el periodo que ocurre justo antes de las 04:00 horas es una hora nodal para la susceptibilidad a este cambio de etapa. Los problemas de sueño ocasionados por el cambio de trabajo son más complicados (véase [Monk](#)).

El *síndrome de fase tardía del sueño* es una incapacidad crónica para quedarse dormido y despertar a la hora acostumbrada. El inicio del sueño se

retrasa hasta un momento entre las 03:00 y 06:00 horas y a continuación el individuo duerme con normalidad hasta un momento entre las 11:00 y las 14:00 horas. El periodo de sueño impuesto entre las 23:00 y las 07:00 horas produce latencia prolongada del sueño y somnolencia durante el día. A diferencia de ello, el *síndrome de fase avanzada del sueño* se caracteriza porque el sujeto comienza a dormir en las primeras horas de la noche (20:00 a 21:00 horas) y se despierta en horas de la madrugada o la mañana (03:00 a 05:00 horas). El mero retraso del inicio del sueño no evita por lo general el hecho de despertar temprano por la mañana. Este patrón no es raro entre personas ancianas sanas (y también entre estudiantes universitarios), en quienes tal vez no se justifique considerarlo un síndrome de insomnio. Otras personas más manifiestan una *pauta de sueño y vigilia irregular*; el sueño consiste en siestas persistentes, pero variables cortas o prolongadas durante toda la noche y el día, con una acumulación del sueño casi normal para el periodo de 24 horas.

Se conocen varios trastornos del sueño interesantes y alarmantes en personas invidentes, el más problemático es la falta de sincronización con el ciclo día-noche. Debido a la ausencia de sincronización retina-hipotálamo del ritmo circadiano, existe un ciclo innato que es un poco más largo de 24 h, lo que genera episodios de insomnio conforme la función hipotalámica entra y sale de la coordinación con el día. En estudios clínicos, el tasimelteón, agonista del receptor para [melatonina](#), ha ayudado a sincronizar el ciclo de sueño en personas invidentes ([Lockley et al.](#)).

## Trastornos parasómnicos y síntomas aislados del sueño

Las clasificaciones nuevas han redispuesto la nosología de estos fenómenos, pero en este apartado se incluyen algunos problemas diversos: despertares somnolientos, paroxismos sensitivos, parálisis hípnicas, terrores y pesadillas nocturnos, sonambulismo y trastorno conductual durante el sueño REM.

### Sobresaltos de somnolencia (del sueño, mioclónicos)

A medida que el estado de sueño llega, pueden excitarse determinados centros motores hasta descargar una actividad insubordinada. El resultado es un espasmo corporal mioclónico repentino o “sobresalto”, de gran amplitud, que despierta al sujeto que comienza a dormir; puede afectar una o ambas extremidades pélvicas o el tronco, y con menor frecuencia las extremidades superiores. Si el sobresalto se produce de manera repetida durante el acto de quedarse dormido y es un acontecimiento nocturno, puede tornarse motivo de gran preocupación para el paciente. Los sobresaltos tienden a ocurrir con mayor frecuencia en los individuos en los que el proceso del sueño se desarrolla con lentitud; son frecuentes en especial bajo condiciones de tensión y ansiedad. Los registros polisomnográficos han indicado que tales espasmos corporales aparecen en el momento en que concilia el sueño la persona o durante las fases iniciales del sueño. En ocasiones forman parte de una reacción de despertar a un estímulo externo leve y a continuación se acompañan de un complejo frontal K en el electroencefalograma. Estas sacudidas corporales no son variantes de la epilepsia.

Una pequeña proporción de lo que de otra manera serían lactantes saludables, presenta sacudidas rítmicas de las manos, los brazos y las piernas o el abdomen, sea al principio o durante las etapas ulteriores del sueño (*mioclono neonatal benigno*). Los movimientos se inician durante los primeros días de vida y desaparecen en plazo de meses. Puede haber tendencia familiar. [Coulter y Allen](#) diferencian este estado de la epilepsia mioclónica y las convulsiones neonatales por la ausencia de cambios EEG y su ocurrencia sólo durante el sueño.

### Paroxismos sensitivos del sueño

Los centros sensitivos pueden trastornarse de manera semejante, ya sea como fenómenos aislados o en combinación con alteraciones motoras. El paciente, que se quedó dormido, puede despertar con una sensación que se extiende por todo el cuerpo, un destello repentino o un ruido triturante súbito o una sensación de estallido: éste es el llamado “síndrome de la cabeza que estalla” ([Pearce](#)). En ocasiones la persona tiene la sensación de ser girada o levantada y arrojada al suelo; es posible que estos sean paroxismos sensoriales en los que participa el mecanismo laberíntico vestibular. Los síntomas sensitivos mencionados son benignos, pese a que los pacientes señalan causas obvias de preocupación.

### Parálisis del sueño

Pueden ocurrir fenómenos extraños de inmovilidad, conocidos como *parálisis predormicionales* y *posdormicionales* en las transiciones del estado de sueño al estado de vigilia. Se trata de personas, sanas por lo demás, que están despiertas, conscientes y orientadas por completo, que al parecer son incapaces de activar sus músculos. Por lo general no se afectan las funciones respiratoria y diafragmática, ni los movimientos oculares, aunque unos cuantos sujetos refieren una sensación de no poder respirar. Se recuestan como si aún durmieran, con los ojos cerrados, y pueden asustarse mucho mientras se enfrascan en un esfuerzo para moverse. Tienen la impresión de que si pudieran mover un músculo la parálisis se disiparía al instante y

recuperarían toda su fuerza. Los estímulos más ligeros, como tocar una mano del paciente o pronunciar su nombre, pueden abolir la parálisis. La privación del sueño es un desencadenante frecuente del síndrome.

Estos ataques también se observan en personas con narcolepsia (que se describe más adelante en este capítulo) y la hipersomnia del síndrome de Pickwickian y otras formas de apnea del sueño. Algunos casos son familiares.

Se cree que la debilidad de la parálisis es una forma disociada de la atonía del sueño REM. Por lo general, los ataques son breves (de minutos o menos); carecen de importancia especial si ocurren de manera aislada y sólo en raras ocasiones. Si son frecuentes, como sucede en el caso de la narcolepsia, pueden prevenirse mediante antidepresivos tricíclicos, en particular **clomipramina**, que tiene actividad serotoninérgica.

### Terrores nocturnos y pesadillas

El terror nocturno (*pavor nocturno*) es sobre todo un problema de la infancia. Por lo regular se produce poco después que el niño se queda dormido, durante las etapas 3 o 4 del sueño y, como tal, no se consideran pesadillas. El niño despierta de modo repentino en un estado de angustia intenso, con gritos o gesticulaciones, taquicardia notable (150 a 170 latidos por minuto [lpm]) y respiraciones rápidas y profundas. Los niños que experimentan terrores nocturnos también son a menudo sonámbulos y pueden experimentar ambas clases de ataque de manera simultánea. Toda la crisis dura sólo 1 o 2 min y por la mañana el niño no recuerda nada o sólo tiene un vago recuerdo de un sueño desagradable. Se ha sugerido que los terrores nocturnos y el sonambulismo representan un despertar trastornado o parcial del sueño profundo porque los EEG tomados durante estas crisis muestran un tipo de vigilia de frecuencia mixta y pauta alfa en el trazo. Los niños con terrores nocturnos y sonambulismo no manifiestan una mayor incidencia de anomalías psicológicas y tienden a sobreponerse a dichos trastornos. Sin embargo, la persistencia de dichos problemas en la vida adulta en un corto número de pacientes se ha vinculado con aspectos psicopatológicos (Kales et al.). Se ha observado que el **diazepam**, que acorta las etapas profundas del sueño, evita los terrores nocturnos. También se emplean inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina con buenos resultados, en especial cuando los terrores nocturnos se acompañan de sonambulismo. Es posible que los terrores nocturnos frecuentes se eliminen si los padres despiertan al niño durante varias noches sucesivas, precisamente antes de la hora en que suelen manifestarse o al primer signo de inquietud y excitación vegetativa (Lask).

Los *sueños alarmantes* o *pesadillas* son mucho más comunes que los terrores nocturnos y afectan a niños y adultos por igual. Aparecen durante los periodos de sueño REM normal y son en particular notorios durante los periodos de aumento del sueño REM (rebote REM) después de la abstinencia del alcohol u otros fármacos sedantes hipnóticos que suprimieron de manera crónica el sueño REM. Los cambios vegetativos son ligeros o nulos y el contenido del sueño casi siempre puede recordarse con bastante detalle. Algunos de estos sueños (p. ej., los que suceden durante el periodo de abstinencia del alcohol) son tan vívidos, que el paciente más tarde puede tener dificultades para separarlos de la realidad; es posible que se fusionen con las alucinaciones del *delirium tremens*. Las pesadillas tienen poca importancia como sucesos aislados. Las fiebres predisponen a ellas, así como condiciones como indigestión, la lectura de historias de terror o la exposición a películas o programas de televisión terroríficos antes de acostarse. Algunos sujetos refieren pesadillas cuando toman por primera vez ciertos fármacos como bloqueadores beta o particularmente L-dopa. Los autores han atendido también a unos cuantos individuos que se quejan de pesadillas casi todas las noches y cefaleas concurrentes graves, pero sin depresión u otras enfermedades psiquiátricas manifestadas; la naturaleza de su problema es incierta. Las pesadillas persistentes pueden constituir una manifestación clínica apremiante y se acompañan a menudo de otras perturbaciones conductuales o ansiedades.

### Sonambulismo y automatismo hípico

Este trastorno ocurre más veces en niños (edad promedio de cuatro a seis años) que en adultos y se acompaña por lo general de enuresis nocturna y terrores nocturnos, como se mencionó antes. Se estima que 15% de los niños experimenta por lo menos una crisis de sonambulismo y que uno de cada cinco sonámbulos tiene antecedentes familiares de este trastorno. El funcionamiento motor y la capacidad de reacción durante el incidente del sonambulismo varían de manera considerable. La anomalía de la conducta más frecuente consiste en que el sujeto se sienta en la cama o en el borde de ella sin andar en realidad. Cuando camina por la casa puede encender una luz o efectuar algún otro acto familiar. Es posible que el paciente no manifieste señales emocionales o quizá se encuentre asustado (terror nocturno), pero en el niño es rara la conducta agresiva frenética del sonámbulo adulto que se describe a continuación. Por lo general, las personas tienen los ojos abiertos y se guían por la visión, por lo que evitan los objetos que les son familiares; la visión de un objeto que no les es familiar puede despertarlos. En ocasiones no hacen ningún intento por evitar los obstáculos y pueden lesionarse. Si se les habla no responden; si se les pide que vuelvan a la cama tal vez lo hagan, pero más a menudo hay que conducirlos a ella. Algunas veces repiten frases extrañas o realizan algunos actos repetitivos, como empujar la pared o girar varias veces la perilla de una puerta. La crisis dura sólo unos minutos y a la siguiente mañana por lo general no recuerdan lo que pasó o tal vez lo hagan sólo parcialmente.

Una creencia difundida es que el sonámbulo “materializa” o actúa un papel que sueña. Las observaciones hechas en laboratorios hipnológicos no concuerdan absolutamente con tal criterio, porque se ha observado que el sonambulismo surge casi exclusivamente en las etapas más profundas del sueño NREM (etapa N3) y en el primer tercio de la noche, en que hay mínimas posibilidades de que surjan los sueños. En realidad, la pauta completa del sueño nocturno de estos individuos no difiere de lo normal. Además, no hay pruebas de que el sonambulismo sea una forma de epilepsia. Es probable que se relacione con el somnilocuidismo (hablar mientras se duerme), aunque rara vez se observan ambos fenómenos en conjunto. Es importante diferenciar el sonambulismo respecto de estados de fuga y automatismos ambulatorios de las crisis convulsivas parciales complejas, expuestas a continuación y en el [capítulo 15](#).

La consideración principal en el tratamiento del sonambulismo de la infancia consiste en proteger a los enfermos contra las lesiones mediante el cierre de puertas y ventanas, retirar los objetos peligrosos del trayecto, hacer que duerman sobre el suelo, etc. Por lo regular, los niños superan este trastorno y los padres deben estar tranquilos en ese sentido y dejar de pensar que el sonambulismo es un signo de enfermedad psiquiátrica o alguna otra enfermedad.

El comienzo del sonambulismo o de los terrores nocturnos por primera vez en la vida adulta es muy poco común y en algún paciente ocasional puede sugerir la presencia de un trastorno psiquiátrico o intoxicación por drogas o fármacos. El sonámbulo adulto casi siempre tiene antecedentes de sonambulismo durante la infancia, aunque es posible que transcurriera un periodo libre de problemas entre las crisis de la infancia y su reaparición en el tercer y el cuarto decenios de la vida. El sonambulismo del adulto también aparece en la fase N3 del sueño NREM, pero a diferencia del tipo infantil, no se circunscribe a las primeras fases de la noche. Si se extiende la categoría de sonambulismo a todas las formas de desplazamientos nocturnos, parece muy frecuente, con una prevalencia de por vida del 29% en Estados Unidos, según una encuesta ([Ohayon et al. 2012](#)).

El sonambulismo en el adulto, como en el niño, puede ser un suceso puramente pasivo que no se acompaña de miedo o de otros signos emocionales. Sin embargo, más a menudo el ataque se caracteriza por conducta frenética o violenta acompañada de miedo y taquicardia, como en el terror nocturno, y con frecuencia autolesiones. En muy raras ocasiones se han cometido delitos durante el sonambulismo, pero los autores de este texto dudan que sea posible la actividad organizada y planeada de forma seriada. La presencia de pautas de sueño normales en la polisomnografía diferencia estos ataques de las crisis parciales complejas. Dichos ataques pueden eliminarse o reducirse en gran medida con [clonazepam](#) (0.5 a 1.0 mg) a la hora de dormir. Algunos pacientes reaccionan mejor a una combinación de [clonazepam](#) y difenilhidantoinato o al [flurazepam](#) ([Kavey et al.](#)).

Un trastorno relacionado, pero inclasificable, es “comer durante el sueño”, en la que los individuos buscan sobre todo carbohidratos y sólo se dan cuenta de sus acciones a la mañana siguiente cuando encuentran el desorden que dejaron. Además, en el trastorno de provocativo nombre “sexomnio”, el individuo, varón o mujer, practica actividades sexuales, a veces vigorosas, y no recuerda los episodios. No está claro el estado de estos síndromes como parasomnias auténticas.

### Trastorno de la conducta en el sueño REM (*REM sleep behavior disorder, RBD, RSBD*)

Ésta es una alteración parasómnica reconocida en fecha más reciente que ocurre durante la vida adulta, más a menudo en varones seniles con antecedentes de sonambulismo infantil. Se caracteriza por ataques de actividad motora vigorosa, agitada, y a menudo peligrosa, acompañada de sueños vívidos ([Mahowald y Schenck](#)). Los aspectos característicos son lenguaje iracundo con gritos, actividad violenta con lesión de sí mismo o de quien duerme con el sujeto afectado, umbral de excitación muy elevado y recuerdo detallado de que durante la pesadilla fue atacado y que contestó al ataque o intentó huir. La frecuencia de los episodios varía con los sujetos afectados, desde una vez por semana o quincena, a varias veces por la noche. Dichos episodios, que surgen exclusivamente durante el sueño REM y por lo general durante la segunda mitad de la noche, no concuerdan con la personalidad del sujeto en sus horas de vigilia. Los registros polisomnográficos durante tales lapsos han identificado intensificación del tono muscular, pero no actividad de crisis convulsiva.

Al inicio del presente capítulo se mencionó la aparición rara de este problema con infartos de la protuberancia. En una serie de 93 casos de trastorno de la conducta durante el sueño REM publicados por [Olson et al.](#), más de la mitad se presentó con otros trastornos neurológicos, en particular enfermedad de Parkinson, atrofia de múltiples órganos y demencia por cuerpos de Lewy, pero en otras series se vincularon con diversos cuadros degenerativos y neurológicos heterogéneos. En un examen polisomnográfico más sistemático de 457 pacientes con enfermedad de Parkinson realizado por [Sixel-Döring et al.](#), se encontró trastorno de la conducta en el sueño REM en el 46%. Visto desde otra perspectiva, [Postuma et al.](#) informaron que 25% de la población de individuos con trastorno del sueño REM idiopático más tarde desarrollaban un trastorno neurodegenerativo, cifra similar o un poco menor a la de otras series. Las observaciones anteriores han permitido sugerir que el trastorno en cuestión es una manifestación temprana de una enfermedad cerebral degenerativa que se caracteriza por el depósito de sinucleína alfa en algunos sistemas

neuronales (Boeve et al.).

Estas crisis pueden suprimirse con buenos resultados mediante la administración de [clonazepam](#) en dosis de 0.5 a 1.0 mg a la hora de dormir y por [melatonina](#), 3 a 12 mg. La ventaja de esta última es que no afecta a la apnea del sueño como las benzodiazepinas. La suspensión del fármaco, incluso después de años de control efectivo, conduce a la recaída. Se dice que los antidepresivos exacerban el trastorno, con la posible excepción del [bupropión](#).

## Epilepsia nocturna

Se sabe desde hace mucho que las crisis convulsivas y no convulsivas aparecen por lo general durante sueño, especialmente en niños; tal situación ha sido tan frecuente que la práctica de inducir el sueño se ha adoptado como un método de activación electroencefalográfica para obtener confirmación de la epilepsia (Véase también [cap. 15](#)). Las crisis surgen a veces poco después de comenzar el sueño o en cualquier momento de la noche durante el mismo, particularmente en las fases 1 y 2 de la variante NREM o, en raras ocasiones, en la de tipo REM. También es frecuente que aparezcan en la primera hora después del despertamiento. Por otra parte, la privación del sueño puede ocasionar una crisis convulsiva.

Los pacientes que durante el sueño tienen ataques epilépticos pueden atraer la atención por un grito, actividad motora violenta, actos poco comunes pero estereotípicos, como sentarse y cruzar los brazos sobre el tórax, la adopción de una postura de “esgrimista” o mostrar respiración fatigosa. Después de la fase tonicoclónica se tranquilizan en un estado que se asemeja al sueño profundo, del cual no pueden ser despertados durante algunos minutos o por un lapso mayor. Si la crisis convulsiva nocturna no se observa, la única indicación puede ser el desarreglo de las ropas de cama, unas cuantas gotas de sangre sobre la almohada a causa de mordedura de la lengua, ropa de cama mojada por incontinencia urinaria o dolores musculares. O pudiera detectarse la aparición de una convulsión sólo por la confusión o la cefalea, que son las secuelas frecuentes de una convulsión mayor generalizada. Es infrecuente que el paciente muera durante una convulsión epiléptica cuando duerme, en ocasiones al obstruirse las vías respiratorias con las ropas de cama o aspirar vómito o por algún otro motivo no explicado (tal vez una arritmia respiratoria o cardíaca). En ocasiones la epilepsia se presenta con terrores nocturnos y sonambulismo; en tal situación surge la duda si estos últimos problemas constituyen automatismos posepilépticos. Por lo regular no se confirma que exista una relación de ese tipo. La medición de la concentración de creatinina cinasa sérica en las horas que siguen al trastorno permiten diferenciar la crisis respecto de dicho cuadro y otras conductas motoras descritas vinculadas al sueño.

Un tipo de trastorno *convulsivo nocturno del lóbulo frontal* se caracteriza por descargas paroxísticas de movimientos coreoatetósicos generalizados, balísticos y distónicos, que surgen durante el sueño NREM (Lugaresi et al., 1986). Algunas veces el paciente parece estar despierto y tiene una expresión facial de susto o asombro o pueden notarse expresiones verbales repetitivas y aspecto de tensión, semejante a lo que se observa durante los terrores nocturnos; los criterios principales para su diagnóstico se exponen más adelante. Los ataques pueden comenzar en cualquier edad, afectar a ambos sexos y por lo común no son de tipo familiar. En algunos casos existe una *postura de esgrimista*, en la que un brazo se lanza hacia delante y el otro se flexiona. En la manifestación principal de este trastorno, el ataque dura 60 s o menos, puede ser diurno y nocturno, algunos individuos tienen además crisis epilépticas del tipo más común y todos responden al tratamiento con [carbamazepina](#). Los estudios de Tinuper et al., con el uso de vigilancia prolongada videoelectroencefalográfica, indican que estos breves ataques de distonía paroxística nocturna pueden ser en realidad crisis epilépticas originadas en el lóbulo frontal. En el segundo tipo, mucho más raro, los ataques son de mayor duración (2 a 40 min). De nueva cuenta, son normales los EEG críticos e intercríticos durante el estado de vigilia y el sueño, pero estos ataques no se corrigen con anticonvulsivos de ningún tipo. Salvo el hecho de no haber incidencia familiar y que el trastorno surge sólo durante el sueño, se asemeja mucho a la llamada “coreoatetosis distónica paroxística familiar” (véase Coreoatetosis paroxística y distonía en el [cap. 4](#)).

## Hipersomnia

La encefalitis letárgica o “encefalitis epidémica” de von Economo, el trastorno notable que surgió en el entorno médico en la forma de una pandemia después de la Primera Guerra Mundial incluyó algunos de los casos más impresionantes de somnolencia patológica. Un síntoma sobresaliente de la enfermedad, que recibió el nombre de *enfermedad del sueño* (aplicado también a la tripanosomosis africana, como será señalado), fue el sueño que duraba días o semanas. La persona parecía estar en un estado de sueño ininterrumpido o *somnosis*, y sólo por estimulación constante se le podía conservar despierta. Nunca se aisló el agente infeccioso de la enfermedad de von Economo, pero muchos estudios excelentes permitieron conocer en detalle características de la anatomía patológica y en todos ellos se demostró destrucción de las neuronas del mesencéfalo, subtálamo e hipotálamo. Los sujetos que sobrevivieron a la fase aguda de la enfermedad tuvieron casi siempre dificultades para establecer su ritmo normal de sueño y vigilia. Conforme la somnolencia desaparecía, algunas personas manifestaron inversión de la pauta normal y tendieron a dormir durante el día y mantenerse despiertos durante la noche; muchas de ellas desarrollaron también un síndrome parkinsoniano meses o años después. Se postuló la teoría de que el



hipersomnio se relaciona con la destrucción de neuronas ricas en [dopamina](#) en la sustancia negra, lo que causa hiperactividad de las neuronas del rafe (serotoninérgicas), pero no se sabe cómo concuerda esto con los modelos actuales del sueño.

La hipersomnia también es manifestación de la *tripanosomosis*, la causa frecuente de la *enfermedad del sueño* en África y de otros trastornos localizados en el mesencéfalo y el piso y las paredes del tercer ventrículo. Los tumores pequeños de esta región se relacionan con presión arterial baja, diabetes insípida, hipotermia o hipertermia y somnolencia prolongada que dura muchas semanas. Estos pacientes pueden despertarse, pero se duermen de inmediato si se les deja solos. Las lesiones traumáticas y vasculares, y otras enfermedades que afectan el mesencéfalo, pueden tener un efecto similar.

*Embraguez por sueño* es el nombre que se aplica a una forma especial de hipersomnia que se caracteriza por incapacidad del individuo para lograr el estado total de alerta durante un periodo prolongado después de despertar del sueño. Inestabilidad, somnolencia, desorientación y conducta automática son los principales aspectos del trastorno. El cuadro mencionado por lo común acompaña a la hipersomnia idiopática y a veces a la apnea del sueño y otras formas de privación del sueño, aunque a veces no se identifica la relación mencionada. En un estudio transversal de [Ohayon et al.](#) que usó los síntomas informados por el sujeto, cerca del 15% de los individuos tomaba fármacos, en particular antidepresivos, o tenía algún trastorno psiquiátrico que podría haber influido en los episodios. Resulta sorprendente que los ansiolíticos y los sedantes no tengan una participación más importante.

Un tipo interesante de falta de reactividad transitoria en ancianos, como describieron [Haimovic y Beresford](#), ha sido la experiencia de los autores similar al sueño profundo, pero sin que en el EEG se identificaran perfiles del sueño.

## Síndrome de Kleine-Levin

En 1925 Kleine y en 1936 Levin describieron un trastorno caracterizado por somnolencia y alimentación excesiva. Los pacientes, en particular niños adolescentes, dormían durante días o semanas 18 h o más al día y sólo despertaban el tiempo suficiente para comer y atender sus necesidades sanitarias. Parecían embotados, con frecuencia confusos e inquietos y algunas veces preocupados por alucinaciones. En una serie de 11 casos recopilados por [Critchley](#), el intervalo de edad de inicio iba desde los últimos años de la adolescencia hasta mediados de la tercera década, con pocas excepciones. Puede haber un periodo prodrómico leve de inercia y somnolencia. La duración del sueño nocturno puede ser muy prolongada o, como en los pacientes de los autores que se describen más adelante, es posible que duerman días completos. El consumo de alimento durante el periodo de hipersomnia y alrededor de éste puede ser tres veces mayor del normal (bulimia) y ocurre casi de manera compulsiva durante periodos breves de semivigilia; hay otras alteraciones conductuales, en grado variable, como aislamiento social, negativismo, lentitud del pensamiento, incoherencia, falta de atención y alteraciones de la memoria. Se ha estudiado bien la somnolencia con métodos de laboratorio modernos; excepto por la duración total del sueño, son normales los componentes individuales de los ciclos de NREM y REM. Entre los episodios estos sujetos son normales en términos conductuales y cognitivos.

Nunca se ha esclarecido el origen de este problema. Se ha planteado un mecanismo psicógeno, sin fundamento, en opinión de los autores. El síndrome por lo común desaparece en la vida adulta y es escaso el material patológico (véanse los comentarios más detallados, en el contexto de síndromes hipotalámicos en el [cap. 26](#)). La serie de 108 casos revisados por [Arnulf et al.](#) permitió conocer el cuadro clínico; observaron que el trastorno predominaba en varones, que había una mayor concentración de proteína C-reactiva respecto a los testigos, y el antecedente de que en la niñez temprana hubo problemas del desarrollo. No se observaron brotes en función del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*), pero hubo un número excesivo de niños con antepasados judíos. Otra muestra grande publicada por [Lavault et al.](#) es más reciente, pero señala los mismos puntos. Los autores atendieron a un par de gemelos que padecieron la enfermedad hasta el inicio de la vida adulta ([Katz y Ropper](#)). En algunos pacientes con este trastorno se han registrado síntomas esquizofrénicos y sociopáticos entre los ataques, lo que ha suscitado la duda acerca de que todos los casos publicados sean del mismo tipo. Los autores han observado variantes de este síndrome que se manifestaban por somnolencia e inactividad extrema que duraban unas cuantas semanas y a continuación se normalizaban del todo.

No se ha encontrado una alteración constante de la concentración de hipocretina (orexina) en el líquido cefalorraquídeo, como ocurre en la narcolepsia (véase más adelante), y los dos trastornos son distintos. Los estudios de imágenes muestran varias áreas con metabolismo reducido durante y entre los episodios, incluidos entre otros, el hipotálamo; la interpretación de estos hallazgos no está clara ([Portilla et al.](#), [Haba-Rubio et al.](#)).

Se han intentado muchos tratamientos y sólo hay evidencia tentativa de un estudio abierto prospectivo publicado por [Leu-Semenescu et al.](#) indicativo de que el [litio](#) puede reducir la tasa de recaída y la duración de los episodios. Ningún tratamiento ha garantizado eficacia (es el caso de los antidepresivos), aunque pueden ser útiles algunos de los estimulantes suministrados para la terapéutica de la narcolepsia (véase más adelante).

Por último, debe mencionarse que los laboratorios del sueño reconocen en la actualidad una forma de *hipersomnia idiopática* que se caracteriza por crisis repetidas de somnolencia durante el día. Esta anomalía se describe con mayor amplitud más adelante en relación con el diagnóstico de la narcolepsia, con la que se confunde más a menudo. Se ha descrito como “hipersomnia relacionada con la menstruación” a un trastorno relacionado que tiene ciclicidad catamenial.

## Somnolencia diurna excesiva y apnea del sueño

La somnolencia diurna excesiva es una queja frecuente en la práctica médica general ([cuadro 18-2](#)). Es cierto que las causas más frecuentes son el sueño insuficiente y el uso de cualquiera de una gran variedad de fármacos. En esta categoría debe incluirse el abuso del alcohol y el consumo de sustancias ilícitas. La mayor parte de los trastornos que se acompañan de fatiga grave produce somnolencia y deseo de dormir una siesta. [Guilleminault y Dement \(1977\)](#) realizaron una búsqueda de trastornos que dan origen a somnolencia diurna. Una causa médica sobresaliente es la mononucleosis infecciosa, pero muchas otras infecciones virales tienen el mismo efecto. Determinados trastornos neurológicos crónicos producen fatiga y somnolencia y los ejemplos más destacados son la esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson. Entre los trastornos médicos generales se considera siempre el hipotiroidismo y la hipercapnia cuando la somnolencia nocturna es un aspecto evidente. El clínico no debe pasar por alto la posibilidad de que la somnolencia excesiva en horas diurnas sea consecuencia de episodios repetidos de apnea del sueño, que se describen más adelante, o la perturbación del sueño nocturno por trastornos como el síndrome de piernas inquietas.

Cuadro 18-2

### CAUSAS DE SOMNOLENCIA DIURNA

1. Fármacos (entre ellos muchos tipos de sedantes, tranquilizantes, anticonvulsivos, antihistamínicos, antidepresivos, bloqueadores adrenérgicos  $\beta$  y atropínicos), L-dopa y agonistas dopaminérgicos, abuso de alcohol y sustancias ilícitas
2. Enfermedad médica aguda del tipo de la mononucleosis, incluidas las infecciones respiratorias y digestivas comunes
3. Estados posquirúrgicos, posconmocionales y posanestésicos
4. Enfermedades neurológicas crónicas: esclerosis múltiple, demencias
5. Depresión
6. Trastornos metabólicos: hipotiroidismo, enfermedad de Addison, diabetes grave
7. Enfermedades encefalíticas
  - A. Después de encefalitis viral
  - B. Tripanosomosis
  - C. Encefalitis letárgica (histórica)
8. Lesiones del hipotálamo
  - A. Síndrome de Kleine-Levin
  - B. Tumor o granuloma hipotalámico
9. Síndromes de apnea del sueño; central y obstructiva
10. Narcolepsia y cataplejía
11. Hipersomnia idiopática

Una vez que se corrigen o descartan estas causas de sueño alterado, la apnea durante el sueño permanece como el trastorno prevalente más importante como causa de la somnolencia diurna excesiva. El sueño REM se caracteriza por respiración irregular y ésta puede incluir varios periodos breves de apnea de hasta 10 s de duración, pero no se considera patológico. Las principales manifestaciones de la apnea del sueño son la respiración cíclica durante el sueño con periodos de apnea e hipoxemia. Por lo general se consideran dos variedades del trastorno, a veces coincidentes: obstrucción de la vía respiratoria superior (tipo obstructivo) y pérdida del estímulo neurógeno para la respiración (tipo central). Las apneas que tienen lugar al principio del sueño no se consideran patológicas en sí mismas.

### Apnea obstructiva del sueño

La apnea de *tipo obstructiva* en que hay colapso de los músculos de la retrofaringe y, por lo tanto, angostamiento de la porción alta de las vías respiratorias, es mucho más frecuente que la variedad central. La apnea obstructiva acompaña a la obesidad y también a la acromegalia, el hipotiroidismo o el mixedema, y la micrognatia. En los niños, con frecuencia mucho mayor que los adultos, la hipertrofia adenoamigdalina puede intervenir en el problema. Surge el cuadro como consecuencia de enfermedades neuromusculares que debilitan los músculos retrofaríngeos; el ejemplo más común de este grupo es la enfermedad de neurona motora. La apnea obstructiva del sueño se caracteriza por ronquidos ruidosos cíclicos. Tras cierto periodo de respiración regular, pero ruidosa, sobreviene la desaparición de los esfuerzos respiratorios y luego el flujo de aire se interrumpe a pesar de esfuerzos inspiratorios repetidos. Después de un periodo prolongado de apnea (10 a 30 s o incluso más), el paciente efectúa una serie de esfuerzos respiratorios cada vez más intensos hasta que la respiración se restablece, acompañada de ronquidos muy intensos y despertar breve.

La apnea obstructiva del sueño ocurre tanto durante el sueño REM como durante el NREM y la magnitud de la apnea durante el sueño REM excede lo que se observa en condiciones normales, como se indicó antes. Los músculos respiratorios superiores (geniogloso, geniohioideo, tensor del velo del paladar y pterigoideo medial) se contraen de forma normal precisamente antes que el diafragma y oponen resistencia al colapso de la bucofaringe. Si las vías respiratorias se obstruyen o los músculos se debilitan y se vuelven flácidos, la presión intratorácica negativa produce estrechamiento de estas vías. La apnea obstructiva del sueño puede intensificarse con el consumo de sedantes, por intoxicación alcohólica, cansancio excesivo, accidente cerebrovascular reciente, traumatismo craneoencefálico u otros trastornos neurológicos agudos y neuropatías primarias, particularmente en el obeso que tiende a roncar.

La hipoxia o quizá otros estímulos inducen una respuesta de excitación, ya sea aligeramiento del sueño o un despertar muy breve, seguido de reanudación inmediata de la respiración. El paciente se duerme con prontitud una vez más y esta sucesión de acontecimientos se repite varios cientos de veces durante una noche en los casos graves, lo que altera de forma considerable la configuración del sueño y reduce su tiempo total. De manera paradójica, es muy difícil despertar a estos individuos en todo momento durante la noche.

La apnea obstructiva del sueño es predominantemente un trastorno del sobrepeso y el cuadro inicial en varones en etapa media de la vida es de *somnolencia diurna excesiva*, queja confundida a veces con narcolepsia (véase más adelante). Otros pacientes, por lo general los que tienen la forma mucho menos común de apnea, refieren en particular trastorno del sueño por la noche, o insomnio, que se puede atribuir de forma incorrecta a ansiedad o depresión. La aparición de la apnea obstructiva del sueño, después de semanas o meses, se acompaña de desaturación progresiva de **oxígeno** en la hemoglobina, hipercapnia e hipoxia, un incremento transitorio en las presiones arteriales sistémica y pulmonar, y bradicardia sinusal u otras arritmias. Síntomas adicionales atribuibles a la apnea del sueño son cefalea matinal, falta de atención y menor rendimiento escolar o laboral. Al final pueden surgir hipertensión arterial sistémica y pulmonar, corazón pulmonar, policitemia e insuficiencia cardíaca. En combinación con la obesidad, los síntomas han sido agrupados bajo el rubro de “síndrome de Pickwick”, calificativo dado por [Burwell et al.](#), quienes identificaron el síndrome en cuestión con el caso de un niño obeso, extraordinariamente somnoliento y con la cara roja, descrito por Dickens en su obra *Los papeles póstumos del club Pickwick*.

El síndrome florido de apnea obstructiva del sueño se identifica fácilmente por sus manifestaciones, que incluyen somnolencia diurna, ronquidos sonoros y la complexión típica de las personas afectadas. Sin embargo, en individuos que se quejan solamente de somnolencia diurna excesiva pero no cuentan con la complexión típica de las personas afectadas, el diagnóstico puede ser esquivo y obligar a la vigilancia polisomnográfica durante toda la noche.

### Apnea del sueño central

El trastorno mencionado se ha observado en sujetos con muy diversas lesiones graves y mortales de la mitad inferior del tronco del encéfalo: poliomiélitis bulbar, infarto bulbar lateral, operaciones en columna (cervicales altas),iringobulbia, encefalitis del tronco del encéfalo y también degeneración estriadonigral, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalopatía por anoxia y degeneración olivopontocerebelosa. Si la causa es la lesión unilateral del bulbo (como el infarto), casi siempre habrá ataque de fibras cruzadas, entre los núcleos de la respiración (véase la revisión en el [cap. 25](#)).

Además de las formas sintomáticas de apnea del sueño, existe un trastorno conocido como *síndrome de hipoventilación primaria o idiopática* (“maldición de Ondina”, como se describe en el [cap. 25](#)); el último término se aplica ahora a formas en que se pierde totalmente la respiración automática, en particular durante el sueño. El sujeto despierta a menudo durante la noche, por lo regular después de un periodo de apnea, y una molestia frecuente es el insomnio. Los ronquidos son leves e intermitentes. En los pocos niños en que se hizo necropsia y que tenían hipoventilación

central congénita de la niñez, [Liu et al.](#) observaron que no existían los núcleos arqueados externos del bulbo y estaba agotada la población neuronal en las zonas respiratorias de dicho segmento nervioso.

La apnea del sueño compleja, o “apnea del sueño central por tratamiento”, es más frecuente en pacientes con trastornos cardiovasculares, sobre todo insuficiencia cardíaca congestiva: después de tratar la apnea durante el sueño con presión positiva en la vía respiratoria, surge la apnea central.

### Tratamiento

Depende de la gravedad de los síntomas y tipo predominante de apnea, central u obstructiva. En el tratamiento de la *apnea obstructiva*, el recurso más útil ha sido la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP, *continuous positive airway pressure*), o la presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias (BIPAP, *bilevel positive airway pressure*); estas terapias se hacen a través de una mascarilla nasal muy ajustada que se utiliza por la noche y se conecta a un ventilador ciclado por presión, cuya función es activada por la respiración del paciente. La mayor tensión de vías respiratorias conserva el libre tránsito de aire de la nasofaringe y la orofaringe y con ello aminora la obstrucción. Algunos especialistas usan un dispositivo nasal para la apnea durante el sueño leve, que resiste de manera pasiva el colapso nasal porque ejerce resistencia espiratoria. Todas estas alternativas conllevan alguna incomodidad no siempre tolerable por algunos pacientes.

En los pacientes beneficia la pérdida ponderal, el decúbito lateral durante el sueño y no consumir alcohol u otros sedantes. Puede ser útil la corrección quirúrgica de un defecto de la porción alta de vías respiratorias, pero es muy difícil anticipar a cuáles pacientes beneficiará. No hay directrices claras para la práctica de métodos como la uvulopalatofaringoplastia y operaciones similares, o la uvulectomía y la amigdalectomía excepto en niños; las técnicas mencionadas pueden aplacar el ronquido en grado mayor que su beneficio en la apnea del sueño. Los dispositivos de alineación oral producidos por dentistas y cuyo objetivo es adelantar la mandíbula, son útiles para algunos pacientes, sobre todo los que no toleran la presión positiva.

Los escasos pacientes con la hipersomnia más intensa e insuficiencia cardiopulmonar que no toleran la ventilación nocturna con presión positiva, necesitarán traqueostomía y el uso de un respirador nocturno (consúltense los trabajos de Parkes para una descripción completa de las medidas terapéuticas). Algunos individuos con apnea no obstructiva también pueden beneficiarse de CPAP nocturna, pero los resultados no son tan constantes como en la del tipo obstructivo. Algo que resulta extraño es que el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño no redujo los episodios cardiovasculares en estudios clínicos recientes (McEveoy y cols.).

En la *apnea central* por supuesto debe tratarse cualquier alteración subyacente, como la insuficiencia cardíaca congestiva o la obstrucción nasal, en lo posible. Cuando no se identifica una causa subyacente, alguno de varios fármacos ([acetazolamida](#), [medroxiprogesterona](#), protriptilina y en particular [clomipramina](#)) puede ser útil en el corto plazo ([Brownell et al.](#)). Sin embargo, el tratamiento farmacológico casi siempre es insatisfactorio. El [oxígeno](#) en flujo bajo también puede ayudar a reducir la apnea central durante el sueño.

## Narcolepsia y cataplejía

La profesión médica conoce desde hace mucho esta entidad clínica. Gélinau le dio el nombre de *narcolepsia* en 1880, aunque diversos autores habían descrito los ataques recurrentes de sueño irresistible antes de esa época. Gélinau también mencionó que los ataques de sueño a veces se acompañaban de caídas (“astacias”), pero en 1902 Loewenfeld fue el primero en identificar el vínculo común entre los ataques de sueño y la parálisis temporal de músculos somáticos durante crisis de risa, ira y otros estados emocionales; en 1916 Henneberg denominó a tal trastorno inhibición catapléxica y en 1926 Adie la llamó cataplejía. El término *parálisis del sueño*, que se emplea para designar la pérdida breve en crisis de los movimientos voluntarios que se produce durante el periodo en que el individuo se queda dormido (hipnagógico o predormicional) o menos a menudo al despertar (hipnopómpico o postdormicional), lo introdujo S.A. Kinnier Wilson en 1928. Weir Mitchell describió este último trastorno en 1876 bajo el nombre de *parálisis nocturna*.

Algunas veces la parálisis del sueño se acompaña de alucinaciones vívidas y aterradoras (*alucinaciones hipnagógicas*) o éstas la preceden de manera inmediata; pueden ser visuales, auditivas, vestibulares (sensación de movimiento) o somáticas (sensación de que una extremidad, un dedo o cualquier otra parte del cuerpo está aumentada de tamaño o transformada de alguna manera). Estos cuatro trastornos (narcolepsia, cataplejía, parálisis hipnagógica y alucinaciones) constituyen una tétrada clínica. Wilson revisó los aspectos históricos y los primeros relatos referentes a estos trastornos. Como se comenta más adelante, las observaciones más importantes sobre la fisiopatología de este proceso han sido la relación especial con una configuración desordenada de sueño REM y el hallazgo más frecuente de anomalías en los neurotransmisores hipotalámicos que inducen el sueño, como se señala más adelante.

## Aspectos clínicos

Los neurólogos por lo común son los que atienden este síndrome. [Daly y Yoss](#) registraron unos 100 nuevos casos al año en la Clínica Mayo. [Dement et al.](#) calcularon una prevalencia de 50 a 70 por 100 000 habitantes en áreas de San Francisco y Los Ángeles. Afecta igual a varones y mujeres.

Como regla, la narcolepsia tiene un inicio gradual entre los 15 y los 35 años de edad; el trastorno se establece hacia los 25 años en 90% de los narcolépticos. La narcolepsia suele ser el primer síntoma, la cataplejía lo es menos a menudo y la parálisis del sueño sólo de modo ocasional. El trastorno esencial comprende ataques frecuentes de somnolencia irresistible. A la persona afectada le asalta un deseo incontrolable de dormir varias veces al día, por lo general después de las comidas o mientras está sentado en el salón de clases o en otras situaciones tediosas o sedentarias. Los ojos se cierran, los músculos se relajan, la respiración se profundiza un poco y en todo momento el individuo cabecea. Un ruido, el contacto con otra persona e incluso la interrupción de la voz del orador bastan para despertar al paciente. Los periodos de sueño rara vez duran más de 15 min, a menos que el paciente esté reclinado, posición en la que puede dormir durante una hora o más. Al final de la siesta el individuo se siente repuesto en cierto grado. Debe advertirse que muchos narcolépticos tienden a estar somnolientos durante todo el día. El elemento que diferencia a los típicos ataques narcolépticos respecto de la somnolencia posprandial y las siestas corrientes, es la aparición frecuente de los primeros (dos a seis veces al día, por norma), su carácter irresistible y su aparición en situaciones insólitas, como sería durante la bipedación, la ingestión de alimentos o una conversación. La somnolencia puede acompañarse de visión borrosa, diplopía y ptosis y hacer que en primer lugar el paciente acuda a un oftalmólogo.

Además de los episodios de sueño abrumador, las personas con narcolepsia, a semejanza de otros individuos muy somnolientos, pueden mostrar episodios de conducta automática y amnesia. En el comienzo la persona se siente somnolienta y puede recordar intentos de vencer tal situación, hasta que poco a poco su organismo no reacciona a ellos. El paciente puede continuar sus tareas habituales de manera automática, pero no reacciona de modo apropiado a una nueva demanda ni responde a preguntas complejas. Muchas veces se observa una explosión repentina de palabras sin significado o importancia en relación con el asunto del que se habla. Esta explosión puede dar término al ataque, para el cual hay amnesia completa o casi completa. En muchos aspectos los ataques se parecen a la crisis de sonambulismo nocturno. Estos ataques de conducta automática y amnesia son frecuentes y se reconocieron en más de la mitad de una gran serie de individuos que experimentaban narcolepsia y cataplejía ([Guilleminault y Dement, 1978](#)). Los pacientes afectados participan a menudo en accidentes automovilísticos, incluso más veces que los epilépticos.

Con frecuencia, el sueño nocturno se interrumpe y reduce. El número de horas por cada 24 que el narcoléptico dedica al sueño no es mayor que el del individuo normal. Los narcolépticos tienen un aumento de la incidencia de apnea del sueño y movimientos periódicos de las piernas y el cuerpo, pero no de sonambulismo.

En promedio, 70% de las personas con narcolepsia que solicitan atención médica señalarán alguna forma de cataplejía y aproximadamente la mitad de los restantes terminará por mostrar dicho problema en etapas posteriores de la vida. El término *cataplejía* se refiere a la pérdida repentina del tono muscular a causa de una emoción intensa, esto es, circunstancias en las que la risa sostenida o, más rara vez, la excitación, la sorpresa, la ira o la actividad deportiva intensa causan que la cabeza del paciente se incline hacia adelante, el maxilar inferior caiga, las rodillas se doblen e incluso se hundan en el suelo, todo con preservación perfecta del conocimiento. Los ataques catapléjicos ocurren sin provocación en quizá 5% de los casos. Duran sólo unos cuantos segundos o 1 min o 2 y son variables su frecuencia e intensidad. En la mayor parte de los casos de los autores se produjeron a intervalos de unos cuantos días o semanas. Como situación excepcional, surgen muchos ataques cada día e incluso se llega al estado catapléjico en que la atonía persiste horas; lo anterior sucede con mayor frecuencia en el comienzo de la enfermedad o al interrumpir el uso de fármacos tricíclicos.

Muchos ataques de cataplejía son parciales (p. ej., sólo laxitud de los músculos masticatorios o “debilitamiento de las rodillas”). [Wilson](#) observó arreflexia tendinosa durante el ataque. En algunos casos también hay arreflexia pupilar.

En raras veces, antes de los ataques de sueño aparece la catalepsia, pero por lo común lo hace después de ellos, en ocasiones durante años. Se ha dicho que en alrededor de la mitad de los pacientes se observan parálisis hípnicas y alucinaciones hipnagógicas. Por supuesto, la parálisis y las alucinaciones del tipo mencionado también se observan en sujetos por lo demás normales y, en el caso de los niños, incluso si se les hacen cosquillas pueden reír y llegar a la cataplejía. Cerca de 10% de las personas con ataques de sueño semejantes a los de la narcolepsia no tiene ninguno de los fenómenos acompañantes (“narcolepsia independiente”) y en estos casos no se encuentran de manera sostenida periodos de sueño REM al principio del sueño (véase más adelante).

La narcolepsia y la catalepsia, una vez establecidas, persisten el resto de la vida. Rara vez aminora el grado de somnolencia, aunque en el caso de la cataplejía, la parálisis del sueño y las alucinaciones mejoran o desaparecen con la edad, en aproximadamente 33% de los pacientes que tienen estos

signos ([Billiard y Cadilhac](#)). Ningún otro trastorno se acompaña constantemente de narcolepsia-cataplexia, y tampoco hay otro que surja más tarde.

## Causas y patogenia

Durante años se ha identificado un componente de tipo familiar y el peligro de que un pariente de primer grado sufra narcolepsia es de 1 a 2%, 25 veces mayor que en la población general. Como lo revisaron [Chabas et al.](#), se ha obtenido información importante de la patogenia de estudios sobre la narcolepsia de herencia recesiva en tres especies de perros, en los que se identificaron mutaciones en los genes que codifican un receptor de la proteína hipocretina ([Lin et al.](#)). Estos estudios relacionan dicho péptido con el control del sueño. Hubo una época en que se pensaba que las hipocretinas regulaban la conducta alimentaria y el metabolismo energético; por tal razón, fueron llamados “orexinas”, el término griego para apetito. En ratones, la inactivación de dos receptores de hipocretina reproducen la narcolepsia. En seres humanos y animales, las neuronas con hipocretina en el hipotálamo envían proyecciones ampliamente al cerebro y en particular a estructuras que intervienen en la regulación del sueño, como se expuso en párrafos iniciales y se muestra en la [figura 18-4](#): el locus cerúleo (noradrenérgico), el núcleo tuberomamilar (histaminérgico), el núcleo del rafe (serotoninérgico) y el área segmentaria ventral (dopaminérgico).

Varios datos precisos relacionan la hipocretina y sus receptores con la narcolepsia del ser humano. Primero, se describió el caso de un paciente narcoléptico con una mutación en el gen que codifica la hipocretina en el ser humano. En segundo lugar, la cantidad de las neuronas que secretan hipocretina es menor en el encéfalo de personas narcolépticas, y los niveles de dicha sustancia en el líquido cefalorraquídeo aminoran o faltan en sujetos afectados. En algunos estudios, la ausencia de hipocretina en LCR diferencia a los pacientes narcolépticos de los enfermos con otras categorías de trastornos del sueño.

Pruebas de varios tipos sugieren que la narcolepsia proviene de un mecanismo autoinmunitario. Por ejemplo, desde hace mucho se sabe que hay un vínculo casi universal con los alelos específicos del antígeno de histocompatibilidad HLA-DQB1 ([Neely et al.](#); [Kramer et al.](#)). También se han creado estrategias terapéuticas contra la narcolepsia, basadas en la presencia de un supuesto autoanticuerpo, como se mencionará luego. Dado que el mecanismo hereditario de la narcolepsia no es claramente mendeliano ([Kessler et al.](#)), se ha propuesto que la enfermedad refleja una predisposición genética, tal vez con una reacción autoinmunitaria sobreañadida que aminora la función de los sistemas neuronales de hipocretina o daña las neuronas que secretan el péptido.

Se encontró una relación entre la narcolepsia y los episodios de infección respiratoria por el virus H1N1 o la aplicación de la vacuna, lo que implica una causa infecciosa o inflamatoria posinfecciosa ([Han et al.](#), [Dauvillers y et al.](#), 2010). Esto recuerda los estados de sueño posinfecciosos de la encefalitis de von Economo.

Como fue mencionado, a veces el síndrome de *narcolepsia secundaria* o *sintomática* es consecuencia de traumatismo encefálico, esclerosis múltiple, craneofaringioma u otros tumores del tercer ventrículo o mitad superior del tronco del encéfalo, traumatismo craneoencefálico o un granuloma sarcoide en el hipotálamo ([Servan et al.](#)).

El conocimiento de la narcolepsia tuvo un gran avance con la demostración que llevaron a cabo Dement y su grupo, de que tal anomalía se acompaña de una inversión del orden de los dos estados de sueño, con ocurrencia del sueño REM en vez del NREM al principio de los ataques de sueño. No todos los episodios hípnicos de la narcolepsia comienzan con sueño REM, pero casi siempre se puede identificar una cantidad de ataques de sueño con un comienzo este tipo en pacientes narcolépticos-catapléjicos en el curso de un estudio polisomnográfico. Las alucinaciones hipnagógicas, la cataplejía y la parálisis que comienza durante el sueño (causada por inhibición de las neuronas del asta anterior) coinciden con el periodo REM. Los investigadores también indicaron que el perfil hípnic nocturno de individuos con narcolepsia-cataplejía pudiera comenzar con un periodo REM; lo anterior puede observarse en sujetos normales, aunque muy pocas veces, y por lo común con la privación profunda del sueño. Aún más, en los narcolépticos se altera el perfil nocturno del sueño, pues tienen frecuentes movimientos corporales y despertamientos transitorios y un acortamiento en la etapa N3, así como en la duración total del sueño. Otro dato importante en tales pacientes es que la *latencia del sueño* (intervalo entre el momento en que la persona busca dormir y el momento en que comienzan los perfiles EEG del sueño) disminuye notablemente si se le mide repetidas veces en siestas diurnas. Por lo tanto, la narcolepsia no es nada más un asunto de somnolencia diurna excesiva (somnolencia esencial durante el día) o incluso un trastorno del sueño REM, sino una desorganización generalizada de las funciones de sueño y vigilia.

## Diagnóstico

La mayor dificultad en el diagnóstico se relaciona con el problema de separar la narcolepsia de la somnolencia diurna de ciertos adultos obesos sedentarios quienes, si no están ocupados, se duermen después de los alimentos, mientras ven televisión o están en el cine. Muchos de estos



individuos demuestran tener apnea obstructiva del sueño. La insuficiencia cardíaca, el hipotiroidismo, el abuso de soporíferos, fármacos como los antihistamínicos, el consumo de bebidas alcohólicas, traumatismo cerebral y algunos tumores encefálicos (como el craneofaringioma, véase el [cuadro 18-2](#)), pueden acompañarse de somnolencia excesiva en horas diurnas y ser confundida fácilmente con narcolepsia. En párrafos siguientes será descrita una forma más grave de somnolencia recurrente diurna conocida como *narcolepsia independiente o esencial*. Sin embargo, las dos formas de somnolencia diurna son trastornos aislados y no poseen las demás perturbaciones del sueño y la actividad motora que caracterizan al síndrome de narcolepsia. Es importante diferenciar los ataques breves de conducta automática y amnesia del narcoléptico respecto de las fugas histéricas y de las convulsiones parciales complejas.

También es importante diferenciar la cataplejía del síncope, los ataques de atonía ([cap. 17](#)) y convulsiones atónicas; en estas últimas hay anulación temporal de la consciencia. La documentación cuidadosa de la narcolepsia mediante las técnicas de laboratorio es imperativa cuando el diagnóstico está en duda, en parte por el abuso potencial de fármacos estimulantes que se utilizan para el tratamiento. La polisomnografía de toda la noche, seguida por una prueba de latencia del sueño múltiple estandarizada en la que se permite al paciente dormir la siesta a intervalos de 2 h, permite cuantificar la somnolencia e incrementa la probabilidad de identificar actividad REM de latencia corta (en los 15 min tras la aparición de cada periodo de sueño). Según algunos investigadores, un valor reducido (menos de 110 pg/ml) de hipocretina en el líquido cefalorraquídeo es virtualmente diagnóstico de narcolepsia en las circunstancias clínicas apropiadas (véase [Mignot et al.](#)). Sin embargo, cabría comentar que no es necesario recurrir a cualquiera de los estudios mencionados en los casos clínicamente típicos.

## Tratamiento

Ningún tratamiento por sí solo controlará todos los síntomas. La narcolepsia puede mejorar con: 1) siestas de 15 a 20 min en lapsos estratégicos (durante la hora de la comida o después de la cena, etc.); 2) estimulantes como [modafinilo](#), sulfato de dextroanfetamina o clorhidrato de [metilfenidato](#) para estimular el nivel de alerta, y 3) empleo de algún antidepresivo ([sertralina](#), [venlafaxina](#), [protriptilina](#), [imipramina](#) o [clomipramina](#)) para controlar la cataplejía. Todos los fármacos mencionados son supresores potentes del sueño REM. Dicha forma de sueño también es inhibida por los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) y, de ser tolerados, cabe utilizarlos. Puede resultar que el [modafinilo](#) (200 mg/día hasta llegar a 600 mg en fracciones) sea el más inocuo de los estimulantes ([Fry](#)), pero todavía no hay acumulada suficiente experiencia con él. También se usa ampliamente el [metilfenidato](#), por su acción rápida y porque relativamente no genera efectos adversos. Por lo común se administra en dosis de 10 a 20 mg tres veces al día, con el estómago vacío. Otra posibilidad es administrar tres a cinco veces al día 5 a 10 mg de una anfetamina; por lo general se tolera de manera adecuada y no causa un estado de alerta excesiva por la noche. En Estados Unidos ya no se distribuye la pemolina, estimulante potente (50 a 75 mg/día), por su hepatotoxicidad potencial. Los antidepresivos tricíclicos se han usado para reducir la cataplejía, pero se sustituyeron por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la [sertralina](#), y por inhibidores de la recaptación de la noradrenalina, como la [venlafaxina](#). El oxibato sódico, cuyo agente activo es el hidroxibutirato gamma, es beneficioso en la cataplejía y la narcolepsia en muchas personas.

Muchas veces está indicado el empleo combinado de estos fármacos estimulantes y antidepresores tricíclicos. Un problema con los agentes estimulantes es el desarrollo de tolerancia durante un periodo de seis a 12 meses, que requiere cambiar de medicamentos e interrumpirlos de manera periódica. Las cantidades excesivas de anfetaminas pueden inducir psicosis esquizofreniforme. Los fármacos estimulantes y antidepresores tricíclicos incrementan las concentraciones de catecolaminas; es posible que su administración crónica produzca hipertensión.

Se han utilizado concentrados inmunoglobulínicos en goteo en la evolución inicial de la narcolepsia, con base en un supuesto ataque autoinmunitario en las neuronas hipotalámicas, lo cual representa una estrategia totalmente diferente; tal posibilidad habrá que considerarla aún como preliminar, pero los resultados son interesantes (véase [Dauvillers et al, 2004](#)).

Es necesario advertir a los narcolépticos respecto de los peligros de quedarse dormidos y sufrir lapsos de pérdida del conocimiento mientras conducen un vehículo o cuando efectúan actividades que requieren estado de alerta constante. La sensación más incipiente de somnolencia debe ser suficiente para que el sujeto se salga del camino mientras conduce y tome una siesta. Tal vez deba evitar por completo la conducción de vehículos por grandes distancias.

## Hipersomnia idiopática (narcolepsia esencial; narcolepsia NREM)

Como se comentó, la somnolencia diurna recurrente puede ser la manifestación inicial de diversos trastornos distintos de la narcolepsia. La somnolencia diurna crónica que aparece de manera repetida y persistente sin causa conocida se clasifica como hipersomnolencia esencial o idiopática. [Roth](#) distingue este estado de la narcolepsia con base en periodos de sueño diurnos más prolongados y no recuperadores, sueño nocturno

profundo y sin alteraciones, dificultad para despertar en la mañana o después de una siesta (“embriaguez por sueño”), todos los cuales ocurren en ausencia de sueño REM y cataplejía. Es importante aceptar que es difícil diferenciar dicho trastorno respecto de la narcolepsia, salvo que esta última sea descartada por estudio de laboratorio, e incluso en tal situación a veces hay un traslape entre los dos síndromes ([Bassetti y Aldrich](#)). No obstante, el tratamiento es el mismo que se instituye en la narcolepsia. La hipersomnia idiopática, definida de esta manera, es un síndrome raro que se demuestra cuando la narcolepsia y todas las demás causas de somnolencia diurna se descartaron.

## Vigilia patológica

Como se indicó antes, dicho estado puede inducirse en animales mediante lesiones en el tegmento (núcleos del rafe mediano) del puente. En seres humanos se sabe de la aparición de estados similares, pero son raros. La asomnía en la práctica nosocomial es consecuencia del delirio de cualquier tipo, incluido el *tremens* y estados de abstinencia medicamentosa o de drogas. Las psicosis inducidas por drogas y las manías pueden propiciar un estado similar. Los autores han atendido pacientes con hipervigilia delirante que duró una semana o más después de traumatismo cerebral temporofrontal o junto con un linfoma hipotalámico. No lograron la supresión de dicho estado con alguno de los tratamientos que probaron; en casos de origen traumático fue una situación transitoria.

## Síndromes adicionales que aparecen durante el sueño

### Parálisis del sueño y acroparestesias

Diversos tipos de trastornos parestésicos, algunas veces de naturaleza muy molesta, pueden surgir durante el sueño. Todos están familiarizados con el fenómeno de que un brazo o una pierna “se duerman”. La inmovilidad de las extremidades y el mantenimiento inadvertido de posturas incómodas permiten que se aplique presión excesiva sobre los nervios periféricos (en especial cubital, radial y ciático poplíteo externo e interno). La presión sobre el nervio contra el hueso subyacente puede interferir con la función en el segmento comprimido del nervio. Es posible que la presión sostenida ocasione parálisis sensitiva y motora, que en ocasiones se conoce como *parálisis del sueño* o *por presión*. Por lo común, el trastorno persiste unas horas o días, pero si la compresión es duradera puede tardar más tiempo. El sueño profundo o el estupor, como ocurre en la intoxicación por alcohol o la anestesia, hace que la persona fácilmente presente parálisis, por el simple hecho de que no puede comunicar las molestias que le causa una postura antinatural persistente.

Las *acroparestesias* son frecuentes en mujeres adultas y no son desconocidas en varones. Los pacientes, después de dormir durante unas cuantas horas, se despiertan con una sensación de adormecimiento, “pinchazos de agujas” u hormigueo en los dedos de las manos y las manos. También experimentan dolores urentes sordos o sensación de compresión y otras sensaciones desagradables. Las parestesias desaparecen en unos cuantos minutos con la fricción o las sacudidas vigorosas de las manos o la extensión de las muñecas, sólo para reaparecer más tarde o al despertar por primera vez en la mañana. Al principio se sospecha que el individuo se durmió sobre uno de los brazos, pero la bilateralidad frecuente de los síntomas y su ocurrencia independiente de la posición de los brazos descartan este criterio. Por lo común la parestesia se localiza en la distribución de los nervios medianos y casi siempre depende del síndrome del túnel carpiano.

### Bruxismo

El rechino nocturno de los dientes, algunas veces también durante el día, se observa a todas las edades y puede ser muy molesto para el testigo y el paciente. Asimismo, puede ocasionar problemas dentales graves, a menos que se protejan los dientes de alguna manera. Son muchas las explicaciones hipotéticas, todas sin comprobar. Por lo general se atribuye al estrés, y se solicitan estudios electromiográficos que demuestran la contracción excesiva de los músculos maseteros y temporales. Cuando se presenta durante el día, es posible que represente un fragmento de distonía segmentaria o discinesia tardía.

### Enuresis nocturna

La enuresis nocturna con continencia durante el día es un trastorno común durante la infancia y puede persistir hasta la edad adulta (Véase también [cap. 25](#)). Alrededor de uno de cada 10 niños de cuatro a 14 años de edad está afectado, los varones con mayor frecuencia que las mujeres (en una proporción de 4:3); incluso entre los adultos (reclutas militares) la incidencia es de 1 a 3%. Es mucho más elevada si uno o ambos padres fueron enuréticos. Se pensaba que el problema era psicógeno, pero los estudios de [Gastaut y Broughton](#) destacaron una peculiaridad en las funciones de la vejiga. La presión dentro del órgano se incrementa de forma periódica a niveles mucho más elevados en el paciente enurético que en las personas

normales, y su capacidad funcional en el enurético es menor que en individuos no enuréticos. Esto sugiere una deficiencia de la maduración de vías nerviosas moduladoras determinadas.

Es más probable que sobrevenga una crisis enurética 3 a 4 h después de iniciado el sueño y, por lo general aunque no siempre, durante las etapas 3 y 4. El problema va precedido por una explosión de ondas delta rítmicas acompañadas de movimientos generales del cuerpo. Si el sujeto se despierta en este momento, no refiere haber soñado. La **imipramina** (10 a 75 mg a la hora de dormir) mostró utilidad para reducir la frecuencia de la enuresis. Pueden ser de utilidad también los ejercicios de adiestramiento para incrementar la capacidad vesical funcional y el tono del esfínter. En ocasiones todo lo que se requiere es proscribir la ingestión de líquidos durante varias horas antes de dormir y despertar al individuo para que vacíe la vejiga cerca de 3 h después de dormirse. Un paciente interesante, médico anciano con enuresis de toda la vida, informó que logró alivio (después del fracaso de todas las otras medidas) mediante una nebulización nasal de un análogo de la hormona antidiurética (**desmopresina**) a la hora de dormir. Esta medicación es la que se aplica en la actualidad para el tratamiento de los casos resistentes a otras medidas. Las enfermedades de las vías urinarias, la diabetes mellitus o insípida, la epilepsia, el síndrome de la apnea del sueño, la anemia de células falciformes y la enfermedad de la médula espinal o la cauda equina, deben excluirse como causas de la enuresis sintomática.

## Relación del sueño con otras enfermedades médicas

**Palomaki et al.** estudiaron desde el punto de vista epidemiológico la elevada incidencia de accidente cerebrovascular trombótico que se manifiesta al despertar, un fenómeno que los neurólogos conocen desde hace mucho. Los autores mencionados resumieron las pruebas de una relación entre ronquidos, apnea del sueño e incremento del riesgo de accidente cerebrovascular. Como ya se señaló, la cefalea en brotes y la migraña tienen una relación intrincada con el sueño; la primera aparece casi siempre durante el primer periodo REM o poco después de éste y la segunda se interrumpe con frecuencia cuando el sueño es profundo.

Las personas con arterioesclerosis coronaria pueden presentar cambios electrocardiográficos (ECG) durante el sueño REM y en ese lapso se ha registrado angina nocturna. El roncar guarda un vínculo importante con la hipertensión. Los asmáticos a menudo presentan sus ataques por la noche, pero no de manera concomitante con alguna fase específica del acto de dormir; sin embargo, la fase N3 del sueño se acorta y el sujeto despierta a menudo. Los individuos con hipotiroidismo muestran acortamiento de las fases N3 del sueño y cuando recuperan el estado eutiroideo, su perfil se normaliza en este sentido. Los individuos con demencia por lo común presentan menores lapsos de REM y de sueños de ondas lentas al igual que los niños con síndrome de Down, fenilcetonuria y otras formas de daño cerebral. Las bebidas alcohólicas, los barbitúricos y otros sedantes-hipnóticos que suprimen el sueño REM originan exceso extraordinario de este tipo de sueño durante los periodos de abstinencia. Esto explicaría, cuando menos en parte, la hiperactividad y la confusión, y posiblemente la alucinosis que se observa en estados de abstinencia.

## REFERENCIAS

Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguera D, et al: Comparison of pregabalin with pramipexole for restless leg syndrome. *N Engl J Med* 370:621, 2014. [[PubMed: 24521108](#)]

Arnulf I, Lin L, Gadoth N, et al: Kleine-Levin syndrome: A systematic study of 108 patients. *Ann Neurol* 63:482, 2008. [[PubMed: 18438947](#)]

Aserinsky E, Kleitman N: A motility cycle in sleeping infants as manifested by ocular and gross bodily activity. *J Appl Physiol* 8:11, 1955. [[PubMed: 13242484](#)]

Baker SK, Zee PC: Circadian disorders of the sleep-wake cycle. In: Keyger MH, Roth T, Dement WC (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2000, pp 606-614.

Bassetti C, Aldrich MS: Idiopathic hypersomnia: A series of 42 patients. *Brain* 120:1423, 1997. [[PubMed: 9278632](#)]

Bassetti C, Mathis J, Gugger M, et al: Hypersomnia following para-median thalamic stroke: A report of 12 patients. *Ann Neurol* 39:471, 1996. [[PubMed: 8619525](#)]

Billiard M, Cadilhac J: Narcolepsy. *Rev Neurol (Paris)* 141:515, 1985. [[PubMed: 2868518](#)]

Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al: Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 130:2770, 2007. [PubMed: 17412731]

Braun AR, Balkin TJ, Wesenten NJ, et al: Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science* 279:91, 1998. [PubMed: 9417032]

Brownell LG, West PR, Sweatman P, et al: Protriptyline in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 307:1037, 1982. [PubMed: 6750396]

Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG: Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: A pickwickian syndrome. *Am J Med* 21:811, 1956. [PubMed: 13362309]

Chabas D, Taheri S, Renier C, Mignot E: The genetics of narcolepsy. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 4:459, 2003. [PubMed: 14527309]

Coulter DL, Allen RJ: Benign neonatal sleep myoclonus. *Arch Neurol* 39:192, 1982. [PubMed: 6978125]

Critchley M: Periodic hypersomnia and megaphagia in adolescent males. *Brain* 85:627, 1962. [PubMed: 14023898]

Culebras A, Moore JT: Magnetic resonance findings in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 39:1519, 1989. [PubMed: 2812333]

Daly D, Yoss R: Narcolepsy. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 15: The Epilepsies. Amsterdam, North-Holland, 1974, pp 836–852.

Dauvillers Y, Carlander B, Rivier F, et al: Successful management of cataplexy with intravenous immunoglobulins shortly after narcolepsy onset. *Ann Neurol* 56:905, 2004. [PubMed: 15562415]

Dauvillers Y, Montplaisir J, Cochen V, et al: Post-H1N1 narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 33:1428, 2010. [PubMed: 21102981]

Dement WC, Carskadon MA, Ley R: The prevalence of narcolepsy. *Sleep Res* 2:147, 1973.

Dement WC, Kleitman N: Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, bodily motility and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 9:673, 1957. [PubMed: 13480240]

Earley CJ: Restless legs syndrome. *N Engl J Med* 348:2103, 2003. [PubMed: 12761367]

Ekbom KA: Asthenia crurum paresthetica (irritable legs). *Acta Medica Skand* 118:197, 1944.

Fry JM: Treatment modalities for narcolepsy. *Neurology* 50(Suppl):S43, 1998. [PubMed: 9484423]

Gastaut H, Broughton R: A clinical and polygraphic study of episodic phenomena during sleep. *Recent Adv Biol Psychiatry* 7:197, 1965.

Gillin JC, Spinweber CL, Johnson LC: Rebound insomnia: A critical review. *J Clin Psychopharmacol* 9:161, 1989. [PubMed: 2567741]

Grimaldi D, Silvani A, Benarroch EE, Cortelli P: Orexin/hypocretin system and autonomic control. *Neurology* 82:271, 2014. [PubMed: 24363130]

Guilleminault C, Dement WC: 235 cases of excessive daytime sleepiness: Diagnosis and tentative classification. *J Neurol Sci* 31:13, 1977. [PubMed: 188992]

Guilleminault C, Dement WC: *Sleep Apnea Syndromes*. New York, Liss, 1978.

Haba-Rubio J, Prior JO, Guedj E, et al: Kleine-Levin syndrome: functional imaging correlates of hypersomnia and behavioral symptoms. *Neurology* 79:1927, 2012. [PubMed: 23077010]

Haimovic IC, Berseford HR: Transient unresponsiveness in the elderly. Report of five cases. *Arch Neurol* 49:35, 1992. [PubMed: 1728261]

Han F, Lin L, Warby SC, et al: Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol* 70:410, 2011. [PubMed: 21866560]

Hauri P, Olmstead E: Childhood onset insomnia. *Sleep* 3:59, 1980. [PubMed: 7466126]

Heim B, Djamshidian A, Heidbreder A, et al: Augmentation and impulsive behavior in restless leg syndrome. Coexistence or association? *Neurology* 87:36, 2016. [PubMed: 27261093]

Herxheimer A, Petrie KJ: Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Sys Rev* 2:2002, CB001520.

Hobson JA: Dreaming as delirium: A mental status analysis of our nightly madness. *Semin Neurol* 17:121, 1997. [PubMed: 9195654]

Hobson JA, Lydic R, Baghdoyan H: Evolving concepts of sleep cycle generation: From brain centers to neuronal populations. *Behav Brain Sci* 9:371, 1986.

Kales A, Cadieux RJ, Soldatos CR, et al: Narcolepsy-cataplexy: 1. Clinical and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol* 39:164, 1982. [PubMed: 7065934]

Kales AL, Kales JD, Soldatos CR: Insomnia and other sleep disorders. *Med Clin North Am* 66:971, 1982. [PubMed: 6752603]

Katz JD, Ropper AH: Familial Kleine-Levin syndrome: Two siblings with unusually long hypersomnic spells. *Arch Neurol* 59:1959, 2002. [PubMed: 12470186]

Kavey NB, Whyte J, Resor SR Jr, Gidro-Frank S: Somnambulism in adults. *Neurology* 40:749, 1990. [PubMed: 2330099]

Kessler S, Guilleminault C, Dement W: A family study of 50 REM narcoleptics. *Acta Neurol Scand* 50:503, 1974. [PubMed: 4368326]

Kramer RE, Dinner DS, Braun WE, et al: HLA-DR2 and narcolepsy. *Arch Neurol* 44:853, 1987. [PubMed: 3498470]

Kupfer DL, Reynolds CF: Management of insomnia. *N Engl J Med* 336:341, 1998.

Landolt HP, Glatzel M, Blättler T, et al: Sleep-wake disturbances in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 66:1418, 2006. [PubMed: 16682677]

Lask B: Novel and non-toxic treatment for night terrors. *BMJ* 297:592, 1988. [PubMed: 3139223]

Lavault S, Golmard J-L, Groos E, et al: Kleine-Levin syndrome in 120 patients: differential diagnosis and long episodes. *Ann Neurol* 77:529, 2015. [PubMed: 25559212]

Leu-Semenescu S, Le Corvec T, Groos E, et al: Lithium therapy in Kleine-Levin syndrome. *Neurology* 85:1655, 2015. [PubMed: 26453648]

Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, et al: The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 98:365, 1999. [PubMed: 10458611]

Liu HM, Loew JM, Hunt CE: Congenital central hypoventilation syndrome: A pathologic study of the neuromuscular system. *Neurology* 28:1013, 1978. [PubMed: 570656]

Lockley SW, Dressman MA, Licamele L, et al: Tasimelteon for non-24-hour sleep-wake disorder in totally blind people (SET and RESET): two multicentre, randomised, double-masked, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 31;386, 2015.

- 
- Loomis AL, Harvey EN, Hobart G: Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol* 21:127, 1937.
- 
- Lu J, Sherman L, Devor M, Saper CS: A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature* 441:589, 2006. [[PubMed: 16688184](#)]
- 
- Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P: Nocturnal paroxysmal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:375, 1986. [[PubMed: 2939199](#)]
- 
- Lugaresi E, Medori R, Montagna P, et al: Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med* 315:997, 1986. [[PubMed: 3762620](#)]
- 
- Madsen PL, Vorstrup S: Cerebral blood flow and metabolism during sleep. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 3:281, 1991. [[PubMed: 1772738](#)]
- 
- Mahowald MW, Schenck CH: REM sleep parasomnias. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2005, pp 897–916.
- 
- Markand OHN, Dyken ML: Sleep abnormalities in patients with brainstem lesions. *Neurology* 26:769, 1976. [[PubMed: 945872](#)]
- 
- Martin PR, Loewenstein RJ, Kaye WJ, et al: Sleep EEG in Korsakoff's psychosis and Alzheimer's disease. *Neurology* 36:411, 1986. [[PubMed: 3951711](#)]
- 
- Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH: Insomnia and its treatment: Prevalence and correlates. *Arch Gen Psychiatry* 42:225, 1985. [[PubMed: 2858188](#)]
- 
- McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al: CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea *New Engl J Med* 375:919, 2016. [[PubMed: 27571048](#)]
- 
- Mignot E, Lammers GJ, Ripley V, et al: The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 59:1553, 2002. [[PubMed: 12374492](#)]
- 
- Monk TH: Shift work. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2000, pp 600–605.
- 
- Neely SE, Rosenberg RS, Spire JP, et al: HLA antigens in narcolepsy. *Neurology* 137:1858, 1987.
- 
- Nogueira De Melo A, Kraus GL, Niedermeyer E: Spindle coma: Observations and thoughts. *Clin Electroencephalogr* 21(Suppl 3):151, 1990. [[PubMed: 2364557](#)]
- 
- Ohayon MM, Mahowald MW, Dauvilliers W, et al: Prevalence and comorbidity of nocturnal wandering in the US adult general population. *Neurology* 78:1583, 2012. [[PubMed: 22585435](#)]
- 
- Ohayon MM, Mahowald MW, Leger D: Are confusional arousals pathological? *Neurology* 83:834, 2014. [[PubMed: 25156346](#)]
- 
- Olson EJ, Boeve BF, Silber MH: Rapid eye movement sleep behavior disorder: Demographic, clinical, and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 123:331, 2000. [[PubMed: 10648440](#)]
- 
- Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, et al: Snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. *Neurology* 42(Suppl 6):75, 1992. [[PubMed: 1630643](#)]
- 
- Parkes JD: *Sleep and Its Disorders*. Philadelphia, Saunders, 1985.
- 
- Pearce JMS: Clinical features of the exploding head syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:907, 1989. [[PubMed: 2769286](#)]
- 
- Pérez-Díaz H, Iranzo A, Rye DB, Santamaría J: Restless abdomen. A phenotypic variant of restless leg syndrome. *Neurology* 77:1283, 2011. [[PubMed: 21917771](#)]
- 
- Popper KR, Eccles JC: *The Self and the Brain*. Berlin, Springer-Verlag, 1977.
-



- Portilla P, Durand E, Chalvon A, et al: Hypoperfusion temporomésiale gauche en TEMP dans un syndrome de Kleine-Levin. *Rev Neurol* 158:593, 2002. [PubMed: 12072828]
- Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al: Quantifying the risk of neurodegeneration disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 72:1296, 2009. [PubMed: 19109537]
- Rechtschaffen A, Gilliland MA, Bergman BM, et al: Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science* 221:182, 1983. [PubMed: 6857280]
- Rechtschaffen A, Monroe LJ: Laboratory studies of insomnia. In: Kales A (ed): *Sleep: Physiology and Pathology—A Symposium*. Philadelphia, Lippincott, 1969, p 158.
- Rosen GM, Bendel AE, Neglia JP, et al: Sleep in children with neoplasms of the central nervous system: Case review of 14 children: *Pediatrics* 112:46, 2003.
- Roth B: *Narcolepsy and Hypersomnia*. Basel, Springer-Verlag, 1980.
- Sack RL: Jet lag. *N Engl J Med* 362:440, 2010. [PubMed: 20130253]
- Saper CB, Scammell TE, Lu J: Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythm. *Nature* 437:1257, 2005. [PubMed: 16251950]
- Schwartz JW, Stakes WJ, Hobson JA: Transient cataplexy after removal of a craniopharyngioma. *Arch Neurol* 34:1372, 1984.
- Servan J, Marchand F, Garma L, et al: Narcolepsie revelatrice d'une neurosarcoidose. *Rev Neurol (Paris)* 151:281, 1995. [PubMed: 7481382]
- Shiromani PJ, Armstrong DM, Berkowitz A, et al: Distribution of choline acetyltransferase immunoreactive somata in the feline brainstem: Implications for REM sleep generation. *Sleep* 11:1, 1988. [PubMed: 2896380]
- Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C: Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology* 72:1048, 2011.
- Solms M: New findings on the neurological organization of dreaming: Implications for psychoanalysis. *Psychoanal Q* 64:43, 1995. [PubMed: 7753944]
- Solms M: *The Neuropsychology of Dreams: A Clinico-Anatomical Study*. London, Lawrence Erlbaum Associates, 1996.
- Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al: A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 357:639, 2007. [PubMed: 17634447]
- Steriade M, McCormick DA, Senjowski TJ: Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262:679, 1993. [PubMed: 8235588]
- Tinuper P, Cerullo A, Cirignotta F, et al: Nocturnal paroxysmal dystonia with short lasting attacks: Three cases with evidence for an epileptic frontal lobe origin for seizures. *Epilepsia* 31:549, 1990. [PubMed: 2401246]
- Tyler DB: Psychological change during experimental sleep deprivation. *Dis Nerv Syst* 16:239, 1955.
- Wilson SAK: *Neurology*. London, Edward Arnold, 1940, pp 1545–1560.

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 19: Delirio y otros estados confusionales agudos

### INTRODUCCIÓN

El episodio singular que ocasiona de manera aguda un estado confusional en el paciente con estado mental previo íntegro se observa casi todos los días en las salas de medicina y cirugía de los hospitales generales. Aunque ocurre a menudo durante una infección febril o en el curso de un trastorno tóxico o metabólico (como la insuficiencia renal o hepática), o bien como efecto de tratamientos farmacológicos, drogas o alcohol, representa siempre graves problemas para el médico, el personal de enfermería y la familia del paciente. El médico tiene que afrontar el problema de establecer el diagnóstico, con frecuencia sin la ventaja de la elaboración de un historial clínico con el paciente lúcido; cualquier programa de tratamiento está amenazado por la agitación, el insomnio y la incapacidad del sujeto para colaborar. El personal de enfermería se ve abrumado por la necesidad de suministrar cuidados satisfactorios y al mismo tiempo conservar una atmósfera tranquila para los otros internos. Es importante apoyar a la familia que debe afrontar una situación temible en que una persona tiene perturbaciones psíquicas, que se acompañan de conductas peculiares y todo lo que ello significa.

Estas dificultades se incrementan de manera impresionante cuando el individuo llega al servicio de urgencias por conductas irracionales; se debe empezar el análisis clínico sin conocimiento de los antecedentes del paciente y sus enfermedades médicas subyacentes. Tales personas deben admitirse en el servicio de medicina general o neurología. La transferencia del paciente al servicio de psiquiatría se realiza sólo si el trastorno de la conducta resulta imposible de tratar en un servicio de un hospital general.

### DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

La definición de los estados mentales normales y anormales es difícil porque la bibliografía médica y no médica asigna significados distintos a los términos empleados para describirlos. El hecho de que la fisiopatología de los estados confusionales y el delirio aún no se dilucida por completo complica esta adversidad; las definiciones dependen en cierta medida de sus relaciones clínicas y orígenes. La siguiente nomenclatura resulta útil para los autores y se emplea en los siguientes capítulos.

*Confusión* es un término general que indica *la incapacidad del paciente para pensar con la rapidez, la claridad y la coherencia ordinarias*. Sus atributos más sobresalientes son trastorno de la atención y la concentración, desorientación (que puede manifestarse o demostrarse sólo por interrogatorio directo) e incapacidad para registrar de manera apropiada los sucesos inmediatos y recordarlos más adelante, desconcierto, además de la disminución de toda la actividad mental, incluidos la ideación interior constante en condiciones normales y algunas veces por la aparente la ofuscación. Se observa que las ideas, el habla y la realización de actos orientados a objetivos están menos afectados, pero son inconstantes o cesan repentinamente por la intrusión de ideas impertinentes, o la persona se distrae con el más mínimo estímulo externo. Otro aspecto variable es la percepción reducida con ilusiones visuales y auditivas e incluso alucinaciones. Esto es lo que puede llamarse *estado confusional general*.

Estas alteraciones psíquicas pueden surgir en diversos contextos. La bibliografía médica y psiquiátrica ha adoptado el término *delirio* para describir todos los estados confusionales (descritos más adelante). Aquí se intenta conservar el término *delirio* para describir un estado activado especial de agitación, alucinaciones y a veces temblor, que siempre se acompaña del estado confusional. Asimismo, como se destaca en el [capítulo 16](#) sobre el coma, puede surgir un estado confusional en cualquier fase de la evolución y la resolución de enfermedades que ocasionaron somnolencia, estupor y coma (típicamente en las encefalopatías metabólicas, pero también en trastornos que alteran las partes del cerebro que conservan el estado normal de vigilia).

La confusión también es un signo característico del síndrome crónico de *demencia*, que resulta de la deficiencia progresiva de las funciones cognitivas, el lenguaje, la memoria y otros mecanismos intelectuales; en esta situación precisamente la naturaleza antigua y progresiva de la confusión mental es el elemento que diferencia la demencia respecto de los estados confusional y delirante agudos que conllevan consecuencias muy diferentes. Por último, las alteraciones emocionales intensas, del tipo *maniaco* o *depresivo* pueden interferir en la atención y coherencia de las ideas y

producir un estado confusional aparente.

Las formas restringidas especiales de lo que podría llamarse confusión parece resultado de ciertas lesiones cerebrales focales, en particular de las áreas de asociación de los lóbulos frontal, parietal y temporal. En tales casos, en vez de la falta de atención y la incoherencia general, surgen síndromes específicos y aislados, como la desatención unilateral del cuerpo, o del entorno, la imposibilidad de identificar personas u objetos y defectos sensitivomotores, como se describen en el [capítulo 21](#). Otra forma especial de confusión resulta de alteraciones de la función del lenguaje, que también cambian el flujo de pensamientos; esta afasia es resultado de lesiones en las áreas especializadas en el lenguaje del lóbulo temporal izquierdo. Éstas son consideradas por separado en el [cap. 22](#).

Las alteraciones mentales y conductuales que muestran los sujetos confundidos y su aparición en combinaciones y contextos clínicos diversos, vuelven improbable al hecho de que todas las formas de confusión provengan de una sola anomalía psicológica o neurobiológica. Mientras que la atención se halla cerca de la esencia de la confusión y es considerada un criterio fundamental por diversos investigadores, los fenómenos tan diversos como somnolencia y estupor, alucinaciones y delirios, los trastornos de la percepción y la identidad, falta de persistencia y perseveración, y otros más, no pueden reducirse con facilidad a un trastorno que tiene un mecanismo único. Parece más probable que estén implicados varios trastornos separados o superpuestos de la función. Por consiguiente, para los autores de este texto, un concepto atractivo del estado confusional establece que la confusión implica la pérdida de las funciones integradoras, entre las funciones elementales y localizables del cerebro, como el lenguaje simbólico, la recuperación de recuerdos y la apercepción (la interpretación de las percepciones primarias). Todos ellos se incluyen en este capítulo bajo la categoría de *estados confusionales*, a falta de un término mejor.

Como se comentó, los autores prefieren usar el término *delirio* para referirse a una forma de confusión agitada con tono simpático excesivo muy reconocible. Además de los elementos negativos de las ideas incoherentes mencionados, el delirio se caracteriza por una perturbación notable de la percepción; por alucinaciones y sueños vívidos; por un caleidoscopio de fantasías raras y absurdas y delirios; insomnio; tendencia a las contorsiones, temblores y convulsiones, miedo intenso u otras reacciones emocionales. El delirio se distingue no sólo por la distracción extrema, sino también por un incremento del estado de alerta, es decir, un aumento de la capacidad para responder a estímulos, y por una actividad excesiva de las funciones del sistema nervioso psicomotor y autónomo, algunas veces en un grado impactante. En el término *delirio* están implícitas sus connotaciones no médicas, es decir, agitación intensa, excitación frenética y temblores. La diferenciación entre delirio y otros estados confusionales agudos no ha sido aceptada unánimemente. Muchos autores no asignan importancia particular a la hiperactividad autónoma y psicomotora, y los signos alucinatorios y oníricos del delirio, o la subactividad y somnolencia que caracterizan a otros estados confusionales. Los autores aún consideran útil considerar el delirio separado de otros estados confusionales no descriptivos, aunque sea sólo con fines instructivos, ya que estos dos son muy diferentes y ocurren en contextos clínicos distintos. [Engel y Romano](#) llamaron al delirio “un estado de insuficiencia cerebral” y presentaron una de las descripciones clínicas más completas del síndrome; puede consultarse la monografía de [Lipowski](#). No obstante, en ambas designaciones está implícita la idea de un trastorno agudo, transitorio y por lo general del todo reversible.

Entre los síntomas del delirio y otros estados confusionales suele incluirse la deficiencia de la memoria. Hay disminución intensa del registro y del recuerdo en los estados mencionados, pero su ataque se relaciona con el grado de falta de atención y la incapacidad de registrar material nuevo. Sin embargo, el término *amnesia* debe referirse a la pérdida de los recuerdos pasados, así como la imposibilidad de formar nuevos, a pesar del estado mental y la atención normales. La amnesia además presupone la capacidad del sujeto para comprender el significado de lo que ocurre en su entorno. La deficiencia en el estado amnésico se reconoce sobre todo en la retención, el recuerdo y la reproducción, y debe distinguirse de los estados de somnolencia, confusión aguda y delirio, en los que la información y los sucesos nunca se percibieron y registraron al parecer de manera adecuada desde el primer momento. Tanto en el estado confusional como en la amnesia, la persona quedará con un déficit permanente del recuerdo de su enfermedad aguda.

De forma similar, el término *demencia* (literalmente, anulación de la mente) denota el deterioro de todas las acciones intelectuales o cognitivas con pocos trastornos de la consciencia o la percepción. La demencia supone la idea de debilitamiento gradual de las capacidades mentales en una persona que antes poseía un juicio normal. En cambio, la *amencia* se refiere a una debilidad mental congénita más a menudo denominada *retraso mental* o de manera más adecuada, *retraso en el desarrollo cognitivo*. La demencia y la amnesia se discuten de manera más explícita en el [capítulo 20](#).

## ASPECTOS OBSERVABLES DE LA CONDUCTA EN ESTADOS CONFUSIONALES

Las actividades intelectuales, emocionales y conductuales del organismo humano son tan complejas y variadas que cuestionan la factibilidad del empleo de los trastornos de estas actividades como fieles indicadores de enfermedad cerebral. Es evidente que no tienen la misma confiabilidad y

facilidad de interpretación anatómica y fisiológica que la sensibilidad y la parálisis motora o afasia. A pesar de ello, se observan características particulares de perturbación de las funciones superiores de la corteza cerebral con tal regularidad que los vuelven muy útiles en la práctica clínica para identificar algunas enfermedades. Estos trastornos ganan especificidad porque se combinan de cierta manera para integrar síndromes.

Los componentes de la actividad mental y la conducta que pueden conocerse gracias a la exploración directa son: 1) procesos de la atención; 2) percepción y apercepción (consciencia e interpretación de estímulos sensitivos); 3) capacidad de guardar en la memoria y recordar hechos pasados recientes y distantes; 4) capacidad de pensar y razonar; 5) temperamento, ánimo y emoción; 6) iniciativa, impulsos y deseo; 7) conducta social, y 8) introspección. De los señalados, los primeros dos son *sensitivos*, el tercero y el cuarto *cognitivos*, el quinto *afectivo*, el sexto *conativo* o volitivo, el séptimo se refiere a las relaciones del paciente con las personas que lo rodean y el último denota la capacidad del individuo para evaluar sus funciones. Cada componente de la conducta y el intelecto tiene su lado objetivo, expresado en las reacciones de conducta producidas por ciertos estímulos, y su lado subjetivo, expresado en el pensamiento y las sensaciones que el paciente describe en relación con los estímulos. Son elementos menos accesibles al explorador, pero que pueden ser estudiados por interrogatorio, los siguientes: recuerdos, planes y otras actividades psíquicas que ocupan de manera continua la mente de una persona alerta. También se afectan o disminuyen de forma cuantitativa a causa de una enfermedad cerebral.

## Trastornos de la atención

Un elemento crítico para un pensamiento claro es un proceso de conservar la consciencia de uno o un escaso número de estímulos externos o ideas internas durante un lapso fijo, y desechar de manera simultánea las sensaciones que distraen y las ideas que acosan constantemente al sistema nervioso. Sin esta capacidad de “enfocar la atención” y tener un “lapso de atención”, es imposible un flujo coherente de pensamientos o acciones. La interrupción de dichas actividades por intrusión de otros pensamientos o actos recibe el nombre de *desatención* o *distractibilidad*. En el mecanismo de la atención intervienen dos componentes esenciales; el primero es un estado continuo de alerta que en condiciones normales está presente durante la vigilia (y que es el elemento básico de la autoconsciencia); el otro es un proceso que selecciona a partir de innumerables sensaciones e ideas aquellas que tienen importancia para la situación inmediata, descartando las demás.

El individuo confuso muestra desatención a casi todas las tareas que inicia. Si es poco el grado de confusión, él mismo señala dificultad en su concentración. Si es muy intenso, puede haber falta de introspección y el problema se manifiesta al observar la posibilidad de distracción fácil, por intervención de los estímulos ambientales, y la falta de persistencia y perseverancia en la concentración y las tareas motoras. Planteada en otros términos, la atención tiene un efecto generalizado en todos los demás aspectos de las funciones psíquicas, al grado de que es difícil saber si una persona confusa tiene trastornos primarios de la memoria, la ejecución o la función visuoespacial o problemas de otro tipo. Por consiguiente, es posible una disminución extraordinaria de la memoria retentiva en estados confusionales. Además, la capacidad de practicar una serie de actos u operaciones psíquicas en que se pide a la persona que recuerde el resultado de la operación previa (“memoria de trabajo”) está ligada íntimamente a la atención y fácilmente sufre menoscabo en los estados confusionales.

La capacidad general de persistir tan sólo en una tarea motora o mental destaca el aspecto ejecutivo de la atención, pero en este caso surge un problema porque se ha aplicado el término *atención* a diversas actividades psíquicas al parecer distintas. Es posible considerar la atención como una función cerebral separada y peculiar o sólo una forma de señalar la persistencia o su ausencia de cualquier actividad. Los autores podrían plantear que todo el encéfalo participa en el fenómeno de la atención y que el lóbulo frontal y tal vez el parietal son los encargados de dirigir su contenido, pero el sistema talamocortical en una forma particular es “a grandes rasgos” el encargado de su conservación. Mesulam, quien ha escrito mucho en este problema, considera que los lóbulos frontal y parietal están en el nexo de una “matriz de atención”; en su modelo, las cortezas prefrontal, la parietal de asociación y la límbica dirigen y modulan la atención de manera ejecutiva. Sin duda, intervienen también los lóbulos temporales y otras regiones.

La atención concedida a una modalidad sensitiva particular requiere la participación de la corteza sensitiva que, de manera simultánea, debe iniciar los procesos de percepción y apercepción comentados más adelante. Las funciones que han recibido el nombre de atenciones de “modalidad” y “específicas de dominio” (como el reconocimiento de la cara u objetos) constituyen un fenómeno más complejo, y los trastornos de tales funciones culminan en tipos peculiares de falta de atención, como la agnosia y la anosognosia (falta de reconocimiento de una parte del cuerpo, como se expone en el [cap. 21](#)). Éstas no provienen de la pérdida de atención generalizada que es parte de los estados confusionales generales, sino que pueden considerarse como formas restringidas de alteración de la percepción, razón por la cual no son componentes importantes del estado confusional global.

## Trastornos de la percepción

El proceso de adquisición a través de los sentidos de un conocimiento del mundo, de uno mismo al apegarse a lo que se percibe para dar un significado a lo que se experimenta, y que se ha llamado *apercepción*, implica mucho más que estar consciente de los atributos de un estímulo. Estímulos visuales nuevos, por ejemplo, activan la corteza estriada y las áreas de asociación visual, en las que probablemente se almacenen las representaciones codificadas previas de estas clases de estímulos y otros similares. El reconocimiento incluye la reactivación de este sistema por los mismos estímulos u otros semejantes posteriormente. Los elementos esenciales en el proceso perceptivo son la conservación de la atención, el enfoque selectivo sobre un estímulo, la eliminación de todos los estímulos extraños y la identificación del estímulo al reconocer sus relaciones con las experiencias recordadas.

La percepción de los estímulos pasa por tipos predecibles de trastornos en caso de enfermedad. Más a menudo se observa la reducción del número de percepciones en una unidad de tiempo determinada, lo mismo que la incapacidad para sintetizarlas de modo apropiado y relacionarlas con las actividades sostenidas de la mente. Como se mencionó antes, esto puede incluir la distracción (los estímulos pertinentes e irrelevantes tienen el mismo valor en estos momentos) y la incapacidad para concentrarse y persistir en una tarea asignada. Muchas veces esto conduce a desorientación en tiempo y lugar.

También aparecen cambios cualitativos, sobre todo como distorsiones sensitivas, lo que produce malas interpretaciones de los estímulos ambientales (ilusiones) e identificación errónea de las personas; estos fenómenos, al menos en parte, constituyen la base de la experiencia alucinatoria en la que el paciente informa y reacciona a estímulos ambientales que no son evidentes para el examinador. El sujeto no puede percibir de forma simultánea todos los elementos de un gran conjunto de estímulos, defecto que ha sido denominado “imposibilidad de organización subjetiva”. Las pérdidas parciales de la percepción más específicas se manifiestan en los “síndromes de negligencia”. Los ejemplos más dramáticos se observan en las lesiones parietales derechas, que producen en el sujeto desconocimiento de la mitad izquierda de su cuerpo y del ambiente en el lado izquierdo. Existen numerosos ejemplos más de lesiones cerebrales focales que alteran o distorsionan las percepciones sensitivas, cada una de ellas sujeta a valoración neurológica; éstas se revisan en el [capítulo 21](#). Su relación íntima con la experiencia espacial permite considerarlas como alteraciones de la *apercepción* en la esfera espacio-sensitiva.

## Trastornos de la memoria

La retención de la información aprendida y de las experiencias participa en todas las actividades mentales. La memoria puede subdividirse de manera arbitraria en varias partes: 1) registro; 2) fijación, integración nemotécnica y retención; 3) reconocimiento y recuerdo, y 4) reproducción. Como se señaló antes, los pacientes con alteración de la percepción y la atención pueden tener una falla del aprendizaje y la memoria porque el material por aprender nunca se registró ni asimiló la primera vez. En casi todas las circunstancias se alteran de forma seriada la génesis de nuevos recuerdos y la capacidad de traer al presente los antiguos.

En el *síndrome amnésico de Korsakoff*, el material de reciente presentación parece registrarse de forma correcta, pero no puede retenerse durante más de unos cuantos minutos (*amnesia anterógrada* o falla del aprendizaje). Siempre hay un defecto relacionado en el recuerdo y la reproducción de los recuerdos que se formaron varios días, semanas o incluso años antes del inicio de la enfermedad (*amnesia retrógrada*). La elaboración de historias, denominada *confabulación*, constituye un tercer aspecto del síndrome, pero no es específico ni se presenta de manera invariable. La retención intacta con deficiencia para recordar (amnesia retrógrada sin amnesia anterógrada) suele ser una manifestación de histeria o simulación de una enfermedad cuando es grave y se extiende a todos los sucesos de la vida pasada e incluso la identidad personal. Otros defectos característicos particulares ocurren en casi todos los trastornos de la memoria, p. ej., la preferencia de la retención relativa de los recuerdos más antiguos frente a los nuevos (regla de Ribot). Este tema se revisa con mayor detalle en el [capítulo 19](#).

## Trastornos del pensamiento

El pensamiento, el orden más elevado de la actividad intelectual, es una de las más evasivas de todas las operaciones mentales. Si por pensamiento se entiende el ordenamiento selectivo de símbolos para el aprendizaje, la organización de información y la resolución de problemas, así como la capacidad para razonar y formar juicios sólidos, entonces las unidades de trabajo de este tipo de actividad mental son las palabras y los números. La sustitución de las palabras y los números por los objetos a los que corresponden (simbolización) es una parte fundamental del proceso; los símbolos anteriores se transforman en ideas o conceptos, y el ordenamiento de ideas nuevas y recordadas, en algunas secuencias o relaciones, constituye una parte compleja del pensamiento, que rebasa con mucho el análisis que se intenta. Convendría que el lector recurriera al análisis de Luria de las fases que intervienen en la solución de problemas, en relación con las funciones del lóbulo frontal, pero en la realidad, como señala dicho investigador, en todas las formas de actos ideatorios participa el encéfalo en su totalidad. En general, cabría examinar el pensamiento en términos de rapidez y

eficiencia, contenido ideatorio, coherencia y relaciones lógicas de las ideas, cantidad y calidad de las asociaciones con una idea específica.

En los estados confusional y delirante y globales pocas veces hay alteraciones afásicas, pero [Geschwind](#) ha destacado que el llamar algo por otro nombre es un signo importante entre los “trastornos no afásicos del habla” en tales situaciones. El habla espontánea es normal, pero pueden surgir leves inexactitudes en la repetición, que son muy probablemente consecuencia de la desatención y no de una lesión cerebral focal.

Los trastornos del pensamiento son evidentes en los delirios y otros estados confusionales, en la manía, la demencia y la esquizofrenia. En los estados confusionales de todos los tipos está alterada la organización de los procesos del pensamiento, con fragmentación, repetición y perseveración; esto se conoce como “incoherencia del pensamiento”. Las alteraciones del pensamiento pueden tomar también la forma de vuelo de ideas; los sujetos pasan sin pausa de una idea a otra y sus asociaciones son numerosas y apenas relacionadas; éste es un signo frecuente de estados hipomaniacos y maniacos y de algunas psicosis esquizofrénicas. El cuadro clínico contrario, es decir la falta de ideas, es característico tanto de cuadros depresivos, en que se combina con pensamientos sombríos de la esquizofrenia, como de enfermedades demenciales, en que es parte de una disminución de toda la actividad intelectual y psíquica propia; esta disminución global de ideas y actos suele ser la manifestación más notable de enfermedades que dañan los lóbulos frontales.

Un trastorno relacionado de pensamiento lento, o *bradifrenia*, es comparable a la bradicinesia de los trastornos extrapiramidales. A menudo coexisten los dos y el paciente con enfermedad de Parkinson, por ejemplo, puede articular que su pensamiento es tan lento que está bloqueado. El contenido del pensamiento no se altera mucho, pero puede volverse casi inútil cuando se enlentece a tal grado. La manifestación externa de bradifrenia es lo que se esperaría, un retraso en la respuesta y lentitud para reunir los propios pensamientos a fin de expresar ideas.

El pensamiento puede deformarse de tal modo que las ideas no concuerdan con la realidad. Cuando se conserva una creencia falsa a pesar de las pruebas convincentes de lo contrario, se dice que el paciente tiene *delirios*. La anormalidad mencionada es frecuente en algunas enfermedades, en particular los estados bipolar, esquizofrénico y paranoide, así como en las etapas iniciales de la demencia. A menudo el relato que menciona el paciente posee lógica interna, pero es manifiestamente absurdo. Los psicóticos pueden creer que organizaciones externas o instituciones como la radio, la televisión, las unidades de energía atómica o el Internet les han implantado ideas en su cabeza; este control de ideas o “sentimientos de pasividad” son muy característicos de la esquizofrenia y a veces de episodios maniacos. Otros signos diagnósticos de algunas formas de esquizofrenias son las distorsiones de las ideas lógicas, como interrupción en el pensamiento seriado y ordenado, intrusión de ideas irrelevantes y condensación de asociaciones. En el [capítulo 49](#) se exponen tales aspectos de las psicosis. Aunque existen nociones erróneas en las líneas de los delirios en el estado confusional global, cambian de un momento a otro y no se mantienen firmes, lo que contrasta con los estados psicóticos.

## Perturbaciones de la emoción, ánimo y la afectividad

La vida emocional de un sujeto se expresa de muy diversas formas. Se acepta sin reservas que existen notables diferencias individuales en el temperamento básico de la población normal; en el transcurso de su vida, algunos individuos son amables, gregarios, optimistas, sin preocupaciones, en tanto que otros muestran las características contrarias. El estado de las emociones y alteraciones que no son características del sujeto pueden ser investigadas y poseer importancia clínica. Además, antes de que surja cualquier enfermedad psíquica manifiesta surgen rasgos inherentes de la personalidad. Por ejemplo, se ha dicho que el sujeto volátil ciclotímico puede mostrar enfermedad bipolar y el individuo introvertido, aislado y suspicaz, puede presentar esquizofrenia y paranoia, pero se observan excepciones frecuentes a tales planteamientos.

Los estados emocionales intensos y persistentes, como el miedo y la ansiedad, pueden aparecer como reacciones a situaciones de la vida diaria y se acompañan de numerosas perturbaciones de las funciones viscerales. Si son excesivos, duraderos y no proporcionales al estímulo, por lo regular son manifestaciones de un estado de ansiedad o de depresión; en esta última, casi todos los estímulos tienden también a intensificar el ánimo de infelicidad. Las expresiones afectivas demasiado lábiles y poco controladas o desinhibidas son una manifestación frecuente de muchas enfermedades cerebrales, sobre todo las que afectan las vías corticopontina y corticobulbar. Este trastorno forma parte del síndrome de parálisis bulbar (seudobulbar) espástica, como se explica en los [capítulos 22 y 24](#), pero puede ocurrir de manera independiente de cualquier problema en la función del tronco del encéfalo. En cambio, todas las sensaciones y expresiones emocionales pueden estar ausentes, como en los estados de apatía profunda o depresión grave. Asimismo, el individuo puede adoptar una conducta muy alegre ante una enfermedad grave mortal en potencia u otras adversidades; esto es lo que se denomina *euforia* patológica. Por último, las respuestas emocionales pueden ser inapropiadas en relación con el estímulo, es decir, una idea depresiva o morbosa puede parecer divertida y acompañarse de un estado de afectividad raro o con sonrisas, como en la esquizofrenia.



Temperamento, humor y otras experiencias emocionales descritas se valoran al observar la conducta y el aspecto del paciente, mientras se le interroga acerca de lo que siente. Para estos propósitos, es conveniente dividir las emociones en *ánimo* y *afecto*. El primero será utilizado como sinónimo de estado emocional interno y prevalente de una persona. En contraste, el *afecto* (o *sentimiento*) se refiere a las reacciones emocionales externas evocadas por un pensamiento o un estímulo ambiental. Por tanto, es el aspecto observable de la emoción. Su lenguaje (p. ej., los adjetivos que emplea), expresión facial, actitud, postura y la rapidez de sus movimientos reflejan su humor preponderante. Las diferencias a veces son muy sutiles, pero son útiles clínicamente porque los procesos patológicos pueden disociar los dos hasta un grado extremo.

## Trastornos de los impulsos (libre albedrío; conación) y la actividad

En los [capítulos 3 y 4](#) se hizo referencia a la debilidad motora, la acinesia y la bradicinesia como manifestaciones de enfermedad corticoespinal y extrapiramidal. Los trastornos de estas partes del sistema motor interfieren con los movimientos voluntarios o automáticos, para gran malestar del paciente; sin embargo, puede haber deterioro de la movilidad y la actividad de formas más generales, en que aumente o disminuya el tono global del sistema motor. Un trastorno de esa índole es la falta de *impulso* o *voluntad* (conación); los términos anteriores designan las urgencias biológicas básicas, fuerzas impulsivas o finalidades que motivan a todos los organismos a alcanzar una serie infinita de objetivos. De este modo, una actividad motora es ostensiblemente un objetivo necesario y satisfactorio por sí mismo, dado que pocas personas estarán inactivas por largo tiempo antes de que se sientan inquietas o impulsivas y las que tardan mucho, al parecer obtienen satisfacción de algunos movimientos rítmicos como girar el cuerpo, golpear la cabeza y oscilar las manos. Se supone que todo ello es producto de impulsos mentales. Como se expone en el [capítulo 4](#), los tics y compulsiones al parecer también representan la satisfacción que se logra al desahogar alguna urgencia psíquica.

Sin embargo, en lo que respecta a los estados confusionales, una de las manifestaciones más frecuentes de enfermedades cerebrales es la disminución cuantitativa de la actividad espontánea, es decir, el grado de actividad por unidad de tiempo. Un aspecto importante de tal situación, llamada *abulia*, es la disminución concomitante y el retraso notable para generar movimientos, habla, ideas y reacciones emocionales (apatía). Los términos bradifrenia y “retraso psicomotor” referidos antes pueden ser fenómenos relacionados, quizá idénticos. En ciertas enfermedades cerebrales, la falta de inclinación a moverse y actuar puede llegar a un grado extremo o un punto en que la persona por completo despierta, perceptiva de su ambiente, no habla o no se mueve durante semanas (mutismo acinético). Estos pacientes parecen indiferentes a lo que ocurre a su alrededor y no les preocupan las consecuencias de su inactividad.

La abulia y mutismo acinético deben distinguirse de la *catatonia*. [Kahlbaum](#), quien empleó por primera vez el término *catatonia* en 1874, la describió como un trastorno en el que el sujeto se sienta o recuesta silencioso e inmóvil, con la mirada perdida en el vacío, del todo carente de voluntad y sin reacción a las impresiones sensitivas. En algunos casos se observa resistencia a los esfuerzos del examinador para moverlo o ciertos movimientos o frases se repiten hora tras hora. Si de forma pasiva se mueven las extremidades, se quedan en su nueva posición por tiempo prolongado (*flexibilitas cerea* o “flexibilidad cérea”), pero muy a menudo no hay rigidez motora real, salvo la de la resistencia voluntaria, llamada *paratonia*. Las causas usuales de la catatonia son la depresión profunda u otras psicosis. El retraso psicomotor de la depresión y la catatonia pueden ser tan profundos que el individuo se abandona totalmente a su suerte, sin intento alguno de colaborar; al final se deja morir de hambre, salvo que se le alimente con una sonda nasogástrica.

Un cuadro difícil de entender es la forma de “catatonia letal”, que [Stauder](#) describió originalmente, en la cual el paciente totalmente inerte presenta fiebre elevada, colapso y fallece. En algunos aspectos, dicho estado se asemeja al síndrome neuroléptico maligno, una consecuencia idiosincrásica de la intoxicación con fármacos neurolépticos. En la abulia, la catatonia y la depresión, la mente por lo común está lo suficientemente alerta para registrar hechos y relatarlos más adelante, lo cual las diferencia del estupor; sin embargo, tal diferenciación no siempre es válida porque los autores han observado individuos esquizofrénicos catatónicos y depresivos, que no recordaron lo que vivieron durante su lapso de la enfermedad.

El extremo contrario de la abulia son los grados patológicos de inquietud e hiperactividad, observado de forma característica durante el *delirium tremens*. *Acatisia* es un término que denota los movimientos constantes e incesantes y la imposibilidad de estar inmóvil; en algunos individuos resulta del consumo crónico de fenotiazinas, butirofenonas, los medicamentos antipsicóticos de desarrollo más reciente y L-dopa, aunque también se observa en cuadros de depresión agitada. El apartado de trastornos de hiperactividad-falta de atención, describe otra forma de actividad motora excesiva, que por lo común acompaña a un síndrome de déficit de atención en niños predominantemente varones (trastorno de hiperactividad y déficit de atención [ADHD, *attention-deficit hyperactivity disorder*]). En la forma maniaca de la enfermedad bipolar (y en menor magnitud en la hipomanía), se agregan la actividad incesante y el insomnio, a la fuga de ideas y al ánimo eufórico (aunque un poco irritable). Después de algunas enfermedades cerebrales, y en particular algunas formas de encefalitis y en la fase de recuperación después de lesiones traumáticas de los lóbulos frontales, puede quedar un estado de actividad constante, incontrolable y a veces destructiva, llamada por [Kahn](#) “impulsividad orgánica”.

## Trastornos de la conducta social

Los trastornos conductuales son manifestaciones frecuentes de todos los estados delirantes-confusionales, en particular los de origen tóxico-metabólico, pero también los causados por afección estructural más obvia del cerebro. La persona puede ser totalmente indiferente de las personas a su alrededor o, como aspecto opuesto, cualquier intento de acercamiento puede desencadenar ira y un acto agresivo. Es posible que los miembros de la familia sean tratados de manera irrespetuosa, considerados como personas sospechosas o acusados falsamente de dañar al paciente, robar sus pertenencias o tratar de envenenarlo. El individuo posiblemente no sienta turbación después de orinarse en público o defecar en el lecho; particularmente en los varones puede presentarse una conducta lasciva hacia el sexo opuesto. En su forma más extrema, que suele identificarse en las etapas tardías de las enfermedades demenciales, la conducta irascible degenera hasta el grado de patear, gritar, morder, escupir y sentir aversión por ser tocado, lo que impide por completo aproximarse. Estos aspectos de la función mental alterada son los más alarmantes para los familiares y los más difíciles de tratar en el hospital. Las personas que antes habían destacado en su conducta social, propias y abstemias, pueden perder absolutamente el control de sus actos y tornarse alcohólicas, fumadoras o desobligadas. Si hay daño de los lóbulos frontales, incluso más allá del descuido de las convenciones y normas sociales, surgirá indiferencia hacia los demás y a las consecuencias de los actos del enfermo en otros miembros de la sociedad.

A diferencia de ello, algunos síndromes como el de Down y el de Williams se caracterizan por docilidad y conducta amigable; entre las manifestaciones principales del autismo están la indiferencia hacia los demás y la incapacidad de interpretar el estado emocional de otras personas (consúltese “Delirio” más adelante).

## Pérdida de la introspección

En muchas enfermedades cerebrales y no sólo las que afectan los lóbulos frontales, merman o desaparecen la consciencia de la naturaleza y el grado de las deficiencias personales y sus consecuencias. La desaparición de la introspección es un fenómeno presente en todos los estados confusionales, salvo los más leves. Esto se refleja en la observación de que los pacientes con estados de confusión o demencia rara vez buscan asesoría o ayuda para sus enfermedades; en lugar de eso, la familia casi siempre lleva al paciente a consulta médica o alguna anomalía conductual hace que la policía o los servicios sociales refieran a los pacientes para que reciban atención médica. Después de establecer el diagnóstico, la pérdida de la introspección puede reflejarse en la falta de apego al tratamiento planeado. Es aparente que las enfermedades que originan anomalías de la introspección también reducen la capacidad del sujeto para hacer análisis interiores más exactos de su función psíquica.

La desaparición de la introspección es un fenómeno mucho más complejo que lo que sugiere la definición operativa ya mencionada. Se conocen muchas formas características de falta de percepción de deficiencias neurológicas manifestadas. Éstas son las llamadas *agnosias*, expuestas en el [capítulo 21](#).

## SÍNDROMES CONFUSIONALES

En resumen, el grupo de estados confusionales y delirantes agudos se caracteriza sobre todo por alteración del conocimiento y trastornos marcados de la atención y la percepción, que interfieren con la rapidez, la claridad y la coherencia del pensamiento, la formación de recuerdos y la capacidad para efectuar actividades autodirigidas y ordenadas. Pueden reconocerse tres síndromes clínicos principales. El primero es un *estado confusional agudo* en el que se observa reducción manifiesta del estado de alerta y la actividad psicomotora. El *delirio*, segundo síndrome al que se hace referencia como una forma especial de confusión, se caracteriza por hiperactividad, falta de sueño, temblores y alucinaciones vívidas que predominan, a veces con la actividad simpática excesiva. Estas dos enfermedades tienden a surgir de manera aguda, son producto de múltiples causas y, salvo unos cuantos trastornos cerebrales, ceden en un lapso relativamente breve de días o semanas y la persona no muestra daño residual. El tercer síndrome incluye el estado confusional en sujetos con una enfermedad cerebral primaria más crónica, en particular una demencia. El Dr. Raymond Adams designó el término *demencia oculta* a esta disposición al estado de confusión aguda superpuesto en el contexto de la demencia, pero, aunque el término es muy adecuado, no parece haber tenido mucha aceptación.

Desde la perspectiva neurológica, el término genérico *psicosis* se aplica a estados de confusión cuyas manifestaciones prominentes son las alucinaciones, delirio y pensamiento desorganizado. Un punto importante al respecto es que las psicosis casi siempre dejan el nivel de consciencia relativamente claro y permiten mantener la atención y un nivel de desempeño normales en muchas tareas mentales. A continuación, se describen con mayor detalle los síndromes en cuestión y algunos aspectos de la confusión psicótica.

De forma característica, estas anormalidades fluctúan en gravedad; típicamente empeoran durante la noche (“crepusculares”). En la variante más leve del síndrome, el individuo parece alerta e incluso puede pasar por normal; sólo su incapacidad para reunir y reproducir con precisión los acontecimientos de las horas o los días pasados revela la sutil deficiencia de su función mental. Los sujetos con franca confusión pasan mucho tiempo en el ocio y lo que hacen puede ser inapropiado y molesto para otros. Sólo los actos más automáticos y las respuestas verbales se efectúan de manera apropiada, pero éstos pueden permitir al examinador obtener cierto número de respuestas importantes y precisas a las preguntas respecto de la edad, ocupación y residencia. La orientación de fecha, día y lugar es imprecisa; muchas veces la fecha que se refiere está equivocada por varios días y el año corresponde a varios anteriores, hasta una década antes, o los últimos dos números están transpuestos, por ejemplo 2051 en lugar de 2015. Estos pacientes, luego de responder, pueden repetir cada pregunta que se les plantea, y sus respuestas tienden a ser breves y mecánicas. Les resulta difícil o imposible sostener una conversación. Su atención es errante y debe recordárseles de forma continua el tema de la plática. Incluso es posible que se queden dormidos durante el interrogatorio y, si permanecen solos, se observa que duermen cada día más horas de las habituales o lo hacen a intervalos irregulares.

La conversación se vuelve más difícil conforme la confusión se acentúa; en cierta etapa estas personas ya no se percatan de mucho de lo que sucede a su alrededor ni reaccionan en consecuencia. Las preguntas se plantean con una sola palabra o una frase corta pronunciada con voz trémula o un susurro, o bien el paciente se mantiene callado. La asterixis es un acompañante común si la causa del estado confusional es una encefalopatía metabólica o tóxica. En las etapas más avanzadas de la enfermedad, la confusión precede al estupor y por último al coma (véase [cap. 16](#)). Al mejorar el trastorno primario pasan de nuevo por las fases de estupor y confusión en orden inverso. Todo lo anterior señala al médico que como mínimo una categoría de confusión constituye la manifestación del mismo cuadro patológico que altera la consciencia y el estado de alerta; en su grado más grave produce coma.

## Etiología

Algunas de las múltiples causas de este tipo de estado confusional se enlistan en el [cuadro 19-1](#). Las más frecuentes son intoxicaciones con sustancias y encefalopatías metabólicas endógenas, principalmente desequilibrio electrolítico, trastornos del metabolismo del agua (hiponatremia e hipernatremia, hiperosmolaridad), hipercalcemia, trastornos del equilibrio acidobásico, insuficiencias renal y hepática, hiperglucemia e hipoglucemia, estados febriles y sépticos (“encefalopatía séptica”, que se analiza más adelante) e insuficiencia cardíaca y pulmonar crónica.

## CLASIFICACIÓN DE LOS ESTADOS CONFUSIONALES

## I. Estados confusionales generalizados y agudos relacionados con hipoactividad psicomotora

- A. Relacionados con una enfermedad médica o quirúrgica (sin signos neurológicos focales o de lateralización; imágenes y líquido cefalorraquídeo [LCR] normales)
  - 1. Trastornos metabólicos; estupor hepático, uremia, hiponatremia e hipernatremia, hipercalcemia, hipoglucemia e hiperglucemia, hipoxia, hipercapnia, porfiria y algunas endocrinopatías, como la encefalopatía de Hashimoto sensible a esteroides)
  - 2. Enfermedades infecciosas (neumonía, endocarditis, septicemia urinaria, peritonitis y otras enfermedades que causan bacteriemia y septicemia: encefalopatía séptica)
  - 3. Insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia pulmonar
  - 4. Estados posoperatorios y postraumáticos
- B. Relacionados con intoxicación farmacológica (sin signos neurológicos focales o de lateralización; imágenes del encéfalo y LCR normales): opiáceos, anticolinérgicos, sedantes, trihexifenidilo, corticoesteroides, cannabinoides potentes, anticonvulsivos, L-dopa, agonistas dopaminérgicos, antidepresivos serotoninérgicos, y ciertos antibióticos y quimioterapias para el cáncer
- C. Relacionados con enfermedades del sistema nervioso (con signos neurológicos focales o de lateralización o cambios en el LCR)
  - 1. Accidente cerebrovascular, tumor, absceso (sobre todo en los lóbulos parietal derecho, temporal y occipital izquierdos y en la cara inferior de los frontales)
  - 2. Hematoma subdural
  - 3. Meningitis
  - 4. Encefalitis
  - 5. Vasculitis cerebral (p. ej., granulomatosa, lupus)
  - 6. Encefalopatía hipertensiva, toxemia en el embarazo
  - 7. Estado epiléptico no convulsivo y estado posictal

## II. Delirio con hiperactividad motora, mental o autonómica

- A. En una enfermedad médica o quirúrgica (sin signos neurológicos focales o de lateralización; el LCR es casi siempre claro): neumonía, septicemia y bacteriemia (encefalopatía séptica), estados posoperatorios (particularmente posterior a la cirugía cardíaca), estados posconmocionales, tirotoxicosis y exceso de corticoesteroides (exógenos o endógenos), ciertos tipos de fiebres infecciosas como tifoidea y paludismo
- B. En la enfermedad neurológica que causa signos focales o de lateralización o cambios en el LCR
  - 1. Estados confusionales causados por lesiones cerebrales focales (véase [cap. 21](#)); enfermedades vasculares, neoplásicas o de otro tipo, en particular las que afectan los lóbulos temporales y la parte superior del tronco del encéfalo
  - 2. Conmoción y contusión (delirio postraumático)
  - 3. Meningitis de los tipos purulenta aguda, micótica, tuberculosa y neoplásica ([cap. 31](#))
  - 4. Encefalitis por virus (como herpes simple, mononucleosis infecciosa), bacterias (micoplasma, legionelosis) y otras causas ([caps. 30 y 31](#))
  - 5. Encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM, *acute disseminated encephalomyelitis*)
  - 6. Trastornos por autoanticuerpos (anti-NMDA, encefalitis límbica paraneoplásica; encefalopatía de Hashimoto)
  - 7. Hemorragia subaracnoidea
- C. Estados de abstinencia, particularmente abstinencia de alcohol (*delirium tremens*) o sedantes después de intoxicación crónica

## III. Psicosis, particularmente con características maníacas

- IV. Demencia u otra enfermedad cerebral en combinación con fiebre infecciosa, reacciones a fármacos, traumatismo, insuficiencia cardíaca u otras enfermedades médicas o quirúrgicas

Otra categoría de estados confusionales transitorios o persistentes son las enfermedades difusas o multifocales de los hemisferios cerebrales. La conmoción y las convulsiones, en particular las crisis de ausencia (*petit mal*), el estado epiléptico psicomotor o el estupor poscrítico y algunas lesiones cerebrales focales (como las de los lóbulos parietal y temporal derechos), puede surgir después de un estado confusional. Las lesiones focales, más a menudo los infartos, aunque también las hemorragias del hemisferio cerebral derecho pueden desencadenar un estado confusional agudo. Tales síndromes se han descrito en accidentes cerebrovasculares que ocurren sobre todo en la zona de la arteria cerebral media derecha ([Mesulam et al.](#);

Caplan et al.; Mori y Yamadori); por lo común los infartos han afectado la porción posterior del lóbulo parietal o las regiones frontoestriadas inferiores, pero también han aparecido junto con accidentes cerebrovasculares en la zona de una arteria cerebral posterior. Otras enfermedades cerebrales más generalizadas o multifocales pueden acompañarse de estados confusionales transitorios o persistentes, entre ellas meningitis, encefalitis, púrpura trombocitopénica trombótica (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*), coagulación intravascular diseminada, tumores, hematoma subdural y traumatismos craneoencefálicos.

Un grupo más limitado de enfermedades cerebrales focales, incluidas la abstinencia de drogas y alcohol, y las infecciones sistémicas, causan delirio, como se explica más adelante.

## Fisiopatología de los estados confusionales

Todo lo que se ha señalado sobre el tema en el [capítulo 16](#) respecto al coma es aplicable a por lo menos un subgrupo de sujetos con estados confusionales. En la mayoría de los casos es imposible encontrar algún cambio patológico consistente porque las anomalías son metabólicas y subcelulares. Como se indicó en el [capítulo 2](#), el electroencefalograma (EEG) casi siempre es anormal aun en las formas ligeras de este síndrome, a diferencia del delirio, en el que los cambios pueden ser hasta cierto punto menores. Los signos usuales con la confusión son ondas lentas bilaterales de voltaje alto en el intervalo de 2 a 4 por segundo ( $\delta$ ) o 5 a 7 por segundo ( $\theta$ ). Con toda seguridad, los cambios mencionados reflejan algún aspecto de un problema central, por ejemplo el deterioro difuso de mecanismos cerebrales que controlan el estado de alerta y atención y la propiedad de coherencia impartida por tales funciones. Para utilizar una metáfora, dicha incoherencia mental e ideas y conductas desorganizadas de los estados confusionales reflejan la pérdida de la actividad integrada de todas las regiones asociativas de la corteza como se mencionó en este capítulo.

## Delirio

La mejor descripción de este estado corresponde al paciente que experimenta abstinencia de alcohol después de un periodo de intoxicación prolongada; es decir, el estado de *delirium tremens*. Los síntomas suelen desarrollarse durante un lapso de dos a tres días. Los primeros signos son dificultad para concentrarse, irritabilidad interminable, aumento del temblor e insomnio. Puede haber desorientación momentánea, comentarios inapropiados ocasionales, delirios o alucinaciones transitorias.

Estos síntomas iniciales son seguidos rápidamente por un cuadro clínico que es uno de los más extravagantes en medicina. El paciente no presta atención y es incapaz de percibir todos los elementos de la situación por la que pasa. Puede hablar de manera incesante e incoherente y parece tenso y perplejo; su expresión concuerda con sus nociones vagas de que alguien que lo acosa o amenaza quiere dañarlo. Su conducta y el contenido de su lenguaje dejan claro que interpreta de forma errónea el significado de los objetos y los sonidos ordinarios; asimismo, identifica también de manera equivocada a las personas que lo rodean y experimenta alucinaciones visuales, auditivas y táctiles vívidas, a menudo del tipo más desagradable. Al principio puede lograrse que el sujeto haga contacto con la realidad e identifica al examinador y responde de modo correcto otras preguntas, pero casi de inmediato recae en un estado de confusión y preocupación, ofrece respuestas equivocadas y es incapaz de pensar de manera coherente. Al evolucionar el trastorno, el paciente no puede apartarse de sus alucinaciones ni tener respuestas significativas a preguntas sencillas; también muestra desorientación y distracción profundas. El sujeto no puede dormir o lo hace sólo por lapsos breves. El habla se reduce a un murmullo ininteligible.

Los signos de hiperactividad del sistema nervioso vegetativo permiten, más que cualquier otro signo, distinguir entre el delirio y todos los demás estados confusionales. Un temblor de frecuencia rápida y movimientos de sacudidas incesantes casi siempre se presentan y pueden ser violentos. Puede haber rubefacción, hay midriasis pupilar e hiperemia de las conjuntivas; el pulso está acelerado, aumenta la presión arterial y también puede hacerlo la temperatura. Se observa transpiración excesiva. Muchos de los signos anteriores reflejan la hiperactividad del sistema nervioso simpático.

La indicación más clara de la corrección del ataque es la ocurrencia de intervalos lúcidos cada vez más prolongados y sueño profundo. Por lo general, la recuperación es completa. De manera retrospectiva, el sujeto tiene sólo recuerdos vagos de la enfermedad o ninguno en absoluto. En cualquier momento pueden surgir convulsiones aisladas que definen al síndrome, incluso antes de que se manifieste.

Es frecuente que aparezcan fragmentos del síndrome en su totalidad. La desorientación breve, las alucinaciones aisladas o la inquietud con rasgos de ligero aumento del tono simpático se presentan en estados de abstinencia de fármacos sedantes, enfermedades febriles y en varias intoxicaciones, así como en el síndrome relacionado con anticuerpos contra el receptor NMDA del tipo vinculado con el teratoma ovárico, con sobredosis de fármacos simpáticos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o los que tienen efectos atropínicos (véase más adelante), así como por la ingestión de sustancias psicoactivas como la fenciclidina (PCP). El delirio también puede aparecer junto con enfermedades cerebrales identificables como encefalitis o meningoencefalitis vírica (herpética), traumatismo y hemorragia cerebrales después de craneofaringioma u otros tumores en la

misma región o accidentes embólicos múltiples causados por endocarditis bacteriana subaguda, embolia de colesterol o grasa o después de intervenciones quirúrgicas cardíacas u otros órganos.

Los cerebros de pacientes que murieron en estado de delirium tremens por abstinencia de alcohol sin enfermedad o lesión relacionada, no suelen presentar cambios patológicos de importancia. La topografía de las lesiones en la mayoría de los casos de delirio sintomáticos de procesos destructivos subyacentes es interesante; tienden a localizarse en el mesencéfalo rostral y el hipotálamo o en los lóbulos temporales, donde afectan los sistemas reticular activador y límbico. El compromiso del hipotálamo quizá explique la hiperactividad autonómica que caracteriza al delirio en algunos casos de enfermedad cerebral y el trastorno con autoanticuerpos. El que éstos no sean los únicos sitios afectados se enfatiza las observaciones de que ha habido casos (infrecuentes) de delirio agitado agudo con lesiones que afectan las circunvoluciones temporo-occipitales y lingual, así como la corteza calcarina (Horenstein et al.); la circunvoluciones del hipocampo y lingual, y la segunda circunvolución temporal (Medina et al.); o la segunda circunvolución temporal (Mori y Yamadori).

Los estudios de estimulación eléctrica de la corteza cerebral humana durante la exploración quirúrgica y la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) subrayan la importancia del lóbulo temporal en la génesis de las alucinaciones visuales, auditivas y olfatorias complejas. Las lesiones subtalámicas y mesencefálicas causan alucinaciones visuales que no son desagradables y se acompañan de buena introspección (“alucinosis peduncular” de Lhermitte). Con lesiones pontomesencefálicas puede haber alucinaciones auditivas no estructuradas difíciles de explicar.

Es posible que el EEG muestre actividad lenta, generalizada y simétrica en límites de cinco a 10 por segundo; en casos menos intensos de delirio no se reconoce anomalía alguna, situación que contrasta con la lentificación generalizada y perturbación de la actividad EEG que acompaña a muchas otras formas de confusión en proporción con la gravedad del estado clínico.

El análisis de las alteraciones que culminan en delirio sugiere algunos mecanismos fisiológicos. El alcohol y los sedantes poseen un notable efecto depresor en algunas regiones del sistema nervioso central; es posible que el delirio provenga de la desinhibición e hiperactividad de las zonas mencionadas una vez que se interrumpe el uso de unos y otros. Otro mecanismo opera en el caso de las infecciones bacterianas y los envenenamientos con ciertas sustancias, como [atropina](#) y [escopolamina](#), en los que las alucinaciones visuales son un aspecto preponderante. En tal caso, el estado de delirio tal vez sea resultado de la acción directa de la toxina o el agente químico sobre las mismas partes del encéfalo. Con anterioridad se sugirió que algunas personas son mucho más propensas al delirio que otras, pero hay motivos para poner en duda esta hipótesis. Hace muchos años, [Wolff y Curran](#) demostraron que todas las personas seleccionadas al azar desarrollaban delirio si los mecanismos causales eran operativos en grado notorio. Esto no es sorprendente puesto que cualquier persona sana puede experimentar fenómenos semejantes a los del delirio bajo circunstancias determinadas. Es posible inducir alucinaciones en una persona sana si es aislada durante varios días en un ambiente libre de estimulación sensitiva (privación sensitiva). Se ha propuesto una relación entre el delirio y los estados oníricos; ambos se caracterizan por pérdida del reconocimiento del tiempo, profusión de imágenes visuales, indiferencia a las incongruencias y “pruebas de la realidad defectuosas”. Las formulaciones en el campo de la psiquiatría dinámica parecen más razonables para explicar el contenido tópico del delirio en comparación con su ocurrencia. [Wolff y Curran](#), después de haber observado el mismo contenido en ataques repetidos de delirio, de diverso origen, concluyeron que el contenido depende más de la edad, el sexo, la capacidad intelectual, la profesión/trabajo, los rasgos de la personalidad y las experiencias pasadas, que de la causa del delirio.

## Estados confusionales inducidos por fármacos

Al analizar los aspectos fisiopatológicos de la confusión, hay que destacar, una vez más, que la intoxicación por drogas y fármacos (en especial medicamentos prescritos) constituye una de las situaciones más comunes en la práctica y es causa del trastorno en cuestión (véase también el [cap. 42](#)). Entre los síndromes más característicos figuran los que producen los fármacos que poseen propiedades anticolinérgicas directas o indirectas. El delirio que propician dichos agentes tiene la mediación de mecanismos centrales, pero puede acompañarse de manifestaciones anticolinérgicas periféricas; el punto anterior es muy importante para la evaluación diferencial de estados confusionales agitados, porque otros compuestos, en particular los serotoninérgicos utilizados para combatir la depresión, también pueden originar delirio. Por tal razón, además de la confusión, los niveles tóxicos de productos anticolinérgicos provocan casi siempre sequedad de la piel y la boca, disminución de la motilidad intestinal y dificultad para la micción y algunas veces retención franca de orina. (En este caso es válida la máxima clínica: “rojo como una remolacha, seco como un hueso, ciego como un murciélago, caliente como una liebre y demente como un loco de atar”. La última parte de tal recurso nemotécnico también se ha aplicado a la demencia debida a la intoxicación por mercurio [véase [Mintzer y Burns](#)].) A diferencia de ello, en el síndrome serotoninérgico tóxico vinculado con dosis excesivas de los nuevos antidepresivos, la salivación es normal, hay mayor transpiración y se advierte hiperactividad intestinal; la



diarrea es frecuente. Además, puede haber intensificación de los reflejos tendinosos profundos y surgir clono y mioclono, como han descrito [Birmes et al.](#) Se sabe que los fármacos con actividad dopaminérgica utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson, se caracterizan por inducir confusión o delirio, pero al parecer la enfermedad primaria constituye un sustrato importante en ese sentido. Compuestos similares con acciones simpaticomiméticas como la cocaína y la fenciclidina originan un delirio alucinatorio; otros con propiedades diferentes, como la actividad glutaminérgica, pueden originar fragmentos delirantes o alucinosis pura. Otra entidad que surge en dicho contexto es el síndrome neuroléptico maligno, estado que se acompaña de confusión agitada, seguida de estupor. Sin embargo, las características clínicas del síndrome neuroléptico maligno (NMS, *neuroleptic malignant syndrome*) son rigidez muscular progresiva y manifestaciones de mionecrosis, como lo indican los incrementos de la creatina-cinasa sérica; por lo regular, hay un aumento adicional de la temperatura corporal. La exploración clínica y la anamnesis minuciosa resultan muy útiles para identificar al tipo de fármacos que causaron el problema.

## Enfermedad cerebral complicada por estados confusionales en adultos mayores

Los médicos conocen bien la situación del anciano hospitalizado por alguna enfermedad médica o quirúrgica y que desarrolla un estado de confusión psíquica adquirida reciente tras recibir un ciclo de fármacos. Es probable que la predisposición a que surja dicho estado dependa de alguna enfermedad neurológica preexistente, muy a menudo enfermedad de Alzheimer o, a veces, de Parkinson, infartos cerebrales profundos y pequeños u otros procesos demenciales, que tal vez se manifestaron en los pacientes en épocas anteriores o no se manifestaron. Todos los aspectos clínicos observados en los estados confusionales agudos pueden estar presentes, pero la gravedad varía de manera considerable. La confusión puede reflejarse sólo en la incapacidad del sujeto para describir la evolución de la enfermedad de manera sucesiva o es tan grave que el individuo prácticamente carece de sus facultades mentales. Un análisis de otros estudios realizados por [Witlox et al.](#), calculó que el riesgo de demencia en personas mayores de 85 años que tuvieron un episodio de confusión global es casi nueve veces mayor que otros de la misma edad. Los autores de referencia sugieren que la confusión es causal a la demencia subsiguiente, pero hasta ahora no hay evidencia de esto.

La familia o incluso el médico familiar a menudo identifican el problema como de inicio súbito y sin precedente, ya que el paciente parecía estar funcionalmente bien antes. Sin embargo, el interrogatorio cuidadoso sobre la capacidad de independencia del individuo para manejar sus finanzas y las compras, organización de asuntos domésticos, conducir un vehículo, relacionarse con vecinos o familiares, e incluso episodios previos de confusión a los que los familiares pusieron poca atención, suele ser revelador.

Aunque casi cualquier enfermedad puede propiciar un estado confusional en los adultos de edad avanzada, las más frecuentes son las infecciones febriles; los traumatismos, de forma notable las lesiones por conmoción cerebral; los procedimientos quirúrgicos, la anestesia general y medicación preoperatoria y posoperatoria; el dolor, incluso el leve, o los sedantes usados por cualquier causa, y la insuficiencia cardiaca congestiva, las enfermedades respiratorias crónicas y la anemia grave, en especial la perniciosa. Respecto a los medicamentos, incluso los aparentemente inocuos, pueden generar el síndrome (como los bloqueadores histamínicos utilizados para disminuir la acidez estomacal, los anticonvulsivos, los corticosteroides y la L-dopa, además de ciertos antibióticos). A menudo, los médicos y autores de este campo consideran una etiología “multifactorial”; se incluyen deficiencias visuales y auditivas en este término ambiguo y poco satisfactorio, en particular cuando se agrega un desequilibrio electrolítico moderado o la insuficiencia renal en conjunto con otros factores. Es muy difícil identificar al factor que originó la confusión del enfermo, a menudo son varios. En el cardiópata, por ejemplo, pueden contribuir factores como fiebre, hipoxia o hipercarbia, el consumo de uno o más fármacos y el desequilibrio de electrolitos. Para obtener una perspectiva sobre las contribuciones relativas de los diversos factores médicos y farmacológicos a la confusión en el anciano, el lector puede consultar la revisión de [Inouye et al.](#)

## Estados confusionales de origen infeccioso y posoperatorio

En el caso de la fiebre y la confusión, en particular en el adulto mayor, a menudo se plantea como explicación el problema de “encefalopatía séptica”, pero simplemente es otro recurso semántico para denotar el problema conocido de infección, como el caso de neumonía que culmina en confusión global o delirio, que fue descrito a gran detalle por Osler hace años. [Young](#) ha llamado la atención hacia la elevada frecuencia de ese trastorno en sujetos en estado crítico, que comprende 70% de sus pacientes bacteriémicos y, como problema acompañante, polineuropatía en una elevada proporción de los casos. Un signo coexistente casi unánime, según dicho autor, es la rigidez paratónica de las extremidades (una acción opuesta respecto a la zona del paciente, que es proporcional al intento del examinador para mover las extremidades) y no se identifican signos cerebrales focales o de pares craneales. Por supuesto, es importante descartar todas las demás causas posibles de un estado confusional antes de atribuirlo a una infección subyacente.

Los trazos EEG se lentifican, en concordancia con el nivel de consciencia, pero se observan cambios leves incluso en el paciente bacteriémico

totalmente alerta. Los análisis de líquido cefalorraquídeo son normales o con un mínimo incremento de la concentración de proteínas. En tanto no hay duda de que los pacientes jóvenes y sanos puedan sufrir confusión cuando están afectados por fiebre elevada e infecciones abrumadoras como la neumonía, la mayoría de los casos de encefalopatía séptica son del tipo de “demencia oculta” en el paciente de edad avanzada. El planteamiento de Young establece que en casos de infecciones graves de diversos tipos es muy frecuente que surjan grados sutiles de confusión. Entre los casos más desconcertantes de este tipo que han observado los autores están las personas sanas de edad avanzada que desarrollaron delirio agitante después de una infección en la columna vertebral secundaria a una intervención quirúrgica. El delirio cesó horas después del drenaje de un absceso. La literatura antigua contiene ejemplos similares con una infección en un espacio cerrado en otros sitios. Conviene que el lector consulte el capítulo de este especialista para conocer algunas teorías de la patogenia de tal anormalidad. Por sí sola, la fiebre elevada (mayor de 40.6°C) tal vez explique de modo adecuado la confusión en algunos casos. En individuos con quemaduras graves se advierte un estado confusional global similar (encefalopatía de los quemados).

Todo lo que se ha expuesto es válido para el paciente con *estado confusional posoperatorio* no clasificado, en que participan factores como fiebre, infección, deshidratación y efecto de fármacos y anestésicos. Moller et al., realizaron un estudio de 1 218 pacientes posoperados; verificaron que el incremento de la edad fue por mucho la relación más importante con la confusión que persistió después de una intervención quirúrgica; no obstante, diferentes factores (incluidos la duración de la anestesia, la necesidad de una segunda intervención poco después de la primera, la infección posoperatoria y las complicaciones respiratorias) fueron factores predictivos de una afección cognoscitiva los días posteriores al procedimiento. Como se explica más adelante, la confusión que aparece después de un procedimiento quirúrgico puede sugerir demencia subyacente o ser predictiva del desarrollo futuro de demencia. Igual de importante es mencionar la posibilidad de que el episodio de confusión no desaparezca del todo durante semanas o meses, como se comenta más adelante. El interrogatorio cuidadoso a los familiares a menudo revela un deterioro sutil en el funcionamiento diario en los meses o años previos. El alcoholismo oculto y los efectos de abstinencia originan el mismo problema muy a menudo en los servicios quirúrgicos (véase también “Accidente cerebrovascular o apoplejía en cirugía del corazón”, en el [cap. 33](#)).

Cuando estos pacientes se recuperan de la enfermedad médica o quirúrgica, suelen volver a su estado premórbido, aunque sus deficiencias, ahora perceptibles para los familiares y el médico, pueden ser más francas que antes. Por esta razón, los familiares señalarán la fecha en que comenzó la demencia, para el momento en que el individuo tuvo una enfermedad médica o fue sometido a una intervención quirúrgica, y siguen concediendo mínima importancia al deterioro gradual previo de las funciones cognitivas. Sin embargo, en otros casos, la enfermedad médica aguda al parecer fue el elemento que marcó el comienzo de un deterioro persistente en la claridad psíquica, que con el tiempo se identificó como un cuadro demencial. Un problema relacionado que se ha estudiado recientemente es la pérdida cognitiva persistente después de una enfermedad grave. Las tasas de este cambio irreversible parecen altas, de hasta 25% de los pacientes graves en algunas series, pero es difícil hacer cálculos exactos por la falta de una prueba psicométrica previa a la enfermedad.

## Estado epiléptico no convulsivo

Este problema ha llamado cada vez más atención en las últimas décadas como causa de estados confusionales por lo demás extraños. Se describe en los [capítulos 15 y 16](#), pero aquí sólo se comentará que el proceso puede manifestarse sólo por pequeñas sacudidas mioclónicas o aleteo de los párpados. La única forma segura de llegar a este diagnóstico o descartarlo es con vigilancia EEG por más de los 30 min que dura un registro usual, si es posible. Se sospechan convulsiones sin sacudidas, sobre todo en epilépticos diagnosticados, pacientes con infecciones graves y en ciertas enfermedades médicas, como la púrpura trombocitopénica trombótica.

## Psicosis esquizofrénica y bipolar durante enfermedades médicas o quirúrgicas

Una pequeña proporción de las psicosis de tipo esquizofrénico o bien, bipolar, se evidencia por primera vez durante una enfermedad médica aguda o tras un procedimiento quirúrgico o un parto; es necesario distinguirla de los estados confusionales agudos. En particular, el estado maniaco puede producir confusión manifiesta, pero el paciente duerme poco, es proclive a escribir demasiado y, a diferencia del paciente en un estado confusional global, pasa de un tema al siguiente de una manera vagamente pertinente, hace identificaciones erróneas extrañas o inusuales de las personas y se rehúsa a permitir que el examinador salga de la habitación o, por el contrario, es grosero y pide al médico o a sus acompañantes que salgan de inmediato. Rara vez, un estado catatónico hace su primera aparición en estas circunstancias. Se busca una relación causal entre la psicosis y la enfermedad médica, pero no puede establecerse. Es posible que una enfermedad médica precediera a la psicosis, aunque no se puede reconocer. El estudio diagnóstico de la enfermedad psiquiátrica debe seguir las líneas sugeridas en el [capítulo 48](#). La observación estrecha suele descubrir un pensamiento claro y memoria hasta cierto punto intacta, características que permiten la diferenciación de un estado confusional agudo de uno delirante o demencial.

## CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LOS ESTADOS CONFUSIONALES AGUDOS

Los síndromes por sí mismos y sus relaciones clínicas principales constituyen las únicas bases satisfactorias para la clasificación hasta el momento en que la causa real y la fisiopatología se descubren (véase [cuadro 19-1](#)).

La primera etapa del diagnóstico consiste en reconocer que el paciente se encuentra confundido. Esto es obvio en la mayoría de los casos, pero, como ya se señaló, las formas más leves de la confusión pueden pasar inadvertidas, en particular cuando alguna otra alteración de la personalidad es notoria. A veces la atención del paciente puede captarse mejor hablando en voz baja, en lugar de gritos, o con una amplitud de la voz como la usada en una conversación. Un trastorno sutil de la orientación puede descubrirse en una respuesta incorrecta sobre las fechas (por más de un día del mes o un día de la semana), o sobre el nombre del hospital. La capacidad para recordar una serie de dígitos en el orden inicial (normalmente 7) y en sentido inverso (lo normal es 5), deletrear una palabra como *mundo* o *tierra* en el orden correcto y luego a la inversa, recitar los meses del año en orden inverso y la sustracción en serie de 3 en 3 desde el 30 o de 7 en 7 desde el 100, son pruebas rápidas útiles sobre la capacidad de atención y actividad mental sostenida, aunque algunas de estas presuponen que el paciente sabe leer o tiene conocimientos matemáticos. Otra prueba consiste en investigar la eficiencia para ejecutar tareas dobles, como golpetear sobre la mesa de manera alternada con cada mano mientras se lee en voz alta. La prueba de recordar los sucesos recientes es una de las más delicadas de la función mental y se practica con facilidad al solicitarle al sujeto que describa los detalles de su ingreso al hospital y los exámenes a los que se sometió en los días previos, además de indicar el nombre del presidente, el vicepresidente y el alcalde de la ciudad y resumir los hechos actuales de importancia, como se describe en el [capítulo 21](#). Es importante no restar importancia ni atribuir a la senectud los errores en el rendimiento de dichas pruebas, ya que muchos de ellos anticipan graves problemas futuros durante la hospitalización.

Una vez que se reconoce la confusión, debe determinarse el diagnóstico diferencial entre delirio, estado confusional agudo relacionado con hipoactividad psicomotora, demencia oculta y estado confusional que complica la enfermedad cerebral focal. Esto se realiza mediante la consideración del estado de alerta, vigilia, actividad psicomotora y alucinatoria, trastornos de la memoria e impulso, así como presencia o ausencia de asterixis o mioclono, o signos de sobreactividad del sistema nervioso autónomo y enfermedades cerebrales generalizadas o focales. En la exploración neurológica hay que prestar atención particular a la presencia o ausencia de signos neurológicos focales y a la detección de asterixis, mioclono y convulsiones.

En el paciente con demencia crónica suele haber diversos signos de “liberación frontal” como hurgar las sábanas y ropas, prender, escudriñar, chupar y la rigidez paratónica de las extremidades. Sin embargo, algunos individuos con demencia están tan embotados y confundidos como los que sufren psicosis confusional; ambos trastornos pueden distinguirse sólo por su forma de inicio y evolución clínica y cronicidad. Esto sugiere que las partes afectadas del sistema nervioso pueden ser las mismas en ambas alteraciones.

Algunas veces una lesión del hemisferio izquierdo que produce afasia leve de Wernicke semeja un estado confusional porque la corriente del pensamiento, a juzgar por la expresión verbal del paciente, es incoherente. La notoriedad de las parafasias y los neologismos en el lenguaje espontáneo, las dificultades para la comprensión auditiva y la conducta no verbal normal delinean la naturaleza afásica del trastorno. Sin embargo, un problema con el uso de nombres pudiera ser más frecuente en estados confusionales globales no afásicos, como fue señalado al comienzo del capítulo y destacó [Geschwind](#) en un escrito breve. No hay alteración del habla espontánea en dichas circunstancias.

En ocasiones es difícil distinguir entre un estado confusional agudo y la demencia, en particular si el modo de inicio y el curso del deterioro mental se desconocen. Se dice que el paciente con un estado confusional agudo tiene una “sensibilidad obnubilada” (un término ambiguo que se refiere a un complejo sintomático compuesto por falta de atención, desorientación, quizá somnolencia e inclinación a las percepciones imprecisas y a veces a las alucinaciones y los delirios), en tanto que el sujeto con demencia suele tener una facultad sensitiva clara.

Como ya se indicó, casi siempre la esquizofrenia y la psicosis bipolar pueden distinguirse de los estados confusionales por la presencia de sensibilidad clara y función de la memoria hasta cierto punto intacta.

Deben practicarse un examen médico y neurológico cuidadosos, tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) y, en casos con fiebre o sin otra causa aparente, biometría hemática, radiografía torácica y punción lumbar. Los datos en el examen médico, neurológico y en los exámenes de laboratorio (incluyendo las determinaciones de Na, Ca, CO<sub>2</sub>, nitrógeno ureico sanguíneo [BUN, *blood urea nitrogen*], NH<sub>3</sub>, calcio, glucosa, PAO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, “panel toxicológico”) determinan cuál es la enfermedad subyacente y

su debido tratamiento; también brindan información relativa al pronóstico. Un abordaje a los estudios de laboratorio, que son útiles para identificar los cuadros frecuentes que originan el estado confusional cuando no se detecta con facilidad su causa a partir del interrogatorio y la exploración física, se muestra en el [cuadro 19-2](#); no obstante, como siempre, la selección de pruebas depende de las circunstancias clínicas.

Cuadro 19-2

#### ESTRATEGIA INICIAL PARA LA VALORACIÓN DE LABORATORIO DEL INDIVIDUO CON CONFUSIÓN AGUDA

- I. Sujeto afebril, sin meningismo o signos neurológicos focales
  - A. Trastornos metabólicos endógenos: medición de glucosa, sodio, calcio, BUN, PAO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, tiroxina (T<sub>4</sub>), y estudios especiales en circunstancias particulares (en caso de porfiria, tiroiditis de Hashimoto y otras)
  - B. Estado tóxico exógeno: revisar fármacos, intrahospitalarios y ambulatorios, tamiz toxicológico en sangre y orina, antecedente de abuso de alcohol u otro fármaco
- II. Signos febriles o de irritación meníngea
  - A. Infección sistémica: biometría hemática completa, radiografía de tórax, análisis de orina con cultivo, cultivos de sangre y tasa de eritrosedimentación
  - B. Meningitis y encefalitis: punción lumbar
- III. Signos neurológicos focales o convulsiones
  - A. Tomografía computarizada o resonancia magnética
  - B. Electroencefalograma

## ATENCIÓN DEL SUJETO CON DELIRIO Y CONFUSO

Los detalles anteriores son de máxima importancia. Se ha calculado que 20 a 25% de individuos hospitalizados por problemas médicos mostrarán algún grado de confusión; aún más, los ancianos delirantes tienen un nivel notable de mortalidad variable, de 22 a 76% en el estudio de [Weber et al.](#) La atención óptima comienza con la identificación de las personas en peligro de mostrar delirio, incluidas las que tienen demencia subyacente, cuadros médicos previos, el antecedente de alcoholismo o de depresión profunda. Además, el delirio es más frecuente en varones y no cabe la sorpresa de que surja con mayor frecuencia si hay deterioro de la función sensitiva (pérdida de la visión y de la audición) ([Burns et al.](#); [Weber et al.](#)).

El esfuerzo principal se dirige a eliminar el problema médico primario, en particular interrumpir el uso de fármacos patógenos o agentes tóxicos. Otros objetivos importantes son aplacar al enfermo agitado y evitar que se haga daño. El sujeto con confusión grave debe estar acompañado por el personal de enfermería, un auxiliar o un familiar, si esto es posible. La estancia con luz natural adecuada es útil para crear un ritmo diurno de actividad y disminuir el “empeoramiento vespertino”. Muchas veces es mejor permitir que una persona agitada camine en la habitación en vez de inmovilizarla con ataduras a la cama, puesto que ello agrava su temor o excitación y lo lleva a forcejear hasta agotarse y entrar en colapso o autolesiones. El individuo menos activo puede permanecer en la cama protegido por barandales, formas de fijación a la muñeca o alguna sábana o chaleco de sujeción. Es importante que el médico haga explicaciones delicadas acerca de estas restricciones a la familia en términos que destaquen la salud y la seguridad del paciente. El enfermo totalmente consciente, pero ligeramente confuso puede sentarse o caminar en la habitación algunas horas del día, salvo que lo contraindique el padecimiento primario.

Debe suspenderse la administración de todos los fármacos que podrían precipitar el estado confusional agudo o del delirio, si esto es seguro. Pueden mencionarse los sedantes, ansiolíticos, narcóticos, anticolinérgicos, antiespásticos y corticoesteroides, L-dopa, [metoclopramida](#) y [cimetidina](#), así como antidepresivos, antiarrítmicos, anticonvulsivos y antibióticos. A pesar de la necesidad de usar menos fármacos en estas circunstancias, son útiles el [haloperidol](#), la [quetiapina](#) y la [risperidona](#) para aplacar al individuo con agitación grave y con alucinaciones, pero es necesario utilizar las dosis mínimas eficaces. Una excepción sería el estado de abstinencia de bebidas alcohólicas o sedantes, en el cual muchos médicos se inclinan por el uso de [clordiazepóxido](#) o diazepam (véase [cap. 41](#)). En el paciente delirante, el objetivo de la sedación asegura el reposo y el sueño, con lo que se evita el agotamiento y se facilita el cuidado por parte del personal de enfermería, pero hay que tener gran cautela en los intentos de suprimir del todo el delirio. Hubo un tiempo en que se sabía que los baños con agua tibia eran eficaces para tranquilizar al paciente con delirio, pero pocos hospitales cuentan con instalaciones para realizar este método valioso.

Pareciera obvio que deben hacerse intentos para prevenir el problema confusional en el paciente geriátrico hospitalizado, lo cual incluye identificación temprana de las personas en riesgo, en particular individuos con demencia incipiente; reorientación respecto al ambiente con signos, recordatorios verbales y un reloj; actividades que estimulen la mente; ambulación varias veces al día o ejercicios similares, cuando sea posible; y poner atención en proporcionar auxiliares visuales y auditivos a los pacientes que los requieren. Se señaló una disminución de 40% en la frecuencia de enfermedad confusional, en comparación con individuos a los cuales no se aplicó este tipo de programa organizado. Las estrategias preventivas que mencionan son de máxima importancia en el adulto mayor incluso sin demencia totalmente manifiesta, pero es recomendable seguir un plan sistemático para que el personal de enfermería y auxiliar lo puedan aplicar de manera congruente y constante.

Por último, el médico ha de percatarse del beneficio de las múltiples medidas terapéuticas pequeñas que alivian el miedo y las sospechas y reducen la tendencia a las alucinaciones. La habitación tiene que conservarse bajo luz tenue de noche y, si es posible, el individuo no debe trasladarse de una habitación a otra. Se le debe explicar cada procedimiento indicado, aun los más sencillos, como medir la presión arterial o la temperatura. Puede ser de algún consuelo y también fuente de satisfacción profesional, recordar que la mayoría de los pacientes confundidos y con delirio se recuperan si reciben atención médica y de enfermería competente (y casi nunca recuerdan el episodio). Puede tranquilizarse a la familia sobre este aspecto, pero hay que advertirles que la mejoría puede tardar varios días o semanas y que los episodios de confusión pueden ser manifestación de una demencia subyacente. La familia debe comprender además que la conducta anormal del individuo no es voluntaria, sino más bien sintomática de una enfermedad del cerebro. (Consúltense también el [cap. 41](#) sobre aspectos específicos del tratamiento del delirio por abstinencia de alcohol y otros sedantes-hipnóticos.)

## REFERENCIAS

Birmes P, Coppin D, Schmitt L et al.: Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ* 168:1439, 2003. [[PubMed: 12771076](#)]

Burns A, Gallagley A, Byrne J: Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:362, 2004. [[PubMed: 14966146](#)]

Caplan LR, Kelly M, Kase CS et al.: Mirror image of Wernicke's aphasia. *Neurology* 36:1015, 1986. [[PubMed: 3736866](#)]

Engel GL, Romano J: Delirium: a syndrome of cerebral insufficiency. *J Chronic Dis* 9:260, 1959. [[PubMed: 13631039](#)]

Geschwind N: Non-aphasic disorders of speech. *Int J Neurol* 4:207, 1964. [[PubMed: 5825827](#)]

Horenstein S, Chamberlin W, Conomy T: Infarction of the fusiform and calcarine regions: agitated delirium and hemianopia. *Trans Am Neurol Assoc* 92:85, 1967. [[PubMed: 5634075](#)]

Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA et al.: A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 340:669, 1999. [[PubMed: 10053175](#)]

Inouye SK, Westendorp GJ, Saczynski JS: Delirium in elderly people. *Lancet* 383:911, 2014. [[PubMed: 23992774](#)]

Kahlbaum KL: Catatonia (Die Katatonie oder das spannungsirresein). Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1973.

Kahn E: *Psychopathic Personalities*. New Haven, CT, Yale University Press, 1931.

Lipowski ZJ: *Delirium: Acute Confusional States*. New York, Oxford University Press, 1990.

Medina JL, Rubino FA, Ross A: Agitated delirium caused by infarction of the hippocampal formation, fusiform and lingual gyri. *Neurology* 24:1181, 1974. [[PubMed: 4475386](#)]

Mesulam MM: Attentional networks, confusional states, and neglect syndromes. In: Mesulam MM (ed): *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. Oxford, UK, Oxford University Press, 2000, pp 174–256.

- 
- Mesulam MM, Waxman SG, Geschwind N et al.: Acute confusional states with right middle cerebral infarctions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:84, 1976. [[PubMed: 1255216](#)]
- 
- Mintzer J, Burns A: Anticholinergic side effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med* 93:457, 2000. [[PubMed: 11089480](#)]
- 
- Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS: Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet* 351:857, 1998. [[PubMed: 9525362](#)]
- 
- Mori E, Yamadori A: Acute confusional state and acute agitated delirium. *Arch Neurol* 44:1139, 1987. [[PubMed: 3675246](#)]
- 
- Stauder HK: Die todliche Katatonie. *Arch Psychiatr Nervenkrankh* 102:614, 1934.
- 
- Weber JB, Coverdale JH, Kunik ME: Delirium: current trends in prevention and treatment. *Intern Med J* 34:115, 2004. [[PubMed: 15030459](#)]
- 
- Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF et al.: Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia. *JAMA* 304:443, 2010. [[PubMed: 20664045](#)]
- 
- Wolff HG, Curran D: Nature of delirium and allied states. *Arch Neurol Psychiatry* 33:1175, 1935.
- 
- Young GB: Other inflammatory disorders. In: Young GB, Ropper AH, Bolton CF (eds): *Coma and Impaired Consciousness*. McGraw-Hill, New York, 1998, pp 271–303.
-



Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 20: Demencia, el síndrome amnésico y la neurología de la inteligencia y la memoria

### INTRODUCCIÓN

Conforme se incrementa el número de personas ancianas en la población, se consulta cada vez con mayor frecuencia al neurólogo porque en una persona por lo demás sana comienza el deterioro mental y se pierde la capacidad para desempeñarse de manera efectiva en el trabajo o su casa. Esto puede indicar el desarrollo de una enfermedad cerebral degenerativa, tumor cerebral, múltiples accidentes cerebrovasculares, hematoma subdural crónico, intoxicación por sustancias, meningoencefalitis crónica (como las causadas por el virus de inmunodeficiencia humana [VIH] o la sífilis), hidrocefalia normotensa o depresión. Antes, cuando podía hacerse poco por estos estados clínicos, no se atribuía ningún mérito importante al diagnóstico. Sin embargo, la medicina moderna ofrece los medios para tratarlos y en algunos casos para restaurar la capacidad mental normal del paciente. Más aún, en la actualidad se cuenta con tecnología diagnóstica que permite el reconocimiento más oportuno del proceso patológico subyacente, incrementa las posibilidades de recuperación o impide la progresión de la enfermedad.

En el [capítulo 19](#) se abordaron las definiciones de los estados normales y anormales de la mente, y se planteó que el término *demencia* denota el deterioro de las funciones intelectuales y cognitivas con escasa o nula alteración de la consciencia o de la percepción. En la terminología neurológica actual, tal vocablo se utiliza para designar un síndrome de deficiencia de la memoria y perturbación de otras funciones intelectuales, como consecuencia de trastornos degenerativos, progresivos y crónicos del cerebro. Tal vez esta definición sea apenas suficiente. Dicho término abarca con mayor exactitud diversos síndromes muy afines caracterizados, además del deterioro intelectual, por anomalías en la conducta y cambios de la personalidad. Además, la demencia puede ser el resultado de alguna encefalopatía estática, como traumatismo craneoencefálico o anoxia cerebral, o de una enfermedad degenerativa progresiva, pero difiere de las “encefalopatías” por su carácter crónico. Por eso, no es posible identificar si una persona amnésica y confundida tiene demencia, sino hasta que haya transcurrido un determinado tiempo y hayan persistido las deficiencias. Por lo contrario, las encefalopatías son en gran medida reversibles. Independientemente de la necesidad de contar con definiciones correctas de estos términos, las dos entidades tienen causas diferentes. Hay varios estados demenciales de causas y mecanismos diferentes, y la degeneración de algunos sistemas de neuronas cerebrales, a pesar de que es frecuente, constituye sólo uno de varios tipos. De forma similar, como se señaló en capítulos previos, son innumerables las causas intrínsecas (metabólicas) e intrínsecas (tóxicas).

Para comprender el fenómeno del deterioro intelectual es conveniente tener una idea de cómo las funciones intelectuales, en particular la inteligencia y la memoria, se organizan y desarrollan de manera normal, así como la forma en la que los déficits en estas funciones se vinculan con lesiones cerebrales difusas y focales. En este capítulo se expondrán los factores neurológicos de la inteligencia como un preámbulo al análisis de las demencias y los mecanismos neurológicos de la memoria.

### INTELIGENCIA

La *inteligencia*, o *conducta inteligente*, se define de distintas maneras como una “eficiencia mental general”, una “capacidad cognitiva innata” o “la capacidad acumulada o global de un individuo para actuar con propósitos definidos, pensar de manera racional y relacionarse de modo eficiente en su entorno” ([Wechsler](#)). En otras palabras, la capacidad de tener ideas y razonar en torno a ellas. Es global porque caracteriza la conducta de la persona en su conjunto; es acumulada en el sentido de que está compuesta por diversas capacidades cognitivas independientes y distinguibles en términos cualitativos. El tema anterior seguramente es de interés para los neurólogos porque la inteligencia se altera con innumerables trastornos del encéfalo, pero no pueden atribuirse con facilidad a una región cerebral o función cognitiva particulares. En las demencias y en los retrasos del desarrollo, la inteligencia se afecta de un modo que no puede explicarse, salvo por algún aspecto general de la función cerebral.

Como cualquier persona culta sabe, la inteligencia tiene algo que ver con el funcionamiento cerebral normal. También es evidente que el nivel de inteligencia difiere en gran medida de una persona a otra, y que los miembros de ciertas familias son excepcionalmente brillantes y están dotados de una gran capacidad intelectual, en tanto que los miembros de otras familias son todo lo contrario.

Con motivación apropiada, los niños inteligentes sobresalen en las aulas y obtienen puntajes altos en las pruebas de inteligencia, aunque esto último es tautológico, porque ellas fueron diseñadas para cuantificar algunos aspectos del rendimiento. Además, las primeras pruebas de inteligencia, que idearon Binet y Simon en 1905, tenían el objetivo de pronosticar el triunfo escolar. El término *cociente intelectual (IQ, intelligence quotient)* fue introducido por el psicólogo alemán Stern y utilizado por Terman en 1916 para la elaboración de pruebas de inteligencia. Para obtener esta cifra, se divide la edad mental del sujeto (calculada con la escala de Binet-Simon) entre su edad cronológica (hasta los 14 años) y se multiplican los resultados por 100. Las cifras de IQ guardan relación (pero sólo de forma general) con el rendimiento escolar y el posible éxito profesional, aunque en menor medida. El IQ aumenta con la edad hasta los 14 a 16 años y luego permanece estable, cuando menos hasta finales de la vida adulta. A cualquier edad una gran muestra de niños normales obtiene calificaciones de la prueba normales o la distribución normal o gaussiana.

Los estudios originales de la genealogía de familias muy inteligentes, y de otras con menor capacidad mental que revelaron una concordancia impresionante entre padres e hijos, respaldan la idea de que la inteligencia es en gran medida hereditaria. Sin embargo, resultó evidente que también influía en los resultados de los instrumentos de valoración el ambiente en que el niño se criaba. Además, esas pruebas eran menos confiables para identificar a los niños que tenían talento, pero que no habían recibido oportunidades educativas óptimas. Esto condujo a que se creyera, de manera generalizada, que las pruebas de inteligencia sólo eran pruebas de aprovechamiento y que los factores determinantes de la inteligencia eran los ambientales que propiciaban el alto rendimiento.

Ninguna de estas opiniones es del todo correcta. Los estudios de gemelos monocigóticos y dicigóticos criados en la misma familia o en familias distintas arrojaron luz sobre estos criterios. Los gemelos idénticos criados juntos o por separado tienen inteligencia más parecida que los gemelos no idénticos criados en el mismo hogar (consúltense las revisiones de [Willerman](#), [Shields](#), y [Slater y Cowie](#)). Un estudio de gemelos ancianos, que efectuaron [McClean et al.](#), resultó más ilustrativo; incluso en los gemelos de más de 80 años de edad una parte sustancial (alrededor del 62%) de su desempeño cognitivo puede explicarse por los rasgos genéticos. Estos hallazgos sugieren que la experiencia de vida modifica la inteligencia, pero sólo de forma limitada. Por lo tanto, no puede haber duda de que la carga genética es el factor más importante, una postura que defendieron [Piercy](#) y, en fecha más reciente, [Herrnstein y Murray](#). Sin embargo, también hay datos de que el aprendizaje temprano modifica el nivel de capacidad que se alcanza finalmente. Esto último debe considerarse no como la suma de factores genéticos y ambientales, sino como el producto de ambos. Más importante es el hecho de que en general se acepta que los logros o los buenos resultados no académicos dependen de diversos factores distintos a los intelectuales, como habilidad para aprender, interés, persistencia y ambición o motivación, factores que varían de modo considerable de una persona a otra y que no miden las pruebas de inteligencia.

En lo que se refiere a los mecanismos genéticos que intervienen en la transmisión hereditaria de la inteligencia de una generación a otra, es poco lo que se sabe. Hay un número excesivo de varones con lo que antes se conocía como retraso mental pero hoy se denomina “retraso del desarrollo” (un término menos peyorativo) y hay varios síndromes perfectamente descritos en los que la transmisión hereditaria del retraso está ligada al cromosoma X, como se señala en los [capítulos 27 y 37](#). También hay que destacar los patrones algo distintos del rendimiento de las subpruebas entre varones y mujeres (los varones tienen un mejor rendimiento en las subpruebas de capacidad espacial y algunas tareas matemáticas), situación que se debe a algún gen ventajoso o aberrante en un solo cromosoma X, en tanto que la mujer se beneficia del mosaico que forman los dos cromosomas X. En algunas familias, la gran inteligencia está segregada en algunas personas gracias a un mecanismo ligado al cromosoma X. Hacen falta investigaciones que determinen la validez de este criterio y qué tanto contribuye a conocer lo que sin duda alguna resultará ser una herencia poligénica de rasgos intelectuales.

Puede pensarse que la estructura y la función neurológicas se correlacionan de alguna manera con la inteligencia; empero, dicha vinculación es difícil de fundamentar excepto en el retraso patológico del desarrollo ([caps. 27 y 37](#)). El peso del encéfalo y la complejidad de sus circunvoluciones no guardan relación con la inteligencia, a pesar de ideas difundidas en sentido contrario, incluido el análisis muy criticado del cerebro de Albert Einstein. (En lo que respecta al cerebro de Einstein, [Witelson et al.](#) plantearon que el mayor volumen del lóbulo parietal inferior, un área de asociación modal cruzada, quizá explicó su genio visuoespacial y matemático, aunque ha sido un punto discutible.) Sólo las mediciones de laboratorio de la vigilia y la facilidad del registro sensitivo realizados en laboratorio (velocidad de respuestas motoras/tiempo de reacción y reconocimiento rápido de diferencias entre líneas, formas o imágenes) guardaron una relación clara, aunque pequeña, con el IQ. Sin embargo, es un dato interesante que los signos morfométricos de las regiones de la corteza, que son el asiento supuesto del cociente intelectual, y las capacidades verbales, como las áreas frontales y del lenguaje, muestran un componente hereditario cuando se miden con resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de alta resolución (véase [Thompson et al.](#)).

En cuanto a las teorías psicológicas de la inteligencia, hay varias que se han sostenido de manera tradicional en diferentes periodos históricos. Una es

la teoría de los dos factores de [Spearman](#), quien observó que todas las distintas pruebas de las capacidades cognitivas se relacionaban una con otra, lo que sugiere que un factor general (*factor g*) interviene en todo el desempeño. Puesto que ninguna de las correlaciones entre las subpruebas se aproxima a la unidad, postuló que cada prueba medía no sólo esta capacidad general (a menudo identificada con la inteligencia), sino también uno o varios factores secundarios específicos de cada prueba. Estos últimos los designó como *factores s*. Una segunda hipótesis, la teoría multifactorial de [Thurstone](#), propone que la inteligencia consiste en diversas capacidades mentales primarias, como memoria, facilidad verbal, capacidad numérica, percepción visuoespacial y capacidad para resolver problemas, todas ellas más o menos equivalentes. Estas capacidades primarias, aunque correlacionadas, no se subordinan a una capacidad más general. Para [Eysenck](#), la inteligencia existe en tres formas: biológica (componente genético), social (desarrollo del componente genético en función de las relaciones personales) y diversas capacidades específicas que pueden ser medidas por pruebas psicométricas.

La teoría multifactorial de [Thurstone](#) de la inteligencia resurge de manera periódica; en fecha muy reciente revivió con [Gardner](#), quien reconoce seis categorías de función cerebral de orden elevado, pero las expone con términos nuevos: la lingüística (que abarca todas las funciones del lenguaje), la musical (composición y ejecución), la lógica-matemática (las ideas y los trabajos de los matemáticos), la espacial (talento artístico y creación de impresiones visuales), la corporal cinestésica (danza y deportes) y la personal (consciencia o conocimiento de sí mismo y de otros en las interacciones sociales). Él califica cada una de ellas como *inteligencia*, y las define como la capacidad de resolver problemas o dificultades y ser creativo dentro de un campo en particular. Hay una serie de evidencias que se reúnen en apoyo de esta división de habilidades y capacidades separables: 1) cada una de estas capacidades puede desarrollarse hasta un nivel excepcionalmente alto en ciertos individuos, lo que constituye el virtuosismo o la genialidad; 2) cada una puede destruirse o permanecer indemne de manera aislada como consecuencia de una lesión en cierta parte del sistema nervioso; 3) en ciertos individuos, por ejemplo en los llamados prodigios, la habilidad especial en una de estas capacidades se manifiesta a una edad muy temprana, y 4) en los individuos que padecen trastornos del espectro autista, una o más de estas habilidades puede permanecer inalterada o desarrollarse hasta un grado anormalmente alto (*idiot erudito [idiot savant]*). Cada una de tales entidades parece tener un origen genético en la medida que se observan en familias facultades musicales, artísticas, matemáticas y deportivas, pero el desarrollo pleno de cada una depende también de factores del entorno.

Hay sólo unos cuantos datos respecto de los niveles más altos de inteligencia que se identifican como genio. El estudio longitudinal de [Terman y Ogden](#) de 1 500 niños de edad escolar en California, quienes se examinaron por primera vez en 1921, apoyó la idea de que un IQ en extremo alto predecía los logros escolares futuros (aunque no siempre el éxito laboral y en la vida). Por otro lado, la mayoría de los individuos reconocidos como genios es en especial hábil en un dominio (como pintura, lingüística, música, ajedrez o matemáticas) y el IQ no siempre predice dicho “genio del dominio”, aunque ciertas personas desarrollan superioridades de forma cruzada, particularmente en matemáticas y música.

Los aspectos propios del desarrollo de la inteligencia se exponen en detalle en el [capítulo 27](#). Una de las teorías principales es la de [Piaget](#), quien propuso que ésta se logra en etapas definidas relacionadas con la edad: sensitivomotora, de los cero a los dos años; del pensamiento preconceptual, de los dos a los cuatro años; del pensamiento intuitivo, de los cuatro a los siete años; de las operaciones concretas (conceptualización), de los siete a los 11 años, y por último, el periodo de las “operaciones formales” (pensamiento lógico o abstracto), de los 11 años de edad en adelante. Este esquema implica que la capacidad para el pensamiento lógico, que se desarrolla según un programa ordenado, está codificada en los genes. Desde luego, es posible reconocer estos estados del desarrollo intelectual en el niño, pero la teoría de [Piaget](#) se critica porque es demasiado anecdótica y por carecer de validación cuantitativa que podría derivarse sólo de estudios de una población normal de gran tamaño. Además, no tiene en cuenta las capacidades especiales del individuo, que no suelen desarrollarse y alcanzar su máximo nivel al mismo tiempo que las capacidades intelectuales más generales.

Cabría suponer que en neurología, ciencia en la que se incorpora la comprensión de tantas enfermedades que afectan el cerebro, sería posible verificar una de estas diversas teorías de la inteligencia y determinar la anatomía de esta entidad cognitiva. Se presume que el factor *g* de la inteligencia se altera al máximo con las lesiones difusas, en proporción con la cantidad de tejido encefálico afectada, idea expresada por [Lashley](#) como “principio de la acción de masas”. En realidad, según [Chapman y Wolff](#), existe una relación entre el volumen de tejido perdido y el déficit general de la función cerebral. Otros no coinciden y afirman que no hay ningún déficit psicológico universal que pueda asociarse a lesiones que afectan partes específicas del cerebro. Es probable que la verdad se encuentre entre estos dos puntos de vista divergentes. Según [Tomlinson et al.](#), quienes estudiaron los efectos de las lesiones vasculares en el cerebro del anciano, las lesiones que afectan más de 50 ml de tejido causan cierta reducción general del rendimiento, sobre todo en la rapidez y la capacidad para resolver problemas. Por otro lado, [Piercy](#) observó correlaciones positivas sólo entre deficiencias intelectuales específicas y lesiones de porciones particulares de los hemisferios izquierdo y derecho. Es sorprendente que las lesiones de los lóbulos frontales, y en particular las regiones prefrontales, que alteran de modo notorio las funciones de planeación y “ejecutivas”, no afectan de manera medible el IQ, excepto en subpruebas específicas de estas habilidades. Dichos problemas se exponen en el [cap. 21](#), que trata de las funciones

localizadas de la corteza cerebral.

Los autores de esta obra concluyen, con base en su experiencia personal y en las pruebas obtenidas de estudios neurológicos, que la inteligencia es una combinación de múltiples capacidades primarias, cada una de ellas al parecer hereditaria y con una anatomía independiente, pero hasta hoy mal definida. Los autores discrepan con Thurstone y Gardner en cuanto a que estas capacidades especiales son de rango equivalente con respecto a lo que en términos generales se considera “inteligencia”. Cuando consideran a la luz de los ejemplos típicos de literatura, historia y ciencia, algunos de ellos en particular las habilidades lingüísticas y matemáticas, y tal vez las espaciales/dimensionales, se consideran más importantes en la ideación y solución de problemas. Además, son los más afectados en el retraso del desarrollo y en la pérdida temprana en enfermedades de demencia. En la medida en que la facilidad con las operaciones mentales generales que exigen la manipulación de símbolos abstractos e ideas califique a una persona como “inteligente” y ello tenga una correlación mutua, el factor  $g$  de Spearman es un concepto creíble, aunque no del todo satisfactorio, de la inteligencia.

Los datos neurológicos sin duda no descartan la posibilidad de que exista un factor general de la inteligencia (uno que se mida inevitablemente en muchas pruebas diferentes de funciones cerebrales). Se expresa en pensamiento y razonamiento abstractos, y es funcional sólo si las conexiones entre los lóbulos frontales y otras partes del cerebro están intactas, ya que la atención, los impulsos y la motivación son atributos psicológicos no cognitivos de importancia fundamental que son generados en gran medida en la región frontal y prefrontal. Es posible también, tal vez probable, que las áreas de asociación del cerebro participen en la apercepción de experiencias sensitivas y su modificación hasta la forma simbólica. Esto se aplica por igual para la capacidad de vincular pensamientos mutuamente y con conceptos almacenados, pero en ese caso intervienen decisivamente la memoria, los símbolos y los nombres, todo lo cual requiere de la función plena de los lóbulos temporales. Luria (consultar la sección de lóbulos frontales en el [cap. 21](#)) ha analizado con detalle las relaciones entre las capacidades especiales comentadas. En la monografía de Mackintosh también se expone una relación más actualizada del tema del IQ y la inteligencia.

Un problema igual de complejo surge en el análisis neurológico de la máxima proeza de la humanidad y su modo de progreso, es decir, la creatividad. En algunas formas, la creatividad está vinculada con capacidades especiales en los términos de la inteligencia basada en modalidades de Gardner, sobre todo en relación con el trabajo artístico, pero las estructuras encefálicas que intervienen en la estética y la abstracción son por completo desconocidas, como destaca Zeki. Se han obtenido algunos conocimientos del hecho de que la inteligencia y la capacidad de resolución de problemas son innatas, pero que poseen un vínculo superficial con la creatividad, y que hay ausencias y deficiencias congénitas de reconocimiento de las capacidades visuales, artísticas o matemáticas. La capacidad creativa puede ser inhibida por otras funciones del cerebro, como se señala en el caso publicado por Seeley et al., de una mujer con demencia frontotemporal, cuyas capacidades artísticas surgieron a medida que se deterioraba su habilidad del lenguaje. Pero, como se indica en el capítulo siguiente, es muy probable que los rasgos como la creatividad no estén situados en un lóbulo o estructura particular del encéfalo, sino que quizá dependan del desarrollo excesivo de algunas áreas de asociación y también de los impulsos del lóbulo frontal y, por supuesto, se manifiestan sólo cuando la persona recibe enseñanza y educación plenas.

## NEUROLOGÍA DE LA DEMENCIA

La demencia es un síndrome que consiste en la pérdida de varias capacidades intelectuales separables, pero que pueden superponerse, y se presenta en un número de combinaciones diferentes. Estas constelaciones de déficits intelectuales constituyen las anomalías clínicas dominantes en varias enfermedades cerebrales y algunas veces son casi las únicas alteraciones. Los tipos más comunes de enfermedades por demencia y su frecuencia relativa se listan en el [cuadro 20-1](#).

Cuadro 20-1

TIPOS COMUNES DE ENFERMEDADES DEMENCIALES Y SUS FRECUENCIAS APROXIMADAS

ENFERMEDAD DEMENCIAL	FRECUENCIA RELATIVA %
Atrofia cerebral, sobre todo la enfermedad de Alzheimer, pero también la de cuerpos de Lewy, de Parkinson, frontotemporal y de Pick	50
Demencia por infartos múltiples	10
Demencia alcohólica	7
Tumores intracraneales	5
Hidrocefalia normotensa	5
Corea de Huntington	2
Intoxicaciones crónicas por fármacos	3
Enfermedades diversas (insuficiencia hepática; anemia perniciosa; hipotiroidismo o hipertiroidismo; demencias con esclerosis lateral amiotrófica, angiopatía amiloidea, neurosífilis, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; esclerosis múltiple; epilepsia crónica)	6
Traumatismo craneoencefálico	2
Demencia por sida,	2
Seudodemencias (depresión, hipomanía, esquizofrenia, histeria, no diagnosticadas)	8

Fuente: Con autorización de Van Horn, [Mayeux et al.](#) y de Cummings JL, en Benson DF: *Dementia: A Clinical Approach*, 2a ed. Boston, Butterworth, 1992.

(Véase también el [cuadro 20-2](#).)

Lo que es notorio acerca de los datos de este cuadro es el aparente alto nivel de exactitud del diagnóstico. Sin duda, se cuenta con pruebas especializadas que mejoran la capacidad diagnóstica, aunque de modo más bien congruente, la exploración por necropsia confirma el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer en más de 80% de los casos, cuando se usan criterios estrictos de investigación ([Cuadro 20-2](#)). (Por supuesto, la alta frecuencia de este trastorno entre los ancianos incrementa la probabilidad de que el diagnóstico sea correcto.) En muchos casos, las enfermedades degenerativas pueden diferenciarse por una o dos manifestaciones clínicas características, pero estas distinciones pueden ser difíciles de discernir al comienzo de la enfermedad. En particular, parte de los pacientes que en opinión de expertos muestran la enfermedad de Alzheimer, tienen otro tipo de atrofia cerebral degenerativa, como la enfermedad de cuerpos de Lewy, la parálisis supranuclear progresiva, las enfermedades de Huntington y Parkinson, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Pick o una de las enfermedades degenerativas lobulares frontotemporales (todas descritas en el [cap. 38](#)). También es posible que estos pacientes tengan otros cuadros diversos, como demencia por múltiples infartos o hidrocefalia, solos o en combinación con alguno de los demás trastornos mencionados. También es de especial importancia el hecho de que cerca del 10% de los sujetos referidos a un centro neurológico por la posibilidad de demencia, al final tienen un problema psiquiátrico o metabólico que puede ser reversible. Se insiste de nuevo en el grupo de demencias no progresivas que son el resultado duradero de una lesión monofásica del encéfalo y que no aparecen en el [cuadro 20-2](#).

Cuadro 20-2

**DIAGNÓSTICOS NEUROPATOLÓGICOS DE 261 CASOS CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: DATOS TOMADOS DEL MASSACHUSETTS ADRC BRAIN REGISTRY (1984-1993)**

DIAGNÓSTICO NEUROPATOLÓGICO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Enfermedad de Alzheimer	218	83.5
Enfermedades de Alzheimer y de Parkinson	16	6.1
Enfermedad de cuerpos de Lewy	8	3.1
Enfermedad de Pick	6	2.3
Infartos múltiples	5	1.9
Enfermedad de Binswanger	1	0.4
Degeneración ganglionar corticobasal	1	0.4
Demencia mixta	1	0.4
Otras	5	1.9
Total	261	100

Fuente: Cortesía del Dr. John Growdon

En las siguientes páginas se revisan los prototipos de los síndromes de demencia. Éstos son los que se observan con más frecuencia en las enfermedades degenerativas del cerebro ([cap. 38](#)) y menos a menudo como parte de otras categorías de enfermedad (vascular, traumática, infecciosa, desmielinizante), las cuales se consideran en sus capítulos correspondientes. Antes de exponer las enfermedades demenciales, se describe un síndrome de demencia incipiente, hoy denominado deterioro cognitivo leve.

### Deterioro cognitivo leve y demencia incipiente

Se ha vuelto evidente que muchas personas tienen trastornos de memoria moderados y que no interfieren en sus actividades diarias pero que, aun así, no guardan proporción con la edad y educación del individuo. Por lo general es difícil distinguir entre este problema menos notorio, que puede ser consecuencia del envejecimiento normal, y la demencia. El primer cuadro ha recibido los nombres de *deficiencia cognitiva leve*, *deficiencia de la memoria propia del envejecimiento*, y anteriormente, *olvido benigno propio del envejecimiento*, como se expone en el [cap. 28](#) sobre esta etapa de la vida. Cuando se afectan otros aspectos del funcionamiento mental, se utilizan términos como *deterioro cognitivo propio del envejecimiento*. Resulta muy difícil definir los límites de dicho cuadro, como lo es también determinar el riesgo de que evolucione hasta llegar a una enfermedad demencial que sí interfiera en las actividades cotidianas, o inclusive más que eso. Surge otro problema por la premisa de que las personas muy inteligentes tendrían que descender mucho en los resultados de las pruebas de inteligencia y de memoria para poder identificarlos por debajo de algunas normas ajustadas a la edad. Sin embargo, ha surgido la idea de que la enfermedad de Alzheimer y la deficiencia cognitiva leve pertenecen a un espectro (consúltese [Petersen](#)), y uno de los aspectos más valiosos de identificar a dichos pacientes en el periodo presintomático de la enfermedad de Alzheimer es la posibilidad de instituir un tratamiento oportuno.

Sin embargo, hay que recalcar que la preocupación por el olvido ocasional del paradero de llaves o del nombre de otra persona con la vejez, o quejas frecuentes en la práctica de neurología, no denotan deterioro cognitivo leve o de otro tipo. En la población normal, contribuyen sobremedida a tales señalamientos muchos factores como falta de sueño, apnea hipócnica, depresión, medicamentos, trastornos endocrinos sistémicos e infecciosos, y por



lo regular distracción general.

En casi todos los estudios en Estados Unidos se advierte que, cada año, en 10% a 20% de los pacientes ya mencionados se identifica después enfermedad de Alzheimer adquirida. Se han identificado algunos factores que tienen que ver con el empeoramiento hasta un estado de demencia irrefutable, y son hipertensión arterial, cambios en la sustancia blanca cerebral, observados en la resonancia magnética, anomalías de la marcha y (tal vez no cabe la sorpresa) algunos marcadores biológicos vinculados con la enfermedad de Alzheimer. Se han estudiado otros factores en la génesis de la demencia, en particular el nivel de enseñanza previa y el conservar activas las funciones psíquicas, en relación con la aparición posterior de la enfermedad de Alzheimer, datos que han permeado de forma diluida la consciencia popular, como se expone en el [capítulo 38](#).

Por el momento, el médico tiene tan sólo que recomendar cautela y tranquilizar a estos pacientes con leves deficiencias de la memoria, además de descartar las causas corregibles. A pesar de ello, si los síntomas son progresivos o interfieren de manera constante en otras funciones mentales o en la realización de actividades de la vida diaria, es probable que esté presente alguna enfermedad demencial.

## Demencia causada por enfermedades degenerativas

A pesar de lo mencionado anteriormente, los signos más tempranos de demencia a causa de enfermedad degenerativa pueden ser tan sutiles que pasen inadvertidos, incluso para el médico más experimentado. Un familiar que observa al paciente o un compañero de trabajo puede percatarse de cierta falta de iniciativa o interés en el trabajo, descuido de las tareas ordinarias o abandono de las actividades placenteras. Al principio, estos cambios pueden atribuirse a depresión, fatiga o aburrimiento en la jubilación. Muy a menudo la manifestación inicial más notable es la desmemoria de evolución gradual. La persona ya no se acuerda de los nombres propios ni puede recordarlos con el tiempo, a un grado mayor del que podría calificarse como “deficiencia cognitiva leve”. Las dificultades para manejar la chequera y efectuar cambios se hacen evidentes. El individuo olvida la finalidad de algo que se le encargó, no acude a sus citas y no recuerda una conversación o un suceso social recientes. El paciente puede plantear la misma pregunta varias veces, ya que no retiene las respuestas que se le dieron antes.

Después se hace evidente que el paciente se distrae con facilidad con cualquier cosa que ocurra en el medio que lo rodea. Ya no puede pensar en un problema o hablar de él con la claridad ordinaria o comprender todos los aspectos de situaciones complejas. Se reduce mucho su capacidad de realizar deducciones e inferencias apropiadas de las premisas dadas. Un aspecto particular de una situación o algún suceso, hasta cierto punto sin importancia, se convierten en fuente de preocupación o miedo irracional. El paciente no puede realizar tareas que comprenden varios pasos y no puede seguir instrucciones, salvo las más simples. El individuo tiende a perderse, incluso en los caminos que está acostumbrado a recorrer. No recuerda los sucesos cotidianos y la repetición exagerada o la falta de persistencia en el lenguaje, la acción y el pensamiento se vuelven evidentes. A medida que continúa el proceso degenerativo se observan a veces disminución de la capacidad de abstracción, atención, planificación y resolución de problemas. Esta serie de alteraciones se engloban bajo el término de *trastornos de las “funciones ejecutivas”*.

En otros casos, la inestabilidad emocional puede tener su origen en una anomalía temprana y adoptar la forma de explosiones irracionales de ira, llanto fácil o agresividad. A menudo se manifiesta un cambio de humor, que se desvía más hacia la depresión que hacia el entusiasmo. La apatía es habitual. Algunos pacientes son gruñones e irascibles; unos cuantos son alegres y manifiestan un humor excelente. Se dice que la dirección del cambio de humor depende de la personalidad previa del paciente, más que del carácter de la enfermedad, pero no hay duda de que existen excepciones francas a esta afirmación. También puede observarse labilidad excesiva de los sentimientos, por ejemplo, fluctuaciones fáciles entre la risa y las lágrimas a la menor provocación.

Un grupo importante de pacientes acuden al médico por molestias físicas, y de ellas la más común es el mareo, una vaga “confusión” mental y cefaleas indescritibles. La incapacidad del individuo para ofrecer un relato coherente de sus síntomas es testimonio de la demencia. Los trastornos del sueño, en particular el insomnio, tienen relevancia en algunos casos, y algunas de las demencias degenerativas se caracterizan por un trastorno particular que se relaciona con el “*acting out*” o actuación externa de los sueños durante la etapa REM. En ocasiones, la falla mental sale a la luz de manera más impresionante a causa de un estado de confusión grave que acompaña a una enfermedad febril, un traumatismo craneoencefálico, un procedimiento quirúrgico o la administración de algún fármaco nuevo, como se revisó en el [capítulo 19](#). Según se destaca en él, toda la familia de manera casi uniforme pero errada, data el comienzo repentino de la demencia en el momento en que apareció la enfermedad, caída o cirugía intercurrente.

Sobrevienen pérdida de los atributos sociales e indiferencia ante las costumbres sociales, pero por lo general sucede después durante la evolución de la enfermedad. El juicio se trastorna, con prontitud en algunos casos y de forma tardía en otros. Durante ciertas etapas de la enfermedad puede desarrollarse desconfianza o paranoia franca. A pesar de que estos signos son más típicos de casos avanzados, en ocasiones la primera manifestación de demencia próxima es la expresión de paranoia (p. ej., señalar que los sirvientes le han robado objetos o que el cónyuge es infiel). Cuando se trata

de encontrar el trastorno del paciente mediante la exploración, no se advierten signos de depresión, alucinaciones, ni ideas ilógicas, pero algunas veces hay deficiencia de la memoria y de la solución de problemas. En esta situación, las ideas paranoides y molestas persisten en todo el curso de la enfermedad. Asimismo, otro signo típico de la enfermedad tardía, aunque es manifestación temprana de algunas demencias degenerativas, es la aparición adicional de alucinaciones visuales y auditivas, en ocasiones demasiado vívidas. Deambular, andar sin cesar y otras actividades sin una finalidad son frecuentes en la etapa intermedia de la enfermedad, en tanto que otros pacientes se sientan plácidamente durante horas. Para este momento, los pacientes tienen poca o nula consciencia de los cambios en su persona, es decir, no perciben el problema.

Todas las facultades intelectuales se alteran a medida que el trastorno progresa; por lo tanto, la memoria es la que más se afecta en las enfermedades degenerativas más comunes. Es característica la deferencia a un cónyuge o niño cuando el paciente es incapaz de responder a las preguntas del entrevistador. En un momento determinado de la enfermedad, los recuerdos del pasado distante se conservan bastante bien, en tanto que la información recién adquirida se pierde (ley de [Ribot](#)). A la larga, los individuos no logran retener los recuerdos antiguos, reconocer a sus parientes o incluso recordar los nombres de sus hijos.

Las funciones del lenguaje se deterioran casi desde el comienzo en algunas formas de demencia, las afasias progresivas primarias que serán comentadas en el texto siguiente y en el [capítulo 38](#), pero también se detectan fragmentos de dicho problema en las formas no descriptiva y amnésica de la demencia. Las apraxias y las agnosias pueden ser notables y tempranas en algunos padecimientos degenerativos, lo que sólo ocurre más tarde en la enfermedad de Alzheimer. Es posible que estos efectos alteren la realización de las tareas más sencillas, como preparar la comida, poner la mesa, hablar por teléfono o utilizar los cubiertos, vestirse o caminar.

Más aún, se han identificado algunas variantes clínicas de la demencia en las que hay una conservación relativa de la memoria, y en años recientes se han reunido tres de ellas (demencia frontotemporal (enfermedad de Pick), afasia progresiva primaria y demencia semántica), bajo el término global de *degeneración lobular frontotemporal*. Se han publicado varias declaraciones que coinciden sobre los criterios diagnósticos clínicos de estos síndromes, aunque no hay concordancia en todas las publicaciones sobre este tema (consúltense los trabajos de [Morris](#)).

En algunos casos de afasia, se pierde la capacidad para comprender los detalles de las palabras habladas y escritas y lo mismo ocurre con la flexibilidad y la espontaneidad de la expresión verbal. El vocabulario se restringe y la conversación se vuelve errante y repetitiva. El individuo tiene dificultad para encontrar los nombres apropiados de las cosas y los pronombres comunes, y ya no puede formular ideas con frases u oraciones bien construidas. Más bien tiende a recurrir a frases hechas, oraciones estereotipadas y exclamaciones, que pueden ocultar el defecto subyacente durante la conversación. Se manifiestan plenamente las parafasias y la dificultad para entender conversaciones complejas. Después, fases más graves de afasia, disartria, palilalia y ecolalia pueden sumarse al cuadro clínico. Como señalaron [Chapman y Wolff](#), también se pierde la capacidad para expresar los sentimientos, controlar los impulsos y tolerar la frustración y las restricciones.

El síndrome clínico más frecuente dentro de este grupo se define por características que se esperarían de la degeneración de los lóbulos frontales: cambios incipientes de la personalidad, en particular apatía o desinhibición, euforia, repetición de tareas motoras o cognitivas, realización de rituales y conductas repetitivas, laconismo en el habla que culmina en mutismo, y en todas ellas hay conservación relativa de la memoria, la orientación y la capacidad visuoespacial. En el caso de afectación del lóbulo temporal anterior, se observan hiperoralidad, tabaquismo excesivo o consumo desenfrenado de alimentos, además de ansiedad, depresión y anomia.

En las fases avanzadas de la demencia, las restricciones que se hacen al paciente ocasionan una conducta desagradable, petulancia, agitación, gritos y aullidos. Los médicos conocen perfectamente la confusión nocturna y la inversión de los ciclos normales de sueño y también la confusión e inquietud cada vez mayores en las primeras horas de la mañana ("síndrome del ocazo"), como se describe en el [cap. 19](#). El sujeto casi no tolera cuadros febriles, intoxicación por fármacos, anestesia, operaciones o perturbaciones metabólicas, lo que culmina en confusión intensa e incluso estupor (indicación del precario estado de compensación cerebral).

### Deterioro físico en las enfermedades demenciales

Sería un error creer que las anomalías de las enfermedades demenciales y degenerativas se limitan a la esfera intelectual. El aspecto del paciente y la exploración física ofrecen datos muy significativos. Muchas veces, la primera impresión es reveladora; el sujeto puede verse desaliñado y sucio. Es posible que tenga una mirada de confusión, como si estuviera perdido, o una expresión vacía y no conserva un interés vivo por la entrevista ni participa en ella. Existe cierta clase de inercia psíquica. Los movimientos son un poco lentos, lo que algunas veces sugiere síndrome de Parkinson inminente.

Tarde o temprano la marcha se altera de manera característica en muchas de las demencias ([cap. 6](#)). Los movimientos pasivos de las extremidades encuentran una resistencia fluctuante o *gegenhalten* (paratonía). En etapas avanzadas de la demencia se observan cada vez más movimientos bucolinguales y diversos reflejos anormales, empuñadura (prensión palmar) y succión (en respuesta a estímulos visuales y táctiles), incapacidad para inhibir el parpadeo al golpear el punto glabellar, reflejo de búsqueda (protrusión de los labios como reacción a los golpecitos peribucales), reflejo de mordedura o de contractura de los maxilares, reflejo corneomandibular (apretar los maxilares cuando se toca la córnea) y reflejo palmomentoniano (retracción de un lado de la boca y la barbilla por contracción del músculo mentoniano cuando se golpea la eminencia tenar de la palma de la mano). Muchas de estas anomalías se consideran desinhibiciones motoras que aparecen cuando las áreas premotoras del encéfalo están afectadas.

En las etapas muy avanzadas el deterioro físico es inexorable. La ingestión de alimentos, que puede incrementarse al principio de la enfermedad a veces hasta el punto de la glotonería, al final se reduce y el resultado es la emaciación. Por último, estas personas permanecen postradas la mayor parte del tiempo, indiferentes a su alrededor y sucumben a la neumonía u otra infección intercurrente. Algunos pacientes, si no fallecen de esta manera, permanecen en un estado de virtual descorticación, es decir, desconectados por completo de su ambiente, sin reaccionar, mudos, incontinentes y en postura de flexión. Yacen con los ojos abiertos, pero no miran hacia ningún sitio. Ya no solicitan alimentos ni bebidas, pero degluten lo que se les coloca en la boca. El término *estado vegetativo persistente* se aplica de manera correcta a tales enfermos, aunque originalmente se creó para describir a los pacientes que estaban en este estado inerte después de paro cardíaco o traumatismo craneoencefálico. En ocasiones pueden observarse movimientos coreoatéticos difusos o sacudidas mioclónicas esporádicas y ocurren crisis convulsivas en algunos casos avanzados. El paciente no se percata del dolor o la posición incómoda.

El curso de la enfermedad de Alzheimer se extiende por cinco a 10 años o más desde el momento en que la afección de la memoria se manifiesta. [Mitchell et al.](#) estudiaron la evolución clínica de la demencia avanzada en asilos de ancianos. No causó ninguna sorpresa que los pacientes que padecieron neumonía, un episodio febril o un trastorno de la alimentación, tuvieran tasas altas de mortalidad, que se acercaron al 50% en los seis meses subsecuentes.

Es natural que no todos los casos evolucionen según la secuencia exacta de acontecimientos que se describe aquí. A menudo el enfermo es llevado al médico por dificultades con el lenguaje. En otros casos el trastorno de la memoria, con poder de raciocinio hasta cierto punto intacto, es el cuadro clínico dominante en los primeros meses o incluso los primeros años de la enfermedad; otros casos más manifiestan disminución de la impulsividad (apatía y abulia) como aspecto sobresaliente, lo que resulta en oscurecimiento de todas las funciones cerebrales más especializadas. Los trastornos de la marcha, aunque por lo general aparecen después, pueden hacerlo de forma temprana, sobre todo en los pacientes en quienes la demencia se relaciona con degeneración de lóbulos frontales, enfermedad de Parkinson (o se suma a ella), hidrocefalia normotensa, ataxia cerebelosa o parálisis supranuclear progresiva. Como los diversos tipos de enfermedades degenerativas no afectan ciertas partes del encéfalo por igual, no resulta sorprendente que los síntomas varíen. Es más, las psicosis francas con ideas delirantes y alucinaciones pueden incorporarse en el cuadro de demencia y son en particular típicas de ciertas afecciones, como la demencia de cuerpos de Lewy. Estas variaciones y otras se revisan de forma más completa en el [capítulo 38](#).

Las alteraciones del intelecto y la conducta mencionadas son consecuencia directa de la pérdida de neuronas en ciertas partes del cerebro. En otras palabras, los síntomas son manifestaciones primarias de enfermedad neurológica. Sin embargo, algunos de ellos son secundarios, es decir, pueden representar las reacciones del paciente a su incapacidad mental. Por ejemplo, una persona demente puede buscar la soledad para esconder su aflicción y de esta manera aparenta ser antisocial o apático. También en estos casos el orden meticuloso puede ser un intento de compensar la falla de la memoria; es posible que la aprensión, la tristeza y la irritabilidad reflejen una insatisfacción general con una vida llena de limitaciones. Según [Goldstein](#), quien las describió como “reacciones catastróficas”, incluso los pacientes que se encuentran en estado muy avanzado de deterioro aún están en condiciones de reaccionar a su enfermedad y a las personas que los cuidan.

Durante las etapas temprana e intermedia de la enfermedad, ciertas pruebas psicológicas especiales ayudan a cuantificar algunas de estas anomalías, como se menciona en la última parte de este capítulo.

## Demencia subcortical vinculada con enfermedades de los ganglios basales y la sustancia blanca cerebral

[McHugh](#), quien introdujo el concepto de demencia subcortical, puntualizó que las demencias de ciertas enfermedades de los ganglios basales, como la parálisis supranuclear progresiva, la corea de Huntington y la enfermedad de Parkinson, difieren en varios aspectos de la demencia cortical de la enfermedad de Alzheimer. Los primeros padecimientos, además de los trastornos evidentes de la motilidad y los movimientos involuntarios, se caracterizan por grados menores de olvido, lentitud del proceso de pensamiento, carencia de iniciativa y depresión del estado de ánimo. Sin embargo,

el vocabulario, el recuerdo de los nombres y las praxias se conservan, en cierta medida, intactos. Por lo contrario, las “demencias corticales” (ejemplificadas por la enfermedad de Alzheimer) se distinguen por trastornos más graves de la memoria, el lenguaje y el cálculo, signos notorios de apraxia y agnosia, y alteración de la capacidad para el pensamiento abstracto.

Los cambios histopatológicos que son el punto de partida de las demencias subcorticales predominan en los ganglios basales, y en su mayor parte, el tálamo, los núcleos rostrales del tronco del encéfalo y, en su mayor parte, en las proyecciones en la sustancia blanca poco precisas que emiten tales regiones a la corteza, en particular los lóbulos frontales; sin embargo, sería demasiado sencillo atribuir la demencia a los cambios de estas áreas. Uno de los problemas con el concepto de demencia subcortical es el nombre mismo, porque denota que los síntomas de la demencia se deben a las lesiones confinadas a estructuras subcorticales (quizá sea más apropiado usar el término demencia no cortical). En términos anatómicos, ninguna de las demencias neurodegenerativas es cortical o subcortical en sentido estricto. Asimismo, los cambios de la enfermedad de Alzheimer pueden rebasar la corteza cerebral y abarcar el estriado, el tálamo e incluso el cerebelo. Asimismo, en términos funcionales, los efectos de estas lesiones se producen porque interrumpen los vínculos neurales con la corteza frontal y otras partes de la corteza encefálica. Surge una ambigüedad semejante cuando se analizan las demencias secundarias a la enfermedad de cuerpos de Lewy (cuya frecuencia quizá ocupa el segundo lugar después de la enfermedad de Alzheimer) y la hidrocefalia normotensa; en estos casos hay signos parkinsonianos y demenciales que podrían tomarse como corticales y subcorticales.

Algunos autores, entre los que destacan [Mayeux y Stern](#), [Mayeux et al.](#), y [Tierney et al.](#), objetan el concepto de demencia subcortical. Argumentan que las diferencias entre demencias corticales y subcorticales no son fundamentales y que es probable que cualquier distinción entre ellas pueda atribuirse a variantes en la gravedad relativa de los procesos demenciales. No obstante, varios estudios recientes indican que las constelaciones de trastornos cognitivos en otros grupos de demencias difieren en los términos señalados antes (véase [Pillon et al.](#)). Y, es muy útil la diferencia clínica entre demencia cortical y subcortical según las funciones corticales centrales que están relativamente intactas.

## Patogenia de la demencia

Los intentos por relacionar el deterioro de la función intelectual general con lesiones de determinadas regiones del encéfalo o un cambio patológico en particular han sido, en su mayor parte, un fracaso. Ya se mencionó el concepto de [Lashley](#), de pérdida de la inteligencia en proporción al daño encefálico. Esto no significa que no puedan localizarse algunas partes del aparato cognitivo. Es la capacidad integral de pensar la que no puede atribuirse con facilidad a una zona particular del encéfalo. Dos tipos de dificultades impiden avanzar en este campo. Primero, el problema de definir y analizar la naturaleza de las llamadas funciones intelectuales como ya se señaló. Segundo, la anatomía patológica de las enfermedades demenciales a menudo es tan difusa y compleja que no puede localizarse y cuantificarse a plenitud.

Las deficiencias de la memoria que constituyen el signo básico de muchas demencias pueden aparecer en caso de enfermedad extensa de partes diferentes del cerebro, pero la integridad de algunas partes circunscritas del diencéfalo y zonas inferomediales de los lóbulos temporales es un elemento fundamental para la memoria retentiva. De modo similar, el deterioro de la función del lenguaje se relaciona más con una enfermedad del hemisferio cerebral dominante, en particular de las regiones perisilvianas de los lóbulos frontal, temporal y parietal. La pérdida de la capacidad para la lectura y el cálculo se vinculan con lesiones en la parte posterior del hemisferio cerebral izquierdo (dominante); la pérdida de la capacidad para utilizar herramientas e imitar los gestos (apraxias) se relaciona con la pérdida de tejido en la región parietal dominante. La alteración de la capacidad de dibujar o construir figuras simples y complejas con bloques y palillos, ordenar fotografías, etc., se observa con lesiones del lóbulo parietal, más a menudo del lado derecho (no dominante) que del lado izquierdo. Y los problemas con la modulación de la conducta y la estabilidad de la personalidad se vinculan casi siempre con degeneración del lóbulo frontal. Por eso, el cuadro clínico resultante de la enfermedad cerebral depende en parte de la extensión de la lesión y en parte de la región del encéfalo que presenta el mayor cambio patológico.

La *demencia de tipo degenerativo* por lo general depende de trastornos estructurales manifiestos de la corteza cerebral, pero también hay afectación del diencéfalo y, como se mencionó, de los ganglios basales. En raras ocasiones, las degeneraciones exclusivamente talámicas pueden ser el elemento fundamental de una demencia, por la relación integral que guarda el tálamo con la corteza encefálica, en particular en funciones como la memoria. Incluso si una enfermedad particular ataca de modo desproporcionado una parte del encéfalo, a menudo participan más zonas que contribuyen al deterioro psíquico. Un ejemplo importante de esa índole es la enfermedad de Alzheimer, en la cual el sitio principal del daño es el hipocampo, pero la degeneración de los núcleos colinérgicos de la región frontobasal que emiten proyecciones al hipocampo agrava notablemente el deterioro de la función de la memoria. Por eso, una de las medidas para tratar la enfermedad consiste en reponer dicha influencia colinérgica perdida.

La *enfermedad arteroesclerótica cerebrovascular*, que sigue un curso diferente al de las enfermedades neurodegenerativas, resulta en múltiples focos

de infarto en los tálamos, los ganglios basales, el tronco del encéfalo y el cerebro, incluidas las áreas de proyección motora, sensitiva y visual, así como en las áreas de asociación. Sin embargo, no hay pruebas de que la arterioesclerosis *per se*, sin oclusión vascular ni infarto, sea la causa de la demencia progresiva, como se pensaba en décadas anteriores. Sin lugar a dudas los efectos acumulados de infartos recurrentes alteran el intelecto. Por lo general, pero no siempre, el avance de accidente cerebrovascular en el accidente cerebrovascular de la enfermedad es evidente en dichos pacientes (demencia arterioesclerótica o por infartos múltiples). Además, se ha propuesto la noción de que los infartos pequeños exageran o de alguna forma producen biológicamente un proceso neuropatológico del tipo de la enfermedad de Alzheimer. Los dos procesos parecen coincidir con mayor frecuencia que al azar. El problema especial de la demencia arterioesclerótica o por infartos múltiples se revisa con mayor detalle en el [capítulo 33](#) y se incluye en relación con la enfermedad cerebrovascular.

Las lesiones del *traumatismo cerebral grave*, si culminan en demencia, se pueden localizar en las circunvoluciones cerebrales (en particular los polos frontal y temporal), el cuerpo calloso y el tálamo; en algunos casos se observa degeneración extensa de los hemisferios cerebrales profundos, por el daño mecánico de la sustancia blanca en esos planos, llamado *cizallamiento axónico*. Muchas de las lesiones traumáticas que originan demencia son muy extensas, y ello dificulta su localización. La experiencia de los autores de este texto sugiere que las lesiones talámicas tienen importancia determinante, pero muchas autoridades en la materia consideran que las lesiones por cizallamiento axónico son la causa primaria de la demencia postraumática. En el [capítulo 34](#) se expone el problema especial de la encefalopatía traumática crónica.

En algunos casos de demencia pueden actuar mecanismos diferentes de la destrucción manifiesta de tejido cerebral. La *hidrocefalia crónica*, sea cual sea su causa, por lo general se acompaña de perturbación general de la función psíquica. Quizá el factor principal sea la compresión de la sustancia blanca cerebral, pero esto no se ha establecido. Los *hematomas subdurales crónicos* pueden ocasionar el mismo efecto, por compresión extrínseca de uno o ambos hemisferios cerebrales. Un *proceso inflamatorio difuso* es al menos en parte la base de la demencia en la sífilis, la criptococosis, otras meningitis crónicas e infecciones virales, como encefalitis por VIH, encefalitis por herpes simple y panencefalitis esclerosante subaguda. Al parecer, se observa una pérdida de algunas neuronas y un trastorno inflamatorio de la función en las neuronas que se conservan. Las enfermedades por priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob) causan una pérdida difusa de neuronas corticales, gliosis sustitutiva y cambios espongiiformes, además de patrones especiales de disfunción cognitiva.

Las formas de *leucodistrofia* en adultos ([cap. 36](#)) también dan lugar a un síndrome demencial, por lo general con un síndrome “subcortical” y características evidentes del lóbulo frontal. Las lesiones extensas de la sustancia blanca pueden ser consecuencia de esclerosis múltiple avanzada, leucoencefalitis multifocal progresiva o algunas de las demencias de origen vascular mencionadas (enfermedad de Binswanger y el complejo de arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía [CADASIL, *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*; [cap. 33](#)]). Por último, varios trastornos metabólicos y tóxicos que se revisan en capítulos subsecuentes (como la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>) pueden interferir en la función nerviosa durante un periodo y crear un cuadro clínico similar, si no idéntico, al de una de las demencias. Debe suponerse que la alteración del ambiente bioquímico afectó la función neuronal de áreas críticas.

## Clasificación de las enfermedades demenciales

Convencionalmente, se ha clasificado a las enfermedades demenciales según su causa, sus cambios patológicos específicos o con arreglo al signo más sobresaliente, como la amnesia en la enfermedad de Alzheimer. Un criterio más práctico, que sigue la lógica derivada del método mediante el cual se presenta gran parte del material de esta obra, consiste en subclasificar las anomalías en tres categorías con base en los signos neurológicos y los signos clínicos y de laboratorio de las anomalías médicas acompañantes: 1) demencia con enfermedades médicas; 2) demencia que se acompaña de otros signos neurológicos importantes, y 3) demencia como el signo único predominante de la enfermedad ([cuadro 20-3](#)). Una vez que se confirma que el paciente sufre un trastorno demencial, debe decidirse, a partir de los datos médicos, neurológicos y básicos, la categoría a la que pertenece. A primera vista, la clasificación anterior podría parecer anticuada y que no se basa en los modelos genéticos y moleculares más recientes, pero tal vez sea más útil para el estudiante o el médico que tiene que hacer frente a las muchas enfermedades que ocasionan demencia.

Cuadro 20-3

### CLASIFICACIÓN DE CABECERA DE LAS DEMENCIAS

- I. Enfermedades en las que la demencia se acompaña de signos clínicos y de laboratorio de otra afección médica
  - A. Sida e infección por VIH
  - B. Trastornos endocrinos: hipotiroidismo, síndrome de Cushing, rara vez hipopituitarismo; encefalopatía de Hashimoto
  - C. Estados de deficiencia nutricional: síndrome de Wernicke-Korsakoff, degeneración subaguda combinada (deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>), pelagra
  - D. Meningoencefalitis crónica: paresia general, sífilis meningovascular, criptococosis
  - E. Degeneración hepatolenticular: familiar (enfermedad de Wilson) y adquirida
  - F. Intoxicaciones crónicas con sustancias y ambientales (incluido el envenenamiento con CO)
  - G. Hipoglucemia o hipoxia prolongada
  - H. Encefalitis paraneoplásica "límbica"
  - I. Exposición a metales pesados: arsénico, bismuto, oro, manganeso, mercurio
  - J. Demencia de la diálisis (rara en la actualidad)
- II. Enfermedades en las que la demencia se acompaña de otros signos neurológicos, pero no de otra enfermedad médica manifiesta
  - A. Siempre relacionadas con otros signos neurológicos
    - 1. Corea de Huntington (coreoatetosis)
    - 2. Esclerosis múltiple, enfermedad de Schilder, leucodistrofia suprarrenal y enfermedades desmielinizantes relacionadas (debilidad espástica, parálisis pseudobulbar, ceguera)
    - 3. Enfermedades del almacenamiento de los lípidos (convulsiones mioclónicas, ceguera, espasticidad, ataxia cerebelosa)
    - 4. Epilepsia mioclónica (mioclono difuso, convulsiones generalizadas, ataxia cerebelosa)
    - 5. Encefalopatía espongiiforme subaguda; enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (por priones, demencias mioclónicas)
    - 6. Degeneración cerebrocerebelosa (ataxia cerebelosa)
    - 7. Degeneraciones cerebrales y de los ganglios basales (apraxia-rigidez)
    - 8. Demencia con paraplejía espástica
    - 9. Parálisis supranuclear progresiva (caídas, parálisis de la mirada vertical)
  - 10. Enfermedad de Parkinson
  - 11. Esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y complejo ALS-Parkinson- demencia
  - 12. Otras enfermedades metabólicas raras, que incluyen leucodistrofias
  - B. Relacionadas a menudo con otros signos neurológicos
    - 1. Infartos cerebrales trombóticos o embólicos múltiples y enfermedad de Binswanger
    - 2. Tumor (primario o metastásico) o absceso encefálico
    - 3. Traumatismo craneoencefálico, como contusión cerebral, hemorragias del mesencéfalo, hematomas subdurales crónicos
    - 4. Enfermedad de cuerpos de Lewy (características parkinsonianas)
    - 5. Hidrocefalia comunicante, normotensa u obstructiva (por lo general con ataxia de la marcha)
    - 6. Leucoencefalitis multifocal progresiva
    - 7. Enfermedad de Marchiafava-Bignami (a menudo con apraxia y otros signos del lóbulo frontal)
    - 8. Granulomatosis y otras vasculitis del encéfalo
- III. Enfermedades en las que la demencia suele ser la única prueba de enfermedad neurológica o médica
  - A. Enfermedad de Alzheimer
  - B. Enfermedad de Pick
  - C. Algunos casos de sida
  - D. Síndromes de afasia progresiva
  - E. Demencias frontotemporal y "del lóbulo frontal" relacionadas con el depósito de *tau*, cambios de tipo Alzheimer o sin alteración patológica específica
  - F. Enfermedad degenerativa de tipo inespecífico

Nota: Los aspectos clínicos especiales y la anatomía mórbida de estas múltiples enfermedades demenciales se describen en los capítulos apropiados a lo largo de la



obra, en particular el [cap. 38](#) referente a trastornos degenerativos, los [caps. 39 y 40](#) respecto de padecimientos metabólicos y nutricionales, y el [cap. 32](#), que trata las infecciones crónicas.

## Diagnóstico diferencial

Aunque la confusión o la demencia por sí mismas no indican una enfermedad particular, determinadas combinaciones de síntomas y signos neurológicos son más o menos características y pueden ayudar al diagnóstico. La edad del paciente, la forma de inicio de la demencia, el curso clínico y el tiempo de evolución, los signos neurológicos acompañantes y los datos accesorios de laboratorio constituyen la base del diagnóstico diferencial. Sin embargo, debe aceptarse que algunos de los tipos más raros de enfermedad encefálica degenerativa se reconocen en la actualidad sólo durante los exámenes anatomopatológicos o las pruebas genéticas. Desde luego, el diagnóstico correcto de las formas tratables de demencia: hematoma subdural, algunos tumores cerebrales, intoxicación crónica con sustancias, hidrocefalia normotensa, VIH (reversible en cierto grado), neurosífilis, criptococosis, pelagra, estados de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y [tiamina](#), hipotiroidismo y otros trastornos metabólicos y endocrinos, tiene mayor importancia práctica que el diagnóstico de las intratables. También es importante la identificación de una *enfermedad depresiva*, que puede manifestarse como demencia, y la intoxicación crónica con sustancias o agentes químicos, ambas susceptibles de tratamiento. De igual modo, la hipoacusia o la amaurosis progresivas en el anciano en ocasiones se interpretan de manera equivocada como demencia. En el futuro, cuando se cuente con medios eficaces para el tratamiento de las demencias degenerativas, se usarán métodos refinados que se mencionarán, para diferenciar las causas fundamentales del daño neuronal.

La primera tarea cuando se atiende a estos pacientes, consiste en verificar la presencia de deterioro intelectual y cambio de la personalidad. Quizá sea necesario examinar a la persona de forma seriada antes de confiar en los datos clínicos y su cronicidad. Es importante no confundir la demencia con la afasia leve que surge como efecto de una lesión encefálica focal. El sujeto afásico se ve inseguro y su habla puede ser incoherente. El análisis cuidadoso de la capacidad lingüística del paciente hace posible en muchos casos establecer un diagnóstico correcto. La aparición abrupta de síntomas mentales por lo general apunta hacia el delirio u otro tipo de estado de confusión agudo o a accidente cerebrovascular; la desatención, perturbaciones perceptivas y, a menudo, somnolencia aparecen al mismo tiempo ([cap. 19](#)).

Siempre se tiende a suponer que la función mental es normal si un individuo se queja sólo de ansiedad, fatiga, insomnio o síntomas somáticos vagos y a calificarlo como ansioso. Esto podrá evitarse si se tiene presente siempre que, rara vez, estos trastornos comienzan en la etapa media o tardía de la vida adulta.

Los suspiros, llanto, pérdida de la energía, hipoactividad psicomotora o su opuesto, agitación con marcha inquieta, delirio de persecución, hipocondriasis persistente y antecedentes de depresión en el pasado y en la familia, son indicios para el diagnóstico de *depresión*. Aunque los sujetos deprimidos pueden referir fallas de memoria, el examen minucioso de sus quejas muestra que por lo general recuerdan los detalles de su enfermedad y que no han ocurrido cambios cualitativos en otras funciones intelectuales. Sus dificultades consisten en falta de energía e interés o preocupación con temores personales y ansiedad, que impiden al individuo centrar la atención en ninguna otra cosa, excepto en sus propios problemas. Incluso durante las pruebas mentales su desempeño puede estar alterado por el “bloqueo emocional”, de modo muy similar al estudiante preocupado que se bloquea durante los exámenes. Su función mental mejora cuando se les tranquiliza y anima a esforzarse con mayor intensidad y de esta manera se demuestra que no hay deterioro intelectual. Al mismo tiempo, es conveniente recordar que los pacientes dementes rara vez tienen la introspección suficiente para quejarse de deterioro mental; si admiten tener mala memoria, lo hacen sin estar convencidos o sin percatarse por completo del grado de su incapacidad. El médico nunca debe basarse sólo en las afirmaciones de la persona para medir la eficiencia de la función mental; debe buscarse la corroboración de los familiares. Otro problema más es el paciente impulsivo, pendenciero y quejumbroso que es una fuente constante de tensión para quien lo emplea y para su familia. Estos cambios de personalidad y de conducta (p. ej., en caso de enfermedad de Huntington) pueden preceder al deterioro intelectual u ocultarlo.

Los síntomas neuropsiquiátricos que surgen con trastornos metabólicos, endocrinos o de tipo tóxico (como el síndrome de Cushing, la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, la hipercalcemia, la uremia) pueden dificultar el diagnóstico, dada la gran variedad de cuadros clínicos por los cuales se manifiestan. Los signos más seguros de que existe una encefalopatía metabólica o inducida por fármacos son la somnolencia o el estupor y la asterixis, aunque no siempre aparecen. La psicosis con alucinaciones y grandes fluctuaciones de la conducta también puede señalar un estado de confusión de origen exógeno, con excepción de la demencia con cuerpos de Lewy que posee estas características. Siempre que se sospeche algún trastorno metabólico o tóxico de ese tipo es de suma importancia la revisión minuciosa de los fármacos que recibe el paciente. Por ejemplo, los medicamentos con actividad atropínica producen demencia aparente o empeoran una demencia estructural, como se indica en el [capítulo 19](#). La exposición laboral a toxinas y

metales pesados también es un campo que debe explorarse, pero es una causa poco frecuente de demencia; por esta razón, hay que interpretar con gran cautela los incrementos leves o incluso moderados de las concentraciones de estas sustancias en la sangre. Es útil también tener presente que las convulsiones no constituyen un componente habitual de las demencias degenerativas; al aparecer, casi siempre lo hacen sólo en etapa muy tardía.

Tras decidir que el paciente sufre una enfermedad demencial, la siguiente etapa consiste en determinar mediante exploración física cuidadosa si se observan otros signos neurológicos o indicaciones de una enfermedad médica particular. Esto permite al médico colocar el caso en una de tres categorías de la clasificación de cabecera (véase antes y [cuadro 20-3](#)).

Los neurólogos expertos aceptan que determinados signos neurológicos importantes son indicativos de algunas demencias degenerativas particulares. Por ejemplo, los signos parkinsonianos notorios y tempranos, como bradicinesia, temblor y marcha en pasitos cortos, constituyen parte de las demencias subcorticales de las enfermedades con cuerpos de Lewy y de Parkinson. La rigidez de las extremidades y la apraxia pueden tener un aspecto clínico similar, pero apuntan a la degeneración corticobasal como causa del deterioro mental. La afasia temprana o la dificultad visuoespacial que se manifiesta por confusión geográfica o dificultad para dibujar, copiar y reconocer caras y objetos son característicos de degeneración focal de los lóbulos parietal o temporal inferior. Las caídas frecuentes y un trastorno de los movimientos oculares verticales son los componentes básicos de la parálisis supranuclear progresiva que a menudo también se acompaña de demencia. Los movimientos involuntarios como la coreoatetosis, la distonía, la ataxia y el mioclono son cada uno, signos de trastornos degenerativos particulares, que incluyen enfermedad de Huntington, degeneraciones hepatocerebrales adquiridas y hereditarias, así como las enfermedades de priones, entidades que se exponen en capítulos posteriores. En las categorías no degenerativas de demencia, la espasticidad y los signos de Babinski son típicos de demencias de origen vascular.

Es indispensable llevar a cabo en los casos apropiados estudios complementarios como tomografía computarizada (CT, *computed tomography*), MRI, punción lumbar, cuantificación del nitrógeno ureico sanguíneo y también las concentraciones séricas de calcio y electrolitos, además de realizar pruebas de función hepática. La MRI y la CT del encéfalo son fundamentales para corroborar la presencia de hidrocefalia, atrofia lobular, enfermedad cerebrovascular, tumor y hematoma subdural. La imagenología funcional, en particular PET, incluido el uso de radioligandos con amiloide, tau u otras sustancias, ha asumido gran importancia para identificar la enfermedad de Alzheimer y la que tiene cuerpos de Lewy, y la degeneración corticobasal. En muchas clínicas también se realizan pruebas para identificar sífilis, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y función tiroidea, casi de manera sistemática porque son métodos sencillos, y las demencias que causan son reversibles. En circunstancias individuales son complementadas por métodos serológicos para detectar infección por VIH, medición de niveles de [cobre](#) y ceruloplasmina (enfermedad de Wilson), concentraciones de metales pesados en suero, orina o tejidos, autoanticuerpos, incluido anti-Hu en la encefalitis paraneoplásica, y detección toxicológica de drogas. El último paso consiste en determinar, a partir del cuadro clínico total, la enfermedad particular y la categoría a la que pertenece.

## SÍNDROME AMNÉSICO (SÍNDROME DE KORSAKOFF)

Los términos anteriores se utilizan indistintamente para designar un trastorno peculiar de la función cognitiva en que hay perturbación de la memoria y el aprendizaje, prácticamente sin afección de los demás componentes de las funciones mentales y de la conducta (Véase también [cap. 40](#)). El estado amnésico, como lo definió primero [Ribot](#), tiene dos manifestaciones importantes de gravedad variable pero que siempre aparecen de forma simultánea: 1) alteración de la capacidad para recordar sucesos e información fijada con firmeza antes del inicio de la enfermedad (*amnesia retrógrada*) y 2) alteración de la capacidad para adquirir información nueva, es decir, aprender o formar nuevos recuerdos (*amnesia anterógrada*). Esta dualidad inspiró a la Reina Blanca, uno de los personajes de Lewis Carroll, a hacer este comentario burlón: “Es mala memoria, la que funciona sólo hacia atrás”. En otras palabras, memoria y aprendizaje son inseparables. Un tercer aspecto invariable del síndrome de Korsakoff, consistente con la amnesia retrógrada, es deterioro temporal de las experiencias pasadas. Otras funciones cognitivas, en particular la capacidad para concentrarse, organización espacial, así como abstracción visual y verbal, que dependen poco o nada de la memoria, por lo general no se ven afectadas. La integridad de ciertos aspectos de la conducta y la función mental es igual de importante en la definición del *síndrome de Korsakoff* o *estado amnésico* (estos términos se prefieren sobre el de *psicosis de Korsakoff*).

Para confirmar la presencia del síndrome de Korsakoff, el paciente debe estar consciente, atento y reactivo (capaz de percibir y entender las palabras escritas y habladas, de hacer deducciones apropiadas de las premisas que se le dan y de resolver dichos problemas como se incluyen dentro de la memoria anterógrada). Estos aspectos tienen importancia diagnóstica particular porque ayudan a distinguir entre el estado amnésico de Korsakoff y otros diversos trastornos en los que el defecto básico no es de la memoria, sino alguna otra anomalía psicológica, por ejemplo el trastorno de la atención y la percepción (como en el paciente con delirio, confusión o estupor), la pérdida de la identidad personal (como sucede en la persona histérica) o la voluntad (como ocurre en el sujeto apático o abúlico con enfermedad del lóbulo frontal o depresión).

La recordación inmediata, que es una función de la *memoria de trabajo*, permite a la persona con síndrome de Korsakoff repetir secuencias de dígitos, pero mide más bien la atención y el registro. La memoria remota tiene una afectación relativamente menor que la memoria reciente (la regla de Ribot, que se expone más adelante).

## Confabulación

La falsificación creativa de la memoria en un individuo alerta y reactivo se incluye a menudo en la definición del estado amnésico de Korsakoff, pero no es un requisito para el diagnóstico. Puede inducirse mediante preguntas acerca de las actividades recientes del paciente. Las respuestas pueden reconocerse como sucesos y experiencias personales que se recuerdan de manera parcial y que se ubican de modo inexacto en el pasado y se relacionan sin tener en cuenta su secuencia temporal apropiada. La narración espontánea de experiencias personales es menos frecuente en el síndrome de Korsakoff, pero es más dramática, pues muchas de ellas son fantasías. Estas dos formas de confabulación se conocen como “momentáneas” y “fantásticas”. En los pacientes con síndrome alcohólico de Korsakoff que estudiaron Victor y Agamanolis, la llamada confabulación fantástica fue observada sobre todo durante la etapa inicial de la enfermedad, en la que podía vincularse con un estado de confusión general profunda. La confabulación rara vez pudo desencadenarse en la etapa estable y crónica de la enfermedad, sin considerar la amplitud con la que se definiera este síntoma. En consecuencia, la confabulación no es un signo obligado del síndrome de Korsakoff.

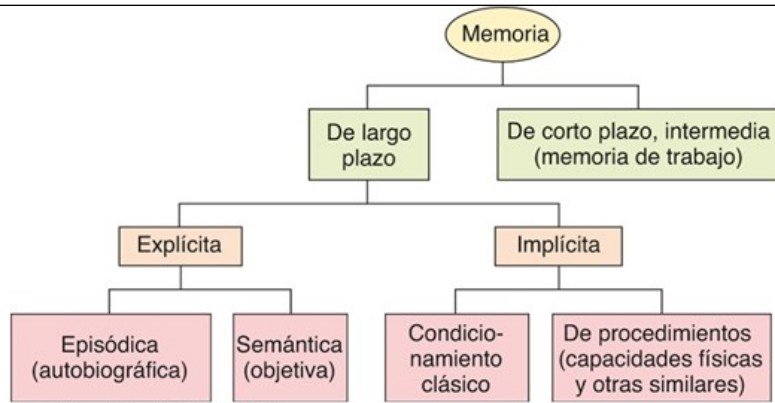
## Neuropsicología de la memoria

La función de la memoria obedece ciertas leyes neurológicas. A medida que falla, pierde primero la capacidad de retener los sucesos recientes. El grado de amnesia retrógrada es proporcional a la magnitud del trastorno neurológico subyacente. Los recuerdos de los primeros años de la vida se conservan mejor y a menudo están integrados en las respuestas habituales; no obstante, con el envejecimiento natural también hay pérdida gradual de los recuerdos del principio de la vida. En las amnesias transitorias (p. ej., traumatismo craneoencefálico), los recuerdos se recuperan en orden inverso, es decir, primero los remotos y luego los más recientes. El aspecto perdurable de los recuerdos de los primeros años de vida, a diferencia del material experimentado y aprendido en fecha más reciente, una redefinición de la regla de Ribot, es evidente tanto en pacientes adultos normales como en sujetos con demencia. Según lo cita Kopelman, en 1882 Ribot afirmó que: “La destrucción progresiva de la memoria sigue un orden lógico (una ley): comienza con los recuerdos más recientes que, por repetirse tan pocas veces y por no tener asociaciones permanentes, representan la organización en su forma más débil”.

En el análisis más completo del síndrome amnésico de Korsakoff, es necesario considerar la propuesta de que la memoria no es una función unitaria, sino que asume varias formas. En la figura 20-1 y el cuadro 20-4 se incluye una clasificación práctica que sigue, en términos generales, las ideas actuales. Hace una división inicial entre la mencionada recordación inmediata y los demás tipos de memoria. Un ejemplo de la memoria de corto plazo son los actos cotidianos comunes como el de escuchar un número telefónico y recordarlo el tiempo que toma cruzar la habitación y marcarlo, o realizar una serie de cálculos mentales que exige retener brevemente una suma intermedia; pronto se olvidan todos los demás números. La memoria de largo plazo se puede ver desde la perspectiva de que la persona sabe que está aprendiendo material nuevo (memoria explícita), o de que no está consciente de la adquisición de los recuerdos (memoria implícita). Han recibido el nombre de “memoria procedimental” funciones como la adquisición de habilidades físicas (como conducir un automóvil o jugar tenis), que son recuerdos implícitos. El condicionamiento clásico se considera otro tipo de memoria implícita.

Figura 20-1.

Esquema de definiciones de los sistemas de memoria (consúltese el texto). (Con autorización de Budson y Price.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Cuadro 20-4

#### CATEGORÍAS NEUROPSICOLÓGICAS DE LA MEMORIA

			MEMORIA DE LARGO PLAZO			
			EXPLÍCITA		IMPLÍCITA	
	RECUERDOS INMEDIATOS	MEMORIA ACTIVA O FUNCIONAL	SÉMANTICA	EPISÓDICA	DE PROCEDIMIENTO	VISUAL
<b>Función</b>	Repetición	Recuerdo a corto plazo de objetos, planes, nombres y series u órdenes	Recuerdo de hechos y sus relaciones	Recuerdo de hechos organizados temporalmente	Recuerdo operativo ("cómo hacerlo")	Recuerdo de representaciones visuales
<b>Acceso consiente</b>	Sí	Sí	Sí	Sí	Casi siempre	No
<b>Regiones anatómicas</b>	Corteza perisilviana del hemisferio dominante	Corteza prefrontal, lóbulos temporales mediales, porción dorsomedial del Tálamo	Lóbulos temporales anterior e inferior; lóbulos frontales	Corteza de asociación	Corteza premotora y motora, ganglios basales, cerebelo	Lóbulos occipitales
<b>Situaciones que perturban la memoria</b>	Agitación, confusión (disminución de la atención)	Síndrome de Wernicke-Korsakoff, encefalitis herpética, infarto de hipocampo, porción dorsomedial del tálamo	AD, demencia frontotemporal, encefalitis, toxinas por largo plazo, tumores	Infarto de hipocampo, síndrome de Korsakoff de tipo alcohólico, AD y otros trastornos degenerativos del SNC, encefalitis, exposición por largo tiempo a elementos tóxicos, tumores	AD y otros trastornos degenerativos del SNC, encefalitis, exposición por largo tiempo a sustancias tóxicas, tumores	AD, otros trastornos degenerativos del SNC, encefalitis, tumores

AD, Enfermedad de Alzheimer (Alzheimer disease); SNC, sistema nervioso central.

La *memoria explícita* resume lo que muchas personas consideran como memoria y aprendizaje, es decir, la capacidad de retener y recordar hechos que se experimentaron de manera consciente, incluidos el momento y las circunstancias generales de la adquisición (memoria episódica o autobiográfica). La *memoria semántica*, el aprendizaje de la naturaleza del ambiente y los conocimientos de hechos (como la forma y el color de un león), es también un tipo de memoria explícita, pero el suceso de la adquisición del recuerdo no puede recordarse.

La persona que prácticamente no tiene capacidad de aprender ninguna información nueva, a pesar de ello, puede adquirir algunas capacidades manuales sencillas y análisis de patrones. Además, después de adquirir estas capacidades la persona tal vez no tenga ningún recuerdo de las circunstancias en las cuales las adquirió. Se conoce con el nombre de *memoria procedimental* el aprendizaje de capacidades mecánicas sencillas a diferencia del aprendizaje de información nueva. Para describir esta dicotomía, [Cohen y Squire](#) distinguieron entre el “saber cómo” y el “saber qué”.

[Gadian et al.](#), para confirmar la separación entre las funciones de la memoria episódica y las de la semántica, describieron el caso de pacientes jóvenes que tenían un deterioro grave de la memoria episódica con conservación relativa de la memoria semántica, situación atribuible a lesión hipóxica/isquémica (atrofia bilateral del hipocampo) sufrida en los comienzos de la vida. En dicha situación, una vez más, el punto más importante de la amnesia abarcó la memoria episódica o autobiográfica. Lo mismo ocurre al comienzo de la enfermedad de Alzheimer y en la encefalitis por herpes simple.

Un problema muy frecuente con estos términos es la falta de uniformidad para definir la nomenclatura de la memoria. Para [Tulving](#), cuyas aportaciones sobre el tema se recomiendan ampliamente, el término *episódica* denota un sistema de recuerdos para poner fecha a experiencias personales y sus relaciones cronológicas; la memoria *semántica* es el depósito de conocimientos basados en hechos y percepciones que permite entender el lenguaje y sacar conclusiones. Esto difícilmente constituye un concepto nuevo; el propio Korsakoff reconoció claramente que algunos aspectos de la función mental (entre ellos, los que ahora se definen como memoria semántica) permanecen intactos, a pesar de un deterioro profundo de la memoria episódica. Damasio introdujo otro conjunto de términos: *genérica* en lugar de semántica, y *contextual* en vez de episódica. Plantea que la memoria genérica se refiere a las propiedades básicas de adquirir información, como la afiliación de clase y la función; señala que en el síndrome amnésico este componente de la memoria declarativa permanece intacto y sólo los elementos contextuales se alteran.

Todavía se analiza la importancia de estas subdivisiones. La pureza categórica de la memoria semántica está abierta a debate, al igual que la noción de una dicotomía estricta entre memoria semántica y episódica. Es muy importante señalar que no se ha definido una base anatómica independiente para estos sistemas de memoria (véase más adelante). En la revisión de [Kopelman](#) se exponen algunos temas derivados de posible interés en cuanto a los aspectos neuropsicológicos de la memoria en relación con enfermedades del cerebro. Entre ellas está el grado en el cual se pueden detectar en algunas enfermedades diferencias entre la memoria retrógrada y la anterógrada. El autor también destaca diferencias sutiles entre el recuerdo y la memoria por reconocimiento.

Los neuropsicólogos subdividen la memoria y sugieren que existen regiones anatómicas correspondientes a categorías específicas ([cuadro 20-4](#)). En párrafos anteriores se aludió a subtipos más complejos, y otras son tan sólo repeticiones del acto del registro. Además, no cabe la sorpresa de que se necesite para la realización de algunas tareas de la memoria la participación de diversas zonas del encéfalo que no intervienen de modo primario en dicha función (memoria), en particular las áreas del lenguaje y las visuoespaciales. Entre los módulos especiales de la memoria, tiene credibilidad clínica y neuropsicológica la noción de *memoria de trabajo*. Esto se vincula con la capacidad de registrar y cumplir con una tarea y no hay duda de que constituye una forma medible de memoria. Es importante que se activen durante las tareas de la memoria de trabajo algunas regiones del encéfalo, que incluyen los hipocampos y la porción dorsal del tálamo, pero las lesiones de la corteza prefrontal en su porción dorsolateral deterioran tal capacidad de forma específica. Se recomienda revisar los trabajos de [Goldman-Rakic](#) para un análisis de los mecanismos en que se basa la memoria de trabajo.

Por último, existen razones basadas más bien en estudios de imagen de neuroanatomía y funcionales que se expondrán después, con el fin de considerar en una forma particular la memoria episódica para información espacial y topográfica. Sin duda, el recuerdo de experiencias personales puede disociarse, en cierta forma, del recuerdo de la disposición topográfica de la escena en la cual se formaron tales recuerdos, pero a menudo los dos elementos están mezclados de modo inextricable en una sola experiencia. Un dato más sobresaliente es la degradación desproporcionada de la información topográfica y direccional aprendida en comparación con el material semántico aprendido; tal disociación se puede identificar (aunque sólo en términos relativos) en individuos con lesiones del hipocampo derecho, en tanto que el material semántico depende más del hipocampo izquierdo (véase más adelante).

## Bases anatómicas del síndrome amnésico

Dos estructuras anatómicas tienen máxima importancia en las funciones de la memoria: el diencefalo (en particular las porciones mediales de los núcleos dorsomedial y de la línea media vecinos del tálamo), y las formaciones del hipocampo propias de los lóbulos temporales mediales que incluyen las estructuras vecinas (circunvolución dentada, hipocampo, circunvolución parahipocámpica, subículo y corteza entorrinal). Las distintas lesiones bilaterales de esas regiones alteran la memoria y el aprendizaje fuera de toda proporción respecto de las demás funciones cognitivas, y una lesión unilateral de estas estructuras, en especial del hemisferio dominante, puede producir un grado menor del mismo efecto. Estas dos estructuras principales están vinculadas por medio del haz mamilotalámico (de Vicq d'Azayr), por una sola sinapsis en los cuerpos mamilares.

Aggleton y Saunders, y Victor et al., en su monografía del síndrome de Wernicke-Korsakoff, revisaron con detalle las relaciones clínico-anatómicas en las que se fundamenta este tema.

Si bien son esenciales para la función de la memoria, estas regiones no son las únicas que intervienen en la formación y recuperación de recuerdos. Se ha observado un defecto grave aunque menos perdurable en la memoria cuando hay daño de la sustancia gris septal, un grupo de núcleos de la línea media en la base de los lóbulos frontales, por debajo del tabique interventricular y que incluye el núcleo septal, el núcleo *accumbens*, la banda diagonal de Broca, y la sustancia gris hipotalámica paraventricular. El caso de infarto de dicha región, documentado por Phillips et al., confirma la participación de la misma en la formación y la recuperación de los recuerdos. El síndrome de amnesia que aparece después de la rotura de un aneurisma en la arteria comunicante anterior proviene de la destrucción de tales núcleos. Los núcleos septales en cuestión tienen conexiones con el hipocampo a través del fórnix precomisural y con la amígdala a través de la banda diagonal. Una vez más, un aspecto muy importante en relación con el síndrome amnésico frontobasal, es su gravedad inicial, que dura semanas a meses, y la posibilidad de una recuperación casi completa.

Hay observaciones de enfermedades de seres humanos que han confirmado la importancia fundamental de estructuras del diencefalo y el hipocampo en todas las funciones de la memoria. Las dificultades para valorar la función de la memoria en el mono se superaron en gran medida gracias al empleo de "la tarea retrasada de falta de congruencia con la muestra", que en esencia es una prueba depurada de la memoria de reconocimiento y que se afecta en los pacientes con el síndrome amnésico y los monos con lesiones del núcleo mediodorsal del tálamo y regiones inferomediales corticales temporales (Mishkin y Delacour). Con este método de prueba y otros más que son sensibles a la amnesia humana, Zola-Morgan et al. demostraron que las lesiones bilaterales de la formación hipocámpica causan un deterioro permanente de la función de la memoria. Las lesiones confinadas a los fórnix o cuerpos mamilares y las lesiones estereotáxicas de la amígdala que dejaron indemnes las regiones corticales adyacentes (cortezas entorrinal y perirrinal) no produjeron defectos en la memoria. Sin embargo, las lesiones confinadas a las cortezas perirrinal y entorrinal (áreas 35 y 36 de Brodmann) y la cercana corteza parahipocámpica causaron un defecto persistente de la memoria, al parecer por la interrupción de las vías aferentes principales que conducen información cortical al hipocampo. Las lesiones de las porciones anteromediales del diencefalo, que reciben fibras de la amígdala y el hipocampo y las envían hacia estos mismos, abolieron de manera similar la función de la memoria.

En lo referente a las lesiones talámicas y la disfunción de la memoria en el hombre, específicamente, el estudio correlativo MRI-clínico de Danet et al. demostró que los infartos aislados del haz mamilotalámico izquierdo afectaban la memoria de manera más consistente, en especial las tareas de memoria verbal, y que las lesiones aisladas del núcleo dorsal medial del tálamo, causaban de manera constante, defectos de la memoria, aunque menos intensos. Con ello se confirmó la trascendencia de las dos estructuras en los defectos moderados o intensos y duraderos de la memoria.

Puede haber diferencias sutiles en las deficiencias de la memoria, con base en el sitio específico de la lesión en las vías que la sustentan. Graff-Radford et al. observaron que en el caso de las lesiones puramente talámicas, tal y como se identifican en estudios de imagen, el aprendizaje anterógrado está más afectado que la recordación retrógrada; por lo tanto, es muy difícil comparar de manera cuantitativa tales funciones. Kopelman, al revisar sus estudios y los de otros autores, concluyó que las diferencias son sutiles y se refieren más bien al ordenamiento temporal y la modalidad de la información, que se degrada más con las lesiones diencefálicas-temporales que con las del lóbulo frontal.

Hay investigaciones que utilizan métodos de neuroimágenes funcionales que también abordan los mecanismos anatómicos de la función de la memoria. Se ha observado que las formaciones del hipocampo participan siempre durante la adquisición de la memoria y las tareas de recuperación. Además, el grupo de Maguire identificó una activación diferencial del lado derecho durante el recuerdo de información espacial topográfica, y del lado izquierdo en la memoria autobiográfica. El haber elegido, inteligentemente, a conductores de taxis de Londres, como sujetos de estudios de imagen, aportó más datos acerca de que el volumen del hipocampo derecho es mayor en personas que tienen más experiencia en el recorrido de las viejas calles de Londres. Esta representación asimétrica de algunas modalidades de la memoria concuerda con los escasos estudios clínico-patológicos de individuos a quienes se practicó extirpación del lóbulo temporal en un lado.

Estas observaciones indican que la integridad de las formaciones del hipocampo y los núcleos mediodorsales del tálamo es esencial para la memoria y



el aprendizaje normales. Resulta de interés que estas dos regiones sólo tienen escasas conexiones anatómicas directas. La importancia que se asigna a las formaciones del hipocampo y los núcleos talámicos mediales en la función de la memoria no significa que los mecanismos que se encargan de esta función se confinan a estos elementos nerviosos o que estas partes del encéfalo constituyen un “centro de la memoria”. Quiere decir tan sólo que éstos son los sitios en los que las lesiones más pequeñas tienen los efectos más devastadores sobre la memoria y el aprendizaje. La función normal de la memoria abarca muchas partes del encéfalo, además de las estructuras del diencefalo y el hipocampo. Un ejemplo de ello son los núcleos frontobasales mencionados que establecen proyecciones con los hipocampos.

También es claro que ciertas lesiones de la neocorteza pueden producir trastornos de la memoria y el aprendizaje. Tal vez no deba considerarse dentro del mismo contexto a las funciones corticales de orden más alto, que se les califica coloquialmente como memoria, porque incluyen capacidades que en parte son aprendidas y en parte innatas, como el lenguaje por lo tanto, una lesión en el lóbulo temporal dominante trastorna la capacidad para recordar palabras (pérdida de la memoria semántica explícita) y una lesión de la porción inferior del lóbulo parietal sólo afecta el reconocimiento de palabras escritas o impresas, así como la capacidad para volverlas a aprender (alexia). El lóbulo parietal dominante se relaciona con el recuerdo de figuras geométricas y números; el lóbulo parietal no dominante, con las relaciones visuoespaciales; la región inferoposterior de los lóbulos temporales, con el reconocimiento de las caras; y la región posterior frontal dominante, con la adquisición y el recuerdo de las capacidades motoras y sus relaciones afectivas. Un aspecto puramente filosófico es si ellas son en verdad formas de memoria o si hay que activar tales regiones de la corteza para recuperar y “vivir” el recuerdo. Lo que es claro es que se necesita para la memoria, tal y como se la entiende comúnmente, la integridad del sistema talámico-hipocámpico y la región cortical apropiada, pero sólo el primero está integrado en todas las modalidades de aprendizaje y recuperación de recuerdos.

Un aspecto notable del estado amnésico de Korsakoff es que, por importante que sea el defecto de la memoria, nunca será completo. Pueden recordarse ciertas memorias pasadas, pero de forma imperfecta y sin relación con sus vinculaciones temporales normales, lo que les confiere una cualidad de ficción y explica muchos casos de confabulación. Otro hecho notable consiste en que están indemnes los hábitos sociales de larga duración, las habilidades motoras automáticas y la memoria de las palabras (lenguaje) y las impresiones visuales (atributos visuales o pictóricos de las personas, los objetos y los sitios). Estos recuerdos implícitos o procedimentales se han repetido y utilizado durante tanto tiempo que son casi automáticos; ya no se necesita la participación de las estructuras del diencefalo y el hipocampo que se necesitaron para aprenderlos en un principio. Todo esto sugiere que los recuerdos especiales, o sus formas codificadas, se almacenan o archivan por medio de un proceso de reaprendizaje y habituación en otras regiones del encéfalo; es decir, adquieren una anatomía separada y autónoma que puede ser regional, celular o subcelular.

Varias preguntas fundamentales respecto del síndrome amnésico permanecen sin respuesta. No se conoce la manera en que un proceso patológico, que actúa en un periodo breve, no sólo altera todo el aprendizaje futuro, sino que también borra un vasto reservorio de los recuerdos pasados que se fijaron con firmeza muchos años antes de la aparición de la enfermedad. Muy probablemente no son los propios recuerdos los que quedan borrados, sino los mecanismos necesarios para tener acceso a ellos.

Una de las observaciones nuevas más desafiantes respecto de la memoria ha sido la intensificación del rendimiento por medio de la estimulación eléctrica del área entorrinal. El estudio de [Suthana et al.](#) En pacientes con epilepsia es uno de varios que han demostrado tal efecto, en una mayor capacidad de conservar puntos definitorios topográficos y espaciales en un ejercicio simulado. Como mínimo, los hallazgos en cuestión confirman la participación determinante de las regiones parahipocámpicas (vías perforantes) en la formación y estabilización de los recuerdos, y en estos casos, el principal origen de la información aferente que llega al hipocampo.

Esto plantea la fascinante pregunta de: “¿Qué es un recuerdo?” Las nociones actuales sugieren que, por ejemplo, ninguna neurona hipocámpica aislada concentra el recuerdo, sino que el recuerdo depende de las conexiones entre el conjunto de células de los lóbulos temporales mediales y las neuronas con modalidades específicas en las cortezas de asociación. El reforzamiento de las conexiones sinápticas entre esta red es el que establece el recuerdo; ello puede suceder por potenciación a largo plazo, como ha destacado [Kandel](#) en su investigación en modelos experimentales. No se sabe si alguna neurona del hipocampo es el elemento que activa el ensamblado de la memoria o todo el sistema en esa zona interviene de manera genérica para dar coherencia a todos los recuerdos. Apenas comienzan a conocerse los mecanismos celulares que intervienen en el aprendizaje y la formación de recuerdos. No se sabe si fenómenos fisiológicos como la potenciación a largo plazo o cambios anatómicos de la estructura dendrítica de las neuronas están en la base del almacenamiento de recuerdos; sin duda, ambos intervienen. Tampoco hay consenso acerca de los sistemas neuroquímicos que se activan durante formación y la recuperación de recuerdos. Kandel efectuó una revisión detallada de la información sobre el tema. No se han dilucidado los mecanismos anatómicos y fisiológicos que rigen el registro inmediato, el cual permanece intacto incluso en los pacientes con daños más graves que tienen el síndrome amnésico de Korsakoff.

Otras características psicológicas de la memoria del ser humano que debe tener en cuenta cualquier modelo que se proponga explicar esta función, son la importancia de las alusiones que evocan el material aprendido y la imprecisión de los recuerdos, lo que permite el embellecimiento inadvertido y la recordación falsa, al grado de inventar una mentira. Esto último es un tema de considerable relevancia en los niños que sufrieron (o no) abuso sexual, y en adultos y niños cuyos recuerdos de abuso en el pasado son sugeridos por los examinadores (véase [Schacter](#)).

Cada uno de los estados amnésicos que se listan en el [cuadro 20-5](#) se aborda en el sitio apropiado en capítulos subsecuentes de esta obra. La única excepción es la llamada *amnesia global transitoria*, cuya naturaleza no está del todo clara. No puede incluirse con toda seguridad entre las epilepsias o las enfermedades vasculares cerebrales ni en ninguna otra categoría patológica y, por lo tanto, se considera aquí.

Cuadro 20-5

#### CLASIFICACIÓN DE LOS ESTADOS AMNÉSICOS

- I. Síndrome amnésico de inicio repentino: por lo general con recuperación gradual, pero incompleta
  - A. Infarto bilateral o izquierdo (dominante) del hipocampo a causa de oclusión aterosclerótica-trombótica o embólica de las arterias cerebrales posteriores o sus ramas temporales inferiores
  - B. Infarto bilateral o izquierdo (dominante) de los núcleos talámicos anteromediales
  - C. Infarto de prosencéfalo basal a causa de oclusión de las arterias cerebral anterior o comunicante anterior
  - D. Hemorragia subaracnoidea (por lo común rotura de un aneurisma de la arteria comunicante anterior)
  - E. Traumatismo de las regiones diencefálica, temporal inferomedial u orbitofrontal
  - F. Paro cardíaco, envenenamiento con monóxido de carbono y otros estados hipóxicos (lesión del hipocampo)
  - G. Después de estado epiléptico prolongado
  - H. Luego de *delirium tremens*
- II. Amnesia de inicio repentino y duración breve
  - A. Convulsiones del lóbulo temporal
  - B. Estados subsecuentes a conmoción cerebral
  - C. Amnesia global transitoria
  - D. Histeria
- III. Síndrome amnésico de inicio subagudo con grados variables de recuperación, que suele dejar residuos permanentes
  - A. Síndrome de Wernicke-Korsakoff
  - B. Encefalitis por virus del herpes simple
  - C. Meningitis tuberculosa y de otros tipos caracterizada por exudado granulomatoso en la base del encéfalo
- IV. Estados amnésicos que progresan con lentitud
  - A. Tumores que afectan el suelo y las paredes del tercer ventrículo y las estructuras corticales límbicas
  - B. Enfermedad de Alzheimer (etapa incipiente) y otros trastornos degenerativos con afección desproporcionada de los lóbulos temporales
  - C. Encefalitis “límbicas” paraneoplásicas e inmunitarias

## AMNESIA GLOBAL TRANSITORIA

Es el nombre que [Fisher y Adams](#) asignaron a un tipo particular de trastorno de la memoria que observaron en más de 20 personas de edad madura y ancianas. El trastorno se caracteriza por un episodio de amnesia y aturdimiento que dura varias horas. Los síntomas tuvieron su base en una amnesia de acontecimientos del pasado reciente combinada con una amnesia anterógrada en desarrollo. Durante la crisis no hay trastorno del estado de consciencia, ningún otro signo de confusión ni actividad convulsiva evidente; la identificación personal está intacta, lo mismo que las funciones motoras, sensitivas y reflejas. La conducta del sujeto es normal, excepto porque es habitual que pregunte de manera incesante y repetitiva sobre las circunstancias inmediatas, es decir, la misma pregunta que se repite a intervalos de 20 a 60 s después de que el explorador la contestó (p. ej., ¿“qué hago aquí”?; ¿“cómo llegamos aquí”?). Como dato curioso, se repite incluso la inflexión usada al preguntar. El paciente, a diferencia de lo observado en la epilepsia psicomotora, está alerta, en contacto con su entorno y es capaz de realizar actividad intelectual de nivel alto y funciones de lenguaje durante la crisis. Una vez terminado el episodio, no se advierte ninguna anomalía de la función mental, salvo por una laguna permanente de la

memoria que abarca el propio lapso de la crisis y un periodo breve que la antecedió (horas o días). Puede surgir cefalea leve residual. Muy pocas veces se observan crisis incompletas o leves y pueden durar apenas 1 h, pero generalmente duran más tiempo (los autores sólo han observado tres casos). Es difícil calcular con precisión el momento en que un ataque dado comienza y cuándo termina. El trastorno es uno de los más peculiares en neurología y a menudo se le confunde con un episodio psiquiátrico.

[Hodges y Ward](#) han hecho observaciones psicológicas detalladas en cinco sujetos durante un episodio. El déficit psicológico, salvo por ser transitorio, fue muy similar al observado en un síndrome de amnesia permanente. Hubo conservación de la personalidad, de la cognición que incluye funciones psíquicas superiores, el lenguaje semántico y la discriminación visuoespacial. También funcionaba con normalidad la denominada memoria inmediata (es decir los registros mencionados antes), pero en esencia la memoria se borró. La duración de la amnesia retrógrada fue muy variable, pero de modo característico disminuyó después de la crisis y dejó una laguna retrógrada permanente de 1 h en promedio. Sin embargo, la alteración leve del aprendizaje reciente persistió incluso una semana después de la crisis aguda, hasta donde pudo detectarse con métodos especiales.

De acuerdo con una encuesta realizada en el área de Rochester, Minnesota, la tasa anual de la amnesia global transitoria (TGA, *transient global amnesia*) fue de 5.2 casos por 100 000 personas. Fue frecuente que las crisis se repitieran y se les identificó en 66 de 277 ancianos, que fueron observados por un lapso promedio de 80 meses ([Miller et al.](#)), y en 16 de 74 enfermos vigilados siete a 210 meses ([Hinge et al.](#)); estos últimos autores estiman que la tasa media de reincidencia anual es muy baja (4.7%), al grado de que muchos enfermos quizá presentan sólo una crisis. Uno de los sujetos experimentó más de 50 crisis, pero entre los demás (más de 100 casos) cinco fue el máximo. Parece que los niños no son susceptibles al trastorno; sin embargo, se informó que un joven de 13 y otro de 16 años con migraña tuvieron crisis similares durante la participación en deportes ([Tosi y Righetti](#)).

No se ha identificado ningún antecedente congruente y constante, pero en algunos casos se han señalado ([Haas y Ross](#); [Fisher](#)) algunos, por ejemplo, una experiencia emocional muy fuerte, como enterarse de la muerte de un familiar, dolor, exposición a agua fría, actividad sexual y traumatismo craneoencefálico leve. Es notable la semejanza con la amnesia posconmocional; esto siempre es motivo de preocupación si el paciente no estuvo en observación al inicio de la crisis. Los autores también observaron a varios individuos cuyas crisis aparecieron después de procedimientos diagnósticos menores como la colonoscopia, pero en algunos de estos puede sospecharse de los efectos residuales de la sedación. Se han comunicado varios casos en escaladores de gran altitud y esto crea dificultad para distinguir la TGA de la enfermedad de las alturas.

El principal motivo de preocupación es una convulsión focal del lóbulo temporal que puede simular el síndrome (véase más adelante). Otro sería la isquemia cerebral transitoria que abarca las mismas regiones posteriores. No hay certeza en cuanto a si los episodios migrañosos originan un síndrome clínico, como se señala adelante, pero, con mucho, el número mayor de casos son idiopáticos después de una valoración extensa.

La patogenia de la TGA idiopática aún no se define. Se ha sugerido que es una variante inusual de epilepsia del lóbulo temporal (amnesia epiléptica transitoria [TEA, *transient epileptic amnesia*]), pero parece una hipótesis poco probable. Un gran número de pacientes se estudió con EEG durante la crisis o poco después y no mostró actividad convulsiva ([Miller et al.](#)). Más aún, los episodios amnésicos por crisis convulsivas por lo general son mucho más breves que los de la TGA y casi todas las crisis del lóbulo temporal, si no es que todas, se acompañan de trastorno del estado de alerta e incapacidad para interactuar por completo con el ambiente social y físico. Mediante el uso de EEG y cables conductores nasofaríngeos, [Rowan y Protass](#) encontraron descargas ahusadas mesiotemporales en cinco de siete pacientes. Curiosamente, atribuyeron las descargas a lesiones isquémicas durante el sueño inducido por fármacos. [Palmini et al.](#) citan casos excepcionales de crisis amnésicas puras en la epilepsia del lóbulo temporal, pero incluso en sus mejores ejemplos, la función durante la crisis y en el estupor poscrítico no era normal.

[Peer et al.](#), con el empleo de MRI funcional, identificaron una correlación funcional interesante. Algunas de las estructuras identificadas como partícipes en la recuperación episódica de la memoria mostraron una menor actividad durante TGA; el efecto fue bilateral, se desvaneció conforme avanzaba la crisis, y era reversible. No obstante, fueron afectadas también otras muchas regiones además del hipocampo y sus conexiones inmediatas.

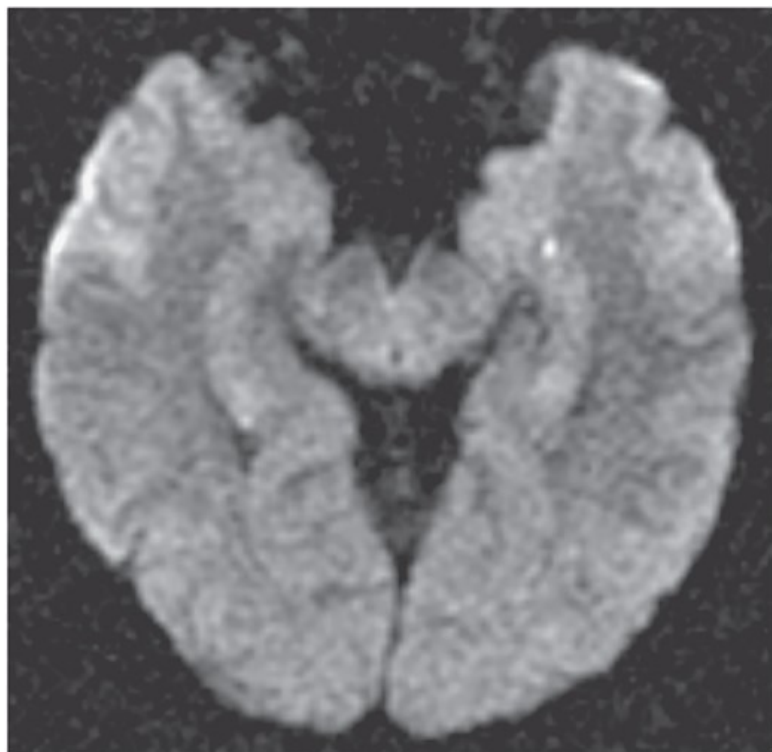
La amnesia global transitoria puede ser de naturaleza isquémica o tal vez migrañosa, aunque no aterosclerótica/trombótica, pero en contadas ocasiones (si es que así ocurre) las crisis evolucionan hasta llegar a accidente cerebrovascular. Indudablemente, hay déficits similares de la memoria con la isquemia en el territorio de las ramas de la arteria cerebral posterior al lóbulo temporal medial y el tálamo, pero no poseen muchos de los aspectos característicos de TGA, incluida por lo demás la función totalmente normal. Sin embargo, hemos atendido a pacientes con síndromes inusuales de isquemia del tronco basilar, que presentaron de modo repetitivo el preguntar típico de TGA, a intervalos más largos que los acostumbrados con este último. [Hinge et al.](#) y [Hodges y Warlow](#), en lo que se refiere a la enfermedad cerebrovascular y TGA, en un estudio con grupo

testigo que incluyó a 114 sujetos con amnesia global transitoria, no observaron datos de un vínculo con la enfermedad cerebrovascular; sin embargo, hubo un incremento significativo de los antecedentes de migraña, tanto como en la serie de [Miller et al.](#) (14%) y la de [Caplan et al.](#) Con base en pruebas indirectas del flujo retrógrado de sangre en las arterias yugulares internas durante la maniobra de Valsalva (que según algunos señalamientos ocasionales desencadena una crisis), [Sander et al.](#) y [Chung et al.](#) sugirieron que intervino la congestión venosa de los lóbulos temporales. Otros estudios sugieren que las venas que reciben sangre del cuello no poseen válvulas en sujetos que han tenido TGA, lo cual permite llegar a la isquemia venosa en los lóbulos temporales ([Schreiber et al.](#)); los casos raros en que ha habido trombosis del seno lateral también comprenden perturbaciones del flujo venoso en la génesis de amnesia global transitoria. Ninguna de ellas es definitiva y se mencionan aquí para redondear el tema.

Los casos de mayor peso que señalan una base isquémica de la TGA, tal vez muy relevantes para la migraña, han sido expuestos por [Stillhard et al.](#), que demostraron deficiencia del riego bitemporal durante una crisis de TGA, y de [Strupp et al.](#) y [Sedlacek et al.](#), quienes demostraron lesiones de hipocampo y perihipocámpicas (interpretadas como edema celular) por medio de MRI con imagen potenciada en difusión, pero sólo dos días después de la crisis y no en la fase aguda. A semejanza de lo observado en el síndrome clínico, los hallazgos de MRI son reversibles ([fig. 20-2](#)). El desencadenamiento de crisis idénticas por medio de la angiografía vertebrobasilar y coronaria también sugiere un origen isquémico o migrañoso.

Figura 20-2.

Resonancia magnética que muestra una pequeñísima área de difusión restringida del hipocampo izquierdo, 36 h después de un episodio de amnesia global transitoria.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor: Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Una hipótesis generada por los autores de estudios sobre lesiones tardías detectadas en MRI plantea un desequilibrio entre el suministro de riego cerebral y la demanda en las regiones límbicas. Esto brinda una posible explicación de la importancia de las emociones fuertes antes de un episodio.

La benignidad de las crisis de amnesia global en la mayoría de los pacientes es notable. Una vez que la anamnesis y la exploración física excluyen isquemia vertebrobasilar y epilepsia del lóbulo temporal, no se necesita otro tratamiento que la explicación de la naturaleza de la crisis y tranquilizar al paciente, aunque los autores hospitalizan a menudo a estos sujetos por un periodo breve para asegurarse que la crisis desaparece sin incidentes ulteriores. Es importante rechazar el diagnóstico de TGA si hubo ataxia, vértigo, diplopía y otras molestias visuales o hay déficit de la función cognitiva que rebasa la amnesia retrógrada limitada y la anterógrada completa.

## ATENCIÓN DEL PACIENTE CON DEMENCIA y ESTADO AMNÉSICO

El médico que atiende por primera vez a una persona con demencia debe poner en práctica una técnica de exploración creada para identificar plenamente el defecto intelectual. Las anomalías de postura, movimientos, sensación y reflejos no son confiables para reconocer el proceso patológico. La sospecha de una enfermedad demencial surge cuando el paciente presenta múltiples quejas que no parecen relacionarse entre sí ni con ningún síndrome conocido; cuando se describen de manera vaga síntomas de irritabilidad, nerviosismo y ansiedad, y no se ajustan a uno de los síndromes psiquiátricos principales, así como cuando el paciente es incoherente para describir la enfermedad y sus motivos para buscar atención médica.

Hay tres categorías de datos que se necesitan para el reconocimiento y el diagnóstico diferencial de una enfermedad demencial:

1. Antecedentes confiables de la enfermedad y su impacto en la vida diaria
2. Datos obtenidos durante la exploración mental
3. Exámenes básicos: CT, MRI, imágenes funcionales, en ocasiones punción lumbar, EEG y los estudios de laboratorio apropiados, como se describió en el [capítulo 2](#)

La anamnesis siempre tiene que complementarse con información obtenida de una persona que no sea el propio paciente, porque, al no tener introspección, el enfermo tendrá una comprensión escasa y variable de su enfermedad o de su gravedad y de hecho, quizá ni siquiera sepa cuál es su síntoma principal. Debe investigarse a fondo la conducta general del paciente, la capacidad para trabajar, los cambios de la personalidad, el lenguaje, el humor, las preocupaciones especiales, las ideas delirantes, las experiencias alucinatorias, los hábitos personales y cuidados de higiene y las facultades como memoria y juicio.

La exploración del estado mental debe incluir algunas de las categorías generales siguientes, con ejemplos sugeridos de pruebas adaptados a las circunstancias de cada enfermo. Además, la forma de contestar y de resolver problemas aportan información muy valiosa respecto de las operaciones mentales del individuo y deben incorporarse en todo análisis de las funciones cognitivas. Muchos neurólogos se inclinan por la valoración y la cuantificación formales logradas con el estudio caligráfico manual de MMSE (*Mini-Mental Status Examination*), o MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*), porque es más rápido y permite la medición serial cuantitativa, que se describe en el texto siguiente. El sujeto perplejo o con lentitud de ideas al final puede tener un desempeño adecuado y aun así mostrar grave deterioro de las funciones corticales o subcorticales.

Cada una de las pruebas que serán señaladas, por necesidad constituye una abstracción, pero permite separar, en la medida de lo posible, funciones particulares del cerebro. Se incluyen ejemplos para cada grupo, pero los profesionales suelen adoptar pruebas propias con base en su entorno y preparación. Como ya se señaló, el individuo debe tener atención normal, o casi normal, para realizar estas tareas, y una deficiencia en cualquiera de ellas puede menoscabar la realización y el rendimiento de las demás.

1. *Recuerdos inmediatos (atención, memoria a corto plazo, memoria de trabajo)*: esto es necesario en anticipación de los estudios posteriores. Repita estos números después de mí (ofrecer series de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho dígitos a la velocidad de uno por segundo). Pida que al mencionar usted de nueva cuenta la serie de números los repita en orden inverso. Pídale que marque con una raya todas las letras "a" que se encuentren en una página impresa, que cuente hacia delante y luego hacia atrás, que diga los meses del año en el orden normal y a la inversa, que deletree *mundo* en el sentido normal y al contrario. El rastreo verbal: señalar letras alternadas del alfabeto y el orden en el que van (p. ej., A-1, B-2, C-3, D-...).
2. *Introspección* (respuestas del paciente a las preguntas acerca de los síntomas principales): ¿qué problema tiene usted?, ¿está enfermo?, ¿cuándo empezó su enfermedad?
3. *Orientación* (conocimiento de la identidad personal y la situación actual): ¿cuál es su nombre, domicilio, número telefónico?, ¿en qué trabaja?, ¿está usted casado?
  - a. *Lugar*: ¿cómo se llama el lugar donde estamos en este momento (edificio, ciudad, estado)? ¿Cómo llegó usted aquí?, ¿Qué piso es éste?, ¿Dónde está el baño?
  - b. *Tiempo*: ¿Cuál es la fecha de hoy (día de la semana, mes y año)? ¿Qué hora es? ¿Qué comió hoy? ¿Cuándo fue el último día festivo?

#### 4. Memoria:

- a. *Remota*: diga los nombres de sus hijos (o sus nietos) y sus fechas de nacimiento. ¿Cuándo se casó usted? ¿Cuál era el nombre de soltera de su madre? ¿Cuál es el nombre de su primer profesor de la escuela? ¿Cuáles han sido sus trabajos? Los datos deben confirmarse con el cónyuge u otro familiar. Para los autores de este texto, ha sido útil preguntar al paciente íconos culturales del pasado que sean apropiados a su edad. La mayoría de los sujetos debe ser capaz de decir los nombres de los presidentes recientes en orden inverso.
- b. *Pasado reciente*: hable de su enfermedad actual (compárela con las respuestas previas). ¿Cuál es mi nombre (o el nombre de la enfermera)? ¿Cuándo me vio usted por primera vez?, ¿Qué pruebas le hicieron ayer?, ¿Cuáles son los encabezados del periódico de hoy?
- c. *Memorización (aprendizaje)*: se exponen a la persona tres o cuatro datos sencillos (nombre del explorador, fecha, hora del día y nombre de una fruta, una estructura, un rasgo, como honestidad; los autores utilizan “globo rojo, calle Beacon y un sobre”) y se le solicita que repita los nombres después de 1 min; o se le entrega un relato breve que contenga varios datos y se le pide que recuerde los hechos principales en cuanto termine la historia. La capacidad de repetirlos a intervalos después de haberlos guardado en la memoria constituye una prueba de la *capacidad de retención*.
- d. Otra prueba de la memoria y la fluidez verbal que los autores encontraron útil es la generación de una lista de objetos en una categoría; se le pide al paciente que dé tantos nombres de animales, vegetales o marcas de automóviles como le vengan a la mente en 30 s o algo así; la mayoría de los individuos puede citar al menos 12 elementos de cada categoría.
- e. *Amplitud visual*: enseñe al paciente un dibujo o una fotografía con varios objetos; a continuación pídale que le diga sus nombres.

#### 5. Capacidad de cálculo, construcción y abstracción:

- a. *Cálculos*: someta a prueba la capacidad del paciente para sumar, restar, multiplicar y dividir. Una buena prueba de la capacidad de cálculo y la concentración del paciente consiste en pedirle que reste de 3 en 3 o de 7 en 7 a partir del 100.
- b. *Construcciones*: pida al paciente que dibuje un reloj y que ponga las manecillas a las 7:45 horas, que dibuje un mapa de Estados Unidos o del país en que reside, que trace un plano de la planta baja de su hogar y que copie un cubo u otras figuras.
- c. *Pensamiento abstracto*: vea si el paciente puede describir las semejanzas y las diferencias entre objetos de diversas clases (naranja y manzana, caballo y perro, escritorio y librero, periódico y aparato de radio) o que explique un proverbio o un refrán (“Mirar la paja en el ojo ajeno y no ver la viga en el propio”; “Una puntada a tiempo ahorra cientos”, “Piedra movediza nunca moho la cobija”; “La ociosidad es la madre de los vicios”).

6. *Conducta general*: actitudes, porte general, pruebas de alucinosis, corriente de pensamiento coherente y atención (capacidad para conservar una sucesión de operaciones mentales), humor, manera de vestir, etc.

7. *Pruebas especiales de funciones cerebrales localizadas*: sujetar, succionar, batería de afasia, praxias con ambas manos y función cortical sensitiva.

Con objeto de obtener la colaboración total del paciente, el médico debe prepararlo para las preguntas de este tipo. De otro modo, la primera reacción del paciente será de vergüenza o ira debido a la implicación de que está demente. Debe señalársele que algunos individuos son muy olvidadizos o tienen dificultades para concentrarse o que es necesario plantear preguntas específicas con objeto de obtener cierta impresión respecto de su grado de nerviosismo cuando se lo explora. Es conveniente asegurarle que éstas no son pruebas de inteligencia ni de salud mental. Si el individuo está agitado, desconfiado o beligerante, sus funciones intelectuales deben inferirse a partir de lo que exprese y la información que brinden sus familiares.

Este tipo de encuesta del estado mental puede obtenerse en cerca de 10 min. El rendimiento alto en todas las pruebas elimina la posibilidad de demencia en casi todos los casos y concuerda con los resultados obtenidos con la prueba caligráfica formal antes mencionada. Quizá no se logre identificar una enfermedad demencial en el paciente que no colabora y en el individuo muy inteligente durante las primeras etapas de su padecimiento.

Desde luego, se plantea la interrogante de saber si es necesario recurrir a test psicológicos formales. Estas pruebas ofrecen datos cuantitativos de valor comparativo, pero no sirven para establecer un diagnóstico. El *Mini-Mental Status Examination* (MMSE), elaborado por Folstein et al. y el



*Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (fig. 20-3) son de uso popular. Se considera como normal la puntuación mayor de 24/30 en el “mini estudio mental”, y cifras menores de 21 denotan un déficit cognitivo (aunque en la práctica de los autores, casi todos los adultos instruidos rebasaron los 25 puntos al ser valorados en un consultorio). Las personas con niveles más bajos de enseñanza y mayor edad tienen menores puntuaciones normativas, pero incluso sujetos con más de 80 años y un nivel de enseñanza alto tienen 23 puntos o más si no sufren demencia senil (véase *Crum et al.*, para edad y educación ajustada a la puntuación normal). El MoCA ha sido validado en adultos de 55 a 85 años y logrado una puntuación máxima de 30 puntos. En el caso de pacientes que no completaron el segmento escrito a causa de discapacidad física, se les concede 25 puntos como máximo y convertirlos proporcionalmente a 30. Se cuenta con algunas versiones de MoCA para evitar el efecto del aprendizaje si la prueba se practica a intervalos de tres meses o menos. Los pacientes con deficiencia cognitiva leve alcanzan una puntuación entre 19 y 25, y quienes tienen enfermedad de Alzheimer confirmada, menos de 22 puntos.

Figura 20-3.

Valoración Cognitiva Montreal (MoCA) (Copyright Z. Nasreddine, MD, reproducido con permiso) (Copias disponibles en [www.mocatest.org](http://www.mocatest.org).)

VALORACIÓN COGNITIVA DE MONTREAL (MoCA B)							Nombre _____ Sexo _____ Edad _____ Nivel de estudios _____ Fecha del examen _____ Practicado por _____	
<b>BÁSICA</b>								
<b>FUNCION EJECUTIVA</b>							<b>PUNTUACIÓN</b>	
							<b>HORA DE COMIENZO</b> _____ ( /1)	
<b>RECUERDO INMEDIATO</b>							<b>Sin puntuación</b>	
Realizar dos intentos incluso si el primero fue acertado 1er. intento: ROSA, SILLA, MANO, AZUL, CUCHARA 2o. intento: _____								
<b>FLUIDEZ</b>							<b>( /2)</b>	
Nombrar un número máximo de FRUTAS en 1 min 1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____ 7. _____ 8. _____ 9. _____ 10. _____ 11. _____ 12. _____ 13. _____ 14. _____ 15. _____ 16. _____ 17. _____ 18. _____ 2 puntos si N=13 o más 1 punto si N=8-12 0 puntos si N=7 o menos								
<b>ORIENTACIÓN</b>							<b>( /6)</b>	
[ ] Tiempo (a 2 hr) [ ] Día [ ] mes [ ] año [ ] sitio [ ] ciudad <b>CÁLCULOS</b> Señalar tres formas de pagar un objeto que cuesta 20 pesos (moneda opcional) con el uso de una moneda y tres billetes. Conceder 3 puntos en caso de 3 formas, 2 puntos si se usan 2 formas, 1 punto, con una forma y 0 si no hubo una forma correcta [ ] 1. _____ [ ] 2. _____ [ ] 3. _____							<b>( /3)</b>	
<b>ABSTRACCIÓN</b>							<b>( /3)</b>	
¿A qué categoría pertenecen estos objetos? (naranja-banana = frutas) [ ] Tren-bote [ ] Norte-sur [ ] Tambor-flauta								
<b>RECUERDO DIFERIDO</b>							<b>( /5)</b>	
Se conceden puntos si la recordación no necesita de pistas (1 pto. a cada una) Recordación sin pistas: ROSA, SILLA, MANO, AZUL, CUCHARA Recordación con pista de categoría: [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] Recordación con pistas de selección múltiple: [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]								
<b>VISUOPERCEPCIÓN</b>							<b>( /3)</b>	
Identificar dibujos. No más de 60 seg. Consultar hoja complementaria Tijeras, Camiseta, Banana, Lámpara, Vela, Reloj, Taza, Hoja, Llave, Cuchara 3 puntos si N=9-10 2 puntos si N=6-8 1 punto si N=4-5 0 puntos si N=0-3 N ____								
<b>NOMBRAR</b>							<b>( /4)</b>	
Identificar animales. Ver la hoja complementaria [ ] cebra [ ] Pavorreal [ ] Tigre [ ] Mariposa								
<b>ATENCIÓN</b>							<b>( /1)</b>	
Nombrar números dentro de círculos. Ver la hoja complementaria 1 5 8 3 9 2 0 3 9 4 0 2 1 6 8 7 4 6 7 5 ERROR ____ N Ningún punto si hubo 2 errores o más								
Nombrar los números dentro de círculos o cuadrillos. Ver la hoja complementaria 3 8 5 1 3 0 2 9 2 0 4 9 7 8 6 1 5 7 6 4 1 5 8 3 9 2 0 3 9 4 0 2 1 6 8 7 4 6 7 5 ERROR ____ N 2 puntos si hubo 2 errores o menos 1 punto si hubo 3 errores 0 puntos si hubo 4 errores o más							<b>( /2)</b>	
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>							<b>( /30)</b>	
Adaptado por: Parunyou Julayanont MD Copyright: Z. Nasreddine MD Versión final junio 04, 2014 Agregar 1 punto si el paciente cursó menos de 4 años escolares y 1 punto si es analfabeto <b>TIEMPO TOTAL</b> ____ min ____ seg ____								

Fuente: A.J. Rogers, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Otras pruebas que miden el grado de demencia (que llevan el apellido de sus creadores: Roth, Pfeiffer, Blessed y Mattis) dependen esencialmente de

Downloaded 2020-10-12 2:27 P Your IP is 190.106.205.238

los puntos mencionados y una evaluación breve de la capacidad del individuo para realizar las actividades de la vida diaria, que se pierden en etapas ulteriores de la enfermedad. Para la medición seriada, específicamente entre quienes tienen enfermedad de Alzheimer, se han elaborado diversos sistemas que se revisan en el [cap. 38](#), y entre los más usados está la Escala-Cognitiva para Valorar la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-Cog). Es más completa que las demás y su aplicación dura más tiempo.

Es probable que la *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) pueda detectar con exactitud demencia. Esta prueba permite identificar un índice de deterioro basado en las discrepancias entre las subpruebas de vocabulario, terminación de dibujos y montaje de objetos como grupo (se correlacionan bien con la inteligencia premórbida y son hasta cierto punto insensibles a la enfermedad demencial) y otras medidas del funcionamiento general, como pruebas aritméticas, diseño de bloques, recuento de dígitos y símbolos. La *Wechsler Memory Scale* estima el grado de falla de la memoria y puede emplearse para distinguir entre el estado amnésico y una demencia más general (discrepancia de más de 25 puntos entre la puntuación WAIS y la escala de memoria). Las preguntas que miden la orientación espacial y temporal y la memoria son las preguntas clave en la mayor parte de estas escalas abreviadas de la demencia. Todas las pruebas clínicas y psicológicas mencionadas, lo mismo que otras, miden los mismos aspectos de la conducta y la función intelectual. Las escalas WAIS, MoCA y MMSE de [Folstein et al.](#) son los instrumentos más utilizados en clínica, en la experiencia de los autores, y son útiles para el médico también.

## TRATAMIENTO DEL INDIVIDUO DEMENTE

La demencia es un estado clínico de enorme gravedad. El médico puede atender al sujeto de manera seriada durante un periodo de semanas, lo que le proporciona tiempo para efectuar las pruebas apropiadas de laboratorio (sangre, análisis de líquido cefalorraquídeo y estudios de CT, MRI e imagen funcional como se analiza en el [cap. 38](#)). El tratamiento de los individuos dementes en el hospital puede ser hasta cierto punto sencillo si están tranquilos y colaboran. Si el trastorno de la función mental es grave, es de utilidad contar con una enfermera, un asistente médico o un miembro de la familia que acompañe todo el tiempo al paciente.

La responsabilidad primaria del médico radica en diagnosticar las formas tratables de demencia e instituir los métodos terapéuticos apropiados. Se establece que el paciente tiene una enfermedad demencial que no puede tratarse y que el diagnóstico es indudable, se le notifican a un miembro responsable de la familia los hechos médicos y el pronóstico, y se ofrece asesoría para solicitar los servicios sociales y de apoyo. En una época se consideraba necesario decir a los propios pacientes que tenían un problema por el cual se les sometería a reposo y tratamiento. Para muchos médicos (y algunos enfermos) es una actitud demasiado condescendiente; en el entorno social actual muchos individuos interrogan directamente al médico para saber si sufren enfermedad de Alzheimer. A tal pregunta debe responderse que es posible, pero que se necesita más tiempo para confirmarlo. Algunos sujetos inteligentes insisten en que se les revelen detalles y las consecuencias de ello, ante lo cual los médicos sienten la obligación de transmitir la mayor parte de la información útil.

Es de sumo valor asegurar al paciente que el médico estará a la disposición para ayudarlo a él y a su familia a controlar la situación. Las crisis se pueden prever y superar gracias al contacto periódico con el médico. Si la demencia no es profunda y son idóneas las circunstancias, será mejor que el paciente permanezca en su hogar los primeros años y continúe realizando las actividades acostumbradas para las que aún conserva facultades. Se lo eximirá de responsabilidades y hay que protegerlo de lesiones que pueden ser consecuencia de actos imprudentes, como dejar encendida una estufa o conducir un automóvil y perderse, o cosas peores. Si aún trabaja, se aplican planes para su retiro laboral. En las etapas más avanzadas de la enfermedad, cuando se agrava el deterioro mental y físico, hay que emprender medidas para el internamiento en un asilo o residencia de ancianos.

En las fases avanzadas de la demencia, como ha revisado [Mitchell](#), probablemente no constituya una medida provechosa el uso de sondas para alimentación, y será más beneficiosa la atención en una institución de cuidados paliativos.

La utilidad de los colinérgicos de acción central y los antagonistas de ácido glutámico en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es modesta pero evidente, y debe valorarse la necesidad de realizar estudios hematológicos y la aparición de efectos secundarios. No obstante, dichos fármacos pueden brindar beneficio psicológico al paciente y sus parientes si no empeoran la conducta o agravan las alucinaciones; no son apropiados en las fases avanzadas de la enfermedad. En el [capítulo 38](#) se expone el empleo de tales fármacos.

La inquietud, el vagabundeo nocturno y la agresividad pueden atenuarse con la administración de alguno de los antipsicóticos o benzodiazepinas. Los estudios con asignación al azar y otros por observación hechos con los fármacos mencionados no demostraron beneficio y pueden incrementar las cifras globales de mortalidad (consúltese el metaanálisis de [Schneider et al.](#)); en muchas circunstancias existen unas cuantas opciones más. Los expertos recomiendan seguir enfoques conductuales en tales problemas. No obstante, si las medidas como reorientación, cambios en un entorno

tranquilo, tranquilización verbal y presencia de parientes y personal no aplacan la ansiedad, la labilidad emocional y las tendencias paranoides, posiblemente se necesitará el empleo sensato de dosis pequeñas de [quetiapina](#), [olanzapina](#), [risperidona](#) o [haloperidol](#). Para algunos pacientes son útiles los sedantes de acción breve como el [lorazepam](#), sin que empeore el estado mental, pero todos estos fármacos deben usarse con cautela, pues algunos generan problemas, sobre todo en sujetos con la combinación de síndromes de parkinsonismo y demencia senil.

El médico debe contestar con paciencia y sensibilidad las preguntas que los familiares del paciente plantean. Preguntas frecuentes son: “¿Debo corregir al paciente o discutir con él?” (No.) Sin embargo, orientar al paciente sobre la fecha, las circunstancias y las citas previstas, lo ayuda a prepararse para las actividades del día. “¿Puede estar solo el paciente?”, “¿debo estar con él constantemente?” (Esto depende de las circunstancias específicas y la gravedad de la demencia). “¿Debe el sujeto manejar su propio dinero?” (Por lo general no). “¿Ayuda un cambio de ambiente o un viaje?” (Casi nunca: a menudo el trastorno de la vida cotidiana empeora la conducta y la orientación). “¿Puede conducir automóviles?” (Lo mejor es aconsejar que no conduzca automóviles en la mayor parte de los casos). “¿Qué debe hacerse con los temores nocturnos y las alucinaciones?” (La medicación supervisada puede ser útil). “¿Cuándo es apropiado internarlo en una casa de asistencia?”, “¿cómo empeora el trastorno?, ¿qué debe esperar la familia y cuándo?” (No hay certidumbre, pero por lo regular es un ciclo de cinco a 10 años.) Para algunas familias ha sido útil la información que suministra la página electrónica de la *Alzheimer Association*, <http://www.Alz.org>, pero se necesita orientación del médico para que los materiales se puedan aplicar a circunstancias individuales.

Debe aprovecharse el auxilio de enfermeras visitantes, agencias sociales, instituciones para la atención de la salud, paquetes de cuidado diario y relevo de la atención para atenuar en las familias la carga constante que representa cuidar al paciente. Algunos problemas prácticos inevitables que acompañan a la disolución de la vida personal que ocasiona la demencia pueden mejorar con el uso sensato de apoderados, guardianes del paciente y otros recursos legales semejantes.

## REFERENCIAS

Aggleton JP, Saunders RC: The relationships between temporal lobe and diencephalic structures implicated in anterograde amnesia. *Memory* 5:49, 1997. [[PubMed: 9156091](#)]

Budson AE, Price BH: Memory: Clinical disorders. *Encyclopedia of Life Sciences*. London, McMillan Ltd. Nature Publishing Group, 2001, p 1.

Caplan L, Chedru F, Lhermitte F, Mayman G: Transient global amnesia and migraine. *Neurology* 31:1167, 1981. [[PubMed: 7196542](#)]

Chapman LF, Wolff HF: The cerebral hemispheres and the highest integrative functions. *Arch Neurol* 1:357, 1959. [[PubMed: 13809243](#)]

Chung CP, Hsu HY, Chao AC et al.: Detection of intracranial venous reflux in patients of transient global amnesia. *Neurology* 66:1873, 2006. [[PubMed: 16801653](#)]

Cohen NJ, Squire LR: Personal learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 210:207, 1980. [[PubMed: 7414331](#)]

Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF: Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 269:2386, 1993. [[PubMed: 8479064](#)]

Danet L, Barbeau EJ, Eustache P et al.: Thalamic amnesia after infarct. *Neurology* 85:2107, 2015. [[PubMed: 26567269](#)]

Eysenck HJ: Revolution in the theory and measurement of intelligence. *Eval Psicol* 1:99, 1985.

Fisher CM: Transient global amnesia: Precipitating activities and other observations. *Arch Neurol* 39:605, 1982. [[PubMed: 7125972](#)]

Fisher CM, Adams RD: Transient global amnesia. *Acta Neurol Scand* 40(Suppl 9):1, 1964.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: “Mini-mental status”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189, 1975. [[PubMed: 1202204](#)]

- 
- 
- Gadian DG, Aicardi J, Watkins KE et al.: Developmental amnesia associated with early hypoxic-ischaemic injury. *Brain* 123:499, 2000. [[PubMed: 10686173](#)]
- 
- Gardner H: *Multiple Intelligences: The Theory in Practice*. New York, Basic Books, 1993.
- 
- Goldman-Rakic PS: Working memory and the mind. *Sci Am* 267:110, 1992. [[PubMed: 1502513](#)]
- 
- Goldstein K: *The Organism: A Holistic Approach to Biology*. New York, American Book Company, 1939, pp 35–61.
- 
- Graff-Radford NR, Tranel D, van Hoesen GW, Brandt JP: Diencephalic amnesia. *Brain* 113:1, 1990. [[PubMed: 2302527](#)]
- 
- Haas DC, Ross GS: Transient global amnesia triggered by mild head trauma. *Brain* 109:251, 1986. [[PubMed: 3955333](#)]
- 
- Herrnstein RJ, Murray C: *The Bell Curve: Intelligence and Class Structure in American Life*. New York, Free Press, 1994.
- 
- Hinge HH, Jensen TS, Kjaer M et al.: The prognosis of transient global amnesia. *Arch Neurol* 43:673, 1986. [[PubMed: 3729744](#)]
- 
- Hodges JR, Ward CD: Observations during transient global amnesia: A behavioral and neuropsychological study of five cases. *Brain* 112:595, 1989. [[PubMed: 2731023](#)]
- 
- Hodges JR, Warlow CP: The aetiology of transient global amnesia: A case-control study of 114 cases with prospective follow-up. *Brain* 113:639, 1990. [[PubMed: 2194627](#)]
- 
- Kandel ER: Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds): *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2000, pp 1247–1279.
- 
- Kopelman MD: Disorders of memory. *Brain* 125:2152, 2002. [[PubMed: 12244076](#)]
- 
- Lashley KS: *Brain Mechanisms and Intelligence*. Chicago, University of Chicago Press, 1929.
- 
- Luria AR: *The Working Brain*. London. Penguin Books Ltd. 1973.
- 
- Mackintosh NJ: *IQ and Human Intelligence*. Oxford, Oxford University Press, 1998.
- 
- Maguire EA: Neuroimaging, memory and the human hippocampus. *Rev Neurol* 157:791, 2001. [[PubMed: 11677399](#)]
- 
- Maguire EA, Frackowiak RSJ, Frith CD: Recalling routes around London: Activation of the right hippocampus in taxi drivers. *J Neurosci* 17:7013, 1997.
- 
- Mayeux R, Foster NL, Rossor MN, Whitehouse PJ: The clinical evaluation of patients with dementia. In: Whitehouse PJ (ed): *Dementia*. Philadelphia, Davis, 1993, pp 92–129.
- 
- Mayeux R, Stern Y: Subcortical dementia. *Arch Neurol* 44:129, 1987. [[PubMed: 3813928](#)]
- 
- McCleary GE, Johansson B, Berg S et al.: Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science* 276:1560, 1997. [[PubMed: 9171059](#)]
- 
- McHugh PR: The basal ganglia: The region, the integration of its symptoms and implications for psychiatry and neurology. In: Franks AJ, Ironside JW, Mindham RHS et al. (eds): *Function and Dysfunction in the Basal Ganglia*. New York, Manchester Press, 1990, pp 259–268.
- 
- McHugh PR, Folstein MF: Psychiatric syndromes of Huntington's chorea: A clinical and phenomenologic study. In: Benson DF, Blumer D (eds): *Psychiatric Aspects of Neurologic Disease*. New York, Grune & Stratton, 1975, pp 267–286.
-

- 
- Miller JW, Peterson RC, Metter EJ et al.: Transient global amnesia: Clinical characteristics and prognosis. *Neurology* 37:733, 1987. [[PubMed: 3574671](#)]
- 
- Miller JW, Yanagihara T, Peterson RC, Klass DW: Transient global amnesia and epilepsy. *Arch Neurol* 44:629, 1987. [[PubMed: 3579680](#)]
- 
- Mishkin M: A memory system in the monkey. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 298:85, 1982.
- 
- Mishkin M, Delacour J: An analysis of short-term visual memory in the monkey. *J Exp Psychol Anim Behav Proc* 1:326, 1975.
- 
- Mitchell SL: Advanced dementia. *N Engl J Med* 372:2533, 2015. [[PubMed: 26107053](#)]
- 
- Mitchell SL, Teno JM, Kisly DK et al.: The clinical course of advanced dementia. *New Engl J Med* 361:1529, 2009. [[PubMed: 19828530](#)]
- 
- Morris JC: Frontotemporal dementias. In: Clark CM, Trojanowski JQ (eds): *Neurodegenerative Dementias*. New York, McGraw-Hill, 2000, pp 279–290.
- 
- Palmini AL, Gloor P, Jones-Gotman M: Pure amnesic seizures in temporal lobe epilepsy. *Brain* 115:749, 1992. [[PubMed: 1628200](#)]
- 
- Peer M, Nitzan M, Goldberg I et al.: Reversible functional connectivity disturbances during transient global amnesia. *Ann Neurol* 75:634, 2014. [[PubMed: 24623317](#)]
- 
- Petersen RC: Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 364:2227, 2011. [[PubMed: 21651394](#)]
- 
- Phillips S, Sangalang V, Sterns G: Basal forebrain infarction. *Arch Neurol* 44:1134, 1987. [[PubMed: 3675245](#)]
- 
- Piaget J: *The Psychology of Intelligence*. London, Routledge & Kegan Paul, 1950.
- 
- Piercy M: Neurological aspects of intelligence. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 3: Disorders of Higher Nervous Activity. Amsterdam, North-Holland, 1969, pp 296–315.
- 
- Pillon B, DuBois B, Ploska A, Agid Y: Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 41:634, 1991. [[PubMed: 1827513](#)]
- 
- Ribot TH: *Diseases of Memory: An Essay in Positive Psychology*. New York, Appleton, 1882.
- 
- Rowan AJ, Protass LM: Transient global amnesia: Clinical and electroencephalographic findings in 10 cases. *Neurology* 29:869, 1979. [[PubMed: 572010](#)]
- 
- Sander D, Winbeck K, Eigen T et al.: Disturbance of venous flow patterns in patients with transient global amnesia. *Lancet* 356:1982, 2000. [[PubMed: 11130530](#)]
- 
- Schacter DL: *Searching for Memory*. New York, Basic Books, 1996.
- 
- Schneider LS, Dagerman KS, Insel P: Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 294:1934, 2005. [[PubMed: 16234500](#)]
- 
- Schreiber SJ, Doepp F, Klingebiel R, Valdueza JM: Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:509, 2005. [[PubMed: 15774436](#)]
- 
- Sedlaczek O, Hirsch JG, Grips G et al.: Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia. *Neurology* 62:2165, 2004. [[PubMed: 15210876](#)]
- 
- Seeley WW, Matthews BR, Crawford RK et al.: Unravelling Boléro: Progressive aphasia, transmodal creativity and the right posterior neocortex. *Brain*
-

131:39, 2008. [PubMed: 18057074]

Shields J: Heredity and psychological abnormality. In: Eysenck HJ: *Handbook of Abnormal Psychology*, 2nd ed. London, Pitman, 1973, pp 173–192.

Shields J: *Monozygotic Twins Brought Up Apart and Brought Up Together: An Investigation Into the Genetic and Environmental Causes of Variation in Personality*. Oxford, Oxford University Press, 1962.

Slater E, Cowie V: *The Genetics of Mental Disorders*. Oxford, Oxford University Press, 1971, pp 196–200.

Spearman CE: *The Abilities of Man*. London, Macmillan, 1927.

Stillhard G, Landis T, Schiess R et al.: Bitemporal hypoperfusion in transient global amnesia: 99m-Tc-HM-PAO SPECT and neuropsychological findings during and after an attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:339, 1990. [PubMed: 2341849]

Strupp M, Ning R, Hua R et al.: Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia: Elevated signal intensity in the left mesial temporal lobe in 7 of 10 patients. *Ann Neurol* 43:164, 1998. [PubMed: 9485057]

Suthana N, Haneef Z, Stern J et al.: Memory enhancement and deep-brain stimulation of the entorhinal area. *New Engl J Med* 366:502, 2012. [PubMed: 22316444]

Terman LM, Ogden MH: *The Gifted Group at Mid-life: Genetic Studies of Genius*. Vol IV. Stanford, CA, Stanford University Press, 1959.

Thompson PM, Cannon TD, Narr KL et al.: Genetic influences on brain structure. *Nat Neurosci* 4:1253, 2001. [PubMed: 11694885]

Thurstone LL: *The Vectors of the Mind*. Chicago, University of Chicago Press, 1953.

Tierney MC, Snow WG, Reid DW et al.: Psychometric differentiation of dementia. *Arch Neurol* 44:720, 1987. [PubMed: 3593061]

Tomlinson BE, Blessed G, Roth M: Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 11:205, 1970. [PubMed: 5505685]

Tosi L, Righetti CA: Transient global amnesia and migraine in young people. *Clin Neurol Neurosurg* 99:63, 1997. [PubMed: 9107472]

Tulving E: Episodic memory: From mind to brain. *Annu Rev Psychol* 53:1, 2002. [PubMed: 11752477]

Victor M, Adams RD, Collins GH: *The Wernicke-Korsakoff Syndrome*, 2nd ed. Philadelphia, Davis, 1989.

Victor M, Agamanolis D: Amnesia due to lesions confined to the hippocampus: a clinical-pathologic study. *J Cogn Neurosci* 2:246, 1990. [PubMed: 23972048]

Wechsler D: *The Measurement of Adult Intelligence*, 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1944.

Willerman L: *The Psychology of Individual and Group Differences*. San Francisco, Freeman, 1978, pp 106–129.

Witelson SF, Kigar DL, Harvey T: The exceptional brain of Albert Einstein. *Lancet* 353:219, 1999. [PubMed: 9923892]

Zeki S: Artistic creativity and the brain. *Science* 293:51, 2001. [PubMed: 11441167]

Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG: Lesions of the amygdala that spare adjacent cortical regions do not impair memory or exacerbate the impairment following lesions of the hippocampal formation. *J Neurosci* 9:1922, 1989. [PubMed: 2723757]

Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG: Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *J Neurosci* 9:4355, 1989. [PubMed: 2593004]



---

Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG: Lesions of the hippocampal formation but not lesions of the fornix or the mammillary nuclei produce long-lasting memory impairment in monkeys. *J Neurosci* 9:898, 1989. [[PubMed: 2494309](#)]

---

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 21: Trastornos neurológicos causados por lesiones en partes específicas del cerebro

### INTRODUCCIÓN

La antigua controversia respecto de las funciones cerebrales (¿están representadas de forma difusa en el encéfalo, y todas sus partes son casi equivalentes, o están localizadas en algunos lóbulos o regiones?) se ha resuelto para satisfacción de muchos neurólogos. Los clínicos han demostrado más allá de cualquier duda que es factible asignar a determinadas regiones corticales funciones particulares. Por ejemplo, las zonas prerrolándica y posrolándica controlan las actividades motoras y sensitivas, respectivamente; la zona estriada del lóbulo occipital regula la percepción visual y las circunvoluciones temporales superiores tienen como función la actividad auditiva, entre otras. Sin embargo, más allá de estas correlaciones generales, es imprecisa la localización cortical de muchas de las operaciones conductuales y mentales, descritas en los [capítulos 19 y 20](#). En relación con las funciones superiores, como la atención, la vigilia, la apercepción y el pensamiento analítico y sintético, es imposible asignarles un sitio anatómico exacto y previsible; o, con mayor precisión, los sistemas neuronales de los que dependen están distribuidos en varias regiones del cerebro.

Es necesario dilucidar el significado del término *localización cerebral*. ¿Se refiere a la función fisiológica de un grupo circunscrito de neuronas en la corteza cerebral, indicado en términos clínicos por pérdida de dicha función (síntomas negativos) cuando estas neuronas se paralizan o destruyen? Ésta es la forma en la cual los neurólogos han asignado funciones a áreas particulares de la corteza cerebral. Sin embargo, con base en el conocimiento de las extensas conexiones de todas las zonas de los centros especializados corticales, el neurólogo debe asumir que ésta es sólo una presuposición parcial. Casi todos los que adoptan lo anterior suponen que la organización de la función cerebral se basa en redes estructuradas de neuronas aferentes y eferentes en estrecha interconexión en varias regiones del encéfalo. Estas redes deben estar vinculadas por sistemas regionales y más amplios de fibras; ello se advierte en particular al estudiar el sustrato anatómico de propiedades complejas de la cognición, como la inteligencia, como se describe en el [capítulo 20](#). Por consiguiente, muchas funciones básicas se hallan en una región cortical, y una lesión en ella da lugar a la pérdida de esa capacidad particular. No obstante, es aparente por estudios fisiológicos como las técnicas de imagen funcional y la estimulación electromagnética que las redes ampliamente distribuidas están ocupadas, las cuales pese a todo abarcan la región que puede ser extirpada y eliminar tal función.

Estos aspectos de la localización cerebral, expresados con claridad en los trabajos de Wernicke, [Dejerine](#) y [Liepmann](#), los delinearon [Luria](#) (1966 y 1969) y la escuela rusa de fisiólogos y psicólogos, y luego los difundió [Geschwind](#) (1965). En concordancia con el modelo de interconexión de redes, estos investigadores consideraron que la función no era una propiedad directa de una región particular altamente especializada del encéfalo, sino producto de actividad compleja y distribución difusa en que los estímulos sensitivos se analizan e integran en diversos planos del sistema nervioso y después vinculados a través de un sistema de conexiones adquiridas temporalmente, en un mosaico operativo adaptado para realizar una tarea particular. En alguna medida, este modelo lo han corroborado estudios de imagen funcional, que han señalado mayor actividad metabólica en algunas regiones corticales durante casi todas las formas de conducta humana, incluidos actos motores voluntarios y tareas del lenguaje, y también los que coinciden con experiencias sensitivas perceptivas y aperceptivas. Los puntos inicial y final (la tarea y el efecto) se mantienen sin cambios dentro de este sistema funcional, pero los enlaces intermedios (los medios de ejecución de una tarea determinada) pueden modificarse dentro de amplios límites y nunca son los mismos en dos ocasiones consecutivas. Por lo tanto, cuando se efectúa determinado acto tras una orden verbal, el lóbulo temporal dominante debe recibir el mensaje y transmitirlo a las áreas premotoras. O quizá lo inicie la intención del individuo, caso en el que la primera actividad cerebral que puede medirse (un “potencial de preparación”) se produce por delante de la corteza premotora. La corteza motora se halla siempre bajo el control dinámico de los sistemas propioceptivo, visual, extrapiramidal y vestibular. Por esa razón, la lesión que afecte a cualquiera de los elementos en el acto puede hacer que se pierda una capacidad adquirida, en los propios centros motores o sus conexiones con los demás elementos.

Otro esquema teórico de la función cerebral identifica cortezas de estructura global similar y divide el manto cerebral en tres zonas de orientación longitudinal, el que Paul MacLean denominó encéfalo triúnico articulado. Un sistema central de neuronas vegetativas (alocorteza e hipotálamo)

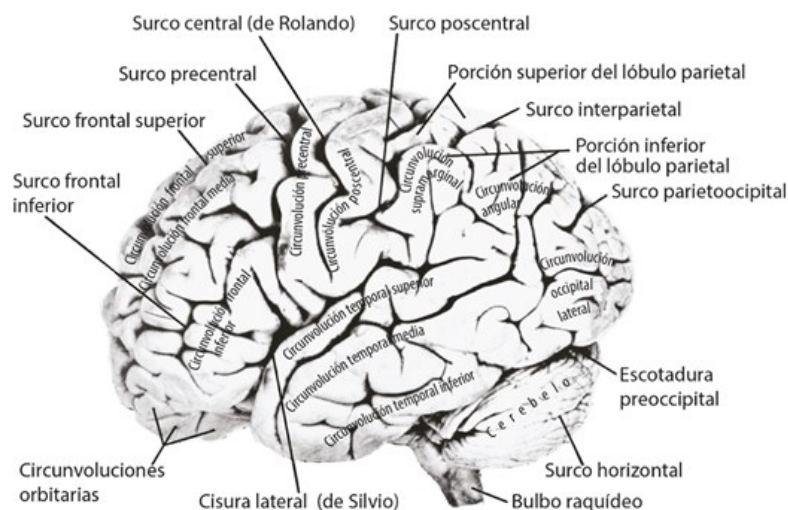
suministra los mecanismos para todas las funciones internas, el *milieu intérieur* (medio interno) de Bernard y Cannon. La zona externa, que abarca las cortezas sensitivomotora y de asociación y sus proyecciones, aloja los mecanismos para percibir el mundo externo e interactuar con él, y con una región entre ellas (corteza límbica-paralímbica) que constituye el puente que posibilita la adaptación de las necesidades del organismo al entorno; este concepto notoriamente metafórico de la función del sistema nervioso central, que Broca plantó de manera original, lo depuró Yakovlev y en fecha más reciente lo adoptaron Benson y Mesulam (1998). Este modelo conserva en grado notable las semejanzas citoarquitectónicas en áreas que desempeñan funciones similares (p. ej., el esquema de Brodmann que se describe más adelante), y tampoco modifica el orden de maduración cerebral (mielinización) de vías de conexión, como propuso Flechsig (fig. 27-3). De este modo, la localización podría ser un producto de patrones genéticos de estructura, que maduran durante el desarrollo, y sus formaciones sinápticas, que hacen posible la formación de complejos circuitos durante el aprendizaje y la experiencia de toda la vida.

Es útil señalar que estos conceptos amplios de la función cerebral, aplicables a todas las actividades mentales, contradicen la noción histórica de que existe equivalencia funcional de todas las regiones encefálicas y también se apartan del reciente concepto que presupone la localización estricta de cualquier actividad particular.

A partir de los informes anteriores es posible afirmar que la subdivisión del encéfalo en lóbulos frontales, temporales, parietales y occipitales constituye en cierta medida una abstracción en términos de puntos definitorios y de la función cerebral. Algunas de las divisiones se establecieron mucho antes del conocimiento actual de la función del cerebro. Incluso cuando inició la delimitación de zonas de la neocorteza sobre bases neurohistológicas, se observó que no concordaban del todo dentro de zonas circunscritas por surcos y cisuras. Por consiguiente, cuando se utilizan los términos *frontal*, *parietal*, *temporal* y *occipital*, se emplean más bien para dar al clínico puntos de referencia anatómicos conocidos y útiles para la localización (fig. 21-1).

Figura 21-1.

Fotografía de la superficie lateral del encéfalo humano. (Tomado con autorización de Carpenter MB y Sutin J: *Human Neuroanatomy*, 8a ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1982.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El método actual para estudiar la función cortical incluye técnicas *imagenológicas funcionales*, como la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) y la resonancia magnética funcional (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*). De manera invariable se activa un conjunto de zonas, una “red” de la variedad ya descrita, incluso con tareas al parecer sencillas, como recordar un nombre, visualizar o identificar un objeto o realizar una tarea solicitada. Que participen múltiples áreas de la corteza podría parecer contrario al criterio común de la neurología patológica, pero como ya se mencionó, la diferencia es epistemológica, es decir, que la función normal no equivale a una función anormal evidenciada por una lesión focal. La lesión del encéfalo expone tan sólo el sitio en el cual el daño causa la máxima pérdida de esa función particular, pero no señala la zona mucho más amplia que es esencial para la operación normal y completa de la función. De forma similar, los estudios imagenológicos demuestran que algunas regiones de la corteza son necesarias para conductas específicas, pero no suficientes para constituir su punto de partida.

## GENERALIDADES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS DE LA FUNCIÓN CORTICAL

En este tema son pertinentes varias observaciones morfológicas y fisiológicas. Con base en patrones estrictamente histológicos, Brodmann diferenció 47 áreas distintas de la corteza encefálica (fig. 21-2), y von Economo identificó más del doble de ese número. Bailey y von Bonin objetaron con severidad esta subdivisión (además de que los datos en los cuales Brodmann basó su sistema nunca se publicaron), pero aún la utilizan los fisiólogos y clínicos, para quienes las áreas de Brodmann permiten el conocimiento aproximado de algunas de las zonas funcionales de la corteza cerebral (fig. 21-3). Además se ha demostrado que la organización de la corteza difiere en virtud de sus conexiones particulares con otras áreas de la misma zona y con los núcleos del tálamo y otros centros inferiores. En estos casos debe considerarse la corteza como un conjunto heterogéneo de muchos sistemas anatómicos, cada uno con conexiones intercorticales y diencefálicas muy organizadas.

Figura 21-2.

Zonas citoestructurales de la corteza cerebral humana según Brodmann. A, superficie lateral. B, superficie medial. C, superficie basal inferior. Las zonas funcionales de la corteza se ilustran en la figura 21-3.

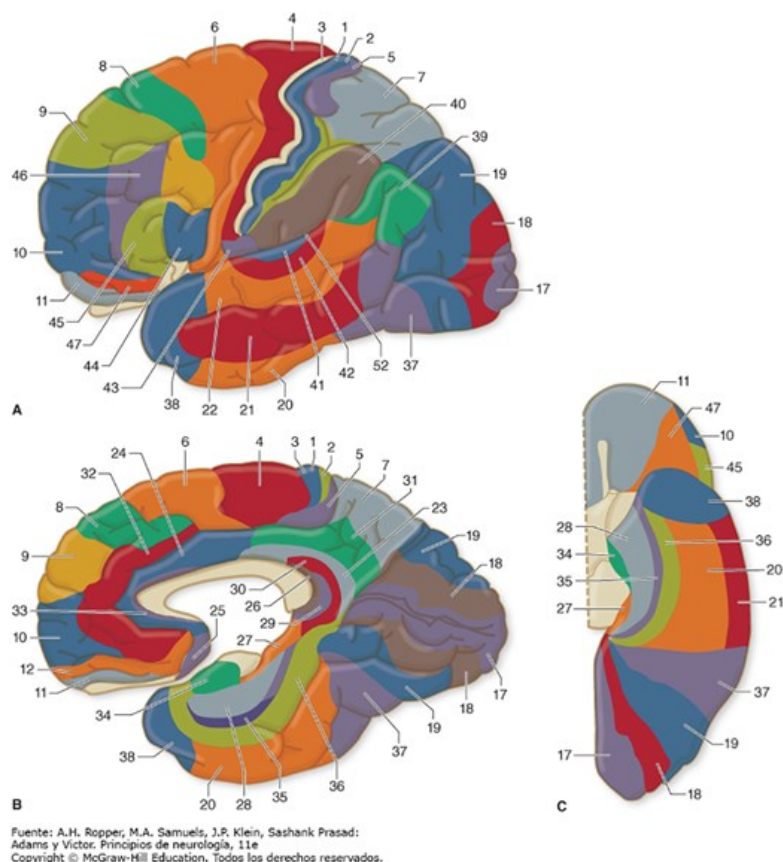
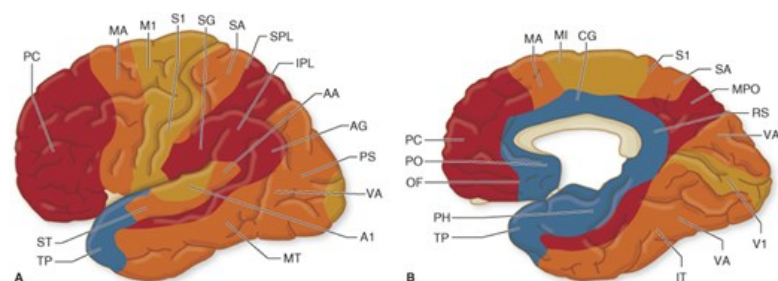


Figura 21-3.

A y B, distribución aproximada de las zonas funcionales de las superficies lateral (A) y medial (B) de la corteza cerebral. **Abreviaturas:** A1, corteza auditiva primaria; AA, corteza de asociación auditiva; AG, circunvolución angular (*angular gyrus*); CG, corteza del cíngulo; IPL, lóbulo parietal inferior (*inferior parietal lobule*); IT, circunvolución temporal inferior (*inferior temporal gyrus*); M1, área motora primaria; MA, corteza de asociación motora (*motor association cortex*); MPO, área parietooccipital medial (*medial parietooccipital area*); MT, circunvolución temporal medial (*middle temporal gyrus*); OF, región orbitofrontal; PC, corteza prefrontal (*prefrontal cortex*); PH, región parahipocámpica; PO, área paraolfatoria; PS, corteza periestriada (*peristriate cortex*); RS, área retrosplénica; S1, área somatosensitiva primaria; SA, corteza de asociación somatosensitiva (*somatosensory association cortex*); SG, circunvolución supramarginal; SPL, lóbulo parietal superior (*superior parietal lobule*); ST, circunvolución temporal superior (*superior temporal gyrus*); TP, corteza temporopolar; V1, corteza visual primaria; VA, corteza de asociación visual (*visual association cortex*).

(Redibujada con autorización de M-M Mesulam.)



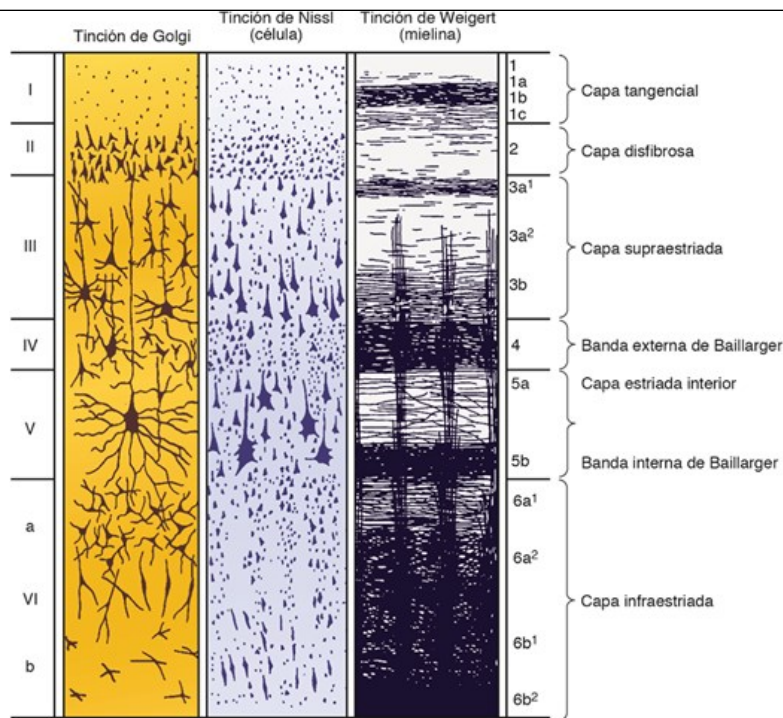
Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El gran tamaño de la corteza es notable. Desplegada, tiene una superficie de casi 4 000 cm<sup>2</sup>, es decir, el tamaño de una hoja completa de periódico (páginas derecha e izquierda). Dentro de la corteza hay miles de millones de neuronas (se calcula 10 a 30 millardos) y el número de células gliales de sostén es cinco veces mayor. Las conexiones sinápticas intercelulares suman trillones. Como las células nerviosas tienen aspecto parecido y quizá funciones similares, la extraordinaria diversidad de la inteligencia humana, el almacenamiento de conocimiento y la conducta deben depender de la capacidad de variaciones casi infinitas de las interconexiones neuronales.

Gran parte de la corteza encefálica humana es reciente en términos filogenéticos y por ello se denomina *neocorteza*. Vogt la llamó *isocorteza* por la uniformidad de su embriogénesis y su morfología. Estas dos últimas características diferencian la neocorteza de la más antigua y menos uniforme *alocorteza* (“la otra corteza”), que comprende sobre todo el hipocampo y la corteza olfatoria. Respecto de la arquitectura histológica de la neocorteza, pueden diferenciarse seis capas o láminas; desde la superficie de la piamadre hasta la sustancia blanca profunda se disponen de la siguiente manera: molecular (o plexiforme), granulosa externa, piramidal externa, granulosa interna, ganglionar (o piramidal interna) y multiforme (o fusiforme), como se ilustra en la [figura 21-4](#). En la neocorteza predominan dos tipos neuronales (las células relativamente grandes [piramidales] y las células de menor tamaño, más numerosas y redondeadas [granulosas]) y las variaciones en sus láminas dependen en gran medida de modificaciones del tamaño y el número de esos tipos neuronales.

**Figura 21-4.**

Citoestructura básica de la corteza cerebral, adaptada de Brodmann. Las seis capas celulares básicas se indican a la izquierda y las capas de fibras a la derecha (véase el texto).



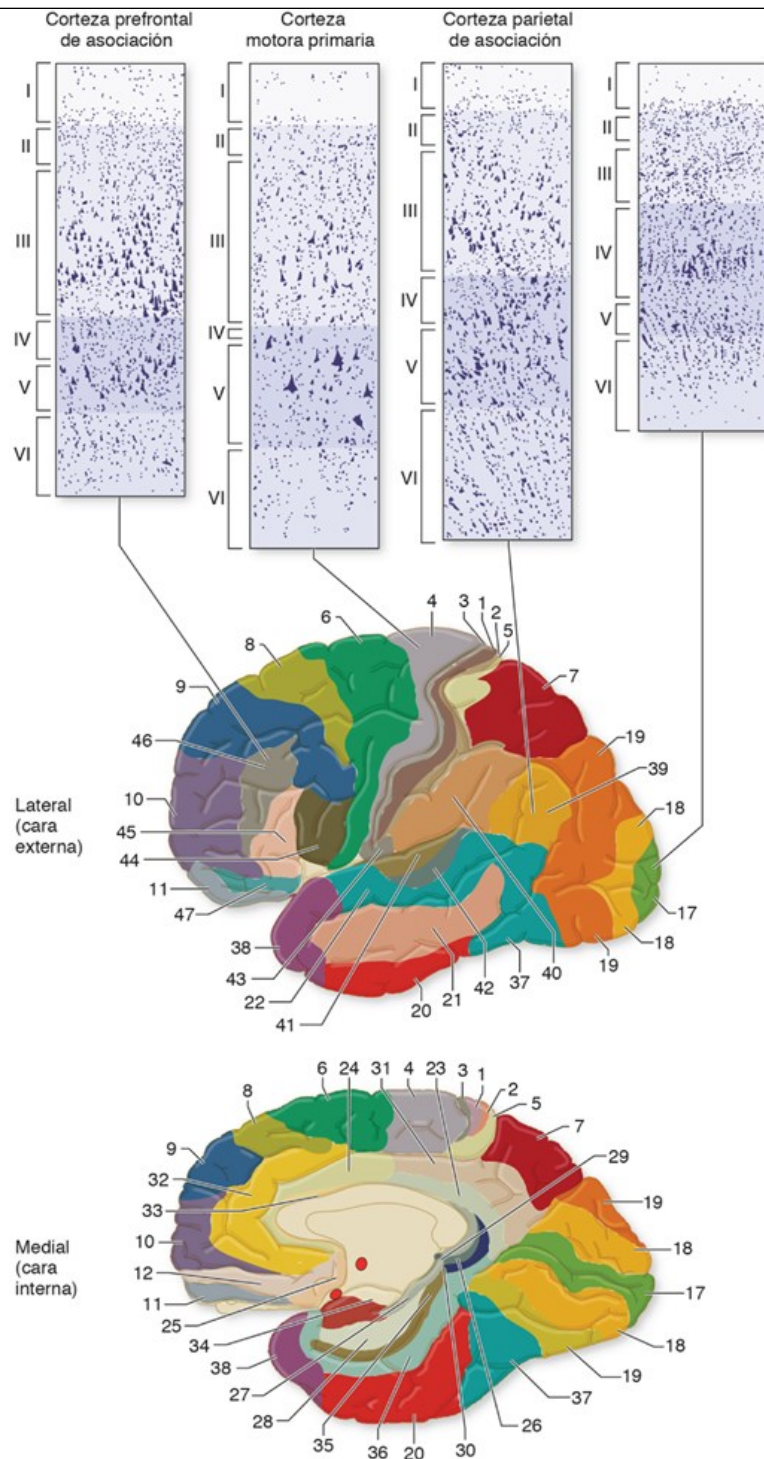
Fuente: A.H. Rappaport, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La cartografía cortical permite describir muchas variantes en la disposición laminar, pero se identifican dos tipos principales de neocorteza: 1) la *corteza homotípica*, en la que es fácil identificar disposiciones o conjuntos de seis capas, y 2) la *corteza heterotípica*, en la cual las capas son menos diferenciadas. La corteza de asociación (las grandes áreas, 75% de la superficie, que no realizan funciones motora o sensitiva primaria obvias) pertenece por lo regular a este último tipo. Las áreas homotípicas se caracterizan por poseer neuronas granulosas o agranulosas. En la corteza precentral (áreas 4 y 6 de Brodmann, sobre todo en la región motora) predominan las neuronas piramidales y no las granulosas, en particular en la capa V (de donde proviene su nombre de *agranulosa*). La corteza agranulosa se diferencia por un gran número de neuronas piramidales grandes. En cambio, la corteza sensitiva primaria, la circunvolución poscentral (áreas 3, 1, 2), los bancos del surco calcarino (área 17) y la circunvolución transversa de Heschl (áreas 41 y 42), donde las capas II y IV están altamente desarrolladas para recibir impulsos aferentes, han recibido el nombre de *corteza granulosa*, por el notable predominio de neuronas granulosas, en la que son preponderantes neuronas pequeñas (fig. 21-5).

Figura 21-5.

Cuatro tipos fundamentales de corteza cerebral y su distribución en el encéfalo. En la corteza visual primaria predominan neuronas pequeñas y por ello históricamente recibe el nombre de “granulosa”. En contraste, la corteza motora primaria tiene un número hasta cierto punto menor de neuronas pequeñas y se describe como “agranulosa”. (Con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM: *Principles of Neural Science*, 4a ed. New York, McGraw-Hill, 2000.)





Fuentes: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Además de estas diferencias morfológicas, la organización intrínseca de la neocorteza cumple con el perfil que describió Lorente de Nó. Este investigador describió cadenas verticales de neuronas dispuestas en módulos o columnas cilíndricas, cada una con 100 a 300 neuronas interconectadas con firmeza hacia arriba y abajo entre las capas corticales y en menor medida en sentido horizontal. Las figuras 21-4 y 21-5 ilustran la organización vertical fundamental (columnar) o cilíndrica de estos sistemas neuronales. Las fibras aferentes activadas por estímulos sensitivos terminan sobre todo en las capas II y IV. Sus impulsos los transmiten neuronas internunciales (interneuronas) a capas superficiales y profundas adyacentes y luego a las neuronas eferentes apropiadas en la capa V. Las neuronas de la lámina III (eferentes de asociación) proyectan axones a otras partes de la corteza de asociación en el mismo hemisferio y el contrario. Las neuronas de la capa V (eferentes de proyección) emiten axones a

estructuras subcorticales y la médula espinal. Las neuronas de la capa VI establecen proyecciones en particular al tálamo. En el encéfalo del macaco, cada neurona piramidal de la capa V tiene unas 60 000 sinapsis y un axón aferente puede establecer sinapsis con dendritas hasta de 5 000 neuronas; las cifras anteriores permiten tener una idea aproximada de la riqueza y complejidad de las conexiones corticales. Estos conjuntos cilíndricos de neuronas, tanto en el lado sensitivo como en el motor, actúan como las unidades de trabajo elementales de la corteza.

Al mismo tiempo que determinadas regiones del encéfalo se encargan de actividades perceptivas, motoras, sensitivas, nemónicas y lingüísticas especiales, la complejidad básica de los mecanismos anatómicos y psicofísicos en cada región apenas comienza a identificarse. La organización geniculada-occipital lateral en relación con la visión y la identificación de las formas, según datos obtenidos de los trabajos de Hubel y Wiesel, puede servir de ejemplo. En el área 17, la región polar del lóbulo occipital, existen grupos circunscritos y muy especializados de neuronas, cada uno de ellos activado dentro de un área pequeña de la lámina 4 por emisiones rápidas de luz o líneas y transmitido por neuronas particulares en los cuerpos geniculados externos; otros grupos de neuronas corticales contiguas son esenciales para la percepción del color. Las localizadas entre las principales zonas receptoras unimodales de la visión, la audición y la percepción somestésica son zonas de integración denominadas cortezas *heteromodales*. En este sitio, las neuronas reaccionan a más de una modalidad sensitiva o las neuronas que reaccionan a un sentido están intercaladas con las que responden a otro.

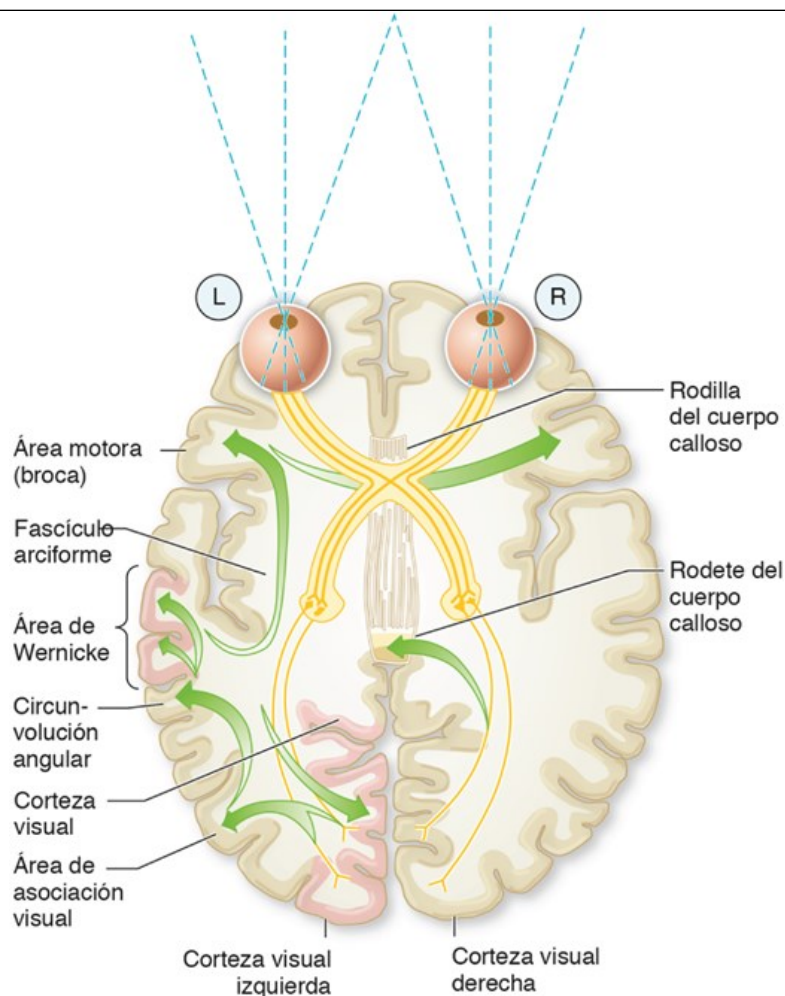
La *integración de las estructuras corticales con las subcorticales* se refleja en movimientos voluntarios o como respuesta a órdenes. El simple movimiento de la mano, por ejemplo, requiere la activación de la corteza premotora (llamada también *corteza motora accesoria*), que emite proyecciones al estriado y el cerebelo para regresar a la corteza motora a través de los circuitos talámicos complejos antes de que las vías corticoespinales directas e indirectas puedan activar algunas combinaciones de motoneuronas espinales descritas en los [capítulos 3 y 4](#).

Las *conexiones interregionales* del encéfalo son necesarias para todas las funciones sensitivomotoras naturales; aún más, como se señaló antes, su destrucción desinhibe o “libera” otras áreas. Denny-Brown se refirió a esto último como tropismos corticales. Por consiguiente, la destrucción de las áreas premotoras (que deja intactos a los lóbulos precentral y parietal) produce liberación de los automatismos sensitivomotores como la exploración, la prensión y la succión. Las lesiones parietales resultan en movimientos complejos de evitación a estímulos por contacto. Las lesiones temporales causan reacciones visualmente activadas a todo objeto observado y su exploración oral, y los mecanismos sexuales y emocionales límbicos se tornan hiperactivos.

Otro grupo de trastornos conocidos como *síndromes de desconexión* depende no sólo de la afectación de algunas regiones corticales, sino de modo más específico de la interrupción de fascículos con fibras interhemisféricas e intrahemisféricas. Las lesiones extensas de la sustancia blanca prácticamente aíslan a algunas zonas corticales y producen un estado funcional que equivale a la destrucción de la región cortical suprayacente. Algunas de las desconexiones están indicadas de forma esquemática en la [figura 21-6](#); los sistemas de fibras afectadas incluyen el cuerpo calloso, la comisura anterior, el fascículo temporofrontal del gancho, y los fascículos occipitoparietal y temporoparietal. Un ejemplo es el aislamiento de las áreas perisilvianas del lenguaje respecto del resto de la corteza, como se observa en el infarto anóxico-isquémico de zonas limítrofes entre grandes arterias cerebrales (véase Síndromes de desconexión, más adelante).

Figura 21-6.

Conexiones que intervienen en la designación del nombre de un objeto al que se mira y en la lectura. La estructuración visual se transfiere desde la corteza visual y áreas de asociación hasta la circunvolución angular, que activa al perfil auditivo en el área de Wernicke. El patrón auditivo se transmite al área de Broca a través del fascículo arqueado, sitio en el cual se estimula la forma articuladora y se transfiere al área vecina, perteneciente a la cara, en la corteza motora. En casos de destrucción de la corteza visual izquierda y el rodete del cuerpo calloso (o sustancia blanca intermedia), las palabras percibidas en la corteza visual derecha no cruzan las áreas del lenguaje y la persona no puede leer.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## SÍNDROMES CAUSADOS POR LESIONES DE LOS LÓBULOS FRONTALES

### Generalidades anatómicas y fisiológicas

Los lóbulos frontales se localizan por delante de la cisura central o de Rolando y por arriba de la cisura de Silvio (fig. 21-1). Son de mayor tamaño en el ser humano (30% del cerebro) que en cualquier otro primate (9% en el macaco). En estos sitios se encuentran sistemas de neuronas que tienen funciones diferentes. Las áreas 4, 6, 8 y 44 de Brodmann se relacionan de manera específica con las actividades motoras. La *corteza motora primaria*, es decir, el área 4, se conecta directamente con neuronas somatosensitivas de la parte anterior de la circunvolución poscentral, así como con otras áreas parietales, los núcleos talámicos y rojos, y la formación reticular del tallo cerebral. La corteza motora complementaria, una porción del área 6, comparte casi todas estas conexiones. Como se señaló en capítulos anteriores, toda actividad motora requiere orientación sensitiva, que proviene de las cortezas somestésica, visual y auditiva, y del cerebelo por medio del enlace central de los núcleos talámicos.

El área 8 se relaciona con el giro de los ojos y la cabeza en sentido contralateral. El área 44 del hemisferio dominante (área de Broca) y la parte contigua del área 4 son “centros” del habla motora y de las funciones relacionadas de labios, lengua, laringe y faringe; las lesiones en el lado izquierdo causan un síndrome peculiar del lenguaje y su articulación, y las lesiones bilaterales en esas áreas provocan parálisis de la articulación de sonidos, la fonación y la deglución. Las circunvoluciones mediales orbitarias y las partes anteriores de las circunvoluciones del cíngulo, que son los componentes frontales del sistema límbico, participan en el control de la respiración, la presión arterial, la peristalsis y otras funciones vegetativas. Las partes más anteriores de los lóbulos frontales (áreas 9 a 12 y 45 a 47), también conocidas como *áreas prefrontales*, están en particular bien desarrolladas en el ser humano, pero tienen funciones imprecisas. En términos estrictos, no son parte de la corteza motora en el sentido de que su estimulación eléctrica no produce movimientos directos; se afirma que la corteza prefrontal es inexcitable. No obstante, estas áreas participan en el inicio de las acciones planeadas y el

control ejecutivo de todas las operaciones mentales, incluida la expresión emocional.

La corteza frontal agranulosa (áreas 4 y 6), y de modo más específico las células piramidales de la capa V de las circunvoluciones precentral y poscentral, proporciona la mayor parte del sistema cerebral eferente motor que forma el fascículo piramidal o corticoespinal (figs. 3-2 y 3-3). Otra proyección masiva desde estas regiones es el fascículo frontopontocerebeloso. Además, se conocen sistemas de fibras paralelas que discurren de la corteza frontal al núcleo caudado y al putamen, los núcleos subtalámicos y rojo, la formación reticular del tronco del encéfalo, la sustancia negra y la oliva inferior, así como a núcleos del tálamo ventrolaterales, mediodorsales y dorsolaterales. Las áreas 8 y 6 están conectadas con los núcleos motores del tercer par y otros del tronco del encéfalo, y con áreas idénticas del otro hemisferio cerebral a través del cuerpo caloso. Un haz, el fascículo frontooccipital, conecta al lóbulo frontal con el occipital y el fascículo unciforme la porción orbitaria del lóbulo frontal con el lóbulo temporal.

La corteza frontal granulosa posee un sistema rico de conexiones con los planos inferiores del encéfalo (núcleos medial y ventral, y pulvinar del tálamo) y con casi todas las otras partes de la corteza cerebral, aun sus porciones límbica y paralímbica. Debido a sus conexiones límbicas, el lóbulo frontal es único entre todas las regiones corticocerebrales porque la estimulación eléctrica de la corteza orbitofrontal y la circunvolución del cíngulo tiene efectos manifiestos sobre las funciones respiratoria, circulatoria y otras funciones vegetativas. Estas partes de la corteza frontal reciben también proyecciones aferentes mayores desde otros sitios del sistema límbico (circuito de Papez), al parecer para mediar las reacciones emocionales y las experiencias sensitivas, y se proyectan hacia otras regiones de las cortezas límbica y paralímbica (hipocampo, parahipocampo, polo anterior del lóbulo temporal), la amígdala y la formación reticular del mesencéfalo. Las conexiones frontolímbicas se describen con mayores detalles en el [capítulo 24](#).

Muchas de las difundidas nociones sobre la función de los lóbulos frontales son excesivamente simplistas. Se presupone que en el lóbulo frontal residen los mecanismos que rigen la personalidad, el carácter, la motivación y las singulares capacidades necesarias para las ideas abstractas, la introspección y la planificación. Las facultades y rasgos anteriores no pueden definirse ni estudiarse con facilidad y tampoco someterse a una vaga localización. Muchos son demasiado sutiles para aislarse o medirse con precisión. Con excepción de los mecanismos frontales más posteriores encargados del componente motor del habla y algunas conductas vinculadas con impulsos, los neurólogos reconocen que las demás manifestaciones de afectación del lóbulo frontal son menos precisas.

La sangre se desplaza a las porciones mediales de los lóbulos frontales por la arteria cerebral anterior y hacia la convexidad y las regiones profundas por la división superior (rolándica) de la arteria cerebral media. La sustancia blanca profunda recibe sangre de finas arterias perforantes llamadas vasos lenticuloestriados que nacen directamente de la porción inicial de la arteria cerebral media, como se detalla en el [capítulo 33](#).

## Efectos clínicos de las lesiones del lóbulo frontal

Con fines descriptivos, los efectos clínicos de las lesiones del lóbulo frontal pueden agruparse bajo las siguientes categorías: 1) anomalías motoras relacionadas con la corteza motora prerrolándica; 2) trastornos del habla y el lenguaje vinculados con el lóbulo frontal dominante, que se revisan en el [capítulo 22](#); 3) incontinencia vesical y rectal; 4) disminución de la capacidad para llevar una actividad psíquica sostenida y orientada a objetivos y la capacidad de cambiar de un pensamiento o acción a otros, es decir, aspectos de la atención que se manifiestan por falta de persistencia y perseveración; 5) acinesia y falta de iniciativa y espontaneidad (apatía y abulia); 6) otros cambios de la personalidad, en especial del humor y el autocontrol (desinhibición de la conducta), y 7) una anomalía característica de la marcha (véase también el [cap. 6](#) que expone los trastornos de la locomoción).

En cuanto a la conducta y el lóbulo frontal, la mitad anterior del cerebro interviene en términos generales en la planificación, el comienzo, la vigilancia y la ejecución de todas las actividades cerebrales, situación que [Luria](#) (1966 y 1973) resumió de manera apropiada como una “conducta orientada a objetivos”. En este esquema, como elemento necesario, también debe haber mecanismos inhibidores que controlan o modulan la conducta. En consecuencia, salvo las anomalías francas de movimientos motores, habla y movimientos voluntarios, las lesiones de los lóbulos frontales causan pérdida de impulsos, deterioro de la planificación consecutiva e incapacidad de conservar relaciones seriadas de fenómenos y cambiar con facilidad de una actividad psíquica a otra; éstos se combinan con los reflejos de succión, prensión y el escudriño y otras conductas obligadas. En la esfera emocional, las lesiones del lóbulo frontal pueden ocasionar anhedonia (ausencia de placer), apatía, pérdida del autocontrol, desinhibición de la conducta social y euforia, como se describe más adelante.

### Anormalidades motoras

Los movimientos voluntarios comprenden la participación de la corteza motora en su totalidad, o por lo menos de grandes zonas de ella, y de los efectos diversos de las lesiones del lóbulo frontal; los más conocidos son las anormalidades motoras. La estimulación eléctrica de la corteza motora desencadena la contracción de grupos musculares correspondientes en la mitad contraria del cuerpo; la actividad convulsiva focal posee un efecto similar. La estimulación del área 4 de Brodmann induce movimientos de grupos de músculos particulares o, si es lo suficientemente refinada, de músculos individuales. Varios movimientos coordinados se inducen con la estimulación del área 6, y las cortezas premotora y motora complementaria.

Las lesiones de la porción posterior del lóbulo frontal producen parálisis espásticas de la mitad de la cara, el brazo y la pierna contralaterales. Los impulsos motores que provienen de este lóbulo se conducen por el haz corticoespinal directo y por fascículos que descienden de la corteza motora, premotora, motora complementaria y parietal anterior hasta la médula, de forma directa o por los núcleos rojo y reticular en el tronco del encéfalo. Las lesiones de las zonas más anteriores e internas de la corteza motora originan un grado menor de parálisis y mayor de espasticidad, así como liberación de los reflejos de succión, escudriño y prensión, cuyos posibles mecanismos tal vez se encuentren en el lóbulo parietal y, como han planteado Denny-Brown, y Seyffarth y Denny-Brown, son tropismos o automatismos inhibidos normalmente por la corteza frontal. Si las lesiones de las porciones motoras del lóbulo frontal son bilaterales, se produce tetraparesia, en la cual la debilidad, además de ser más intensa, también es más extensa que la observada en lesiones unilaterales, y afecta a músculos espinales y craneales (*seudoparálisis bulbar*).

Laplane et al. (1977b) observaron que la ablación de las *áreas motoras complementarias* derecha o izquierda (las partes del área 6 que se hallan en las caras internas de los hemisferios cerebrales) ocasionaba mutismo, inatención motora contralateral y deficiencia de la coordinación de ambos brazos. Con base en estudios de corriente sanguínea, Roland et al. y Fuster sugieren que una función importante del área motora complementaria es el ordenamiento de tareas motoras o el recuerdo de series motoras memorizadas (otra prueba más de las funciones ejecutivas de los lóbulos frontales). Más datos de la organización motora en la corteza motora complementaria los aportan las convulsiones que se originan en ella y que producen posturas curiosas como la posición de esgrima o la agitación del brazo contrario.

La parálisis temporal del giro del ojo contralateral, y algunas veces el giro de la cabeza, surge después de una lesión destructiva del área 8, en la cara dorsolateral (convexidad) de la corteza encefálica, que a menudo se conoce como campo ocular frontal (fig. 21-1). El resultado es parálisis de la mirada alejada del sitio de la lesión. También los ojos se desvían hacia el lado de la lesión en las fases agudas. La actividad convulsiva en esta área da lugar a la desviación tónica de la cabeza y los ojos hacia el lado contrario.

La destrucción de la circunvolución de Broca (áreas 44 y 45) y la corteza insular y motora contigua del hemisferio dominante ocasiona disminución o pérdida del habla motora, así como agrafia, apraxia de la cara, los labios y la lengua, como se describe en el capítulo 22.

Bruns describió un trastorno de la marcha, efecto de una lesión del lóbulo frontal, y lo denominó *ataxia de la marcha*; no se refirió a la ataxia de los movimientos de las extremidades. En la actualidad, el padecimiento se conoce con frecuencia como apraxia de la marcha, algo inapropiado en opinión de los autores porque el término *apraxia* se utiliza mejor para describir la imposibilidad de realizar una tarea motora solicitada por una orden o tarea motora aprendida, no una arraigada (cap. 3). Nunca se ha especificado con claridad el significado de estos conceptos y su aplicación a la marcha, pero de forma general aluden a la pérdida de la capacidad de utilizar las extremidades inferiores durante la marcha, que no puede explicarse tan sólo por debilidad, pérdida de la sensibilidad o la ataxia. Cuando se explora de forma directa al paciente, es posible que conserve dichas funciones motoras y sensitivas fundamentales e incluso haga movimientos que simulan la marcha, cuando está sentado o acostado. Como se describe en el capítulo 6, el patrón resultante es una marcha lenta un poco desequilibrada con pasos cortos, con la mitad superior del cuerpo y las piernas desfadas cuando comienzan a moverse (puede agregarse también el signo de la marcha “magnética”), en la cual uno o ambos pies parecen estar fijados en el suelo conforme el cuerpo se desplaza hacia delante. Es probable que en estos casos intervengan los núcleos basales y sus conexiones con los lóbulos frontales. Los pasos se acortan hasta la marcha titubeante y el equilibrio es precario; a medida que el deterioro prosigue, el paciente no puede caminar ni ponerse de pie. La etapa más avanzada es la *paraplejía cerebral en flexión*; el sujeto afectado se encuentra en el lecho acurrucado y ovillado y no puede siquiera girar el cuerpo (véase el cap. 6 para mayores detalles).

La lesión de las cortezas localizadas por delante de las áreas 6 y 8, es decir, las áreas 9, 10, 45 y 46, lo que en general se conoce como *corteza prefrontal*, y también las circunvoluciones anteriores del cíngulo, tienen efectos menos fáciles de definir sobre la conducta motora. La corteza prefrontal es heteromodal y tiene conexiones recíprocas firmes con las cortezas visual, auditiva y somatosensitiva. Los mecanismos motores visuales son los más poderosos de todos los mencionados. Tanto las áreas frontales como las motoras complementarias participan en la planeación y el inicio de las secuencias de los movimientos, como se indica en el capítulo 4. En el mono, por ejemplo, cuando una señal visual produce el movimiento, algunas de las neuronas prefrontales se activan precisamente antes de la reacción motora y otras se activan si la reacción se retrasa. En el caso de las



lesiones prefrontales de un lado o del otro, surge una serie de anomalías motoras, como respuestas mínimas a la presión y el escrutinio; tendencia a imitar los gestos del explorador y manipular compulsivamente objetos que se hallen por delante del enfermo (la *conducta de imitación y utilización* que describió Lhermitte [1983]); disminución y lentitud de la actividad motora y mental (abulia); perseveración o falta de persistencia motora (en el caso de lesiones de los hemisferios izquierdo y derecho, respectivamente) y rigidez paratónica con la manipulación pasiva de las extremidades (resistencia a las fuerzas de oposición [*gegenhalten*]).

La *incontinencia* es otra manifestación de la alteración del lóbulo frontal. Las lesiones del lado derecho o izquierdo afectan la parte posterior de la circunvolución frontal superior, la porción anterior del cíngulo y la sustancia blanca intermedia, lo que resulta en pérdida del control de la micción y la defecación (Andrew y Nathan). No hay advertencia de plenitud de la vejiga ni inminencia de la micción o la evacuación del intestino, y el paciente se sorprende y avergüenza por ensuciarse de modo repentino. Las formas menos completas del síndrome se relacionan con micción frecuente y urgente durante las horas de vigilia. El individuo se encuentra turbado, a menos que se agregue un elemento de indiferencia cuando los sitios de afectación son las zonas más anteriores (no motoras) de los lóbulos frontales.

En las esferas del *habla y el lenguaje* surgen anomalías distintas de la afasia de Broca, junto con trastornos de los lóbulos frontales: habla lacónica, falta de espontaneidad en las palabras, habla telegramática (*agramatismo*), pérdida de la fluidez, perseveración en el habla y una tendencia a musitar en vez de hablar en voz alta y disartria. Estos fenómenos son más notorios en las lesiones del lado izquierdo y se describen con amplitud en el capítulo 22.

### Cambios cognitivos e intelectuales

En general, cuando se habla de aspectos cognitivos y conductuales de la función del lóbulo frontal se alude a las partes más anteriores (prefrontales), más que a las partes motoras y lingüísticas; estas partes del desarrollo más reciente del encéfalo humano, que Halstead designó como “órgano de la civilización” y Luria repitió, poseen las funciones más imprecisas.

Los efectos de las lesiones en los lóbulos frontales se conocieron con claridad tras el caso famoso de Phineas Gage que publicó Harlow en 1868, y ha sido desde entonces el tema de innumerables monografías. Este paciente era un capataz de una cuadrilla de trabajadores del ferrocarril, que se volvió irreverente, disoluto, irresponsable y vacilante (abiertamente confabulador) tras sufrir una lesión causada por una explosión en que una barra de hierro le perforó los lóbulos frontales. En las palabras de Harlow “ya no era el conocido Gage”. Otro ejemplo igual de impresionante es el del paciente de Dandy (objeto de una monografía de Brickner) que se sometió a lobotomía frontal bilateral durante la extracción de un meningioma. Feuchtwanger, en un estudio clínico de 200 casos de lesión del lóbulo frontal, quedó impresionado por la falta de iniciativa, cambios de humor (euforia) y falta de atención sin déficits intelectuales y nemónicos; Rylander, en una clásica monografía, describió cambios semejantes en pacientes sometidos a lobectomías frontales unilaterales y bilaterales (véase más adelante). Kleist (1934), bajo el término *alogia*, señaló la importancia de la falta de capacidad para el pensamiento abstracto, como se demostró en pruebas de analogías, proverbios, definiciones, etc. Jacobsen observó en chimpancés que la extracción de las partes premotoras de los lóbulos frontales producía indiferencia social, docilidad, placidez, olvido y dificultad para la solución de problemas, hallazgos que condujeron a Egaz Moniz, en 1936, a realizar lobotomías prefrontales en pacientes psicóticos (véase Damasio). Esta operación y su sucesora, la leucotomía prefrontal (sección de la sustancia blanca prefrontal), alcanzaron su punto mayor en el decenio de 1940 y proporcionaron (trágicamente) la oportunidad de estudiar los efectos de un amplio espectro de lesiones del lóbulo frontal en un gran número de pacientes.

Los hallazgos en individuos sometidos a leucotomía frontal son el tema de una interminable controversia. Algunos autores indican que en la operación no se observaron efectos reconocibles o fueron escasos, incluso con las lesiones bilaterales. Otros insisten en que si se usaran las pruebas adecuadas se demostraría una serie de cambios cognitivos y conductuales predecibles y diagnósticos. Walsh resumió de manera apropiada los argumentos en favor y en contra, y la conducción inadecuada de muchos estudios, tanto en los métodos de exploración como en la verificación anatómica de las lesiones (la extensión y la localización de las lesiones varían en grado considerable y están influidas por los efectos clínicos). Se admite que los pacientes sometidos a una lobotomía frontal bilateral experimentan, en el mejor de los casos, una ligera alteración de la función de la memoria o la función cognitiva, según se midió mediante pruebas de inteligencia, y se asegura que no sobrevino la pérdida del estado de alerta y orientación. Además, algunos pacientes que estaban incapacitados por esquizofrenia, depresión ansiosa, neurosis obsesivo-compulsiva o un síndrome de dolor crónico mejoraron con respecto a sus síntomas psiquiátricos y dolorosos. Sin embargo, muchos mantuvieron cambios de la personalidad, en gran medida por el estrés de sus familias. Estos individuos eran indiferentes a los problemas de otros; no se preocupaban por los efectos de su conducta; carecían de tacto, se distraían, eran ineptos desde el punto de vista social y experimentaban descargas eufóricas y emocionales. El-Hai ha escrito un recuento fascinante del método en Estados Unidos y el retrato de su principal defensor en esa época, el Dr. Walter



Freeman. Aunque no se practica más, debe verse este procedimiento en el contexto de los conocimientos sobre enfermedades psiquiátricas de esa época.

Luria (1973) ha formulado otro concepto interesante de la participación de los lóbulos frontales en la actividad intelectual. Luria postuló que la solución de problemas de cualquier clase (perceptuales, constructivos, aritméticos, psicolingüísticos o lógicos, que se definen también como conductas relacionadas con objetivos) sigue cuatro etapas: 1) especificación del problema y las condiciones en las que surge (en otras palabras, se percibe una finalidad y se establecen las condiciones relacionadas con ésta); 2) formulación de un plan de acción o estrategia, que requiere iniciar al mismo tiempo ciertas actividades lingüísticas en sucesión ordenada; 3) ejecución, que incluye poner en práctica y controlar el plan, y 4) verificación o comparación de los resultados contra el plan original para confirmar si fue adecuado.

Desde luego, esta compleja actividad psicológica debe comprender muchas partes del cerebro y se afecta como resultado de una lesión en cualquiera de las partes que contribuyen al sistema funcional. Luria observó que, cuando los lóbulos frontales se lesionan a causa de una enfermedad, no sólo se observan enlentecimiento psicomotor general y distracción con facilidad, sino también un análisis erróneo de los aspectos ya señalados del problema. “El plan de acción seleccionado pierde con prontitud su influencia reguladora sobre la conducta global y se sustituye por perseveración de un enlace particular del acto motor o por la influencia de alguna conexión establecida durante experiencias pasadas del paciente.” Más aún, se observa incapacidad para distinguir entre las secuencias esenciales en el análisis y comparar la solución final con la concepción original del problema. Aunque este esquema parece plausible, como la “pérdida de la actitud abstracta” de Goldstein (el paciente piensa de forma concreta, es decir, razona y reacciona de manera directa con la situación del estímulo), estos análisis psicofisiológicos de los procesos mentales son en gran medida teóricos y los factores a los que se refieren no pueden medirse con facilidad.

Por último, una lesión que incluya el campo frontal del ojo, además de parálisis de la mirada, puede producir un tipo de menor atención al entorno visual contralateral; esto tal vez se debe a un defecto en la atención guiada visualmente y se observa sólo de manera irregular en la práctica clínica. El grado de inatención que se advierte en una lesión del lóbulo parietal no dominante no se observa con las lesiones del lóbulo frontal, y es difícil diferenciar el defecto frontal respecto de la incapacidad de dirigir la mirada en una dirección.

En la terminología actual, el lóbulo frontal, en particular sus componentes prefrontales, desempeñan una función ejecutiva que equivale al control global de otras funciones cognitivas. Esto hace posible una especie de autovigilancia que guía la selección de estrategias para resolver problemas, la inhibición de respuestas incorrectas, la capacidad de abordar cambios de foco y novedad en tareas, y tal vez la posibilidad de hacer generalizaciones a partir de la experiencia. En realidad, todas las capacidades para adaptarse a cambios en las circunstancias y para aprender de la experiencia exigen la participación de esta función ejecutiva. A diferencia de algunas de las propiedades psíquicas ya mencionadas, éstas pueden cuantificarse mediante pruebas y también pueden observarse durante la exploración clínica en la forma de deterioro para la solución de problemas, por repetitividad y estereotipos, y por la ineptitud para superar situaciones sociales sencillas. Es probable que la función anterior se pueda evaluar y reflejar en la gran dificultad que afronta la persona para conservar la corriente de su pensamiento, cuando se lo interrumpe, es decir, falta de atención.

### Otras alteraciones de la conducta y la personalidad

La falta de iniciativa y espontaneidad es el efecto más frecuente de la enfermedad del lóbulo frontal y es mucho más fácil de observar que de cuantificar. En las formas relativamente leves de este trastorno, los pacientes muestran pereza del pensamiento, el lenguaje y la acción, y caen en ese estado sin quejarse. Toleran muchas situaciones en que se los coloca, aunque pueden actuar de manera irracional por lapsos breves si son irritados, y al parecer no pueden prever las consecuencias de sus actos. Dejan a los miembros de la familia responder a las preguntas y “llevar la palabra”, e intercalan una observación sólo rara vez y de manera impredecible. Las preguntas que se dirigen a estos pacientes pueden provocar sólo una respuesta breve y sin calificación. Una vez que inician una tarea pueden persistir en ella (“fijos al estímulo”); es decir, tienden a perseverar. En sus estudios de la corteza prefrontal, Fuster enfatiza la falla a través del tiempo para mantener los sucesos en orden seriado (trastorno de la graduación temporal) y para integrar nuevos sucesos e información con los datos aprendidos antes. La placidez es un aspecto notable de esta conducta. La enfermedad del lóbulo frontal redujo las manifestaciones como preocupación, ansiedad, preocupación de la propia persona, hipocondriasis, informe de dolor crónico y depresión, en grado similar a la lobotomía frontal.

La enfermedad bilateral y extensa del lóbulo frontal se acompaña de reducción cuantitativa de toda la actividad psicomotora. El número de movimientos, palabras habladas y pensamientos por unidad de tiempo disminuye. Ha recibido el nombre de *abulia*, como se describió ya, el grado más leve de esta situación, que incluye sólo retraso de las respuestas. Los grados más intensos asumen la forma de *mutismo acinético* en el cual la persona no paralizada, alerta y capaz de moverse y hablar se halla inmóvil y callada durante días o semanas o sentada en el mismo sitio. Se ha

atribuido tal situación a las lesiones bilaterales de las regiones frontales ventromediales o a conexiones frontales-diencefálicas (si bien tienen los mismos efectos las lesiones focales en la mitad superior del mesencéfalo). Laplane encontró que la falta de motivación del paciente con lesiones bifrontales y la del que tiene lesiones bipoloidales son la misma, aunque cabría esperar que en este último caso se manifesten más como bradicinesia y no como *bradifrenia* (lentitud de pensamiento).

En cierto sentido, el estado contrario es una desinhibición conductual que, en su forma extrema, se convierte en un síndrome de hiperactividad o “impulsividad orgánica”, como describió von Economo en niños que sobrevivieron a una crisis de encefalitis letárgica. La desinhibición aparece en gran medida con las lesiones frontales dorsolaterales. En los pacientes que tratan los autores, este último síndrome se relacionó más a menudo con lesiones combinadas de los lóbulos frontal y temporal, por lo general traumáticas pero también encefalíticas, aunque no pudieron establecerse correlaciones clinicopatológicas precisas. Estos pacientes pueden mostrar también participación breve pero intensa en cierta actividad sin una finalidad, como clasificar papeles en un ático o acumular objetos o alimentos. Es posible que la conducta compulsiva dependa en cierta forma de dicho estado y en particular de lesiones que dañan las conexiones caudadas-frontales. Parte del síndrome suelen ser la agresividad y el insomnio extremo o un ciclo del sueño alterado.

La conducta patológica de recolección podría depender de este tipo de impulsividad y se ha atribuido al daño de la porción medial del lóbulo frontal que incluye la circunvolución del cíngulo, situación que han señalado [Anderson et al.](#) en una serie de 13 pacientes. Este grupo de enfermos, por lo demás con claridad psíquica y pese a consecuencias personales y sociales negativas, reunía cantidades impresionantes de objetos inútiles, como periódicos, cartas viejas, catálogos, alimentos, ropas y dispositivos, a menudo de varias categorías.

Además de los trastornos de la iniciativa y la espontaneidad, las lesiones del lóbulo frontal producen otros cambios de la personalidad y la conducta. También éstos son más fáciles de observar en el ambiente natural del paciente que de medir con pruebas psicológicas. Es difícil encontrar un término para todos estos cambios de la personalidad. Algunos pacientes, en especial los que experimentan lesiones inferofrontales, se sienten impulsados a hacer bromas insulsas que resultan inapropiadas en una situación determinada, *witzelsucht* o moria; y están socialmente desinhibidos y no perciben su conducta anormal. El paciente ya no es el ser humano sensible, compasivo y eficaz que fue y pierde sus maneras ordinarias de reaccionar con afecto a los familiares y los amigos. En los casos más avanzados hay una reducción respecto de las convenciones sociales e interés sólo por la satisfacción personal inmediata. Al mismo tiempo, el enfermo deja al parecer de reconocer las motivaciones y los procesos psíquicos de otras personas cultas (“teoría de la mente”); ello hace que se pierda la capacidad de incorporar tales factores en sus respuestas. Estos cambios, que se observan de manera característica después de una lobotomía, se perciben al final como un precio demasiado alto pagado por la desaparición de la ansiedad, el dolor, la depresión y una “tortura de preocupación”; todo lo anterior llevó a abandonar la técnica.

En consecuencia, los máximos déficits cognitivos-intelectuales son en términos generales, efecto de lesiones en las zonas dorsolaterales de los lóbulos prefrontales y los cambios más intensos en la personalidad, el ánimo y la conducta son consecuencia de lesiones de la zona medial-orbitaria, si bien los dos trastornos suelen fusionarse en uno. [Benson](#) (1994) (y [Kleist](#) y otros más antes que él) vinculó el síndrome de apatía y falta de iniciativa, con lesiones de la corteza frontal dorsolateral y un estado socialmente inapropiado, jocoso e imprudente (véase más adelante), con lesiones frontales orbitarias y mediales. En la experiencia de los autores de este texto, tal diferenciación fue aceptada sólo de forma general. Los datos de algunos estudios de lesiones penetrantes del encéfalo indicaron una relación inconstante pero interesante entre las lesiones frontales dorsales izquierdas, con la ira y la hostilidad, y las lesiones orbitofrontales del lado derecho con la ansiedad y la depresión. Una vez más, en las tareas clínicas, son pocas las lesiones con dicho grado de localización, de tal forma que tornan inciertas algunas conclusiones respecto de los estados emocionales.

Aunque los lóbulos frontales son el tema de numerosas publicaciones y especulaciones interminables (véanse las revisiones de [Stuss](#) y [Benson](#), y [Damasio](#)), aún no surge un concepto unificado de esta función, tal vez porque los lóbulos frontales son demasiado grandes y abarcan varios sistemas heterogéneos. La mente se altera de forma muy intensa por las enfermedades de las zonas prefrontales de los lóbulos frontales, pero suele ser difícil señalar con exactitud los cambios sufridos. Quizá en la actualidad sea mejor considerar los lóbulos frontales como la parte del encéfalo que orienta e impulsa con rapidez y eficacia al individuo, con todas las percepciones y los conceptos formados a partir de las experiencias pasadas, para la acción que se proyecta hacia el futuro.

#### Pruebas psicológicas de las funciones del lóbulo frontal

Estas pruebas son de utilidad particular para definir la presencia de enfermedad del lóbulo frontal y por lo regular se busca con ellas detectar la capacidad para persistir en una tarea y, después de una orden, cambiar el foco de la mente; comprenden la prueba de Wisconsin de selección de naipes, la prueba de Stroop para señalar colores, seguir el orden de imágenes, “elaboración de rutas” (prueba de dos partes en que la persona traza

líneas y en primer lugar conecta números dispuestos aleatoriamente en un papel, para establecer orden y después crear una relación con números y letras que corresponden en ese orden); el equivalente verbal de la elaboración de rutas y la prueba “ir-no ir” se utilizan con regularidad en la exploración del estado psíquico (véase más adelante) y la prueba de Luria de la postura de la mano en tres fases. La prueba de elaboración de rutas, que incluye alfabeto-número verbal, exige al paciente mencionar cada letra del alfabeto seguida del número correspondiente (A-1, B-2, C-3 y así sucesivamente). En la prueba de Luria y sus variantes, por ejemplo, se le pide a la persona que imite y después reproduzca por sí sola una serie de tres gestos con la mano, de forma típica, cerrar el puño, conservar la mano abierta sobre su lado y después abrir la palma en extensión. Las personas con lesiones frontales de uno o ambos lados realizan con dificultad la prueba en el orden preciso, y a menudo perseveran, no concluyen sus tentativas o hacen gestos indeseables. Luria sugirió probar tal situación con la sucesión de movimientos del brazo, de empuje hacia delante, contraer el puño y formar un anillo con los primeros dos dedos de la mano (en la actualidad se usan algunos derivados de esta prueba). Este especialista también destacó (1969) que la “melodía” cinética natural o uniformidad de la transición de la posición de una mano a la siguiente quedaba alterada y se observaba una tendencia a la perseveración. Lo anterior ha hecho que algunos neurólogos conductuales denominen a tal situación “apraxia cinética de extremidades”.

No debe olvidarse que algunas veces se observan deficiencias similares en la ejecución del paciente con todas las formas de estados confusionales y de desatención, de tal manera que si no se cuenta con la atención absoluta del paciente es mejor no inferir conclusiones. Es posible evaluar con mayor facilidad actos psíquicos más complejos que señalen la presencia de afectación del lóbulo frontal, pero son menos específicos porque también se alteran en lesiones de otras regiones encefálicas; incluyen listas seriadas (“memoria de trabajo”), interpretación de dichos o refranes, pruebas de respuesta motora rápida y otras.

Los efectos de la enfermedad del lóbulo frontal pueden resumirse como sigue:

I. Efectos de la enfermedad frontal unilateral, ya sea izquierda o derecha

- A. Hemiplejía espástica contralateral.
- B. Paresia de la mirada contralateral.
- C. Apatía y falta de iniciativa o el estado contrario, intensificación leve del ánimo, locuacidad más intensa, tendencia a hacer bromas inapropiadas (*witzelsucht*), falta de tacto y dificultad para la adaptación.
- D. Si es por completo prefrontal o polar, no hay hemiplejía; los reflejos de prensión y succión o de prensión instintiva pueden liberarse.
- E. Anosmia con afectación de las partes orbitales.

II. Efectos de la enfermedad frontal derecha.

- A. Hemiplejía izquierda.
- B. Cambios como en I. B, C y D.

III. Efectos de la enfermedad del lóbulo frontal izquierdo

- A. Hemiplejía derecha
- B. Afasia de Broca con agrafia, con o sin apraxia de los labios y la lengua ([cap. 22](#))
- C. Apraxia simpática de la extremidad izquierda (véase “Apraxia” en el [cap. 3](#))
- D. Cambios como en I. B, C y D

IV. Efectos de la enfermedad bifrontal

- A. Hemiplejía bilateral
- B. Parálisis bulbar espástica (seudobulbar)

- C. Si es prefrontal, abulia o mutismo acinético, incapacidad para conservar la atención y resolver problemas complejos, rigidez de pensamiento, afectividad afeble, inaptitud social, desinhibición conductual, incapacidad para anticipar situaciones, cambios en el estado de ánimo y diversas combinaciones de movimientos de prensión, succión, imitación obligada o conducta de utilización
- D. Descomposición de la marcha e incontinencia de esfínteres

## SÍNDROMES CAUSADOS POR LESIONES DE LOS LÓBULOS TEMPORALES

### Generalidades anatómicas y fisiológicas

La cisura de Silvio separa la cara superior de cada lóbulo temporal, el lóbulo frontal y partes anteriores del lóbulo parietal. Entre los lóbulos temporal, occipital o parietal no hay fronteras anatómicas naturales, pero la circunvolución angular constituye un punto de referencia de estas últimas. En la [figura 21-1](#) se observan las fronteras de los lóbulos temporales. La rama inferior de la arteria cerebral media irriga la convexidad del lóbulo temporal y la rama temporal de la arteria cerebral posterior irriga las caras medial e inferior, incluido el hipocampo.

El lóbulo temporal comprende las circunvoluciones temporal superior, media e inferior, occipitotemporal lateral, fusiforme, lingual, parahipocámpica e hipocámpica, y las circunvoluciones transversas de Heschl; estas últimas constituyen el área receptora auditiva primaria y se localizan dentro de la cisura de Silvio. Esta área tiene una distribución tonotópica; las fibras que transmiten los tonos elevados terminan en la porción medial de la circunvolución y las que propagan tonos bajos lo hacen en las porciones lateral y más rostral ([Merzenich y Brugge](#)). El plano temporal (área 22), una parte integral de la corteza auditiva se encuentra precisamente detrás de las circunvoluciones de Heschl, sobre la superficie superior del lóbulo temporal. El plano izquierdo es más grande en los individuos diestros. Existen conexiones recíprocas ricas entre los cuerpos geniculados internos y las circunvoluciones de Heschl. Estas circunvoluciones establecen proyecciones con la corteza de asociación unimodal de la circunvolución temporal superior, la cual a su vez establece proyecciones a las regiones paralímbica y límbica del lóbulo temporal y a cortezas de asociación heteromodales, de lóbulos temporales y frontales y el lóbulo parietal inferior. También hay un sistema de fibras que se proyecta de manera retrógrada hacia el cuerpo geniculado interno y los centros auditivos inferiores. La zona receptora cortical para los impulsos laberínticos está menos bien delimitada que la de la audición, pero es probable que se localice en el banco inferior de la cisura de Silvio, justo por detrás del área receptora de la audición. La función de las partes internas del lóbulo temporal en la percepción olfatoria y gustativa está menos bien delimitada, aunque los focos convulsivos en la región del gancho (crisis convulsivas del gancho) inducen a menudo alucinaciones de estos sentidos.

Las circunvoluciones temporales media e inferior (áreas 21 y 37) reciben un contingente masivo de fibras de la corteza estriada (área 17) y las áreas de asociación visuales paraestriadas (áreas 18 y 19). Las áreas visuales temporales establecen conexiones abundantes con las zonas límbica medial, rinencefálica (olfativa), orbitofrontal, parietal y occipital de la corteza, lo que permite una interconexión estrecha de las zonas corticales encargadas de la visión y la audición.

La porción superior del lóbulo temporal dominante se encarga de los aspectos acústicos o receptivos del lenguaje, como se expone en el [capítulo 22](#), en el que se revisa el tema. Las circunvoluciones media e inferior son el sitio de discriminación visual; reciben sistemas de fibras desde el estriado y cortezas visuales paraestriadas y, a su vez, envían proyecciones a las zonas corticales como las de asociación visual contralateral, heteromodal prefrontal, temporal superior, límbica y paralímbica. Es posible que estos sistemas se encarguen de funciones discriminatorias visuales como orientación espacial, estimación de la profundidad y la distancia, visión estereoscópica y percepción de los matices. De manera semejante, la corteza auditiva unimodal está conectada de forma estrecha con una serie de áreas de asociación auditiva en la circunvolución temporal superior y estas últimas lo están con áreas heteromodales prefrontales y temporoparietales, y con áreas límbicas ([Mesulam, 1998](#)). La mayor parte de estos sistemas auditivos se identifica en el macaco, pero es probable que participen en las complejas discriminaciones auditivas verbal y no verbal en el ser humano.

La función del hipocampo y otras estructuras de la formación hipocámpica (circunvolución dentada, subículo, corteza entorrinal y circunvolución parahipocámpica) tiene importancia máxima en las funciones de aprendizaje y memoria descritas en el [capítulo 20](#). Existen conexiones abundantes entre el lóbulo temporal medial y todo el sistema límbico. Por ello, MacLean se refirió a estas partes como “encéfalo visceral” y [Williams](#) como “encéfalo emocional”. Este concepto anatómico comprende el hipocampo, los núcleos amigdaloides, los arcos y las porciones límbicas de las regiones frontales inferior y media, la corteza del cíngulo y los núcleos septales y subcorticales relacionados, el denominado sistema límbico ([cap. 24](#)).

La mayor parte de la corteza del lóbulo temporal, incluidas las circunvoluciones de Heschl, posee las capas piramidal y granulosa bastante bien desarrolladas. En este sentido se parece más a la corteza granulosa de las regiones frontal y prefrontal, y a las porciones inferiores de los lóbulos

parietales. A diferencia de la neocorteza de seis capas, el hipocampo y la circunvolución dentada son típicos de la porción filogenéticamente más antigua de la alo corteza de tres capas.

Un sistema masivo de fibras se proyecta desde las zonas estriada y paraestriada de los lóbulos occipitales a las porciones inferior y medial de los lóbulos temporales. Estos últimos se conectan entre sí a través de la comisura anterior y la parte media del cuerpo calloso; el fascículo inferior, o unciforme, conecta la región temporal anterior con la orbitaria frontal. El fascículo arqueado conecta la parte posterosuperior del lóbulo temporal con la corteza motora y el área de Broca.

Desde el punto de vista fisiológico, el lóbulo temporal es un integrador de “sensaciones, emociones y conducta”, en la medida en que relaciona experiencias sensitivas del organismo con significados emocionales, y se considera su proximidad con el sistema límbico. Mecanismos de integración similares operan en el lóbulo parietal, pero sólo en el lóbulo temporal establecen relación estrecha con la vida instintiva y emocional de la persona. La autopercepción requiere también un flujo coherente y secuencial de pensamiento. Aún es un dilema sin resolver el sitio en que se percibe exactamente el “flujo del pensamiento” interno (término que utilizó William James para el flujo de las ideas). Ante la exigencia de que debe hallarse cerca de otras experiencias sensitivas integradas y que se incorpora a las funciones del lóbulo temporal propias del lenguaje y la memoria, es poco probable que se sitúe en los lóbulos temporales. En el siglo XIX, Hughlings Jackson sugirió ciertos indicios de su función en la vida personal y emocional del individuo, derivados de un análisis detallado de los estados psíquicos que acompañan a las crisis epilépticas del lóbulo temporal. Más tarde fue posible conocer un poco de sus funciones complejas gracias a las observaciones de [Penfield et al.](#) sobre los efectos de estimular los lóbulos temporales en el sujeto consciente a quien se haría una operación quirúrgica para corregir la epilepsia. Los escritos seminales de este tema incluyen el capítulo que elaboró Williams sobre síndromes del lóbulo temporal en su obra *Handbook of Clinical Neurology* y las monografías de [Penfield y Rasmussen](#) (*The Cerebral Cortex of Man*) y [Alajouanine et al.](#) (*Les Grandes Activités du Lobe Temporel*).

## Efectos clínicos de las lesiones del lóbulo temporal

Las manifestaciones que surgen como consecuencia de enfermedad de los lóbulos temporales se pueden dividir en trastornos de: 1) sentidos especiales (visuales, auditivos, olfativos y gustativos); 2) lenguaje; 3) memoria y percepción del tiempo, 4) emociones y conducta. De importancia central son también las funciones de la porción superior del lóbulo temporal dominante (por lo regular el izquierdo) en el lenguaje y la destreza de manos. Varias de estas funciones y sus trastornos tienen tal importancia y alcance que se revisan en capítulos separados. El lenguaje se estudia en el [capítulo 22](#), la memoria en el 20 y la neurología de las emociones y la conducta en el 24; por esa razón estos temas no se incluyen en este capítulo.

### Trastornos visuales

En el [capítulo 12](#) (referente a la visión) se señala que las lesiones de la sustancia blanca de las partes central y posterior del lóbulo temporal afectan de manera característica las fibras arqueadas inferiores de la vía geniculocalcarina (asa de Meyer). Esto ocasiona cuadrantanopsia homónima superior, casi nunca del todo congruente. No obstante, se observa una considerable variabilidad en la distribución de las fibras visuales conforme pasan alrededor del asta temporal del ventrículo lateral; esto explica la pequeñez del defecto de campo en algunos pacientes después de lobectomía temporal o accidente cerebrovascular y la extensión hacia el campo inferior en otros. La cuadrantanopsia por una lesión dominante (lado izquierdo) suele combinarse con afasia.

Las lesiones bilaterales de los lóbulos temporales dejan a un mono psíquicamente ciego. Puede ver y coger los objetos, pero no los reconoce hasta que los explora con la boca. Pierde las reacciones emocionales naturales, como el miedo. Este síndrome, que recibe el nombre de síndrome de [Klüver y Bucy](#), se identifica de forma parcial en el ser humano ([Lilly et al.](#) y [Marlowe et al.](#)). [Milner](#) (1971) y [McFie et al.](#) identificaron, por medio de métodos especiales, grados menores de falta de percepción visual. Este síndrome se analiza en el [capítulo 24](#).

Alucinaciones visuales complejas, aun las del propio paciente (*autoscopia*), aparecen durante las convulsiones del lóbulo temporal. Penfield fue capaz de inducir lo que llamó “ilusiones interpretativas” (impresiones alteradas del presente) y reactivar las experiencias pasadas de forma bastante completa y vívida en relación con sus emociones originales. También las anomalías del lóbulo temporal pueden deformar la percepción visual; los objetos vistos pueden parecer muy grandes (macropsia) o muy pequeños (micropsia), demasiado cercanos o lejanos, o irreales. Algunas alucinaciones visuales tienen un componente auditivo: una figura imaginaria puede hablar y moverse y, al mismo tiempo, desencadenar una emoción intensa en el paciente. Toda la experiencia podría parecerle antinatural e irreal.

### Sordera cortical

Las lesiones bilaterales de las circunvoluciones transversas de Heschl causan sordera central. En su famosa revisión de 1 337 casos de afasia informados hasta 1922, Henschen encontró a nueve pacientes en quienes las lesiones vasculares restringidas destruyeron estas partes, con sordera resultante. La bibliografía médica actual consigna muchos casos más de este tipo; las lesiones de otras partes de los lóbulos temporales carecen de efecto sobre la audición. Estas observaciones constituyen la base de la localización del área receptora auditiva primaria en la corteza de las circunvoluciones transversas (sobre todo la primera), sobre la superficie posterosuperior del lóbulo temporal, en la profundidad de la cisura de Silvio (áreas 41 y 42). Las lesiones subcorticales que interrumpen las fibras que discurren desde ambos cuerpos geniculados internos hacia las circunvoluciones transversas, como en los dos casos de [Tanaka et al.](#), tienen el mismo efecto. Con lesiones temporales superiores del lado izquierdo también suele haber afasia, a causa de la proximidad de las circunvoluciones transversas y la corteza de asociación temporal superior. Hécaen señaló que los pacientes “corticalmente sordos” pueden aparentar no enterarse de su sordera, estado similar al de las personas ciegas que actúan como si pudieran ver (síndrome de Anton, véase más adelante).

Durante mucho tiempo se pensó que las lesiones unilaterales de las circunvoluciones de Heschl no tenían efecto alguno en la audición; sin embargo, con métodos cuidadosos se han detectado diversos déficits sutiles. Si se aplican estímulos auditivos muy breves, el umbral de sensación aumenta en el oído del lado contrario a la lesión. Además, aunque las lesiones unilaterales no atenúan la percepción de los tonos puros o las palabras pronunciadas con claridad, el oído contralateral a una lesión temporal es menos eficiente si las condiciones de la audición se tornan más difíciles (prueba biauricular). Por ejemplo, si las palabras se deforman un poco (filtradas por medios electrónicos para alterar las consonantes), se escuchan menos bien con el oído contralateral a la lesión. Asimismo, el paciente tiene más dificultades para igualar el volumen de los sonidos que se le presentan por ambos oídos y también para percibir los números o las diferentes palabras articuladas con rapidez (escucha dicótica). Pocos de estos cambios son evidentes en la exploración clínica.

### Agnosias auditivas

Las lesiones de las zonas secundarias (asociación unimodal) de la corteza auditiva (área 22 y parte de la 21) no tienen efecto sobre la percepción de los sonidos y los tonos puros. Sin embargo, la percepción de combinaciones complejas de sonidos se altera de manera grave. Este trastorno, o agnosia auditiva, adopta diversas formas, como incapacidad para reconocer los sonidos, las diferentes notas musicales (amusia) y las palabras, y tal vez cada una tenga una base anatómica un tanto diferente.

En la *agnosia para los sonidos*, las sensaciones auditivas no pueden distinguirse unas de otras. Los sonidos diversos como el tañido de las campanas, el arrugamiento de un papel, el del agua que corre o el de una sirena se perciben como iguales. Las más de las veces, el trastorno se acompaña de sordera verbal (véase “Sordera verbal pura” en el [cap. 22](#), y el texto siguiente) o amusia. Hécaen observó agnosia para los sonidos sola en apenas dos casos; un paciente identificó sólo la mitad de 26 sonidos familiares y el otro no pudo reconocer ninguno, excepto el tictac de un reloj. No obstante, en ambos pacientes el audiograma resultó normal y ninguno tenía problemas para comprender las palabras habladas. En ambos, la lesión afectó el lóbulo temporal derecho y el cuerpo calloso estaba intacto.

La *amusia* es la más complicada porque la apreciación de la música tiene diversos aspectos: reconocimiento de una melodía familiar y capacidad para nombrarla (la propia musicalidad); percepción de tono, timbre y ritmo, y habilidad para producir, leer y escribir música. Se conocen muchos informes de músicos que se volvieron sordos a las palabras con lesiones del lóbulo temporal dominante, pero que retuvieron su reconocimiento de la música y su capacidad para producirla. Otros se tornaron agnósticos para la música, pero no para las palabras, y algunos más eran agnósticos tanto para palabras como para música. Según [Segarra](#) y [Quadfasel](#), el trastorno del reconocimiento de la música es el resultado de lesiones en la circunvolución temporal media y no de lesiones a nivel del polo del lóbulo temporal, como lo postuló Henschen. Muchos otros estudios señalan que la circunvolución temporal superior interviene en estos déficits. Puede acompañarse de pérdida de la capacidad para percibir y producir ritmo. De cualquier modo, se cree que en casi todos los casos interviene el lóbulo temporal de la mitad contraria, que es el encargado del lenguaje (es decir, el lado derecho).

Los estudios de Milner de pacientes sometidos a lobectomía temporal apoyan la presuposición de que la percepción de la música se altera en las lesiones del lóbulo temporal no dominante. Milner identificó una disminución de la apreciación del paciente de la duración de las notas, el timbre, la intensidad de los sonidos y la memoria de las melodías después de lobectomía temporal derecha; los pacientes sometidos a lobectomía temporal izquierda conservan estas capacidades sin importar que la intervención quirúrgica incluya las circunvoluciones de Heschl. Shankweiler efectuó observaciones similares, pero además reconoció que los pacientes tenían dificultades para denominar una nota o dar el nombre de una melodía tras la lobectomía temporal izquierda.

Observaciones más recientes permiten realizar interpretaciones un tanto distintas. [Tramo](#) y [Bharucha](#) examinaron los mecanismos que median el



reconocimiento y la discriminación del timbre (calidad tonal distintiva producida por un instrumento musical particular) en pacientes en los que los hemisferios derecho e izquierdo se separaron mediante callosotomía y encontraron que *cada* hemisferio podía reconocer el timbre, algo mejor el izquierdo que el derecho. Además, se observó que las lesiones de la corteza auditiva derecha trastornan el reconocimiento de la melodía (secuencia temporal de tonos) y la armonía (sonido de tonos simultáneos). Sin embargo, si se añaden palabras a la melodía, entonces las lesiones de ambos lados trastornan su reconocimiento ([Samson y Zatorre](#)). Con base en los estudios de imagen funcionales, la región frontal inferior izquierda se activa al parecer por tareas que incluyen la identificación de música familiar ([Platel et al.](#)), como si ésta fuera una prueba semántica, pero escuchar de manera pasiva las melodías activa la región temporal superior derecha y la occipital ([Zatorre et al.](#)).

De manera sinóptica, [Stewart et al.](#) revisaron sistemáticamente el tema e identificaron trastornos de la percepción musical en las categorías siguientes: apreciación de la altura sonora (incluidos intervalos, distribución y estructura tonal); timbre, estructura cronológica, contenido emocional y memoria de la música. Estos especialistas resumen los casos clínicos más bien como accidentes vasculares que ilustran cada defecto. Si se consideran en conjunto, estos datos sugieren que el hemisferio no dominante es importante para el reconocimiento de la armonía y la melodía (en ausencia de palabras), pero que la mención de los nombres de las escalas musicales y todos los aspectos semánticos (escritura y lectura) de la música requieren la integridad de los lóbulos dominantes temporal y quizá del frontal.

### Sordera verbal (agnosia verbal auditiva)

En esencia, la sordera verbal es una alteración de la función del lóbulo temporal izquierdo para la decodificación de las señales acústicas del habla y su conversión en palabras comprensibles. Éste es el elemento esencial en la afasia de Wernicke, que se revisa en el [capítulo 22](#). Sin embargo, la sordera verbal puede aparecer de manera aislada, sin otros rasgos de la afasia de Wernicke. No se afectan otros aspectos del lenguaje, como la lectura. Este síndrome se observa en personas que se hallan en la fase de mejoría de la afasia de Wernicke. Asimismo, como ya se mencionó, la agnosia verbal puede combinarse con agnosia para los sonidos y la música, o bien estas dos pueden ocurrir por separado.

### Ilusiones auditivas y alucinaciones

Las lesiones del lóbulo temporal que dejan intacta la audición pueden causar un trastorno auditivo en el que los sonidos se perciben con mayor o menor intensidad de lo normal (véase también el [cap. 14](#)). Es posible que los sonidos o las palabras parezcan extraños o desagradables, o pueden parecer repeticiones, un tipo de perseveración sensitiva. Si también se presentan alucinaciones auditivas, es posible que experimenten alteraciones similares. Tales paracusias tienen una duración indefinida y también alteran la apreciación musical por el cambio de timbre o tonalidad.

En el caso de las lesiones de los lóbulos temporales, las alucinaciones pueden ser elementales (murmullos, sibilancias, ruido de agua que corre o motores en marcha, silbidos, sirenas, ruidos resonantes) o complejas (temas musicales, coros o voces). Los sonidos y los temas musicales suelen escucharse con más claridad que las voces. Los pacientes son capaces de reconocer las alucinaciones, o estar convencidos de que las voces son reales y responder a ellas con intensa emoción. La audición puede extinguirse antes o durante la alucinación.

En la epilepsia del lóbulo temporal, las alucinaciones auditivas se presentan aisladas o combinadas con alucinaciones visuales o gustativas, deformaciones visuales, mareos y afasia. Pueden producirse alucinaciones basadas en experiencias recordadas (alucinaciones experienciales, en la terminología de [Penfield y Rasmussen](#)).

En la actualidad, la anatomía de las lesiones que constituían la base de ilusiones y alucinaciones auditivas, que eran parte con anterioridad del estudio de las lesiones por ablación, se estudian por medio de técnicas de imagenología funcional. En algunos casos, estos fenómenos sensitivos se han combinado con la agnosia verbal auditiva (o no verbal); también han intervenido las partes superior y posterior del lóbulo dominante o ambos lóbulos temporales. La correlación clinicoanatómica se dificulta en los casos de tumores que deforman el encéfalo sin destruirlo por completo y que también producen edema del tejido circundante. Más aún, a menudo no es claro si los síntomas se deben a destrucción o excitación del tejido, es decir, las descargas convulsivas. Se han informado alucinaciones elementales con lesiones de cualquier lóbulo temporal, en tanto que las alucinaciones auditivas más complejas y las particularmente polimodales (visuales y auditivas) ocurren con más frecuencia con las lesiones del lado izquierdo. Hay que señalar también que algunas veces surgen alucinaciones auditivas complejas, pero sin forma (como el sonido de una orquesta al afinarse) y sucesiones completas de música y canto, inexplicablemente, en el caso de lesiones circunscritas en apariencia a la protuberancia (*alucinosi auditiva protuberancial*, como se explica en el [cap. 14](#)).

Es tentador relacionar las alucinaciones auditivas complejas con trastornos de las áreas de asociación auditiva que rodean a las circunvoluciones de Heschl, pero los datos disponibles no sustentan del todo esa presuposición. En los pacientes esquizofrénicos, las áreas activadas durante un periodo

de alucinación auditiva incluyen no sólo a las circunvoluciones de Heschl, sino también al hipocampo y otras estructuras distribuidas con amplitud, sobre todo en el hemisferio dominante ([cap. 49](#)).

## Trastornos vestibulares

En las partes superior y posterior del lóbulo temporal (por detrás de la corteza auditiva primaria) se encuentra un área que responde a la estimulación vestibular mediante la alteración del sentido personal de la verticalidad en relación con el ambiente. Si se destruye dicha área en un lado, el único efecto clínico podría ser la ilusión transitoria de que el entorno está al derecho o al revés; muy a menudo se detectan tan sólo cambios sutiles en los movimientos oculares, con la estimulación optocinética. La activación epiléptica de esta área induce vértigo o sensación de desequilibrio. Como se señaló en el [capítulo 14](#), es posible que se presente epilepsia vertiginosa pura, pero es una rareza, y si el vértigo precede a una crisis convulsiva, por lo general es momentáneo y se sumerge con prontitud en otros componentes de la crisis convulsiva.

## Autoscopia y experiencias extrapersonales

En fechas recientes ha suscitado interés el área vestibular cortical y los estados de autoscopia (la persona se mira a sí misma desde afuera) y la “experiencia extrapersonal” similar pero no idéntica, señalada por individuos que han llegado casi a morir. La estimulación del área cortical para tratar el acúfeno resistente ha desencadenado la autoscopia ([DeRidder et al.](#)) y las convulsiones originadas en las mismas áreas u otras contiguas han inducido sensaciones extrapersonales. Las observaciones anteriores sugieren que la perspectiva psíquica que una persona tiene del sitio de su cuerpo puede tener mediación de la corteza en la unión temporoparietal; no debe sorprender que la representación del espacio extrapersonal se sitúe en los lóbulos parietales, como se describe con mayor detalle a continuación ([Blanke et al.](#)).

## Trastornos de la percepción del tiempo

En las crisis convulsivas del lóbulo temporal que proceden de cualquier lado, puede parecer que el tiempo se detiene o que pasa con gran rapidez. Es posible que cuando el paciente se recupera de una crisis convulsiva de este tipo mire de forma repetida el reloj, puesto que perdió el sentido del tiempo. [Assal y Bindschaedler](#) notificaron una extraordinaria anomalía del sentido del tiempo en la que el paciente siempre ponía la fecha tres días por delante de la real. Años antes había experimentado afasia por accidente cerebrovascular del hemisferio izquierdo, pero el trastorno del sentido del tiempo ocurrió después de un accidente cerebrovascular del lóbulo temporal izquierdo que también produjo sordera cortical.

Desde luego, los trastornos más frecuentes del sentido del tiempo se presentan como parte de los estados confusionales de cualquier tipo. La tendencia habitual es que el paciente informe la fecha actual como una anterior y, mucho menos a menudo, como una posterior. En esta situación, las respuestas varían entre una exploración y la siguiente. La persona con amnesia de Korsakoff no puede situar hechos en sus relaciones cronológicas exactas, tal vez porque carece de memoria retentiva, una función asignable a los lóbulos temporales mediales.

## Trastornos del olfato y el gusto

La anatomía y la fisiología centrales de estos dos sentidos son muy evasivas (véase también el [cap. 11](#)). [Brodal](#) concluyó que el hipocampo no participaba; sin embargo, los focos convulsivos en la parte medial del lóbulo temporal (en la región del gancho) pueden ocasionar alucinaciones olfatorias. Esta “crisis unciforme”, como la designaron al principio [Jackson y Stewart](#), se acompañaba con frecuencia de un estado de ensoñación o, en las palabras de Penfield, de un “aura intelectual”. Las áreas centrales que se identifican desde el punto de vista fisiológico con el olfato son las cortezas orbitofrontal posterior, subcallosa, temporal anterior e insular, es decir, las áreas que median las funciones viscerales.

En comparación, las alucinaciones del gusto son menos frecuentes. La estimulación del área insular posterior desencadenó una sensación de gusto con trastornos de la función alimentaria ([Penfield y Faulk](#)). Existen casos en los que una lesión del lóbulo temporal medial produjo alucinaciones tanto gustativas como olfatorias. En ocasiones, el paciente no puede decidir si experimentó un olor anormal, un sabor anormal o ambas cosas. La anatomía y la fisiología del olfato y el gusto se estudian en el [capítulo 11](#). No se han investigado de forma adecuada las alteraciones o la desaparición del gusto y el olfato en el caso de lesiones del lóbulo temporal, y al parecer no son frecuentes en la práctica clínica.

## Otros síndromes del lóbulo temporal (no auditivos)

Se conoce una gran expansión inferolateral del lóbulo temporal, a la cual se le han atribuido vagamente funciones integradoras. En el caso de lesiones de estas zonas del lóbulo temporal dominante, muchas veces se ha observado un defecto en la recuperación de palabras (*disnomia amnésica*). La

estimulación de las partes posteriores de la primera y la segunda circunvoluciones temporales de los pacientes epilépticos que tienen el conocimiento completo puede desencadenar recuerdos complejos e imágenes visuales y auditivas, algunas con gran contenido emocional ([Penfield y Roberts](#)).

La pérdida de algunas capacidades de integración visual, y en particular el reconocimiento o identificación de caras (prosopagnosia), suele atribuirse a lesiones de los lóbulos occipitales inferiores, como se revisa más adelante, pero en dicha área también intervienen los bordes del lóbulo temporal inferior contiguo.

Estudios psicológicos cuidadosos permitieron descubrir una diferencia entre los efectos de la lobectomía temporal parcial dominante y la no dominante (anterior) ([Milner](#), 1971). Con la primera se observaron disnomia y trastornos en el aprendizaje del material presentado por el sentido de la audición; en el último caso ocurrió un trastorno del aprendizaje del material presentado por medios visuales. Además, cerca de 20% de los pacientes sometidos a lobectomía temporal, izquierda o derecha, mostró un síndrome semejante al que se produce a causa de las lesiones de las regiones prefrontales. Quizá sea más importante aún la observación de que los casos restantes manifestaron pocos defectos o ninguno de la personalidad o la conducta.

### Trastornos de la memoria, las emociones y la conducta

Por último, no debe perderse de vista la función central del lóbulo temporal, en particular sus porciones hipocámpica y límbica, en la memoria y el aprendizaje, y la vida emocional del individuo. Como se indicó antes, estas funciones y trastornos merecen capítulos separados. La memoria se estudia en el [capítulo 20](#) y la neurología de las emociones y la conducta en el 24.

En resumen, los síndromes del lóbulo temporal humano son los siguientes:

#### I. Efectos de la enfermedad unilateral del lóbulo temporal dominante

- A. Cuadrantanopsia homónima superior contralateral
- B. Afasia de Wernicke (sordera a las palabras, agnosia verbal auditiva)
- C. Disnomia o afasia amnésica
- D. Amusia (algunos tipos)
- E. Agnosia visual
- F. Algunas veces, síndrome amnésico (Korsakoff)

#### II. Efectos de la enfermedad unilateral del lóbulo temporal no dominante

- A. Cuadrantanopsia homónima superior
- B. Incapacidad para juzgar las relaciones espaciales en algunos casos
- C. Trastorno en las pruebas del material no verbal presentado por medios visuales
- D. Agnosia para los sonidos y ciertas cualidades de la música

#### III. Efectos de la enfermedad de cualquier lóbulo temporal

- A. Alucinaciones auditivas, visuales, olfatorias y gustativas
- B. Estados “de ensoñación” con convulsiones (convulsión focal del lóbulo temporal)
- C. Cambios emocionales y de la conducta
- D. Delirio-estados de confusión (por lo general no dominante)

E. Trastornos de la percepción del tiempo

#### IV. Efectos de la enfermedad bilateral

A. Defecto amnésico de Korsakoff (formaciones del hipocampo)

B. Apatía y placidez

C. Síndrome de Klüver-Bucy: compulsión por atender todos los estímulos visuales, hiperoralidad, hipersexualidad, indiferencia emocional; en el ser humano rara vez ocurre el síndrome completo

## SÍNDROMES CAUSADOS POR LESIONES DE LOS LÓBULOS PARIETALES

### Generalidades anatómicas y fisiológicas

Esta parte del cerebro, que yace por detrás del surco central y arriba de la cisura de Silvio, es la menos bien delineada (fig. 21-1). Su límite posterior, donde se continúa con el lóbulo occipital, es poco preciso, lo mismo que el límite inferior, donde se relaciona con el lóbulo temporal. En su lado medial, el surco parietooccipital marca el borde posterior, que se completa mediante la extensión de la línea del surco hacia abajo hasta la escotadura preoccipital sobre el borde inferior del hemisferio. El lóbulo parietal contiene dos surcos importantes: el surco poscentral, que forma el límite posterior de la corteza somestésica, y el surco interparietal, que discurre en sentido anteroposterior desde la mitad del surco central posterior y separa el cuerpo del lóbulo parietal en los lobulillos superior e inferior (fig. 21-1). El lobulillo parietal inferior está compuesto por la circunvolución supramarginal (área 40 de Brodmann) y la circunvolución angular (área 39). El lóbulo parietal superior es la zona residual del lóbulo delimitada por debajo por el surco interparietal, hacia delante por el surco poscentral y se extiende a la cara interna del encéfalo en las áreas 5 y 7 de Brodmann (fig. 21-2). La arquitectura de la circunvolución poscentral es típica de todas las áreas receptivas primarias (corteza granulosa homotípica). El resto del lóbulo parietal se asemeja a la corteza de asociación, unimodal y heteromodal, de los lóbulos frontal y temporal.

Los lobulillos parietales superior e inferior y las zonas adyacentes de los lóbulos temporal y occipital son bastante más grandes en los seres humanos que en cualquiera de los otros primates y son relativamente lentos si se considera su estado funcional total (después de los siete años). Esta área de la corteza heteromodal tiene grandes fibras de conexión con los lóbulos frontal, occipital y temporal del mismo hemisferio y, a través de la parte media del cuerpo calloso, con las zonas correspondientes del hemisferio opuesto.

La *circunvolución poscentral*, o *corteza somatosensitiva primaria*, recibe la mayor parte de sus proyecciones aferentes desde el núcleo talámico ventroposterior, que es la terminación de las vías somatosensitivas ascendentes. La mitad contralateral del cuerpo está representada de manera somatotópica sobre el banco posterior de la cisura de Rolando. Se ha demostrado que en el macaco se proyectan fibras aferentes fusiformes hacia el área 3a, fibras aferentes cutáneas hacia las áreas 3b y 1, y fibras aferentes conjuntas hacia el área 2 (Kaas). La estimulación del borde posterior de la cisura de Rolando desencadena una sensación de adormecimiento, hormigueo y movimiento. Penfield (1941) señaló que estas ilusiones táctiles rara vez se acompañan de dolor, sensación de calor o frío. La estimulación de la corteza motora puede producir sensaciones semejantes, como los focos convulsivos que descargan desde estas regiones. La corteza sensitiva primaria se proyecta hacia el lóbulo parietal superior (área 5), que es la corteza de asociación somatosensitiva. Es probable que algunas partes de las áreas 1, 3 y 5 (excepto las representaciones de la mano y el pie) se conecten, a través del cuerpo calloso, con la corteza somatosensitiva opuesta. Existe cierta incertidumbre para definir si el área 7 (que se encuentra por detrás del área 5) es somatosensitiva unimodal o visual y somatosensitiva heteromodal; recibe un gran contingente de fibras del lóbulo occipital.

La estimulación eléctrica de la corteza y las porciones superior e inferior de los lóbulos parietales no produce efectos motores o sensitivos específicos en el ser humano. Sin embargo, en esta zona están superpuestas las áreas integrativas de la visión, la audición y la sensación somática, cuya integración supramodal es esencial para la percepción del espacio y de la persona y para algunos aspectos del lenguaje y el cálculo (apercepción), como se describe más adelante.

El lóbulo parietal recibe sangre de la arteria cerebral media, cuyas ramas inferior y superior se distribuyen en los lóbulos correspondientes, aunque es muy variable la delimitación entre las áreas de riego de los dos vasos.

A pesar de la pesimista predicción de Critchley, de que establecer una fórmula para la función parietal normal sería una empresa “vana y sin sentido”, han asumido algún grado de orden los conceptos que los autores de este texto tienen de las actividades de esa zona cerebral. Hay pocos motivos para

dudar de que la corteza parietal anterior contiene los mecanismos para las percepciones táctiles. Las funciones táctiles discriminativas, enlistadas más adelante, están organizadas en las áreas sensitivas secundarias más posteriores. No obstante, la mayor parte del lóbulo parietal funciona como centro para integrar la información somatosensitiva con la visual y auditiva para elaborar la percepción interna del propio cuerpo (esquema corporal) y sus relaciones con el espacio extracorpóreo. Las conexiones con los lóbulos frontal y occipital proveen la información propioceptiva y visual necesaria para el movimiento del cuerpo y la manipulación de objetos, así como para ciertas actividades constructivas (apraxia constructiva). El trastorno de estas funciones implica lesiones de los lóbulos parietales, con mayor claridad el no dominante (derecho).

Los perfiles conceptuales con los que se ejecutan los actos motores voluntarios y complejos dependen de la integridad de los lóbulos parietales, en particular el lóbulo dominante. Los defectos en dicha región dan origen a la apraxia ideomotora, que se expone en el [capítulo 3](#) y en otros apartados. La comprensión de las palabras habladas y escritas es una función de las circunvoluciones supramarginal y angular del lóbulo parietal dominante, como se señala en el [capítulo 22](#). El reconocimiento y el empleo de los números, los principios y los cálculos aritméticos, que tienen atributos espaciales importantes, son otras funciones que se integran en especial a través de estas estructuras.

## Efectos clínicos de las lesiones del lóbulo parietal

No existe ningún otro territorio dentro del encéfalo que supere a los lóbulos parietales en la rica variedad de fenómenos clínicos que se exponen bajo condiciones de enfermedad. El conocimiento actual acerca de los efectos de la enfermedad del lóbulo parietal contrasta de manera notable con el conocimiento del siglo XIX, época en que estos lóbulos, en las obras clásicas de Oppenheim y Gowers, se consideraban “áreas silenciosas”. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la enfermedad del lóbulo parietal pueden ser sutiles y requerir técnicas especiales para identificarse.

Un aspecto muy cercano al elemento central de las complejas características conductuales que producen las lesiones de los lóbulos parietales es el problema de la *agnosia*. Ésta se mencionó ya al analizar lesiones de los lóbulos temporales que afectan al lenguaje, y aparecen signos similares en las lesiones del lóbulo occipital, como se expone más adelante. En ambos contextos, la agnosia se refiere a *una pérdida de reconocimiento de una entidad que no puede atribuirse a un defecto en la modalidad sensitiva primaria*. Han surgido diversas deficiencias desconcertantes como consecuencia de la ampliación del término *agnosia* para referirse a la pérdida de las funciones integradas más complejas y símbolos psíquicos, como se revisa más adelante. Estos síndromes ponen de manifiesto propiedades del lóbulo parietal que tienen consecuencias en el mapa del esquema corporal y el espacio topográfico externo, respecto de la capacidad de cálculo, diferenciar entre el lado izquierdo y el derecho, escribir palabras, y otros problemas que se analizarán. El hecho de que la *apraxia*, que es la incapacidad de realizar una orden, a pesar de que no se pierde la función motora ni la sensitiva, también sea predominantemente resultado de lesión del lóbulo parietal y la relación de las apraxias con el lenguaje y con las agnosias, constituye al final uno de los aspectos más complejos de la neurología conductual. En secciones ulteriores de este capítulo, los autores se ocupan de algunos aspectos teóricos de la agnosia, en particular los vinculados con las alteraciones de la integración de los elementos del sentido de la vista.

## Síndromes corticales sensitivos

Verger describió por primera vez los efectos de las lesiones del lóbulo parietal en la sensación somática y más adelante lo hicieron con mayor amplitud Dejerine, en su monografía *L'agnosie corticale*, y [Head](#) y [Holmes](#). Estos últimos señalaron las interrelaciones estrechas entre el tálamo y la corteza sensitiva en su importante artículo publicado en 1911. Es difícil su estudio, pero se advierte que una gran lesión de la corteza sensitiva primaria o debajo de ella da lugar a una pérdida circunscrita o disminución de la sensación en el lado contrario del cuerpo. Cuando se altera la percepción sensitiva primaria, se torna menos preciso el análisis de la función sensitiva más compleja e integradora.

Sin embargo, como ya se comentó en relación con la organización de los sistemas sensitivos en el [capítulo 8](#), el defecto en la corteza poscentral parietal causa esencialmente deficiencia de la *diferenciación sensitiva*, es decir, una menor capacidad de integrar y localizar estímulos, lo que se refleja por la imposibilidad de diferenciar objetos con base en su tamaño, forma, peso y textura (astereognosia); para identificar figuras “escritas” en la piel (agrafestesia); para distinguir entre uno y dos contactos (deficiencia de la diferenciación de dos puntos), y para detectar la dirección del movimiento de un estímulo táctil. Se conoce a este tipo de defecto sensitivo como “cortical”, aunque puede surgir por lesiones de las conexiones subcorticales. Los estudios clinicoanatómicos refieren que las lesiones parietocorticales que dejan indemne la circunvolución poscentral, provocan sólo cambios transitorios somatosensitivos o ninguno en absoluto ([Corkin et al.](#); [Carmon](#) y [Benton](#)). En otras palabras, la percepción primaria del dolor, tacto, presión, estímulos vibratorios y estímulos térmicos queda relativamente intacta en lesiones de la corteza parietal que no incluyen la circunvolución poscentral.

Los estudios de [Semmes et al.](#) y [Corkin](#) plantearon el dilema de los déficits sensitivos bilaterales como consecuencia de lesiones sólo en una circunvolución poscentral. En pruebas de la sensibilidad a la presión, diferenciación de dos puntos, localización de un punto, sentido de posición y reconocimiento de un objeto por el tacto identificaron alteraciones bilaterales prácticamente en la mitad de sus pacientes con lesiones unilaterales, pero las deficiencias casi siempre fueron más intensas en la mitad contralateral, sobre todo en la mano y, en consecuencia, rara vez se identifica en el estudio clínico el efecto ipsilateral. Los trastornos de la sensación discriminativa y el tema de la agnosia táctil se revisan con mayor detalle en el [capítulo 8](#).

[Dejerine](#) y [Mouzon](#) describieron el síndrome sensorial en el que los sentidos del tacto, presión, dolor, temperatura, vibración y posición se pierden en un lado del cuerpo o en una extremidad. Este síndrome, que de modo típico es consecuencia de una lesión talámica y no de otra parietal, puede surgir a pesar de todo con grandes lesiones agudas (infartos, hemorragias) en la sustancia blanca central y subcortical del lóbulo parietal. En este último caso, estos síntomas desaparecen con el tiempo y dejan defectos más ligeros en la diferenciación sensitiva. Las lesiones más pequeñas, en particular las resultantes de un golpe indirecto sobre el cráneo o un pequeño infarto o una hemorragia, pueden producir un defecto de la percepción cinestésica cutánea en una parte definida de una extremidad, por ejemplo la mitad cubital o radial de la mano y el antebrazo; estas lesiones cerebrales pueden simular una lesión de nervios periféricos o raíces nerviosas ([Dodge](#) y [Meirowsky](#)).

Se ha descrito un *síndrome de dolor seudotalámico* en el lado privado de la sensación ([Biemond](#)) por una lesión parietal. En una serie de 12 pacientes de esta clase, que notificaron [Michel et al.](#), las lesiones vasculares restringidas a la corteza produjeron dolor ardoroso o constrictivo idéntico al del síndrome de dolor talámico (descrito en el [cap. 7](#)). El malestar abarcó toda la mitad del cuerpo o se equiparó con la región de la hiperestesia cortical; en unos cuantos casos fue paroxístico.

[Head](#) y [Holmes](#) llamaron la atención sobre diversos aspectos interesantes de los pacientes con defectos sensitivos parietales: fatiga fácil de sus percepciones sensitivas; inconsistencia de las respuestas a los estímulos dolorosos y táctiles; dificultad para distinguir más de un contacto a la vez; falta de reconocimiento de los estímulos sobre el lado afectado cuando se estimulaba al mismo tiempo el lado sano (inatención o extinción táctiles); tendencia de las sensaciones superficiales de dolor a durar más que el estímulo y a ser hiperpáticas, y aparición de alucinaciones táctiles. De ellos, la evaluación de la extinción sensitiva al presentar o aplicar dos estímulos táctiles al mismo tiempo en ambos lados del cuerpo se convirtió en un componente de los estudios neurológicos de rutina para la búsqueda de lesiones parietales. En la terminología actual se denominan defectos “sensitivos corticales” de extinción de la estimulación simultánea doble, que incluye astereognosia y agrafestesia.

Con lesiones anteriores del lóbulo parietal se observa a menudo hemiparesia relacionada, y esta parte del lóbulo parietal contribuye con un número considerable de fibras al fascículo corticoespinal. En ocasiones se observa un grado tan grande de incapacidad o aversión de utilizar la extremidad, que surge un cuadro que semeja la hemiplejía. Más a menudo, son tan sólo movimientos pobres o un intento débil del lado contrario. Los miembros afectados, si muestran esta debilidad aparente, tienden a permanecer hipotónicos y los músculos pueden presentar atrofia leve de un grado que quizá no lo explique totalmente la mera inactividad. En algunos casos, como se ha señalado ya, hay torpeza para alcanzar algún objeto bajo orientación verbal y también para tomarlo con la mano (*ataxia óptica*), y de manera excepcional, en alguna fase de la recuperación de un déficit hemisensitivo, se advierten incoordinación de movimientos y temblor de intención del brazo y la pierna contralaterales que simula de modo muy aproximado el déficit cerebeloso (*síndrome seudocerebeloso*). Este tipo de ataxia, a pesar de que es relativamente raro, se ha confirmado en las observaciones de los enfermos de los autores.

En casos de alteraciones sensitivas de origen cortical, los dedos extendidos de la mano pueden mostrar pequeños movimientos de “búsqueda” aleatoria que semejan tocar las teclas de un piano (*seudoatetosis*); tales movimientos se intensifican cuando el sujeto cierra los ojos. Se han descrito posturas distónicas fijas y asterixis después de lesiones parietales con pérdida sensitiva, pero son resultado más frecuente de daño talámico.

## Agnosia

La incapacidad conceptual de identificar objetos, personas o estímulos sensitivos, en ausencia de un déficit primario de la modalidad sensitiva, recibe el nombre de *agnosia*, derivado de las raíces griegas que indican falta de conocimiento. Se la incluyó como una forma de pérdida de la introspección como parte del estado confusional en el [capítulo 19](#).

La idea de que la información sensitiva visual y táctil se sintetiza en un esquema o una imagen corporal (percepción del propio cuerpo y las relaciones de sus partes entre sí) la formuló primero [Pick](#), y [Brain](#) profundizó con amplitud ese aspecto. Sin embargo, mucho antes de su época se sugirió que esta información era la base de la percepción naciente del individuo como persona, y los filósofos asumieron que esto se debía a la interacción



constante entre las percepciones del individuo de sí mismo y las del mundo circundante.

Se piensa que la formación del esquema corporal se basa en la entrada y el almacenamiento constantes de sensaciones provenientes de los cuerpos conforme se mueven; por lo tanto, la actividad motora es importante durante su desarrollo. Siempre participa una sensación de espacio extracorpóreo y esto depende de estímulos visuales y laberínticos. Los mecanismos de estas percepciones se advierten mejor al estudiar sus trastornos durante la evolución de las enfermedades neurológicas de los lóbulos parietales.

Denny-Brown y Banker introdujeron la idea de que las alteraciones básicas en todos estos defectos era una incapacidad para integrar una serie de “impresiones espaciales” (táctiles, cinestésicas, visuales, vestibulares o auditivas), defecto que ellos denominaron *amorfosíntesis*. Entre los ejemplos de la pérdida de conceptos en su esquema figuran la agnosia digital, la confusión derecha-izquierda, la acalculia y todas las pérdidas aperceptivas que conlleva el daño de áreas sensitivas integradoras del cerebro. El problema teórico de la agnosia se describe en una sección ulterior de este texto.

#### Anosognosia y negación hemiespacial (síndrome de Anton-Babinski)

Anton fue el primero en observar que la persona con hemiplejía densa, casi siempre del lado izquierdo, podía estar indiferente a la parálisis o no percatarse de ella en absoluto; más adelante, Babinski llamó a este trastorno *anosognosia*. Puede expresarse de diversas maneras. Por ejemplo, el propio Babinski llamó *anosodiaforia* a la “despreocupación” por la parálisis, un término interesante que se usa poco. Freud introdujo el concepto de *negación* para explicar el problema, pero está saturado de significado psíquico y psicoanalítico y es menos preciso que “inatención”.

En cuanto a la enfermedad del lóbulo parietal, se utiliza *anosognosia*, que emplea la raíz “anoso” (enfermedad) para describir a un grupo de trastornos en los que la persona no se percata de alguna deficiencia. Con gran frecuencia se usa para describir la falta de reconocimiento, la inatención o la indiferencia hacia la parálisis de la mitad izquierda del cuerpo, o incluso poseer esa extremidad, pero el término anosognosia es apropiado para referirse la incapacidad de percibir diversas deficiencias basadas en la enfermedad cerebral, que incluyen ceguera, hemianopsia, sordera y amnesia. La anosognosia se vincula a menudo con diversos trastornos adicionales. Muchas veces hay una hiposensibilidad emocional. El paciente no presta atención, se halla apática y muestra grados diversos de confusión general. Puede haber indiferencia hacia la incapacidad operativa, la sensación de que algo falta, ilusiones visuales y táctiles cuando se percibe la zona paralizada, alucinaciones de movimiento y aloquiritia (los estímulos de un lado se perciben en el otro).

El paciente actúa como si nada le interesara. Si se le solicita que eleve el brazo paralizado, puede elevar el miembro intacto o no hacer nada en absoluto. Si se le pregunta si movió el brazo paralizado, puede contestar de modo afirmativo. Si se le insiste en que el brazo no se movió, puede admitir que tal extremidad estaba un poco débil. Si se le comenta que está paralizado puede negar tal afirmación o recurrir a una excusa: “Me duele el hombro”. Si se le pregunta por qué no percibió la parálisis la respuesta puede ser: “No soy médico”. Algunos pacientes indican que sienten como si el lado izquierdo hubiera desaparecido y cuando se les muestra el brazo paralizado niegan que les pertenezca y afirman que pertenece a otra persona, o incluso lo toman y lo apartan hacia un lado. La forma mínima de anosognosia se refleja por la identificación imperfecta y disminuida del grado de debilidad. En el extremo contrario de la negación conceptual de la parálisis figuran los casos de automutilación de la extremidad paralizada (*apotemnofilia*). Es necesario destacar que son diferenciables la pérdida del “esquema” corporal y la falta de reconocimiento de una hemiplejía izquierda, dado que algunos pacientes muestran sólo uno de los signos.

La lesión causante de las diversas formas de anosognosia unilateral se localiza en la corteza y la sustancia blanca del lobulillo parietal superior. Una lesión profunda del tálamo ventrolateral y la sustancia blanca yuxtapuesta del lóbulo parietal rara vez produce inatención contralateral. La asomatognosia unilateral tiene una frecuencia mucho mayor que las lesiones parietales derechas (hemisferio no dominante), en comparación con las del lado izquierdo (siete veces más frecuente según Hécaen). La escasa frecuencia de los síntomas agnósicos del lado derecho en el caso de lesiones parietales izquierdas es atribuible en parte (pero no del todo) al efecto ocultador de la afasia coexistente.

Otro grupo común de síntomas parietales consiste en ignorancia de un lado del cuerpo al vestirse y arreglarse, con reconocimiento sólo en el lado intacto de los estímulos presentados en ambos lados de manera simultánea (*extinción sensitiva*), desviación de la cabeza y los ojos hacia el lado de la lesión (transitoria) y torsión del cuerpo en la misma dirección. El varón tal vez no se afeite la mitad de la cara y, si es mujer, se aplica lápiz labial o peina su cabello sólo de un lado.

La inatención espacial unilateral puede conocerse si se le pide a la persona que divida en dos una línea, dibuje una margarita o un reloj, o nombre todos los objetos de la estancia. Pueden estar presentes la hemianopsia homónima y grados diversos de hemiparesia e interferir en la interpretación de haber omitido o descuidado la mitad izquierda del dibujo.

Algunas observaciones clínicas indican que las personas con lesiones parietales derechas presentan elementos variables, pero de menor magnitud, de inatención ipsolateral, además de un grado notable de inatención contralateral, lo cual sugiere que *el lóbulo parietal derecho es realmente dominante en relación con la atención espacial* (Weintraub y Mesulam). El daño del lóbulo parietal superior, además de ocasionar agnosias y apraxias, puede interferir en el movimiento voluntario de las extremidades contrarias, en particular la escapular, como indicó Holmes. En los intentos de alcanzar un blanco presentado visualmente en el campo visual contralateral, y en menor medida en el ipsolateral, el movimiento tiene dirección errónea y disimetría (la distancia hasta el blanco se calcula mal).

Otro aspecto sutil de las funciones del lóbulo parietal que revelaron enfermedades del ser humano es la pérdida de la conducta de exploración y orientación con el brazo contralateral, e incluso una tendencia a evitar estímulos táctiles. Mori y Yamadori la denominaron *conducta de rechazo*. Denny-Brown y Chambers atribuyeron la liberación de movimientos de prensión y exploración después de lesiones del lóbulo frontal a una desinhibición de los automatismos inherentes, centrados en el lóbulo parietal, pero no ha habido ninguna forma de confirmar esa afirmación. Es interesante que los enfermos con demencia con notables reflejos de prensión tienden a no asir zonas de su propio cuerpo, pero si además existe una lesión parietal, surge una “autoprensión” del antebrazo en el lado contrario a la lesión (Ropper).

Los tratamientos habituales de la inatención hemiespacial emplean cristales prismáticos y adiestramiento en la exploración visual del lado izquierdo. Otro método demuestra la mejoría con la aplicación de estímulos vibratorios a la mitad derecha del cuello, como han señalado Karnath et al., o al laberinto ipsolateral con aplicación de calor o electricidad (se han obtenido buenos resultados con un tratamiento similar en algunos casos de tortícolis distónica; véase el cap. 4). Con base en las investigaciones de Ramachandran et al., se han utilizado los espejos para auxiliar en la recuperación en el lado con agnosia. Con un espejo en el plano parasagital derecho, el paciente observa la imagen en él, de la mano y del espacio con inatención, y se lo induce a utilizar ese lado de manera más natural. El problema mayor es que los pacientes posiblemente no mejoren con la rehabilitación si no poseen un esquema corporal innato.

## Apraxia ideomotora e ideatoria

Los pacientes con lesiones parietales *dominantes* que no muestran defectos en la función motora o sensitiva pierden la capacidad para desarrollar destrezas motoras aprendidas por solicitud o imitación (véase también el cap. 3), como se revisó de forma extensa en el capítulo 3. Dejaron de utilizar implementos y herramientas frecuentes en relación con su cuerpo (p. ej., cepillarse los dientes o peinarse el cabello) o en relación con objetos del entorno (como las perillas de puertas o un martillo). La persona sostiene el implemento sin demasiada decisión o parece desconcertarse para comenzar el acto. Se piensa que el paciente olvidó las secuencias de los movimientos aprendidos. Los efectos son bilaterales. Si se mezclan la apraxia con defectos agnósicos es adecuado al parecer el término *apractognosia*. Un tipo especial de trastorno visuoespacial diferenciable de la inatención, pero que acompaña a lesiones del lóbulo parietal no dominante, se refleja en la incapacidad de los pacientes para reproducir figuras geométricas (*apraxia constructiva*). Se han ideado diversas pruebas para revelar estas alteraciones, como indicar el tiempo al colocar las manos en un reloj, dibujar un mapa, copiar una figura compleja, reproducir construcciones con perfiles de líneas (varillas) y diseños en bloques, hacer construcciones tridimensionales y construir rompecabezas.

Con base en las descripciones anteriores es evidente que los lóbulos parietales izquierdo y derecho funcionan de manera distinta. Desde luego, la diferencia más franca consiste en que las funciones del lenguaje y aritméticas se centran en el hemisferio izquierdo. Por tanto no debe sorprender que las funciones mediadas se afecten más con las lesiones del lado izquierdo que las del derecho. Lo anterior es evidente porque la función del lenguaje, localizada en el hemisferio izquierdo, es indispensable para todas las funciones cognitivas. En consecuencia, las tareas de equiparación modal cruzada (audiovisuales, visuoauditivas, visuotáctiles, tactovisuales, audiotáctiles, etc.) están trastornadas de modo más claro en caso de lesión del hemisferio dominante. Estos pacientes pueden leer y comprender las palabras habladas, pero no captan el significado de una frase si contiene elementos de interrelaciones (p. ej., “la hija de la madre” contra “la madre de la hija”; “el hijo del hermano del padre”; “la tez de Juana es más clara que la de Margarita, pero más oscura que la de su hermana”). También se observan dificultades semejantes con los cálculos. El reconocimiento y la mención de los nombres de las partes del cuerpo y la distinción entre los lados derecho e izquierdo y entre arriba y abajo son otros conceptos espaciales aprendidos mediante el lenguaje que se trastornan en las lesiones del lóbulo parietal dominante.

## Síndrome de Gerstmann

Es efecto de una lesión parietal inferior (dominante) izquierda y constituye el ejemplo más notable de lo que podría considerarse agnosia manifiesta en ambos lados (la asomatognosia ya mencionada de Denny-Brown y Banker). Las cuatro manifestaciones características son 1) la incapacidad para

designar o llamar a los dedos de las dos manos (agnosia digital), 2) confusión entre las mitades derecha e izquierda del cuerpo, 3) e incapacidad de calcular (acalculia) y 4) escribir (disgrafía). Una o más de estas manifestaciones puede acompañarse de ceguera a las palabras (alexia) y hemianopsia homónima o cuadrantanopsia inferior. La lesión se localiza en el *lóbulo parietal inferior* (por debajo del surco interparietal), y afecta en particular a la circunvolución angular o la sustancia blanca subyacente del hemisferio izquierdo.

Es objeto de controversia si los cuatro elementos principales del síndrome de Gerstmann tienen una base en común o sólo una relación azarosa. Benton estableció que los fenómenos ocurren juntos en una lesión parietal con una frecuencia no mayor que la apraxia de la construcción, la alexia y la pérdida de la memoria visual, y que cualquier combinación de estos síntomas y los del síndrome de Gerstmann se produce con igual frecuencia en la enfermedad del lóbulo parietal. Otros, incluidos los autores, no concuerdan y presuponen que la confusión entre derecha e izquierda, la agnosia digital, la agrafia y la acalculia tienen importancia particular, dado que se vinculan a través de un defecto unitario en la orientación espacial de los dedos de las manos, los lados del cuerpo y los números. La relación entre los dedos de la mano y la capacidad de numerar resulta en especial desconcertante, y se relaciona con otras dificultades aritméticas, que se revisan más adelante. Ha sido difícil dilucidar un origen común o fundamental de todos los elementos del síndrome de Gerstmann por medio de estudios imagenológicos funcionales. [Rusconi et al.](#) no pudieron reconocer en individuos sanos un sustrato cortical común que explicara las características de este síndrome.

La *discalculia* ha suscitado escasa atención, tal vez porque más a menudo es producto de la afasia y la incapacidad del paciente para reconocer del lenguaje numérico. La discalculia primaria suele relacionarse con otros elementos del síndrome de Gerstmann. La dificultad para el cómputo puede ser también parte de la anomalía visuoespacial más compleja del lóbulo parietal no dominante; en este caso hay dificultad para colocar los números en relaciones espaciales específicas mientras se efectúan los cálculos. Estos pacientes no tienen dificultad para leer o escribir los números y pueden describir las reglas del cálculo, pero no pueden llevar a cabo las operaciones de manera correcta con lápiz y papel. Hécaen distinguió entre discalculia y anaritmética; en la primera se trastorna sólo el proceso del cálculo y en la segunda no es posible manipular los números y reconocer sus relaciones ordinales. El reconocimiento y la reproducción de los números están intactos en ambos casos. Por lo tanto, cada caso individual exige un análisis de la manera en la que el cómputo es erróneo.

### Trastornos visuales con lesiones parietales

La lesión en un plano profundo a la porción inferior del lóbulo parietal, en la unión con el lóbulo temporal, abarca las radiaciones geniculocalcarinas y produce hemianopsia homónima incongruente o cuadrantanopsia inferior en el lado contrario; empero, en la práctica muy a menudo el defecto es completo o casi completo y congruente. Por lo general, el nistagmo optocinético se conserva si la lesión es leve y de predominio cortical; con las lesiones profundas está abolido, con el objetivo móvil en dirección ipsolateral ([cap. 13](#)).

La inatención visual es un signo típico de lesiones en el lóbulo parietal posterior de ambos lados, más notable en las del lado derecho. El problema más frecuente es diferenciar la inatención visual unilateral (en particular en el lado izquierdo) de una hemianopsia. En sus formas más graves, la inatención se manifiesta por la observación casual de la conducta del enfermo o de sus dibujos, en los que omite trazos o características en el lado izquierdo; sin embargo, en este caso hay un síndrome más generalizado de *inatención hemiespacial*, descrita con anterioridad, que puede ser el fundamento de la conducta visual. En ocasiones, la *inatención visual* intensa del lado izquierdo es consecuencia de una lesión en la circunvolución angular derecha (véase [Mort et al.](#)). La inatención visual también puede aparecer después de lesiones focales en la porción posteromedial del lóbulo temporal (que recibe sangre de una rama de la arteria cerebral posterior, a diferencia de la arteria cerebral media que riega la circunvolución angular del lóbulo parietal inferior).

En las lesiones parietales posteriores, según observaron [Holmes y Horrax](#), existen déficits en la localización de los estímulos visuales, incapacidad para comparar el tamaño de los objetos, alteraciones para evitar objetos cuando se camina, incapacidad para contar objetos, trastornos de los movimientos oculares de persecución suave y pérdida de la visión estereoscópica. Cogan observó que los ojos pueden desviarse al lado contrario de la lesión en el cierre forzado del párpado, una “espasticidad conjugada de la mirada”.

Un trastorno frecuente de la conducta motora de los párpados es el observado en muchos pacientes con grandes lesiones agudas del lóbulo parietal derecho. En su forma más benigna es una aversión para abrir los párpados cuando se le solicita al paciente; esto da la errónea impresión de que se halla somnoliento o en estado de estupor, pero se advierte que hay una contestación rápida a preguntas susurradas. En casos más graves, los párpados están cerrados con fuerza y el sujeto se resiste intensamente a abrirlos hasta el punto de impedir la exploración de las pupilas y el fondo de ojo.

## Desorientación visual y trastornos del espacio extrapersonal (localización topográfica)

La orientación espacial depende de la percepción visual, táctil y cinestésica, pero en algunos casos predomina el defecto en la percepción visual. Los pacientes con este trastorno son incapaces de orientarse a sí mismos en un entorno espacial abstracto (*topografagnosia*). Estos enfermos no pueden dibujar el piso plano de su casa, un mapa de su ciudad, o de su propio país, ni describir una ruta regular (p. ej., de su casa a su trabajo) o encontrar su camino en un área conocida. En suma, han perdido la memoria topográfica. Este trastorno es efecto casi siempre de lesiones en la sustancia blanca, por debajo de los lóbulos parietales inferior y superior y puede diferenciarse de la anosognosia, como han señalado [Levine et al.](#)

El ingenioso experimento psíquico que plantearon a los pacientes [Bisiach](#) y [Luzzatti](#) ha sugerido que la pérdida de la atención a un lado del entorno se extiende a la representación mental de ese espacio o quizá proviene de él. Se le pidió al paciente con una lesión parietal derecha que describiera, según su memoria, los edificios situados alrededor de la Plaza del Duomo, vistos en primer lugar desde una esquina de la plaza y después la esquina contraria. En cada caso se omitió en la descripción la mitad izquierda de la plaza desde la perspectiva del observador.

Un trastorno importante y frecuente de la agnosia visual, que incluye una incapacidad de alcanzar con la mano un blanco visualmente dirigido, la dificultad para dirigir la mirada y la simultanagnosia, recibe el nombre de *síndrome de Balint*. En términos estrictos es un trastorno bilateral de los lóbulos parietales, pero se lo describe a continuación, por comodidad, para agregarlo a una entidad clínicamente semejante, la ceguera cortical.

### Inatención auditiva

La alteración de la identificación de la mitad izquierda del entorno no se manifiesta con tanta frecuencia como la inatención visual, pero es igualmente notoria cuando aparece. Muchos pacientes con lesiones agudas del lóbulo parietal derecho no reaccionan al principio a voces o ruidos del lado izquierdo, pero el síndrome rara vez persiste. Los estudios especiales han demostrado el desplazamiento hacia la derecha de la dirección del origen percibido de los sonidos. Este trastorno puede diferenciarse de la agnosia visual (véase [De Renzi et al.](#)); como aspecto curioso, puede empeorar si se introducen estímulos o referencias visuales. En diversos casos se detectan diferencias sutiles entre la dirección o asignación de la atención espacial hacia sonidos (inatención auditiva) y una distorsión en su localización, pero la lesión principal se halla casi siempre en el lóbulo superior derecho.

Los efectos de las enfermedades de los lóbulos parietales se resumen como sigue:

#### I. Efectos de enfermedad unilateral en el lóbulo parietal, derecho o izquierdo

- A. Síndrome corticosensitivo y extinción sensitiva (o hemianestesia total con grandes lesiones agudas de la sustancia blanca)
- B. Hemiparesia leve o pobreza de movimientos (variable), pobreza de movimientos, hemiataxia (observada sólo en ocasiones)
- C. Hemianopsia homónima o cuadrantanopsia inferior (incongruente o congruente) o falta de atención visual
- D. Abolición del nistagmo optocinético con un blanco móvil hacia el lado de la lesión
- E. Inatención de la mitad contraria del espacio externo (más notable en las lesiones del lóbulo parietal derecho)

#### II. Efectos de enfermedad unilateral del lóbulo parietal dominante (izquierdo) (en pacientes con uso predominante de la mano derecha y muchos zurdos); los fenómenos adicionales incluyen

- A. Trastornos del lenguaje (en particular alexia)
- B. Síndrome de Gerstmann (disgrafía, discalculia, agnosia digital, confusión derecha-izquierda)
- C. Agnosia táctil (astereognosia bimanual)
- D. Apraxia ideomotora e ideatoria bilateral ([cap. 3](#))

#### III. Efectos de enfermedad unilateral en el lóbulo parietal no dominante (derecho)

- A. Trastornos visuoespaciales

B. Pérdida de la memoria topográfica

C. Anosognosia, apraxia de vestirse y de construcción (los trastornos anteriores pueden presentarse junto con lesiones de cualquiera de los dos hemisferios, pero se observan más a menudo y con mayor intensidad en las del no dominante)

D. Confusión

E. Tendencia a conservar los párpados cerrados, resistencia a su apertura y blefaroespasmó

#### IV. Efectos de enfermedad bilateral de los lóbulos parietales

A. Síndrome de Balint: falta de percepción visuoespacial (simultagnosia); apraxia óptica (dificultad para dirigir la mirada), y ataxia óptica (dificultad para alcanzar objetos)

En todos estos síndromes parietales puede observarse reducción de la capacidad para pensar con claridad, así como falta de atención y trastornos de la memoria, si la enfermedad tiene la extensión suficiente.

Al parecer es razonablemente cierto que, además de la percepción de impulsos somatosensitivos que llegan por la circunvolución poscentral, el lóbulo parietal participa en la integración de todos los impulsos sensitivos, en particular los que generan la percepción del propio cuerpo y también la del entorno y la de la relación del cuerpo con el espacio extrapersonal y objetos circundantes entre sí. En este sentido, el lóbulo parietal puede considerarse un órgano sensitivo especial de alto orden, el sitio de las integraciones transmodales intersensitivas, sobre todo las táctiles y visuales, que constituyen la base de los conceptos de las relaciones espaciales. En esta forma, las lesiones parietales causan trastornos de tipos específicos de la autoconciencia o la autopercepción que están vinculados con modalidades sensitivas; esto es del todo diferente de las distorsiones de la percepción causadas por lesiones de los lóbulos temporales.

Entre las referencias autorizadas sobre la función parietal se encuentran la monografía de Critchley sobre los lóbulos de esa zona y el capítulo de Botez y Olivier del *Handbook of Clinical Neurology*.

## SÍNDROMES CAUSADOS POR LESIONES DE LOS LÓBULOS OCCIPITALES

### Generalidades anatómicas y fisiológicas

Los lóbulos occipitales son las terminaciones de las vías geniculocalcarinas y son esenciales para la percepción y el reconocimiento visuales. Cada una de estas partes del encéfalo tiene una gran superficie medial y superficies lateral e inferior un poco más pequeñas (fig. 21-1). La cisura parietooccipital crea una frontera medial neta con el lóbulo parietal, pero en sentido externo el lóbulo occipital se fusiona con los lóbulos parietal y temporal. La gran cisura calcarina corre en dirección anteroposterior desde el polo del lóbulo occipital hasta el esplenio o rodete del cuerpo calloso; el área 17, la corteza receptora visual idiótípica primaria, se sitúa sobre sus bordes (fig. 21-1 y 21-2). El área 17 es de modo característico una corteza homotípica, pero tiene la peculiaridad de que su cuarta capa receptiva está dividida en dos láminas de neuronas granulosas por una banda muy engrosada de fibras mielínicas llamada banda externa de Baillarger; esta franja, denominada también *línea o banda de Gennari*, se observa a simple vista y en virtud de su apariencia recibe el nombre de *corteza estriada*. La porción mayor del área 17 es la terminación de las fibras de la mácula retiniana que llegan a través del cuerpo geniculado lateral (fig. 12-2). La corteza paraestriada (áreas 18 y 19) carece de la línea de Gennari y se asemeja a la corteza de asociación unimodal granulosa del resto del cerebro. El área 17 contiene células que se activan al recibir impulsos de la vía geniculocalcarina homolateral (corresponden de forma exclusiva al campo visual contralateral); dichas células están interconectadas y se proyectan también hacia las células de las áreas 18 y 19. Estas últimas se conectan entre sí y con las circunvoluciones angulares, las circunvoluciones temporales lateral y medial, las áreas motoras frontales, las áreas límbica y paralímbica, y las áreas correspondientes del hemisferio opuesto a través del tercio posterior (esplenio o rodete) del cuerpo calloso.

Los lóbulos occipitales están irrigados por las arterias cerebrales posteriores y sus ramas, ya sea de manera directa en la mayoría de los individuos o a través de una rama embrionaria persistente de la arteria carótida interna en unos cuantos (arteria cerebral posterior “fetal”). Una zona pequeña del polo occipital recibe sangre de la rama inferior de la arteria cerebral media; el dato anterior asume importancia en el hallazgo clínico de “indemnidad de la mácula”, que se describe en el capítulo 12.

Las conexiones entre estas diversas áreas en el lóbulo occipital son complicadas y, desde luego, la antigua idea de que el área 17 se activa por

impulsos provenientes de las neuronas geniculadas externas y que esta actividad se transfiere después y se elabora en las áreas 18 y 19, no es del todo verdadera. En realidad, las neuronas geniculadas externas activan a cuatro o cinco campos receptores occipitales y las fibras del área 17 se proyectan hasta otras 20 áreas visuales, de las que cinco se identifican con mayor claridad. Estas áreas visuales extraestriadas se localizan en la lócula y las regiones posteriores de los lóbulos occipitales. Como han demostrado [Hubel y Wiesel](#), los perfiles de respuestas de neuronas en los lóbulos occipitales a los estímulos de bordes y visuales en movimiento, a los efectos de inicio y terminación de la luz y a los colores, refleja dicha complejidad. De aquí que la forma, la localización, el color y el movimiento tengan mecanismos de localización separados. Las monografías de [Polyak y Miller](#) contienen información detallada de la anatomía y la fisiología de esta parte del encéfalo.

Más allá de los efectos en la visión que provocan las lesiones en los lóbulos occipitales, los monos con lesiones bilaterales en las zonas visuales temporales pierden la capacidad de identificar objetos; en el caso de las lesiones en el lóbulo parietal posterior, se pierde la capacidad de localizar objetos.

## Efectos clínicos de las lesiones del lóbulo occipital

### Defectos de los campos visuales

La anormalidad clínica más conocida que surge después de la lesión de un lóbulo occipital, la *hemianopsia homónima* contralateral, se revisó en el [capítulo 12](#). La destrucción extensa suprime toda la visión en la mitad correspondiente de cada campo visual. En la lesión neoplásica que afecta al final a toda la región estriada, el defecto de campo puede extenderse desde la periferia hasta el centro y la pérdida de la visión de los colores (hemiacromatopsia) precede a la pérdida de la percepción del negro y el blanco. La destrucción de una sola parte de la corteza estriada en un lado causa los característicos defectos campimétricos que indican con precisión el sitio en que se halla la lesión. La lesión confinada al polo del lóbulo occipital produce un defecto hemianópsico central que divide la mácula y deja intactos los campos periféricos. Esta observación indica que la mitad de cada mácula está representada de manera unilateral y que las máculas pueden afectarse (dividirse) en caso de hemianopsia. Las lesiones de ambos polos occipitales, como en el caso de la embolia de las arterias cerebrales posteriores, provoca hemianopsias bilaterales y ceguera cortical, como se revisa más adelante. Los defectos unilaterales de cuadrante y los altitudinales de campo que se deben a lesiones estriadas señalan que la corteza, en un lado, por arriba o por debajo de la fisura calcarina, está lesionada. La corteza por debajo de la fisura es el sitio terminal de las fibras provenientes de la mitad inferior de la retina; el defecto de campo resultante ocurre en el cuadrante superior y viceversa. Muchos defectos de altura en ambos lados, sean superiores o inferiores, pueden originarse en lesiones incompletas en ambas áreas occipitales (corteza o partes terminales de las vías geniculocalcarinas). [Head y Holmes](#) describieron casos delimitados de ese tipo, causados por heridas de proyectiles; en la actualidad, la causa más frecuente es el infarto embólico.

Como se indicó en el [capítulo 12](#), la hemianopsia homónima que se produce al seccionar un lóbulo occipital no es absoluta. En monos se preservan la orientación visuoespacial y la capacidad para alcanzar los objetos en movimiento en el campo defectuoso ([Denny-Brown y Chambers](#)). En el ser humano también pueden verse luces centelleantes y objetos en movimiento en el campo ciego incluso sin que el paciente se percate por completo. [Weiskrantz et al.](#) denominaron a esas funciones preservadas como *cegueras* o *visión ciega*. Es un asunto práctico advertir que en los déficits hemianópsicos de origen occipital quedan indemnes las respuestas optocinéticas.

Muchos de los defectos conductuales complejos que afectan a la función visual proceden de lesiones en la unión de los lóbulos occipital y parietal o temporal. Se describen en este apartado con los síndromes del lóbulo occipital, por conveniencia, pero debe considerarse que superan los límites arbitrarios de estos tres lóbulos.

### Ceguera cortical

En el caso de lesiones bilaterales de los lóbulos occipitales (destrucción del área 17 de ambos hemisferios), la pérdida de la visión puede considerarse hemianopsia bilateral. El grado de ceguera puede equivaler a la que aparece después de la sección de los nervios ópticos. No se pierden los reflejos fotomotores de las pupilas porque dependen de fibras visuales que terminan en el mesencéfalo, pero puede conservarse el cierre reflejo de los párpados a algún peligro o la luz brillante ([fig. 13-9](#)). No se identifican cambios en la retina. Los ojos aún pueden moverse en el arco completo y, si queda indemne la mácula, como suele ocurrir con lesiones vasculares, se puede inducir el nistagmo optocinético. La imaginación visual y las imágenes visuales de los sueños se preservan. Con raras excepciones, no es posible inducir potenciales corticales en los lóbulos occipitales mediante destellos luminosos o cambios de los patrones (respuesta visual provocada) y el ritmo  $\alpha$  se pierde en el electroencefalograma (EEG; [cap. 2](#)).



Las lesiones bilaterales menos completas dejan al paciente con grados variables de percepción visual. También puede haber alucinaciones visuales de tipo elemental o complejo. Gloning *et al.* estudiaron con cuidado el modo de recuperación de la ceguera cortical y describieron un progreso regular desde la ceguera cortical a través de la agnosia visual y la función perceptiva trastornada en parte hasta la recuperación. Aun si esta última ocurre, el paciente puede referir fatiga visual (astenopia) y dificultades para la fijación y la fusión.

La causa habitual de la ceguera cortical es la oclusión de las arterias cerebrales posteriores (con mayor frecuencia embólica) o el equivalente, oclusión de la arteria basilar en su porción distal. La indemnidad macular puede hacer que el paciente conserve un islote de visión central apenas útil. El infarto también afecta las regiones temporales mediales o los tálamos, con el resultante defecto amnésico de Korsakoff y una variedad de déficits neurológicos referibles al mesencéfalo alto y el diencéfalo (somnolencia, mutismo acinético, como se describen en el [cap. 16](#)).

### Anosognosia visual (síndrome de Anton)

La característica principal de este síndrome es la negación de la ceguera por un paciente que desde luego no puede ver. Actúa como si pudiera hacerlo y cuando intenta caminar choca con los objetos, hasta el grado de lesionarse. Puede ofrecer excusas por sus dificultades: “perdí mis anteojos”, “no hay suficiente luz”, o quizá sólo muestre indiferencia a la pérdida de la visión. En los casos de negación de la ceguera, las lesiones se extienden más allá de la corteza estriada y abarcan las áreas de asociación visual.

Rara vez ocurre el trastorno opuesto: el paciente puede ver objetos pequeños, pero asegura estar ciego. Este individuo camina evitando los obstáculos, levanta migajas o comprimidos de la mesa y atrapa una pequeña pelota que se le lanza desde cierta distancia. Esto se asemeja a la entidad llamada ceguera histérica (véase más adelante).

### Ilusiones visuales (metamorfopsias)

Estos fenómenos pueden presentarse como distorsiones de la forma, el tamaño, el movimiento o el color. En un grupo de 83 pacientes con anomalías de la percepción visual, Hécaen encontró que 71 podían agruparse en una de cuatro categorías: deformación de la imagen, cambio del tamaño, ilusión de movimiento o combinación de los tres fenómenos. Se han informado ilusiones de estos tipos en el caso de lesiones circunscritas a los lóbulos occipitales, pero se deben más a menudo a lesiones occipitoparietales u occipitotemporales compartidas; en consecuencia, también se las describe en las secciones iniciales de este capítulo y en el [capítulo 12](#). Al parecer, el hemisferio derecho se afecta con mayor frecuencia que el izquierdo. Las ilusiones de movimiento aparecen con mayor frecuencia en el caso de lesiones o convulsiones temporales posteriores, poliopsia (el sujeto capta un objeto como si fueran dos o más), las más de las veces con lesiones occipitales (también se observa en la histeria), y palinopsia (perseveración de imágenes visuales como si fueran los cuadros de una película de celuloide), con lesiones parietal posterior y occipital. Muchos de estos casos presentan defectos de los campos visuales. Las correlaciones anatómicas son imprecisas en todos estos trastornos.

Es probable que exista un elemento de trastorno vestibular cortical subyacente a las metamorfopsias de las lesiones parietooccipitales. Los sistemas vestibular y propioceptivo están representados en los lóbulos parietales de cada lado, y las lesiones a ese nivel son las posibles causantes de percepciones erróneas del movimiento y las relaciones espaciales. La ilusión de inclinación del ambiente o de visión invertida aparece como resultado de lesiones parietooccipitales, pero se observa más a menudo con anormalidades del sistema vestibular.

### Alucinaciones visuales

Estos fenómenos pueden ser elementales o complejos y ambos tipos tienen aspectos sensitivos y cognitivos. Las alucinaciones elementales (o sin forma) incluyen destellos de luz, colores, puntos luminosos, estrellas, luces múltiples (como velas) y formas geométricas (círculos, cuadros y hexágonos). Pueden ser estacionarias o móviles (zigzag, oscilaciones, vibraciones o pulsaciones). Son muy similares a los efectos que Penfield y Erickson indujeron al estimular la corteza calcarina en un individuo consciente. Las alucinaciones complejas (o formadas) abarcan objetos, personas o animales y, raras veces, escenas más completas. Indican lesiones de las áreas de asociación visual o sus conexiones con los lóbulos temporales. Pueden ser de tamaño natural, liliputienses o gigantescas. En caso de hemianopsia pueden aparecer en el campo defectuoso o moverse desde el intacto hasta el hemianópsico. Es posible que el paciente piense que las alucinaciones son experiencias falsas o tal vez esté convencido de su realidad. Como la respuesta del paciente suele concordar con la naturaleza de la alucinación, puede reaccionar con miedo por una visión amenazadora o con naturalidad si su contenido es benigno.

El cuadro clínico en el que se presentan las alucinaciones visuales es variable. Los centelleos blancos y negros más simples en movimiento son parte de la migraña. Otros fenómenos, algunos coloridos, se presentan en la forma de auras de convulsiones ([cap. 15](#)). Muchas veces se relacionan con

hemianopsia homónima, como ya se indicó. Con frecuencia se presentan también como parte de un estado confusional o un delirio ([cap. 19](#)). Pueden surgir fenómenos similares como parte de alucinaciones hipnagógicas en el síndrome de narcolepsia-cataplexia. En la “alucinosis peduncular” de [Lhermitte](#) (1932), las alucinaciones son puramente visuales, tienen un aspecto natural de forma y color (algunas veces en tonos suaves o pasteles), se desplazan como lo haría un dibujo animado y el paciente los considera fenómenos anormales irreales (conservación de la introspección). La causa usual es la isquemia en los territorios de las arterias cerebrales posteriores. Lhermitte observó que el pedúnculo cerebral no era el origen de las alucinaciones y que éstas provenían más bien de la isquemia de zonas mesencefálicas altas, lo que creaba imágenes similares a las observadas en un sueño. Las alucinaciones en este trastorno son puramente visuales; si fueran polimodales, la lesión se hallaría en las zonas occipitotemporales del encéfalo.

En el ciego se identifica un síndrome especial de alucinaciones oftalmopáticas como se expone en el [capítulo 12](#). El fenómeno similar en ancianos que tienen deficiencia parcial de la visión ha recibido el nombre de *síndrome de Charles Bonnet* con base en su descripción de las alucinaciones visuales en la persona “cuerda”. [Gold](#) y [Rabin](#) han revisado el tema de la alucinosis senil, en tanto que [Teunisse et al.](#) publicaron datos de 60 pacientes con el síndrome de Bonnet. Estos últimos autores observaron que 11% de los ancianos con disminución de la vista mostraba dichos fenómenos en un momento o en otro.

Es frecuente que las lesiones causantes de las alucinaciones visuales se localicen en el lóbulo occipital o en la parte posterior del lóbulo temporal y que las alucinaciones elementales se originen en la corteza occipital, en tanto que las complejas proceden de la corteza temporal. Sin embargo, es posible el caso contrario; en algunas ocasiones, las alucinaciones formadas se relacionan con lesiones en el lóbulo occipital y las no formadas con lesiones en el lóbulo temporal, de acuerdo con [Weinberger](#) y [Grant](#). Además, como señalaron estos autores, las lesiones que causan alucinaciones visuales, simples o complejas, no siempre se confinan a las estructuras del sistema nervioso central, sino que pueden deberse a lesiones en cualquier punto del aparato neuroóptico (retina, nervio óptico, quiasma, etc.).

## Agnosias visuales

Algunos síndromes que incluyen disfunciones visuales provienen de lesiones que comprenden el lóbulo occipital y los lóbulos temporal o parietal contiguos (véase también Lesiones de los lóbulos parietales y Lesiones de los lóbulos temporales). Se los ha dividido, en términos conceptuales y anatómicos, en una corriente dorsal y otra ventral de procesamiento de la información en la cual la primera va del lóbulo occipital al parietal y la segunda del occipital al temporal. Los del lóbulo temporal incluyen agnosia de objetos visuales, prosopagnosia, alexia y agnosia de color. En esta forma, puede considerarse que la corriente ventral representa el “qué” de la identidad del procesamiento visual para reconocer objetos. Los síndromes de la corriente dorsal o parietooccipital son la simultagnosia visual, el síndrome de Balint y la topografagnosia que reflejan trastornos del “dónde” en la conducta visual, como lo describieron [Levine et al.](#)

### Agnosia de objetos visuales

Este trastorno raro, que describió por primera vez Lissauer en 1890, consiste en incapacidad para nombrar e indicar el uso de un objeto que se halla a la vista mediante palabras habladas o escritas o mediante gestos. El paciente no puede incluso decir la clase genérica del objeto que ve. La agudeza visual está intacta, la mente es clara y el paciente no es afásico, condiciones para el diagnóstico de agnosia. Si se palpa el objeto, se reconoce de inmediato y puede identificarse mediante el olfato o el oído, si desprende un olor o produce algún ruido. Mover el objeto o colocarlo en su contexto facilita su reconocimiento. En la mayor parte de los casos informados de agnosia de objeto, el paciente conserva la agudeza visual normal pero no puede identificar, comparar o nombrar los objetos que se le presentan en cualquier punto de los campos visuales; en caso de nombrarlo mal, el objeto se usa en una forma que refleja la percepción incorrecta.

Lissauer concibió el reconocimiento visual de objeto como un fenómeno que incluía dos procesos diferentes: la elaboración de la representación perceptiva a partir de la visión (*percepción*) y la impresión gráfica o mapeo de esta representación perceptual en pequeñas percepciones o engramas almacenados de las funciones y asociaciones de dicho objeto (*apercepción*), y señaló que la deficiencia de cualquiera de los procesos causaba un defecto en el reconocimiento o identificación visual de un objeto.

Son raros los pacientes que han perdido la capacidad de identificar una sola clase de objetos, como animales o colores, un problema que podría denominarse *anomia de categorías*. Los autores han atendido a algunos pacientes, quienes al presentarles una naranja (fruta) indicaron su nombre, pero no su color o, por el contrario, señalaron su color, pero no su nombre. Se disocia la capacidad de identificar el nombre del objeto (sustantivo) y su atributo (adjetivo), incluso en el caso de la naranja que son los mismos.

Como se indicó en el [capítulo 12](#), la agnosia visual de los objetos suele acompañarse de *agnosia visual verbal (alexia)* y hemianopsia homónima. La mayor parte de los casos presenta además *prosopagnosia* (incapacidad para identificar rostros; véase más adelante). Las lesiones primarias son casi siempre bilaterales, aunque McCarthy y Warrington han informado un caso de una lesión circunscrita de la región occipitotemporal izquierda (mediante MRI). Dos de los pacientes de los autores, quienes mostraron agnosia de un objeto visual, tuvieron un síndrome amnésico incompleto, por un infarto occipital inferior y mediotemporal en el lado izquierdo, lo cual reflejó la oclusión proximal de la arteria cerebral posterior.

### Prosopagnosia

Este término (del griego *prosopon*, cara; *gnosis*, conocimiento) lo introdujo Bodamer para designar a un tipo de defecto visual en el que el paciente no puede identificar un rostro familiar, ya sea al mirar a la persona o ver una fotografía suya, si bien sabe que es una cara y es capaz de señalar todos sus detalles. Estos pacientes no pueden aprender a reconocer los nuevos rostros. Algunas veces también son incapaces de interpretar el significado de las expresiones faciales, juzgar las edades o distinguir los géneros de los rostros que observan. El paciente depende de otros datos para identificar a los individuos, como la presencia y el tipo de anteojos o bigote, la clase de marcha o los sonidos de su voz. De manera semejante, no puede distinguir las especies de mamíferos y aves, y los modelos específicos o los tipos de automóviles entre sí, pero aún puede reconocer a un animal, un ave o un automóvil. Son posibles otras agnosias en estos casos (agnosia de los colores, simultanagnosia) y puede haber desorientación topográfica, trastornos del esquema corporal y apraxia de la construcción o el vestido. Casi siempre están presentes defectos de los campos visuales. Algunos neurólogos interpretan este trastorno como una simultanagnosia que comprende los rasgos faciales. Otra posibilidad es que, a pesar de que se percibe de manera satisfactoria la cara, no puede compararse con el almacenamiento de caras en la memoria. Levine ha identificado un déficit de la percepción, que se caracteriza por la insuficiencia del análisis de rasgos de todos los estímulos visuales.

El pequeño número de pacientes estudiados en su aspecto anatómico y por CT y MRI indica que la prosopagnosia muy a menudo es efecto de lesiones bilaterales de las regiones occipitotemporales ventromediales (Damasio *et al.*), entre ellas las circunvoluciones occipital inferior o mesofusiforme, aunque hay excepciones atribuibles a lesión unilateral, casi siempre en el lado derecho. Al parecer carece de rigor científico la afirmación de que existe un “área de la cara” en la circunvolución fusiforme, expresada sin fundamento crítico en las publicaciones y simplificada.

Una variante de este trastorno se caracteriza por dificultad específica para la comparación de los rostros o la diferenciación a partir de indicios parciales, como parte de la cara o un perfil. La distinción entre este déficit y el tipo común de prosopagnosia reside en el empleo de pruebas que no requieren la memoria de un rostro específico. Esta dificultad con la comparación y la distinción de los rostros tiende a observarse con mayor frecuencia en las lesiones del hemisferio posterior derecho respecto del hemisferio posterior izquierdo.

El llamado síndrome de pérdida de la familiaridad ambiental, en el que el paciente es incapaz de reconocer los sitios familiares, está muy relacionado y muchas veces acompaña a la prosopagnosia. El paciente puede ser capaz de describir un ambiente familiar a partir de sus recuerdos y localizarlo en un mapa, pero no siente familiaridad y se pierde cuando se encuentra ante el panorama real. En esencia, ésta es una *agnosia ambiental*. Este síndrome se relaciona con las lesiones temporooccipitales mediales del lado derecho, aunque en algunos pacientes, como en los que experimentan prosopagnosia, las lesiones son bilaterales (Landis *et al.*).

La agnosia hacia el entorno se diferencia de la desorientación visual y alteraciones de la localización espacial (topográficas) descrita con anterioridad. Los individuos con este último trastorno no pueden orientarse por sí mismos en una situación espacial abstracta (*topografagnosia* o pérdida de la memoria topográfica). No pueden representar el piso plano de su casa o el mapa de su ciudad o el de su propio país y son incapaces de describir una ruta familiar, de su casa a su trabajo o encontrar su camino en ambientes con los que está familiarizado.

### Agnosia visual para las palabras (alexia sin agrafia)

Véase el [capítulo 22](#) y más adelante en este capítulo en la revisión de la alexia sin agrafia, en la sección Síndromes de desconexión.

### Agnosia de los colores

En estos casos es necesario distinguir diversos aspectos de la identificación de los colores, como la percepción correcta del color (cuya pérdida se denomina *ceguera al color*) o el pronunciamiento del nombre de un color. La forma común de ceguera retiniana a los colores es congénita y se somete a prueba con facilidad mediante las láminas de Ishihara. Se conoce como *acromatopsia central* la ceguera cromática adquirida causada por una lesión cerebral, con conservación de la visión de las formas. En este caso, el problema reside en la distinción de los tintes; el paciente no puede clasificar una serie de hilos de lana de color según sea su tinte (prueba de Holmgren) y quizá se queje de que los colores perdieron su brillantez o que todo se ve

gris. Con frecuencia, la acromatopsia se relaciona con defectos de los campos visuales y prosopagnosia. Más a menudo, los defectos de campo son bilaterales y tienden a afectar los cuadrantes superiores. Sin embargo, puede existir acromatopsia de campo completo con retención de la agudeza visual y la visión de las formas. También puede haber hemiacromatopsia o cuadrantacromatopsia sin otras anomalías, aunque se requieren pruebas especiales para identificar esta anomalía. Estos signos, junto con la prosopagnosia que suele acompañar al trastorno, apuntan hacia afectación de los lóbulos occipital inferomedial y temporal, y la porción inferior de la corteza estriada o la radiación óptica (Meadows *et al.*, 1974a). No debe sorprender la existencia de la acromatopsia central, según datos de los estudios de Hubel en animales, que identificaron conjuntos de células en las áreas 17 y 18 que sólo se activan mediante estímulos cromáticos.

Los pacientes de un segundo grupo con agnosia de los colores no tienen dificultades para percibirlos (es decir, son capaces de comparar los colores que ven), pero no pueden nombrarlos de manera fiable o señalarlos en respuesta a sus nombres. Padecen una *anomia de los colores*, de la que hay por lo menos dos variedades. Una se relaciona de manera típica con ceguera pura a las palabras, es decir, alexia sin agrafia, y se explica mejor con base en la desconexión entre las áreas visuales primarias y las áreas del lenguaje (véase más adelante). En la segunda variedad, el paciente no sólo fracasa en las tareas que exigen identificar el color que ve con su nombre, sino también en las tareas puramente verbales relacionadas con la adjudicación de nombres a los colores, como señalar los colores de los objetos ordinarios (p. ej., césped, plátano). Es probable que este último trastorno se considere mejor como una forma de afasia anómica, en la que la afasia está más o menos restringida al nombre de los colores (Meadows, 1974b). Según Damasio *et al.*, la lesión afecta de manera invariable la porción medial del hemisferio izquierdo en la unión de los lóbulos occipital y temporal, justo por debajo del esplenio del cuerpo calloso. Todos sus pacientes tenían también hemianopsia homónima derecha causada por destrucción del cuerpo geniculado, la radiación óptica o la corteza calcarina izquierdos.

#### Simultanagnosia visual

El término describe la incapacidad de captar el sentido de los múltiples componentes de una escena visual total, a pesar de que se conserve la capacidad de identificar detalles individuales. Wolpert aseguró que el sujeto era incapaz de leer, salvo las palabras más cortas, deletrear letra por letra y percibir de manera simultánea todos los elementos de una escena e interpretarlos de forma apropiada; para referirse a ello acuñó el término *simultanagnosia*. Se presupuso que el origen del problema era un defecto cognitivo de la síntesis de las impresiones visuales. Algunos individuos con el trastorno tienen hemianopsia homónima derecha y en otros están completos los campos visuales, pero en un lado hay extinción cuando se utilizan pruebas con doble estimulación simultánea; forma parte integral del síndrome de Balint, que se describe más adelante.

Kinsbourne y Warrington (1963) observaron mediante estudios taquistoscópicos que al acortar el tiempo de exposición al estímulo era posible la percepción de objetos aislados, pero no de dos objetos. Rizzo y Robin sugieren que el defecto primario reside en la atención sostenida a la información visuoespacial entrante. La localización es constante; Nielsen la describió con una lesión de la zona inferolateral del lóbulo occipital dominante (área 18). En un paciente cuyo cuadro inicial era de “dislexia a la ortografía” aislada y simultanagnosia, Kinsbourne y Warrington (1962) observaron que la lesión se encontraba dentro de la zona inferior del lóbulo occipital izquierdo. En otros casos, las lesiones se han identificado en ambos lados en las zonas superiores de las cortezas de asociación occipitales.

#### Síndrome de Balint

(véase también el cap. 12). En este síndrome no infrecuente hay alteración de la percepción de un mundo visual coherente y detallado, y la persona capta tan sólo partes individuales inconexas de la escena, como ocurre en la simultanagnosia visual ya descrita. Se describe aquí por su facilidad de exposición, aunque es efecto de lesiones que dañan los lóbulos occipital y parietal. Balint, un neurólogo húngaro, fue el primero en identificar este conjunto de alteraciones. Se percibe el defecto cuando la persona describe una escena compleja en una manera desarticulada, se destacan objetos aislados, otros se omiten por completo, y dejan de percibirse las relaciones del contexto de partes de la imagen.

El síndrome completo consiste en: 1) trastorno de la atención visual, sobre todo en la periferia de los campos visuales, en el que la persona no percibe la totalidad de la escena, a pesar de que está conservada la percepción visual de elementos individuales (simultanagnosia visual); 2) dificultad para asir o tocar un objeto, bajo guía visual, como si se perdiera la coordinación de la mano y el ojo (Balint la denominó *ataxia óptica*), y 3) incapacidad de proyectar voluntariamente la mirada en el campo periférico y observarlo, a pesar de la integridad de los movimientos extraoculares (parálisis psicológica de la fijación de la mirada, denominada de manera inexacta *apraxia óptica*).

Un signo esencial del síndrome de Balint es al parecer la incapacidad de dirigir de manera apropiada la función del tercer par (motor ocular común) en la exploración del espacio. La parálisis psíquica de la mirada se reconoce cuando el paciente no puede girar los ojos para fijarlos en un objeto en los

campos visuales derecho o izquierdo, ni observar de manera uniforme un objeto en movimiento. El patrón en el que la persona observa la imagen o cuadro es del todo desordenada y no incluye zonas completas. Los individuos normales llevan a cabo el análisis visual de manera uniforme, primero en una zona paracentral y luego se desplazan en sentido dextrógiro hacia las esquinas. De este modo, el mecanismo de la simultanagnosia puede ser resultado parcial de esta anormalidad en los movimientos oculares, como destacó Tyler.

La ataxia óptica se percibe cuando la persona trata de alcanzar un objeto de manera espontánea o en respuesta a una orden verbal. El individuo, para alcanzar el objeto, efectúa la búsqueda táctil con la palma y los dedos, tal vez mediante estímulos somatosensitivos para compensar la falta de información visual. El trastorno puede afectar a una o ambas manos y producir la errónea impresión de que el paciente está ciego. En cambio, se realizan con naturalidad los movimientos que no requieren orientación visual, como los dirigidos al cuerpo o los movimientos del propio cuerpo. La falta de atención visual se evalúa al pedirle a la persona que realice tareas como ver una serie de objetos o conectar con líneas una serie de puntos; muchas veces sólo identifica uno de una serie de objetos, a pesar de que los campos visuales parezcan estar completos.

En casi todos los casos publicados del síndrome de Balint, las lesiones han sido bilaterales, en particular en las zonas limítrofes vasculares (áreas 19 y 7) de las regiones parietooccipitales, aunque se han descrito casos de ataxia óptica sola dentro de un campo visual único en sentido contralateral a una lesión parietooccipital derecha o izquierda, y la simultanagnosia visual, como ya se describió, ha mostrado localización variable. En la revisión integral de Rizzo y Vecera se señalan los aspectos neuropsicológicos del síndrome y algunas notas históricas interesantes, incluido el informe original atribuido a Inouye.

Los efectos de la enfermedad de los lóbulos occipitales pueden resumirse como sigue:

I. Efectos de la enfermedad unilateral, ya sea derecha o izquierda

- A. Hemianopsia homónima contralateral (congruente), que puede ser central (divide la mácula) o periférica; también hemiacromatopsia homónima
- B. Alucinaciones elementales (sin forma), por lo general causadas por lesiones irritativas

II. Efectos de la enfermedad del lóbulo occipital izquierdo

- A. Hemianopsia homónima derecha
- B. Si hay afectación de la capa profunda de la sustancia blanca y el rodete del cuerpo calloso, surge alexia sin agrafia.
- C. Agnosia de los objetos visuales

III. Efectos de la enfermedad occipital derecha

- A. Hemianopsia homónima izquierda
- B. Con lesiones más extensas, ilusiones visuales (metamorfopsias) y alucinaciones visuales (más frecuentes con lesiones del lado derecho que del izquierdo)
- C. Pérdida de la memoria topográfica y la orientación visual

IV. Enfermedad de ambos lóbulos occipitales

- A. Hemianopsias bilaterales con ceguera cortical.
- B. Síndrome de Anton (anosognosia visual, negación de la ceguera cortical)
- C. Pérdida de la percepción del color (acromatopsia)
- D. Prosopagnosia (deficiencia en el reconocimiento de la cara, temporooccipital bilateral que incluye la circunvolución fusiforme).
- E. Síndrome de Balint (parietooccipital dorsal bilateral)

## ALTERACIONES DE LAS CONEXIONES ENTRE LOS HEMISFERIOS CEREBRALES Y SÍNDROMES DE DESCONEXIÓN

Una línea de desacuerdo, tan antigua como la propia neurología, se refiere a las relaciones entre ambos hemisferios cerebrales. En 1860, Fechner presupuso que, dado que los dos lóbulos cerebrales, unidos por el cuerpo calloso, eran imágenes virtuales especulares entre sí y funcionaban en su totalidad en la vida consciente, separarlos tendría como resultado dos mentes. William McDougall rechazó esta idea y se dice que ofreció su propio encéfalo para que Charles Sherrington lo dividiera si llegaba a sufrir una enfermedad incurable. Falleció de cáncer, pero el corte del cuerpo calloso se consideró innecesario porque el trabajo de [Sperry et al.](#) ya incluía datos de que los dos hemisferios, una vez separados, poseían funciones diferentes.

La práctica del corte quirúrgico del cuerpo calloso para el control de la epilepsia suscitó un enorme interés por las funciones especiales del hemisferio cerebral derecho cuando se aísla del izquierdo. Es en la esfera de la percepción visuoespacial en la que la dominancia del hemisferio derecho es más convincente. Las lesiones de la región cerebral posterior derecha resultan en incapacidad para utilizar la información acerca de las relaciones espaciales a fin de establecer los juicios perceptuales y reaccionar a los objetos en una estructura espacial. Esto es evidente en la elaboración de figuras (apraxia de la construcción), la orientación espacial del paciente (agnosia topográfica), la identificación de los rostros (prosopagnosia) y la interrelación de estímulos visuales diseminados (simultanagnosia). Además, se ha afirmado que el hemisferio derecho es más importante que el izquierdo en la producción de imágenes visuales, la atención, las emociones (tanto la percepción de las propias como las de los demás) y los dibujos manuales (pero no la escritura); no obstante, las evidencias disponibles son menos firmes respecto de estas funciones. La idea de que la atención es una función del hemisferio derecho se deriva de la falta de percepción del espacio visual izquierdo y de la sensación somática en el síndrome anosognóstico, así como de la apatía que caracteriza a los pacientes de esta clase. En realidad, la noción de que el hemisferio derecho es “emocional” en contraste con el izquierdo que es “lógico” no se fundamenta en conocimientos y representa una burda simplificación de la función y la localización cerebrales.

Por supuesto, surgen aspectos similares en relación con el predominio del uso de una mano y el dominio del lenguaje en el hemisferio izquierdo, como se expone en el capítulo siguiente. En este punto sólo se señala que un aspecto desconcertante es que las capacidades prácticas y lingüística estén alineadas en el mismo lado del encéfalo, lo que sugiere que una propiedad esencial del hemisferio dominante es su capacidad de comprender y manipular las representaciones simbólicas de todos los tipos. Al mismo tiempo, la localización vecina de la capacidad gnóstica y visuoespacial en el hemisferio no dominante es notable en el sentido de que en las funciones normales las dos guardan muy a menudo interdependencia.

Las observaciones clínicas y los muy ilustrativos estudios anatómicos de Wernicke, [Dejerine](#) y [Liepmann](#) introdujeron en el pensamiento neurológico el concepto de desconexión de partes de uno o ambos hemisferios cerebrales como causa de síndromes neurológicos. En años más recientes, [Geschwind](#) (1965) recobró y modernizó esas ideas, y [Sperry](#) y [Gazzaniga](#) las ampliaron. Geschwind atrajo la atención hacia algunos síndromes clínicos que son consecuencia de la interrupción de las conexiones entre los dos hemisferios cerebrales en el cuerpo calloso o entre partes diferentes de un hemisferio. Algunas de ellas se ilustran en la [figura 21-6](#).

Cuando todo el cuerpo calloso se destruye como efecto de un tumor o de un corte quirúrgico, las áreas del lenguaje y la percepción del hemisferio izquierdo se separan de las del derecho; si a los pacientes con estas lesiones se les cubren los ojos, son incapaces de comparar un objeto que sostienen en una mano con el sostenido en la otra. Los objetos que se toman con la mano derecha reciben el nombre correcto, pero no los tomados con la mano izquierda. Más aún, si se emplea la presentación rápida para evitar la búsqueda visual bilateral, estos pacientes no pueden comparar un objeto que ven con la mitad derecha del campo visual con el que miran con la mitad izquierda. También muestran alexia en el campo visual izquierdo, porque los símbolos verbales que se identifican en él, y proyectados a las regiones del hemisferio derecho, no tienen acceso a áreas del lenguaje en el hemisferio izquierdo. Si reciben una orden verbal, la ejecutan de forma correcta con la mano derecha pero no con la izquierda. Por ejemplo, si se les pide que escriban un dictado con la mano izquierda, producen sólo garabatos ilegibles. Observaciones cuidadosas de individuos con corte del cuerpo calloso permiten inferir conclusiones notables sobre la naturaleza de la conducta y las funciones especiales de cada hemisferio. Aquí no se describen con amplitud estas anomalías neuropsicológicas; baste señalar que, si bien estos signos no se identifican en individuos con las enfermedades neurológicas habituales, de cualquier forma, son de interés para el neurólogo y se exponen en los trabajos de [Gazzaniga](#).

En la mayor parte de las lesiones que se confinan a la porción posterior del cuerpo calloso (esplenio) sólo se presenta la parte visual del síndrome de desconexión. La oclusión de la arteria cerebral posterior izquierda proporciona los mejores ejemplos. El infarto del lóbulo occipital izquierdo produce hemianopsia homónima derecha y, en consecuencia, debe provenir del lóbulo occipital derecho toda la información visual necesaria para activar las áreas del habla del hemisferio izquierdo. El paciente con lesión del esplenio del cuerpo calloso o de la sustancia blanca adyacente no puede leer o



nombrar los colores porque la información visual no llega a las áreas izquierdas del lenguaje. No obstante, no hay dificultad para copiar las palabras; tal vez la información visual para activar el área motora izquierda cruce el cuerpo calloso más hacia delante. También la escritura espontánea y la que se efectúa bajo dictado están intactas porque las áreas de lenguaje, incluidas la circunvolución angular, las áreas de Wernicke y Broca, y la corteza motora izquierda, se encuentran intactas y conectadas, pero después de cierto retraso el paciente es incapaz de leer lo que escribió antes (a menos que lo haya memorizado). Éste es el síndrome de *alexia sin agrafia* descrito con anterioridad.

Es sorprendente que la lesión limitada al tercio anterior del cuerpo calloso (o una sección quirúrgica de esa zona, como sucede en individuos con epilepsia resistente) no cause apraxia de la mano izquierda. El corte de todo el cuerpo calloso provoca esta apraxia, es decir, una falla de la mano izquierda para ejecutar órdenes habladas; la mano derecha las practica de manera normal, lo que indica que los sistemas de fibras que conectan las áreas motoras izquierda y derecha se cruzan en el cuerpo calloso por detrás de la rodilla (pero por delante del esplenio). La aplicación de nombres a los objetos y la comparación de los colores sin mencionarlos se efectúan sin error. Si se le cubren los ojos, el paciente no puede indicar el nombre de un dedo que se le toca en la mano izquierda o utilizar dicho dedo para tocar una parte designada de su cuerpo.

El hecho de identificar a pacientes con una lesión de todo o alguna parte el cuerpo calloso que son capaces de demostrar la presencia de los síndromes de desconexión descritos tiene gran interés para los autores. Es notable la observación de que en algunos pacientes con agenesia congénita del cuerpo calloso (anomalía del desarrollo) no es posible reconocer ninguno de los síndromes de desconexión interhemisférica. En ese caso debe presuponerse que, en los pacientes de ese tipo, la información se transmite por otra vía (tal vez la comisura anterior o posterior) o que durante las fases iniciales del desarrollo se estableció el dominio doble del lenguaje y la práctica. (Véase la revisión de este tema de [Lassonde y Jeeves](#).)

Además de la *alexia sin agrafia*, las siguientes desconexiones intrahemisféricas han recibido mucha atención. Aquí sólo se mencionan de forma resumida, pero se describen en detalle en el siguiente capítulo.

1. *Afasia de conducción* (llamada también “central”). Hay un trastorno muy grave de la repetición, pero el paciente tiene habla y escrituras fluidas y parafásicas, y su comprensión del lenguaje hablado y escrito está relativamente intacta. Al parecer, el área de Wernicke en el lóbulo temporal está separada del área de Broca, tal vez por una lesión en el fascículo arqueado o la cápsula externa o la sustancia blanca subcortical. Sin embargo, muy a menudo la lesión se localiza en la circunvolución supramarginal, como se señala en el [capítulo 22](#).
2. *Apraxia ideomotora (simpática) en la afasia de Broca*. Al destruir el origen de las fibras que conectan las cortezas de asociación motora izquierda y derecha, una lesión en las partes más anteriores del cuerpo calloso o la sustancia blanca subcortical subyacente al área de Broca y la corteza frontal contigua produce apraxia de los movimientos de la mano izquierda que se efectúan tras una orden (véase antes y el [cap. 3](#)).
3. *Sordera pura a las palabras*. Aunque el paciente es capaz de escuchar e identificar los sonidos no verbales, ha perdido la capacidad de distinguir los sonidos hablados, es decir, de comprender el lenguaje hablado. El lenguaje del paciente puede ser parafásico, quizá por incapacidad para vigilar su propio lenguaje. Este defecto se atribuye a la lesión subcortical del lóbulo temporal izquierdo, que dejó indemne el área de Wernicke y sólo interrumpió las fibras auditivas que cruzan el cuerpo calloso desde el lado contrario. Por lo tanto hay incapacidad para activar el área auditiva izquierda del lenguaje (área de Wernicke). Las lesiones bilaterales de la corteza auditiva tienen el mismo efecto ([cap. 22](#)).
4. Aún más, todos los síndromes que abarcan los lóbulos occipital y el parietal o el temporal son en realidad desconexiones intrahemisféricas de la corriente de información visual, como se describió antes.

## PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS ESPECIALES

Los enfoques en el estudio de la enfermedad cerebral focal son dos: el cliniconeurológico y el neuropsicológico. El primero consiste en la observación y el registro de los cambios cualitativos de la conducta y el funcionamiento, así como la identificación de los síndromes a partir de los cuales puede inferirse el sitio y la naturaleza de ciertas enfermedades. El segundo consiste en registrar el funcionamiento de un paciente bajo diversas pruebas psicológicas estandarizadas en una gran población de individuos normales de edad equivalente. Estas pruebas ofrecen datos a los que es posible aplicar un grado y pueden tratarse de manera estadística. Un ejemplo es el *índice de deterioro*, que se obtiene de la diferencia en el funcionamiento de subpruebas de la *Wechsler Adult Intelligence Scale* que se mantienen bien en las enfermedades cerebrales (vocabulario, información, terminación de imágenes y ensamble de objetos) y las que experimentan trastorno (intervalo de los dígitos, semejanzas, símbolos digitales y diseño de bloques). Una crítica a este índice y a otros es la implícita presuposición de que la actividad cerebrocortical es una función unitaria. Sin embargo, no puede negarse

que determinadas escalas psicométricas revelan enfermedad de ciertas partes del cerebro más que de otras. Estas pruebas hacen posibles las comparaciones de los déficits del paciente de un momento durante la evolución de su enfermedad a otro. Walsh enlistó lo que encontró de mayor utilidad. Además de la *Wechsler Adult Intelligence Scale*, la *Wechsler Memory Scale* y una prueba de investigación de la afasia, recomienda las siguientes para calificar las capacidades y las habilidades psicológicas particulares:

#### I. Trastorno del lóbulo frontal

- A. Prueba de Clasificación de Milán (*Milan Sorting Test*), Prueba de la Categoría de Halstead (*Halstead Category Test*) y Prueba de Wisconsin de Clasificación de Barajas (*Wisconsin Card-Sorting Test*), como pruebas de la capacidad para la abstracción y cambio de paradigmas
- B. Prueba del Laberinto de Porteus (*Porteus Maze Test*), Prueba de Elaboración de Caminos de Reitan (*Reitan Trail-Making Test*) y reconocimiento de figuras en la Figura de Rey, como pruebas de planeación, regulación y verificación de programas de acción
- C. Prueba de fluidez verbal de Benton (*Benton's Verbal Fluency Test*) para determinar la capacidad verbal y la regulación verbal de la conducta

#### II. Trastornos del lóbulo temporal

- A. Figura de Rey, Prueba de retención visual de Benton (*Benton Visual Retention Test*), Prueba de Memoria Secuencial no Verbal de Illinois (*Illinois Nonverbal Sequential Memory Test*), Figuras sin Sentidos Recurrentes de Kimura (*Recurring Nonsense Figures of Kimura*) y Prueba de Reconocimiento Facial (*Facial Recognition Test*), como pruebas de la memoria específicas de modalidad
- B. Prueba de Milner del Aprendizaje de Laberintos (*Milner's Maze Learning Task*) y pruebas del síndrome amnésico de Lhermitte-Signoret para la memoria retentiva general
- C. Prueba del Ritmo de la Orilla del Mar (*Seashore Rhythm Test*), Prueba de Percepción del Lenguaje y el Sonido (*Speech-Sound Perception Test*) de la batería de Halstead-Reitan, Prueba de Sonidos Ambientales (*Environmental Sounds Test*) y Prueba de Sonidos sin Sentido de Austin (*Austin Meaningless Sounds Test*), como mediciones de la percepción auditiva

#### III. Trastornos del lóbulo parietal

- A. Figura de Rey, Prueba de Diseño de Bloques y Montaje de Objetos de Wechsler (*Wechsler Block Design and Object Assembly*), Prueba de Copia de Figuras de Benton (*Benton Figure Copying Test*), Prueba de Ejecución Táctil de Halstead-Reitan (*Halstead-Reitan Tactual Performance Test*) y Prueba de Sustitución de Bloques de Fairfield (*Fairfield Block Substitution Test*), como pruebas de la práctica de la construcción
- B. Diversas pruebas matemáticas y logicogramáticas para la síntesis espacial
- C. Pruebas de asociación modal cruzada para verificar la integración suprasensitiva
- D. Prueba de los Palillos de Benson-Barton (*Benson-Barton Stick Test*), Prueba de Reflexión Acumulativa de Cattell (*Cattell's Pool Reflection Test*) y Prueba del Mapa de Caminos de Money (*Money's Road Map Test*) para verificar la percepción espacial y la memoria

#### IV. Trastornos del lóbulo occipital

- A. Dar nombre a colores, relación de formas con el color y memoria visual, como manifestaciones de la percepción visual; reconocimiento de caras de personas importantes, elaboración de un mapa

En opinión de los autores, los datos obtenidos de las pruebas anteriores deben complementar las observaciones clínicas. No puede confiarse en ellas por sí mismas para la localización de las lesiones cerebrales.

## REFERENCIAS

Alajouanine T, Aubrey M, Pialoux P: *Les Grandes Activités du Lobe Temporale*. Paris, Masson, 1955.

Anderson SW, Damasio H, Damasio AR: A neural basis for collecting behavior in humans. *Brain* 128:201, 2005. [PubMed: 15548551]

- Andrew J, Nathan PW: Lesions of the anterior frontal lobes and disturbances of micturition and defecation. *Brain* 87:233, 1964. [PubMed: 14188274]
- Assal G, Bindschaedler C: Délire et trouble auditif d'origine corticale. *Rev Neurol* 146:249, 1990. [PubMed: 2193335]
- Bailey P, von Bonin G: *The Isocortex in Man*. Urbana, University of Illinois Press, 1951.
- Balint R: Seelenlahmung des "Schauens" optische Ataxie, raumliche Störung der Aufmerksamkeit. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 25:51, 1909.
- Benson DF: *The Neurology of Thinking*. New York, Oxford University Press, 1994.
- Benson DF, Geschwind N: Psychiatric conditions associated with focal lesions of the central nervous system. In: Arieti S, Reiser MF (eds): *American Handbook of Psychiatry*. Vol 4. New York, Basic Books, 1975, pp 208–243.
- Benton AL: The fiction of Gerstmann's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 24:176, 1961. [PubMed: 21610898]
- Biernacki A: The conduction of pain above the level of the thalamus opticus. *Arch Neurol Psychiatry* 75:231, 1956.
- Bisiach E, Luzzatti C: Unilateral neglect of representational space. *Cortex* 14:129, 1978. [PubMed: 16295118]
- Blanke O, Landis T, Spinelli L, et al: Out-of-body experience and autoscopia of neurological origin. *Brain* 127:243, 2004. [PubMed: 14662516]
- Bodamer J: Die Prosopagnosie. *Arch Psychiatr Nervenkr* 179:6, 1947.
- Botez TH, Olivier M: Parietal lobe syndrome. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 45. Amsterdam, Elsevier, 1985, pp 63–85.
- Brain R: Visual disorientation with special reference to lesions of the right hemisphere. *Brain* 64:244, 1941.
- Brickner RM: *The Intellectual Functions of the Frontal Lobes*. New York, Macmillan, 1936.
- Brodal A: The hippocampus and the sense of smell. *Brain* 70:179, 1947. [PubMed: 20261820]
- Brodman B: Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues, Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig, Germany, 1909.
- Bruns L: Über Störungen des Gleichgewichtes bei Hirntumoren. *Dtsch Med Wochenschr* 18:138, 1892.
- Carmon A, Benton AL: Tactile perception of direction and number in patients with unilateral cerebral disease. *Neurology* 19:525, 1969. [PubMed: 4181628]
- Cogan DG: *Neurology of Ocular Muscles*. Springfield, Charles C Thomas, 1948, p 103.
- Corkin S, Milner B, Rasmussen T: Effects of different cortical excisions on sensory thresholds in man. *Trans Am Neurol Assoc* 89:112, 1964. [PubMed: 4953345]
- Critchley M: *The Parietal Lobes*. London, Arnold, 1953.
- Damasio AR: Egas Moniz, pioneer of angiography and leucotomy. *Mt Sinai J Med* 42:502, 1975. [PubMed: 1107826]
- Damasio AR: The frontal lobes. In: Heilman KM, Valenstein E (eds): *Clinical Neuropsychology*, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1993, pp 409–459.

- Damasio AR, Damasio H, van Hoesen GW: Prosopagnosia: Anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology* 32:331, 1982. [[PubMed: 7199655](#)]
- Damasio A, Yamada T, Damasio H, et al: Central achromatopsia: Behavioral, anatomic, and physiologic aspects. *Neurology* 30:1064, 1980. [[PubMed: 6968419](#)]
- Dejerine J, Mouzon J: Un nouveau type de syndrome sensitif corticale observé dans un cas de monoplégie corticale dissociée. *Rev Neurol* 28:1265, 1914–1915.
- Denny-Brown D: The frontal lobes and their functions. In: Feiling A (ed): *Modern Trends in Neurology*. New York, Hoeber-Harper, 1951, pp 13–89.
- Denny-Brown D, Banker B: Amorphosynthesis from left parietal lesion. *Arch Neurol Psychiatry* 71:302, 1954.
- Denny-Brown D, Chambers RA: Physiologic aspects of visual perception: 1. Functional aspects of visual cortex. *Arch Neurol* 33:219, 1976. [[PubMed: 816338](#)]
- Denny-Brown D, Meyer JS, Horenstein S: Significance of perceptual rivalry resulting from parietal lesions. *Brain* 75:433, 1952. [[PubMed: 13009003](#)]
- De Renzi E, Gentilini M, Barbieri C: Auditory neglect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:613, 1989. [[PubMed: 2732732](#)]
- DeRidder D, Van Laere K, Dupont P, Menovsky T, Van de Heyning P: Visualizing out-of-body experience in the brain. *N Engl J Med* 357:1829, 2007. [[PubMed: 17978291](#)]
- Dodge PR, Meierowsky AM: Tangential wounds of skull and scalp. *J Neurosurg* 9:472, 1952. [[PubMed: 12981569](#)]
- El-Hai J: *The Lobotomist*. Hoboken, NJ, John Wiley & Sons, 2005.
- Feuchtwanger E: Die Functionen des Stirnhirns. *Monogr Neurol Psychiatr* 38:194, 1923.
- Flechsig P: *Anatomie der menschlichen Gehirns und Rückenmarks auf myelogenetischer Grundlage*. Leipzig, Germany, Thieme, 1920.
- Fuster JM: *The Prefrontal Cortex*, 2nd ed. New York, Raven Press, 1989.
- Gassel MM: Occipital lobe syndromes (excluding hemianopia). In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 2. New York, American Elsevier, 1969, pp 640–679.
- Gazzaniga MS: Cerebral specialization and interhemispheric communication. *Brain* 123:1293, 2000. [[PubMed: 10869045](#)]
- Geschwind N: Disconnexion syndromes in animals and man. I. *Brain* 88:237, 585, 1965. [[PubMed: 5318481](#)]
- Gloning I, Gloning K, Haff H: *Neuropsychological Symptoms and Syndromes in Lesions of the Occipital Lobes and Adjacent Areas*. Paris, Gauthier-Villars, 1968.
- Gold K, Rabin PV: Isolated visual hallucinations and the Charles Bonnet syndrome: A review of the literature and presentation of six cases. *Compr Psychiatry* 30:90, 1989. [[PubMed: 2647403](#)]
- Goldstein K: The significance of the frontal lobes for mental performance. *J Neurol Psychopathol* 17:27, 1936. [[PubMed: 21610842](#)]
- Halstead WC: *Brain and Intelligence*. Chicago, University of Chicago Press, 1947.
- Harlow JM, Quoted in Denny-Brown D: The frontal lobes and their functions. In: Feiling A (ed): *Modern Trends in Neurology*. New York, Hoeber-Harper, 1951, p 65.

- hr/>
- Head H, Holmes G: Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain* 34:102, 1911.
- 
- Hécaen H: Clinical symptomatology in right and left hemispheric lesions. In: Mountcastle VB (ed): *Interhemispheric Relations and Cerebral Dominance*. Baltimore, MD, Johns Hopkins University Press, 1962, pp 215–263.
- 
- Henschen SE: *Klinische und Anatomische Beiträge zur Pathologie des Gehirns*. Vols 5–7. Stockholm, Nordiska Bokhandeln, 1920–1922.
- 
- Holmes G: Disturbances of visual orientation. *Br J Ophthalmol* 2:449, 506, 1918. [[PubMed: 18167816](#)]
- 
- Holmes G, Horrax G: Disturbances of spatial orientation and visual attention with loss of stereoscopic vision. *Arch Neurol Psychiatry* 1:385, 1919.
- 
- Hubel D: Exploration of the primary visual cortex. *Nature* 299:515, 1982. [[PubMed: 6750409](#)]
- 
- Hubel DH, Wiesel TN: Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol* 160:106, 1962. [[PubMed: 14449617](#)]
- 
- Jackson JH, Stewart P: Epileptic attacks with a warning of crude sensation. *Brain* 22:534, 1899.
- 
- Jacobsen CF: Functions of frontal association in primates. *Arch Neurol Psychiatry* 33:558, 1935.
- 
- Kaas JH: What if anything is S1? Organization of the first somatosensory area of cortex. *Physiol Rev* 63:206, 1983. [[PubMed: 6401864](#)]
- 
- Karnath HO, Christ K, Hartje W: Decrease of contralateral neglect by neck muscle vibration and spatial orientation of trunk midline. *Brain* 116:383, 1993. [[PubMed: 8461972](#)]
- 
- Kinsbourne M, Warrington EK: A disorder of simultaneous form perception. *Brain* 85:461, 1962. [[PubMed: 14032918](#)]
- 
- Kinsbourne M, Warrington EK: The localizing significance of limited simultaneous visual form perception. *Brain* 86:697, 1963. [[PubMed: 14090523](#)]
- 
- Kleist K: *Gehirnpathologie*. Leipzig, Germany, Barth, 1934.
- 
- Kleist K: *Sensory Aphasia and Amusia: The Myeloarchitectonic Basis*. Trans. by Fish FJ, Stanton JB. Oxford, UK, Pergamon Press, 1962.
- 
- Klüver H, Bucy PC: An analysis of certain effects of bilateral temporal lobectomy in the rhesus monkey with special reference to psychic blindness. *J Psychol* 5:33, 1938.
- 
- Landis T, Cummings JL, Benson DF, Palmer EP: Loss of topographic familiarity: An environmental agnosia. *Arch Neurol* 43:132, 1986. [[PubMed: 3947250](#)]
- 
- Laplane D: La perte d'auto-activation psychique. *Rev Neurol* 146:397, 1990. [[PubMed: 2204985](#)]
- 
- Laplane D, Talairach J, Meininger V, et al: Clinical consequences of corticectomies involving supplementary motor area in man. *J Neurol Sci* 34:301, 1977b.
- 
- Laplane D, Talairach J, Meininger V, et al: Motor consequences of motor area ablations in man. *J Neurol Sci* 31:29, 1977a.
- 
- Lassonde M, Jeeves MA (eds): *Callosal Agenesis: A Natural Split Brain?* New York, Plenum Press, 1994.
- 
- Levine DN: Prosopagnosia and visual object agnosia. *Brain Lang* 5:341, 1978. [[PubMed: 656903](#)]
- 
- Levine DN, Calvanio R: A study of the visual defect in verbal alexia-simultanagnosia. *Brain* 101:65, 1978. [[PubMed: 638727](#)]
-

- 
- Levine DN, Warach J, Farrah M: Two visual systems in mental imagery: Dissociation of “what” and “where” in imagery disorders due to bilateral posterior cerebral lesions. *Neurology* 35:1010, 1985. [[PubMed: 4010939](#)]
- 
- Lhermitte F: Human autonomy and the frontal lobes: II. Patient behavior in complex and social situations—the “environmental dependency syndrome.” *Ann Neurol* 19:335, 1986. [[PubMed: 3707085](#)]
- 
- Lhermitte J: L’hallucinoze pédonculaire. *Encephale*, 27:422, 1932.
- 
- Lhermitte F: Utilization behavior and its relation to lesions of the frontal lobes. *Brain* 106:237, 1983. [[PubMed: 6850269](#)]
- 
- Lilly R, Cummings JL, Benson DF, Frankel M: The human Klüver-Bucy syndrome. *Neurology* 33:1141, 1983. [[PubMed: 6684248](#)]
- 
- Luria AR: Frontal lobe syndromes. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 2. Amsterdam, North-Holland, 1969, pp 725–759.
- 
- Luria AR: *Higher Cortical Functions in Man*. New York, Basic Books, 1966.
- 
- Luria AR: *The Working Brain*. London, Allen Lane, 1973.
- 
- MacLean PD: Chemical and electrical stimulation of hippocampus in unrestrained animals: II. Behavioral findings. *Arch Neurol Psychiatry* 78:128, 1957.
- 
- Marlowe WB, Mancall EL, Thomas JJ: Complete Klüver-Bucy syndrome in man. *Cortex* 11:53, 1975. [[PubMed: 168031](#)]
- 
- McCarthy RA, Warrington EK: Visual associative agnosia: A clinico-anatomical study of a single case. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:1233, 1986. [[PubMed: 3794729](#)]
- 
- McFie J, Piercy MF, Zangwill OL: Visual-spatial agnosia associated with lesions of the right cerebral hemisphere. *Brain* 73:167, 1950. [[PubMed: 14791786](#)]
- 
- Meadows JC: Disturbed perception of colors associated with localized cerebral lesions. *Brain* 97:615, 1974b.
- 
- Meadows JC: The anatomical basis of prosopagnosia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37:489, 1974a.
- 
- Merzenich MM, Brugge JF: Representation of the cochlear partition on the superior temporal plane of the macaque monkey. *Brain Res* 50:275, 1973. [[PubMed: 4196192](#)]
- 
- Mesulam M-M: From sensation to cognition. *Brain* 121:1013, 1998. [[PubMed: 9648540](#)]
- 
- Mesulam M-M (ed): *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. New York, Oxford University Press, 2000.
- 
- Michel D, Laurent B, Convers P, et al: Douleurs corticales: Etude clinique, électrophysiologique, et topographique de 12 cas. *Rev Neurol* 146:405, 1990. [[PubMed: 2204986](#)]
- 
- Miller NR: *Walsh and Hoyt’s Clinical Neuro-ophthalmology*, 4th ed. Vol 1. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1982, pp 83–103.
- 
- Milner B: Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br Med Bull* 27:272, 1971. [[PubMed: 4937273](#)]
- 
- Milner B: Psychological defects produced by temporal lobe excision. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 36:244, 1956.
- 
- Mori E, Yamadori A: Rejection behavior: A human analogue of the abnormal behavior of Denny-Brown and Chambers’ monkey with bilateral parietal ablation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:1260, 1989. [[PubMed: 2480398](#)]
-



- 
- Mort DJ, Malhotra P, Mannan K, et al: The anatomy of visual neglect. *Brain* 126:1986, 2003. [[PubMed: 12821519](#)]
- 
- Nielsen JM: *Agnosia, Apraxia, Aphasia: Their Value in Cerebral Localization*, 2nd ed. New York, Hoeber, 1946.
- 
- Papez JW: A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry* 38:725, 1937.
- 
- Penfield W, Erickson TC: *Epilepsy and Cerebral Localization*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1941.
- 
- Penfield W, Faulk ME: The insula: Further observations of its function. *Brain* 78:445, 1955. [[PubMed: 13293263](#)]
- 
- Penfield W, Rasmussen TP: *The Cerebral Cortex of Man*. New York, Macmillan, 1950.
- 
- Penfield W, Roberts L: *Speech and Brain Mechanisms*. Princeton, NJ, Princeton University Press, 1956.
- 
- Platel H, Price C, Baron JC, et al: The structural components of music perception: A functional anatomical study. *Brain* 120:229, 1997. [[PubMed: 9117371](#)]
- 
- Polyak SL: *The Vertebrate Visual System*. Chicago, University of Chicago Press, 1957.
- 
- Ramachandran VS, Altschuler EL, Stone L, et al: Can mirrors alleviate visual hemineglect? *Med Hypotheses*. 52:303, 1999.
- 
- Reitan RW: Psychological deficits resulting from cerebral deficits in man. In: Warren JM, Akert K (eds): *The Frontal Granular Cortex and Behavior*. New York, McGraw-Hill, 1964, Chap. 14.
- 
- Rizzo M, Robin DA: Simultanagnosia: A defect of sustained attention yields insights on visual information processing. *Neurology* 40:447, 1990. [[PubMed: 2314587](#)]
- 
- Rizzo M, Vecera SP: Psychoanatomical substrates of Balint's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:162, 2002. [[PubMed: 11796765](#)]
- 
- Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhoj E: Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol* 43:118, 1980. [[PubMed: 7351547](#)]
- 
- Ropper AH: Self-grasping: A focal neurological sign. *Ann Neurol* 12:575, 1982. [[PubMed: 7159061](#)]
- 
- Rusconi E, Pinel P, Eger E, et al: A disconnection account of Gerstmann syndrome functional neuroanatomy evidence. *Ann Neurol* 66:654, 2009. [[PubMed: 19938150](#)]
- 
- Rylander G: Personality changes after operations on the frontal lobes. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 20:1-327, 1939.
- 
- Samson S, Zatorre RJ: Recognition memory for text and melody of songs after unilateral temporal lobe lesion: Evidence for dual encoding. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 17:793, 1991. [[PubMed: 1832437](#)]
- 
- Segarra JM, Quadfasel FA: Destroyed temporal lobe tips: Preserved ability to sing. *Proc VII Internat Congr Neurol* 2:377, 1961.
- 
- Semmes J, Weinstein S, Ghent L, Teuber HL: *Somatosensory Changes after Penetrating Brain Wounds in Man*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1960.
- 
- Seyffarth H, Denny-Brown D: The grasp reflex and instinctive grasp reaction. *Brain* 71:109, 1948. [[PubMed: 18890913](#)]
- 
- Shankweiler DP: Performance of brain-damaged patients on two tests of sound localization. *J Comp Physiol Psychol* 54:375, 1961.
- 
- Sperry RW, Gazzaniga MS, Bogen JE: The neocortical commissures: Syndrome of hemisphere disconnection. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds):
-

---

*Handbook of Clinical Neurology*, Vol 4. Amsterdam, North-Holland, 1969, pp 273–290.

---

Stewart L, Von Kriegstein K, Warren JD, et al: Music and the brain: Disorders of musical listening. *Brain* 129:2533, 2006. [PubMed: 16845129]

---

Stuss DT, Benson DF: *The Frontal Lobes*. New York, Raven Press, 1986.

---

Tanaka Y, Kamo T, Yoshida M, Yamadori A: So-called cortical deafness, clinical, neurophysiological, and radiological observations. *Brain* 114:2385, 1991. [PubMed: 1782522]

---

Teunisse RJ, Cruysberg JR, Hoefnagels WH, et al: Visual hallucinations in psychologically normal people: Charles Bonnet syndrome. *Lancet* 347:794, 1996. [PubMed: 8622335]

---

Tramo MJ, Bharucha JJ: Musical priming by the right hemisphere post-callosotomy. *Neuropsychologia* 29:313, 1991. [PubMed: 1857503]

---

Tyler HR: Abnormalities of perception with defective eye movements (Balint's syndrome). *Cortex* 4:154, 1968.

---

von Economo C: *Encephalitis Lethargica: Its Sequelae and Treatment*. London, Oxford University Press, 1931.

---

Walsh KW: *Neuropsychology: A Clinical Approach*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1994.

---

Weinberger LM, Grant FC: Visual hallucinations and their neuro-optical correlates. *Arch Ophthalmol* 23:166, 1941.

---

Weintraub S, Mesulam M-M: Right cerebral dominance in spatial attention. *Arch Neurol* 44:621, 1987. [PubMed: 3579679]

---

Weiskrantz L, Warrington EK, Saunders MD, et al: Visual capacity in the blind field following a restricted occipital ablation. *Brain* 97:709, 1974. [PubMed: 4434190]

---

Williams W: Temporal lobe syndromes. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 2. Amsterdam, North-Holland, 1969, pp 700–724.

---

Wolpert I: Die Simultanagnosie-Störung der Gesamtauffassung. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 93:397, 1924.

---

Yakovlev PI: Motility, behavior, and the brain: Stereodynamic organization and neural co-ordinates of behavior. *J Nerv Ment Dis* 107:313, 1948. [PubMed: 18913439]

---

Zatorre RJ, Evans AC, Meyer E: Neural mechanisms underlying melodic perception and memory for pitch. *J Neurosci* 14:1908, 1994. [PubMed: 8158246]

---

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e ➤

## CAPÍTULO 22: Trastornos del habla y el lenguaje

### INTRODUCCIÓN

Las funciones del habla y el lenguaje revisten una importancia primordial para el ser humano, tanto en las relaciones sociales como en su vida intelectual. Cuando se alteran por una enfermedad encefálica, la gravedad de la pérdida funcional excede a todas las demás (inclusive la ceguera, la sordera y la parálisis). Son de importancia para el neurólogo todos los trastornos del habla y el lenguaje, incluidos los de la lectura y la escritura, porque son casi invariablemente manifestaciones de enfermedad cerebral.

En términos generales, el lenguaje es un medio de representación simbólica de objetos, actos y hechos y, por tanto, el espejo de toda la actividad mental superior. La manipulación interna de estos símbolos constituye el pensamiento y su retención es el fundamento de la memoria. En un sentido más estricto, es el vehículo por medio del cual los pacientes comunican sus síntomas y problemas al médico y, al mismo tiempo, el medio para llevar a cabo todas sus relaciones interpersonales. Por tanto, cualquier proceso patológico que interfiera con el habla o la comprensión de las palabras habladas trastoca la esencia de la relación entre médico y paciente. Por último, el estudio de las afecciones del lenguaje y el desarrollo del mismo ([cap. 27](#)) sirve para dilucidar la relación entre las funciones psicológicas y la anatomía y fisiología del encéfalo.

### GENERALIDADES

Se ha puesto de relieve que el fundamento de la dominancia del ser humano sobre el mundo animal se debe a dos facultades: primera, la capacidad para desarrollar y emplear símbolos verbales como sustrato de su propia ideación y como medio de transmitir a otros miembros de la especie los pensamientos con palabras habladas y escritas, y segunda, la singular facilidad para emplear las manos. Un hecho curioso e interesante es que tanto el lenguaje como la destreza manual (al igual que la praxis) han evolucionado en relación con agregados particulares de neuronas y vías en un hemisferio cerebral (el dominante). Esto se aparta de muchas de las demás actividades neurofisiológicas localizadas, que se organizan de acuerdo con un plano contralateral o bilateral y simétrico. El dominio de un hemisferio, casi siempre el izquierdo, surge en el desarrollo del encéfalo junto con el habla y la preferencia por la mano derecha, en especial para la escritura. Por tanto, la falta de desarrollo o la pérdida de dominio cerebral por una enfermedad trastornan ambas características y ocasionan afasia y apraxia.

Hay muchas evidencias que demuestran que los animales superiores son capaces de comunicarse entre sí mediante vocalizaciones y gestos. Sin embargo, el contenido de su comunicación es su sensación o reacción del momento. Charles Darwin estudió este lenguaje emocional, como se lo conoce, y observó que pasa por una creciente diferenciación en el reino animal. Sólo en el chimpancé se vuelven reconocibles los primeros indicios del lenguaje propositivo. Sin duda, hay diferencias claras entre las versiones de un gen llamado *FOXP2* entre seres humanos y chimpancés, que se vincula con la capacidad de generar lenguaje, como se señala en el [capítulo 27](#) (consúltese también [Balter](#)). Otra influencia genética en el lenguaje fue detectada por [Somerville et al.](#), quienes estudiaron el *locus* que participaba por una delección en el síndrome de Williams y advirtieron que la duplicación en ese *locus* originaba un retraso profundo en la adquisición del habla expresiva (consúltese en el [cap. 37](#) las capacidades que se afectan en el síndrome de Williams).

Por supuesto, en el ser humano también se observan patrones instintivos similares de la expresión emocional. Son los modos que aparecen más temprano (durante la lactancia) y son quizá las formas originales del habla en los seres humanos primitivos. Además, las expresiones usadas para demostrar alegría, ira y miedo se mantienen aun después de destruir todas las áreas del lenguaje en el hemisferio cerebral dominante. Las distribuciones nerviosas para esta forma paralingüística de la comunicación (entonación, exclamaciones, expresiones faciales, movimientos oculares, ademanes corporales), cuya función es la expresión emocional, son bilaterales y simétricas y no dependen sólo del cerebro. Los experimentos de Cannon y Bard demostraron que la expresión emocional es posible en los animales después de extirpar ambos hemisferios cerebrales, siempre que se conserve intacto el diencefalo, en particular su porción hipotalámica. En el lactante humano la expresión emocional está bien desarrollada cuando todavía gran parte del cerebro es aún inmadura.

El lenguaje proposicional o simbólico difiere del emocional en varias maneras. En vez de comunicar sentimientos, es el medio para transferir las ideas de una persona a otra, y esto exige la sustitución de objetos, personas y conceptos por una serie de sonidos o signos. Esta es la esencia del lenguaje. No es instintivo, sino aprendido y, por tanto, está sujeto a todas las influencias ambientales modificadoras sociales y culturales. Sin embargo, el proceso del aprendizaje se vuelve posible sólo después que el sistema nervioso ha alcanzado un grado determinado de madurez. La función del lenguaje maduro incluye la comprensión, la formulación o elaboración y la transmisión de ideas y sentimientos por el empleo de símbolos verbales, sonidos y gestos convencionales, y su orden seriado conforme a las reglas aceptadas de la gramática. La facilidad para usar el lenguaje simbólico, que se adquiere durante un periodo de 15 a 20 años, depende de la maduración del sistema nervioso y la educación del individuo. Muchas veces se ha intentado materializar la diferencia esencial entre el lenguaje de seres humanos y el de primates superiores que pueden comunicarse. Por supuesto, estas diferenciaciones son importantes en las definiciones de la función que depende del lenguaje, como sería el pensamiento, el análisis, la síntesis y la creatividad. Aparte de la complejidad y la amplitud de la representación simbólica y de reglas gramaticales de que disponen los seres humanos, en comparación con los animales, Chomsky ha planteado que la capacidad de estructurar ideas recursivas (que se refieren a sí mismas por frases incluidas como “la casa de la hermana de Juan”) son el sustento de la creatividad en el lenguaje de las personas y en una variedad infinita de frases; el concepto anterior se ha rebatido, pero es interesante.

Aunque habla y lenguaje son funciones muy relacionadas entre sí, no son sinónimos. El lenguaje denota la generación y comprensión de términos; el habla señala los aspectos articulatorios y fonéticos de la expresión verbal. Un trastorno de la función del lenguaje es siempre reflejo de una anomalía del encéfalo y, de manera más específica, del hemisferio cerebral dominante. Un padecimiento del habla puede tener un origen similar, pero no en todos los casos; puede deberse también a ciertas anomalías en diversas partes del encéfalo o a mecanismos extracerebrales.

Tal vez no logre apreciarse en su totalidad la profunda importancia del lenguaje, a menos que se reflexione sobre la proporción del tiempo que el ser humano le dedica a las tareas puramente verbales. El *habla externa* o exofasia, términos que denotan la expresión del pensamiento mediante palabras habladas o escritas y la capacidad de otras personas de comprenderlas, es una actividad casi continua cuando se reúnen los seres humanos. Ello se diferencia del *discurso inferior* o endofasia, es decir, los procesos silenciosos del pensamiento y la formulación en la mente de palabras no expresadas de las cuales depende la ideación o pensamiento. El habla interior es casi incesante durante las preocupaciones, puesto que se piensa siempre con palabras. Pensamiento y lenguaje son inseparables. Para aprender a pensar, el niño se habla a sí mismo en voz alta y sólo después aprende a suprimir la vocalización. Aun los adultos pueden enmudecer de manera inconsciente cuando están ponderando una proposición difícil. Como señala Gardiner, cualquier pensamiento abstracto puede conservarse en la mente sólo por medio de palabras o símbolos matemáticos que lo representen. Es virtualmente imposible comprender lo que significa *religión*, por ejemplo, sin la percepción controlada y limitante de la propia palabra. “Las palabras se han convertido, por tanto, en parte integral del mecanismo de los pensamientos y son guardianes del pensamiento” (según lo señala Brain). Éste es el razonamiento, suscrito por Head, Wilson, Goldstein y otros, según el cual cualquier teoría amplia del lenguaje debe incluir explicaciones no sólo en términos de su anatomía y fisiología cerebrales, sino también de los procesos psicolingüísticos que intervienen.

Los trastornos del habla y del lenguaje pueden clasificarse, en términos generales, en cuatro rubros;

1. Pérdida o deterioro de la generación o la comprensión del lenguaje hablado o escrito, a causa de alguna lesión adquirida en el encéfalo. Se conoce a tal cuadro como *afasia* o *disfasia*.
2. Alteraciones del habla y del lenguaje por enfermedades que afectan de manera global las funciones psíquicas superiores, es decir, confusión, delirio, retraso mental y demencia. Rara vez se pierden en tales trastornos las funciones de habla y lenguaje, pero quedan disminuidas como parte del deterioro general de las funciones perceptivas e intelectuales (Cap. 21). Dentro de esta categoría son comunes algunos trastornos especiales del habla como el mutismo, como lo definió Geschwind en su trabajo sobre “Trastornos no afásicos del habla” (1964) y la perseveración extrema (*palilalia* y *ecolalia*), en la cual el paciente repite como un loro, sonidos, palabras y frases. Dentro de esta categoría cabría incluir también los constructos irregulares del lenguaje y otros trastornos de la comunicación verbal propios de los esquizofrénicos y algunos autistas, que se extienden a la generación de frases, neologismos o argot sin sentido, pero que provienen de algún trastorno ideatorio.
3. Defecto de la articulación, con funciones mentales intactas y comprensión indemne del lenguaje hablado y escrito y sintaxis normal (construcción gramatical de frases); se trata de un trastorno motor puro de los músculos de la articulación y puede ser consecuencia de parálisis flácida o espástica, rigidez, espasmos repetitivos (tartamudeo) o ataxia. A esta categoría de trastornos del habla se aplica los calificativos de *disartria* y *anartria*.
4. Alteración o pérdida de la voz por algún trastorno de la laringe o su inervación (*afonía* o *disfonía*). No hay afectación de la articulación ni del

lenguaje.

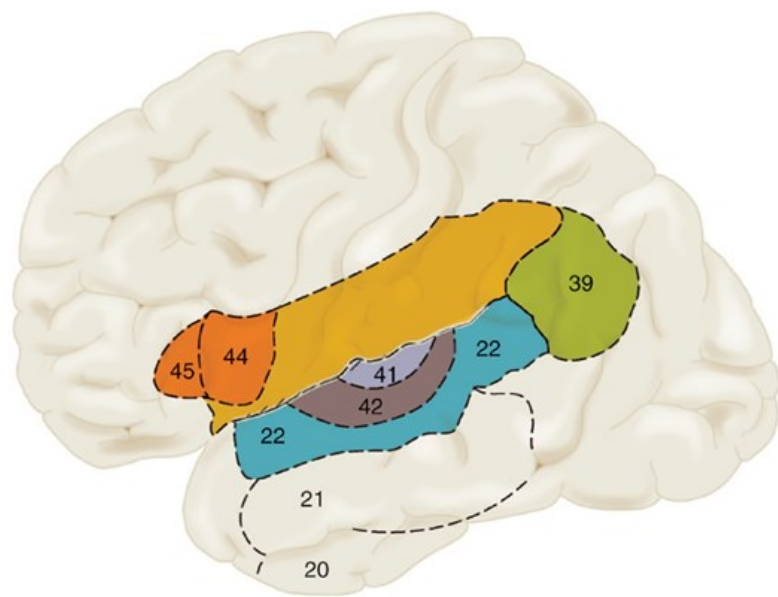
En el capítulo 27 se analiza en detalle la categoría importante pero independiente de trastornos del habla y el lenguaje que surgen durante el desarrollo.

## ANATOMÍA DE LAS FUNCIONES DEL LENGUAJE

Suele enseñarse, con base en correlaciones entre varias anomalías del lenguaje y la lesión de áreas particulares del encéfalo, que existen cuatro áreas principales del lenguaje situadas, en la mayoría de las personas, en el hemisferio cerebral izquierdo (fig. 22-1). La totalidad de la zona del lenguaje, conformada por estas áreas, es perisilviana, esto es, bordea el surco lateral (de Silvio). Dos áreas del lenguaje son receptoras y dos ejecutoras, es decir, relacionadas con la producción (emisión) de lenguaje. La principal área receptora, que se encarga de la percepción del lenguaje hablado, y tal vez del lenguaje interno, ocupa la zona temporal posterosuperior (porción posterior del área 22) y las circunvoluciones de Heschl (áreas 41 y 42). La parte posterior del área 22 en el plano temporal se conoce como *área de Wernicke*. Una segunda área receptora ocupa la circunvolución angular (área 39) en la parte inferior del lóbulo parietal, por delante de las áreas receptoras visuales. Es probable que la circunvolución supramarginal, que se halla entre estos “centros” auditivos y visuales del lenguaje y la región temporal inferior, precisamente por delante de la corteza de asociación visual, también sean parte del aparato de lenguaje. Aquí se localizan los centros de integración para las funciones visual y auditiva del lenguaje en su modalidad cruzada.

Figura 22-1.

Esquema del encéfalo en el que se observan las áreas tradicionales del lenguaje, numeradas de acuerdo con el esquema de Brodmann. La elaboración del habla y el lenguaje depende quizá de una zona mucho más grande del cerebro, indicada burdamente por el *área sombreada* (véase texto). Nótese que las áreas 41 y 42, las regiones receptoras auditivas primarias, están remarcadas en la superficie lateral del lóbulo temporal, aunque se extienden hacia su superficie superior, dentro de la profundidad de la cisura de Silvio.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La principal región ejecutora, situada en el extremo posterior de la parte inferior de la circunvolución frontal (áreas de Brodmann 44 y 45), se conoce como *área de Broca* y a su cargo están los aspectos motores del habla. Es conveniente señalar que esta área colinda con el área motora facial de la circunvolución precentral. En algunos modelos de lenguaje, las palabras que se perciben de manera visual se expresan por escrito mediante una cuarta área del lenguaje, la llamada área de la escritura de Exner, localizada en la parte posterior de la circunvolución frontal media. Sin embargo, este último concepto todavía es controvertido en vista de que partes muy separadas de la zona del lenguaje pueden causar un trastorno desproporcionado de la escritura. En cualquier caso, hay dos sistemas paralelos para comprender la palabra hablada y emitir el habla, lo mismo que para comprender la palabra escrita y producir la escritura. Se desarrollan por separado, pero son los componentes integrales del sistema semántico.

Estas áreas sensoriales y motoras del lenguaje están conectadas de manera intrincada entre sí por medio de una rica redcilla de fibras nerviosas, un gran haz del que, el *fascículo arqueado*, pasa por el istmo del lóbulo temporal y alrededor del extremo posterior de la cisura de Silvio; otras conexiones pueden atravesar la cápsula externa del núcleo lenticular (sustancia blanca subcortical de la ínsula). Muchas otras conexiones corticocorticales llegan a las zonas perisilvianas y se proyectan desde ellas hacia otras partes del encéfalo. Tienen importancia especial las fibras de asociación cortas que unen el área de Broca con la corteza rolándica inferior, la cual, como se mencionó antes, inerva el aparato del habla, esto es, los músculos de labios, lengua, faringe y laringe. Las áreas del lenguaje perisilvianas se conectan también con el cuerpo estriado y el tálamo y con áreas correspondientes en el hemisferio cerebral menor (no dominante) a través del cuerpo caloso y la comisura anterior (véase [fig. 23-6](#)).

Después de señalar las principales regiones que intervienen en el lenguaje, son notorias las diferencias de opinión en cuanto a las áreas corticales del lenguaje y se objeta denominarlas “centros”, puesto que no son, ni histológica ni topográficamente, estructuras de función constante. Además, un neuroanatomista competente no podría distinguir al microscopio entre las áreas corticales del lenguaje y la corteza cerebral que las rodea.

Los conocimientos de la anatomía del lenguaje se obtienen casi de manera exclusiva del estudio de necropsias de seres humanos con enfermedades encefálicas focales. Dos teorías principales se derivan de estos estudios. Una subdividió la zona del lenguaje en partes receptoras aferentes separadas (auditivas y visuales), conectadas mediante fascículos identificables con los centros ejecutores (eferente-expresivo). Según sea la ubicación precisa de las lesiones, se desencadena cierto número de síndromes especiales.

La otra teoría amplia, formulada primero por Marie (aunque después cambió de opinión) y apoyada por Head, [Wilson](#), Brain y Goldstein, favoreció un solo mecanismo del lenguaje, localizado aproximadamente en la región opercular o perisilviana del hemisferio cerebral dominante. Se asumía que la afasia se debía en cualquier caso particular a la adición de la anomalía a las modalidades de estimulación e impulso eferente respecto de la zona central del lenguaje. Es innegable que existe una localización aferente y eferente reconocible en el área del lenguaje perisilviana, como se describió, pero también que hay una acción integradora masiva central indiferenciada en la que el tamaño de la lesión modifica de manera considerable el grado de déficit. Además, la observación clínica no apoya la división estricta de las afasias en ejecutoras y receptoras, aunque este sigue siendo un concepto práctico importante. Aun así, varias funciones del lenguaje se localizan en la corteza perisilviana.

Carl Wernicke debe recibir el crédito, más que cualquier otra persona, por el esquema anatomopsicológico en el que se basan muchas de las ideas contemporáneas de la afasia. Con anterioridad, Paul Broca (1865) y antes de él Dax (1836) realizaron observaciones fundamentales acerca de que una lesión de la ínsula y el opérculo suprayacente privaba a la persona del habla y que estas lesiones se producían siempre en el hemisferio izquierdo. La tesis de Wernicke suponía que había dos sitios anatómicos principales para el lenguaje: 1) un sitio anterior, en la parte posterior de la superficie inferior del lóbulo frontal (área de Broca), que contenía las “imágenes de memorias” de los movimientos del habla y 2) la región insular y las partes adyacentes de la corteza perisilviana posterior, en las cuales se hallaban las imágenes de los sonidos. Meynert había demostrado ya que podía ocurrir afasia en caso de lesiones del lóbulo temporal mientras estuviera intacta el área de Broca. Wernicke creía que las fibras entre estas regiones transcurrían por la ínsula y mediaban el arco reflejo psíquico entre la palabra escuchada y la hablada. Después, Wernicke acabó por aceptar la opinión de von Monakow, según la cual las fibras de conexión discurrían alrededor del extremo posterior de la cisura de Silvio, en el fascículo arqueado. Wernicke ofreció una amplia descripción de la afasia receptiva o sensorial, que ahora lleva su nombre. Sus cuatro características principales, señaló, eran: 1) un trastorno de la comprensión del lenguaje hablado, 2) uno del lenguaje escrito (*alexia*), 3) *agrafia* y 4) habla parafásica fluida. En la afasia de Broca, por el contrario, la comprensión estaba intacta, pero el paciente se encontraba mudo o empleaba sólo unas cuantas palabras simples.

Wernicke planteó que la lesión que interrumpiera las fibras de conexión entre las dos áreas corticales del habla no alteraría la comprensión del individuo, pero impediría que las imágenes sonoras intactas ejercieran una influencia sobre la elección de las palabras. Asimismo, propuso que esta variedad de afasia se denominara *Leitungsaphasie*, es decir, *afasia de conducción* (luego llamada *afasia central* por Kurt Goldstein y *afasia profunda* por [Martin y Saffran](#)). Los análisis de casos cuidadosos efectuados desde el tiempo de Broca y Wernicke confirmaron los nexos entre un tipo receptor de afasia (de [Wernicke](#)) y las lesiones de la región perisilviana posterior y entre una afasia de predominio motor (de Broca) y las lesiones de la parte posterior de la superficie inferior del lóbulo frontal y las regiones insular y opercular adyacentes de la corteza. Los autores han encontrado casos congruentes con el modelo de Wernicke de la afasia de conducción; la lesión en estos casos puede hallarse en el opérculo parietal e incluye la sustancia blanca que se encuentra en la profundidad en relación con la circunvolución supramarginal, sitio en el que al parecer interrumpe el fascículo arqueado y la subcorteza insular posterior (el tema de la afasia de la conducción se aborda más adelante).

Los lingüistas y los neuropsicólogos de la cognición han estudiado la forma en que están organizadas estas regiones del encéfalo, en módulos separables pero interactuantes, que culminan en el comportamiento complejo que las personas utilizan día a día en las comunicaciones interpersonales. Están desmenuzando el lenguaje en sus elementos más básicos: fonemas (unidades mínimas del sonido reconocido como lenguaje),



morfemas (unidades más pequeñas de una palabra que tienen significado), grafemas, elementos lexicológicos y semánticos (palabras y sus significados) y sintaxis (estructura de las frases y oraciones). En general, como una confirmación del esquema de Wernicke-Broca, *las dificultades fonológicas se derivan de lesiones del lóbulo frontal izquierdo; las dificultades de comprensión semántica de lesiones del lóbulo temporal izquierdo y la alexia y agrafia de lesiones parietales inferiores*. Estos “módulos” del lenguaje se esquematizan en una serie de recuadros y se interconectan entre sí mediante flechas que indican el flujo de información y la manera en que influyen en la expresión hablada del lenguaje. Las “boxologías” (del inglés, *box*, caja), como se las conoce, son congruentes con la teoría fisiológica actual, que considera las funciones del lenguaje como el resultado de la actividad sincrónica en vastas redes neuronales formadas por muchas regiones cerebrocorticales y sus vías de interconexión (Damasio y Damasio, 1989).

Por otro lado, a pesar de este nivel de complejidad teórica, los intentos por definir la anatomía del habla y los trastornos del lenguaje por medio de técnicas convencionales de imágenes del encéfalo resultan un poco desalentadores. LeCours y Lhermitte no pudieron establecer con los estudios iniciales de tomografía computarizada (*computed tomography*, CT) una correspondencia entre el tipo de afasia y la localización de la lesión demostrable. Tampoco Willmes y Poeck, en un estudio retrospectivo de 221 pacientes afásicos, lograron demostrar una relación inequívoca entre el tipo de afasia y la localización de la anomalía en la CT. Estas escasas correlaciones tienen que ver, en parte, con el momento y la baja resolución de la CT. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) tomadas poco después de un accidente cerebrovascular señalan correlaciones un poco más congruentes entre el tipo de deficiencia del lenguaje y el sitio de las lesiones en la corteza perisilviana, pero al parecer lesiones idénticas pueden ocasionar trastornos del lenguaje funcionalmente diferentes. La resonancia magnética funcional (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*), que se practica cuando los sujetos están inmersos en la producción de lenguaje y su comprensión, brinda otra perspectiva para entender el proceso de lenguaje, pero hasta ahora sólo se han confirmado las reglas más básicas de localización. Estudios de corriente sanguínea y funciones topográficas durante la lectura y el habla, a pesar de que suelen reafirmar los modelos del siglo XIX del lenguaje, indican activación generalizada de las áreas de Wernicke y de Broca, así como el área motora complementaria y áreas en el hemisferio contrario (véase Price).

La localización de la lesión que produce afasia en muchos casos puede ser más o menos predecible por el déficit clínico, pero se observan amplias variaciones. La inconsistencia tiene algunas explicaciones; una de ellas es que el efecto neto de cualquier lesión depende no sólo del sitio en que se localiza y su extensión, sino también del grado de dominancia cerebral, es decir, el grado en el que el hemisferio no dominante asume la función del lenguaje después del daño del hemisferio dominante. De acuerdo con tal criterio, la lesión del lado izquierdo tiene menor efecto en la función del lenguaje si la dominancia cerebral aún no se establece definitivamente que cuando esta última es potente. Es muy probable que la variabilidad de un enfermo a otro en cuanto al sitio de la lesión y las características de la afasia se relacione con diferencias sutiles en la organización de las cortezas cerebrales encargadas del lenguaje. Otra explicación remite al concepto mal comprendido de que los individuos difieren en las maneras en que adquieren el lenguaje durante la infancia. Se cree que esto es muy importante para establecer otros medios disponibles que permitan realizar las tareas del lenguaje cuando el método aprendido inicialmente se trastornó por la enfermedad del encéfalo. Todavía no se establece la extensión a la cual la mejoría de la afasia representa “recuperación” de la función o generación de nuevos métodos de reaccionar.

## DOMINIO CEREBRAL Y SU RELACIÓN CON EL LENGUAJE Y LA MANO PREDOMINANTE

La supremacía funcional de un hemisferio cerebral es fundamental para la función del lenguaje. Son muchas las maneras de identificar el predominio del lado izquierdo del encéfalo: 1) pérdida del habla con la enfermedad de ciertas partes del hemisferio izquierdo y su preservación en las lesiones que afectan las partes correspondientes del hemisferio derecho; 2) preferencia y mayor destreza con la mano, el pie y el ojo derechos; 3) detención del habla con la estimulación cortical magnética, una convulsión focal o la estimulación eléctrica o magnética del área anterior (izquierda) del lenguaje; 4) inyección de amobarbital sódico o un fármaco equivalente en la arteria carótida izquierda (prueba de Wada, procedimiento capaz de producir mutismo durante 1 o 2 min, que induce la aplicación errónea de nombres, inclusive perseveración y sustitución, lectura incorrecta y lenguaje parafásico); 5) prueba auditiva dicótica, en la que se presentan al mismo tiempo palabras o fonemas diferentes en ambos oídos (cuyo resultado es la ventaja del oído derecho y hemisferio izquierdo); 6) mayor flujo sanguíneo cerebral durante el procesamiento del lenguaje y 7) lateralización de las funciones del habla y el lenguaje después de comisurotomía.

Al parecer, la dominancia hemisférica del lenguaje está relacionada con la dominancia de las manos, pero todo lo anterior es más teórico que práctico. Una proporción de 90% a 95% de la población general es diestra; es decir, estos individuos eligen la mano derecha para las tareas intrincadas y complejas y tienen mayor habilidad con ella. La preferencia es más completa en algunas personas que en otras. Muchas personas no son ni totalmente diestras ni por completo siniestras, pero favorecen una mano para las tareas más complicadas. La preferencia por una mano aún no se comprende del todo. Hay pruebas sólidas que señalan un factor hereditario, pero no está claro el modo de herencia. El aprendizaje es también un factor; se obliga a

muchos niños a cambiar a edad temprana la mano izquierda por la derecha (zurdos convertidos), porque se percibe como una invalidez ser zurdo en un mundo de diestros. Casi todas las personas diestras, cuando son obligadas a utilizar sólo un ojo (mirar por una cerradura, a través de la lente de un fusil, por un telescopio, etc.), lo hacen con el ojo derecho, y se ha dicho que tal preferencia coincide con el predominio de la mano derecha. Aun cuando fuera cierto, esto no explica la dominancia hemisférica. Sin embargo, es notable que la preferencia por la mano se desarrolle de manera simultánea con el lenguaje y que todo cuanto pueda decirse en la actualidad es que la localización del lenguaje y la preferencia por un ojo, una mano y un pie, así como la práctica de la mano derecha, son manifestaciones de alguna tendencia fundamental en parte hereditaria hacia la especialización hemisférica.

Hay diferencias anatómicas sutiles, pero definidas, entre los hemisferios cerebrales dominante y no dominante. [Yakovlev y Rakic](#), en un estudio de encéfalos de lactantes, observaron que el haz corticoespinal que provenía del hemisferio cerebral izquierdo contenía más fibras y establecía decusación en un punto más alto que el que venía del hemisferio derecho. Como una característica más pertinente para el lenguaje, el *plano temporal*, región de la superficie superior del lóbulo temporal que está por detrás de las circunvoluciones de Heschl y que se extiende hasta el extremo posterior de la cisura de Silvio, es un poco mayor en el lado izquierdo en 65% de los encéfalos y mayor en el derecho sólo en 11% ([Geschwind y Levitsky](#)). [LeMay y Culebras](#) observaron en angiogramas cerebrales que la cisura de Silvio izquierda es más grande y más horizontal que la derecha, y que el tejido cerebral es de mayor tamaño en la zona de la unión temporoparietal izquierda. La CT demostró que el asta occipital derecha es un poco más pequeña que la izquierda, lo que quizás indica un desarrollo mayor del lado derecho de las conexiones visuoespaciales. Además, se describen asimetrías citoestructurales de la corteza auditiva y la parte posterior del tálamo; [Geschwind y Galaburda](#) revisaron estos y otros aspectos biológicos del dominio cerebral y los relacionaron también con la dislexia del desarrollo ([cap. 27](#)).

Ser zurdo puede ser resultado de afección del hemisferio cerebral izquierdo al principio de la vida; es probable que esto explique su mayor incidencia entre los retrasados mentales y los individuos que tienen lesión encefálica. Es posible que los mecanismos nerviosos del lenguaje terminaran por estar representados en el hemisferio cerebral derecho durante los comienzos del desarrollo. La dominancia de las manos y del hemisferio cerebral quizá no se desarrolle en algunos individuos; ello sucede de manera particular en algunas familias. En tales individuos son frecuentes los defectos en la lectura y también otras fallas como balbuceo, escritura en espejo y torpeza general.

En personas diestras casi siempre la afasia proviene de una lesión cerebral izquierda, y en dichos individuos es muy rara la que se debe a lesiones que están solo en el hemisferio derecho ("afasia cruzada"), que se detecta solo en 1% de los casos ([Joanette et al.](#)). La dominancia del lenguaje (en el encéfalo) en personas ambidiestras y en zurdos no siempre es tan uniforme. En una gran serie de zurdos con afasia adquirida, 60% tuvo lesiones circunscritas al hemisferio cerebral izquierdo ([Goodglass y Quadfasel](#)). Además, en el caso relativamente raro de afasia causada por una lesión cerebral derecha, el sujeto casi siempre fue zurdo y el trastorno del lenguaje es menos grave y menos persistente que en los diestros con lesiones similares en el hemisferio izquierdo ([Gloning; Subirana](#)). En conjunto, estos hallazgos sugieren una representación bilateral (aunque desigual) de las funciones del lenguaje en individuos sin predominio de la mano derecha. Esto se confirmó con la prueba de Wada; [Milner et al.](#) obtuvieron datos de representación del habla en ambos hemisferios (bilateral) en 32 de 212 zurdos consecutivos (cerca de 15%).

Las capacidades indudables para el lenguaje en el hemisferio no dominante han sido corroboradas por datos neurológicos de lesiones. En casos de ausencia congénita (o corte quirúrgico) del cuerpo calloso, que permite someter a prueba cada hemisferio, virtualmente no hubo ninguna función del lenguaje demostrable propia del hemisferio derecho. Sin embargo, [Levine y Mohr](#) advirtieron que el hemisferio no dominante tenía escasa capacidad para producir habla oral después de daño extenso del hemisferio dominante; el paciente recuperó la capacidad de cantar, recitar, maldecir y emitir frases de una o dos palabras, todo lo cual quedó totalmente anulado por un nuevo infarto del hemisferio derecho. El hecho de que persistan grados diversos de función del lenguaje después de ablación del hemisferio dominante en adultos con glioma también sugiere una capacidad definida, aunque escasa, del hemisferio no dominante del adulto, para la producción de lenguaje. Las observaciones de [Kinsbourne](#) del efecto de las inyecciones de amital sódico en las arterias del hemisferio derecho de sujetos afásicos por lesiones en el hemisferio izquierdo también apuntan a lo anterior.

A pesar de su contribución mínima a los aspectos puramente lingüísticos o proposicionales del lenguaje, el hemisferio derecho tiene una función de gran importancia en la comunicación de emociones mediante las sutilezas del lenguaje proposicional. Dichos aspectos modulativos del lenguaje quedan englobados en el concepto de *prosodia*, que se ocupa de la melodía del habla, su entonación, inflexión y pausas, todas las cuales tienen repercusiones emocionales. Los componentes prosódicos del habla y los gestos que los acompañan intensifican el significado de la palabra hablada y aportan al lenguaje su riqueza y vitalidad. El aspecto importante del acento individual, que conlleva una potente identidad regional y se adquiere en la vida temprana, también pudiera tener una base anatómica, pero aún no se esclarece (consúltense abajo en el Síndrome del acento extranjero).

Muchos padecimientos y daños cerebrales focales causan mutismo o disminuyen la prosodia del habla; los ejemplos más importantes son los de la monotonía hipofónica de la enfermedad de Parkinson y las pronunciaciones muy esforzadas de la afasia de Broca. Gracias en gran medida a las investigaciones de [Ross](#), se ha podido advertir que la prosodia se altera mucho en individuos con accidentes vasculares que afectan partes del hemisferio no dominante y que reflejan las áreas del lenguaje del hemisferio izquierdo. En dichos casos se entorpecen la comprensión y la producción del contenido emocional del habla y de los gestos que la acompañan. Un estudio prospectivo de infartos de arteria cerebral media, hecho por [Darby](#), documentó tal planteamiento: la *aprosodia*, como al final se le llamó, se identificó solo en pacientes con lesiones en el territorio de la rama inferior de la arteria cerebral media derecha. El déficit fue más notable poco después del accidente vascular y no se le identificó en las lesiones lagunares. En los pacientes atendidos por los autores, con estudios directos fue difícil identificar aprosodia como resultado único de lesiones perisilvianas derechas, y en muchos casos el daño fue más extenso.

La posible participación del cerebelo en la función del lenguaje despertó reciente interés, en parte por las observaciones realizadas en el síndrome de Williams, en el que el retraso mental se acompaña de conservación de las capacidades del lenguaje que a veces alcanza un grado sorprendente ([cap. 38](#)). En esta enfermedad queda indemne el cerebelo aun en presencia de una gran disminución del volumen de los hemisferios cerebrales (véase también [Leiner et al.](#)). Según datos de estudios de la corriente sanguínea cerebral, el cerebelo interviene en diversas funciones del lenguaje; sin embargo, con base en la experiencia clínica de los autores, puede afirmarse que los déficits del lenguaje que acompañan a alguna enfermedad del cerebelo son sutiles o inexistentes. Por supuesto, la disartria es frecuente en la enfermedad del cerebelo.

## ESTUDIO DEL PACIENTE CON TRASTORNOS DEL LENGUAJE

En el estudio clínico de la afasia, antes que nada, es necesario averiguar todo lo referente al lenguaje autóctono original del paciente, si es zurdo o diestro y el nivel que tenía de alfabetización y estudios. Se ha supuesto que después que comienza la afasia, las personas que hablaban con fluidez varios idiomas (políglotas), mejoraron con mayor celeridad en su lenguaje autóctono que el que adquirieron después (derivado de la ley de Ribot de memoria distante retenida). Dicha norma al parecer es válida si el paciente no tiene verdadera fluidez en el lenguaje que aprendió en fecha más reciente o que no ha usado por largo tiempo. Más a menudo, el lenguaje más utilizado antes de comenzar la afasia será el que se recupere primero (ley de Pitres). Por lo común, si es posible la valoración adecuada, se observan en mayor o menor grado las mismas anomalías afásicas en el primero y en el último de los lenguajes adquiridos. Sin embargo, demencias como la de Alzheimer sí originan el uso cada vez mayor del primer lenguaje adquirido.

Muchos niños que por naturaleza son zurdos son instruidos para utilizar la mano derecha para escribir; en consecuencia, si se intenta conocer la dominancia manual el investigador debe interrogar cuál es la mano preferida para lanzar una bola, enhebrar una aguja, coser o utilizar una raqueta de tenis o un martillo, y el ojo que se usará para dirigirse a un “blanco” con un rifle u otro instrumento. Antes de comenzar la exploración es importante saber si el paciente está alerta y participa de modo fiable en la prueba, porque la valoración exacta del lenguaje depende de estos factores.

El explorador debe cerciorarse rápidamente de que el paciente no tenga otros signos manifiestos de una lesión cerebral como hemiplejía, debilidad facial, hemianopsia homónima o pérdida sensitiva cortical. Cuando se identifica toda una constelación de estos signos neurológicos mayores, el trastorno afásico suele ser total (global). La parálisis braquiofacial derecha es compatible con la afasia de Broca; a diferencia de ello, la hemianopsia o cuadrantanopsia derecha restringida es acompañante común de la afasia de Wernicke y no se detecta hemiparesia. La dispraxia de extremidades y músculos del habla en reacción a las órdenes verbales o al mimetismo visual suelen acompañar a la afasia de Broca, pero a veces lo hacen con la afasia de Wernicke. La hemianopsia homónima sin debilidad motora tiende a estar vinculada a menudo con ceguera pura de palabras, a alexia con agrafia o alexia sin agrafia y a la afasia anómica.

El análisis directo de los trastornos afásicos que los autores consideraron más útil incluye la valoración sistemática de seis aspectos de la función del lenguaje: *habla conversacional, comprensión, repetición, lectura, escritura y la asignación de nombres*. Hacer que el paciente participe en una conversación permite valorar los aspectos motores del habla (praxis y prosodia), la fluidez y la formulación del lenguaje. Si la discapacidad consiste más bien en un lenguaje parco, dificultoso y sin fluidez, ello sugerirá por supuesto afasia de Broca, posibilidad que se puede estudiar todavía más con pruebas de repetición de dictados y estudios especiales de la actuación de los músculos orofaríngeos. El habla parafásica fluida pero vacía con escasa comprensión denota afasia de Wernicke. La poca comprensión, pero con habla organizada perfectamente normal y capacidad intacta para leer, sugiere la presencia del raro síndrome de *sordera pura de palabras*.

Si la conversación no presenta casi ninguna anomalía, pueden ser muy esclarecedoras otras pruebas. De tales estudios, los más importantes son la lectura, la escritura, la repetición y la asignación de nombres. La lectura en voz alta de letras solas, palabras y textos puede descubrir el síndrome disociativo de *ceguera pura de palabras*. Salvo por este síndrome y el mutismo aislado (afemia; véanse párrafos anteriores), en todas las formas de

afasia hay deterioro de la escritura. Los errores parafásicos literales y verbales pueden aparecer en casos no muy graves de afasia de Wernicke cuando el paciente lee en voz alta un texto o palabras escritas a mano por el médico que realiza la exploración. Errores similares aparecen con frecuencia mucho mayor cuando se solicita al paciente que explique el texto, lea en voz alta o trate de dar una explicación por escrito.

En la valoración de los trastornos afásicos, una maniobra sencilla e importante es poner a prueba la capacidad del paciente para repetir el lenguaje hablado. Al igual que con otras pruebas de la afasia, se necesita a veces aumentar la complejidad de la prueba y pasar de dígitos y palabras sencillas a palabras, frases y oraciones complejas, para así identificar la discapacidad completa. La repetición defectuosa aparece en todas las formas mayores de afasia (de Broca, de Wernicke y global), debida a lesiones en las áreas perisilvianas del lenguaje. Es posible que el paciente no pueda repetir lo que se le dice, a pesar de que su comprensión sea relativamente adecuada (signo definitorio de la afasia de conducción). Por lo contrario, la repetición normal en un sujeto afásico (afasia transcortical) denota que en gran medida está intacta el área perisilviana. De hecho, la tendencia a la repetición puede ser excesiva (ecolalia). La conservación de la repetición también es un signo característico de la afasia anómica y se observa ocasionalmente en lesiones subcorticales. Los trastornos que se limitan a la asignación de nombres, cuando las demás funciones del lenguaje son adecuadas, (como lectura, escritura y ortografía) son signos diagnósticos de afasia amnésica o anómica, y por lo general se atribuyen a lesiones del lóbulo temporal inferior.

Estos déficits se cuantifican con cualquiera de las técnicas de exploración; las más usadas en Estados Unidos son las de [Goodglass y Kaplan](#) (*Boston Diagnostic Aphasia Examination* [BDAE]) y la de [Kertesz](#) (*Western Aphasia Battery* [WAB]). Estas técnicas permiten anticipar el tipo y localización de la lesión en casi 66% de los pacientes, cifra que no es mucho mejor que la obtenida con la exploración detallada en forma directa en la cabecera del enfermo. Con estas pruebas, la afasia de los tipos de Broca, Wernicke, de conducción, global y anómicas fueron el diagnóstico de 392 de 444 pacientes no seleccionados, estudiados por [Benson](#).

## VARIEDADES CLÍNICAS DE LA AFASIA

Al analizar los trastornos del habla y del lenguaje en la clínica o directamente con el enfermo, el objetivo original sería diferenciar la *disartria* o habla farfullada con conservación del lenguaje, de la deficiencia genuina de la función lingüística, que es la *afasia*. En este caso, los autores plantean una estrategia práctica para identificar la afasia; la disartria se abordará más adelante. En resumen, los signos de un trastorno del lenguaje que pueden aprovecharse para identificar el tipo de afasia son:

- Fluidez natural en la emisión de sonidos, como cadencia normal, uso de preposiciones y gramática correcta;
- Comprensión del lenguaje;
- Selección, uso y relaciones apropiados entre las palabras;
- Asignación de nombres y objetos que se muestren;
- Capacidad de repetir, en comparación con el habla espontánea;
- Lectura
- Escritura

Este tipo de examen sistemático permitirá decidir si el paciente tiene predominantemente; 1) *afasia motora* o de *Broca* llamada en ocasiones afasia “expresiva”, “anterior” o “no fluida”; 2) *afasia sensitiva* o de *Wernicke*, conocida también como afasia “receptiva” “posterior” o “fluida”; 3) *afasia total* o *global* en que hay pérdida total o casi total de las funciones del habla y del lenguaje; 4) *afasia transcortical* que denota afasia motora o sensitiva con conservación de la repetición o 5) uno de los *síndromes de desconexión del lenguaje*, como afasia de conducción, sordera de palabras (agnosia verbal auditiva) y ceguera de palabras (agnosia verbal visual o alexia). Además, hay un cuadro de mutismo o ausencia completa de la expresión verbal, pero este síndrome no permite predecir el sitio exacto de la lesión. En casi todos los tipos de afasia se observa algún grado de *anomia* (llamada también afasia *nominal* o *amnésica*, que significa la pérdida de la capacidad de nombrar las cosas) y disminución de la capacidad para comunicarse por medio de la escritura (*agrafia*). Tal como se observa en la *agrafia*, rara vez aparece sola. El [cuadro 22-1](#) resume estos principales síndromes afásicos que se describirán adelante. A pesar de que las descripciones que se hacen se basan más bien en déficit por oclusión vascular, se adecuan satisfactoriamente a muchas situaciones de enfermedad focal del encéfalo que originan perturbaciones del lenguaje.

Cuadro 22-1

PRINCIPALES SÍNDROMES AFÁSICOS

TIPO DE AFASIA	HABLA	COMPRENSIÓN	REPETICIÓN	SIGNOS CONCOMITANTES	LOCALIZACIÓN <sup>a</sup>
Broca	Interrumpida, forzada, asintáctica, pausas en la emisión pero transmite ideas	Relativamente conservada	Alterada	Paresia del brazo y cara derechos	Frontal suprasilviana
Wernicke	Fluida, voluble, bien articulada, pero carente de significado	En extremo alterada	Ninguna	Hemianopsia o cuadrantanopsia, sin paresia	Temporal, infrasilviana, incluidas las circunvoluciones angular y supramarginal
Conducción	Fluida	Relativamente conservada	Ninguna	Por lo general ninguna	Circunvolución supramarginal o ínsula
Global	Escasa, interrumpida	Muy alterada	Ninguna	Por lo general Hemiplejía	Una gran área perisilviana o separadas, frontal y temporal
Motora transcortical	Interrumpida	Buena	Muy conservada	Variable	Anterior o superior al área de Broca
Sensitiva transcortical	Fluida	Alterada como en la de Wernicke	Muy conservada	Variable	Alrededor del área de Wernicke
Sordera de palabras pura	Ligeramente parafásica o normal	Alterada	Alterada	Ninguna o cuadrantanopsia	Bilateral (o izquierda) en la parte media de la circunvolución temporal superior
Ceguera pura de palabras (y alexia sin agrafia)	Normal, pero con incapacidad para leer en voz alta	Normal	Normal	Hemianopsia derecha; incapacidad para leer la propia escritura	Calcarina y sustancia blanca o cuerpo calloso (circunvolución angular)
Mutismo verbal puro (afemia)	Mudez, pero con capacidad para escribir	Normal	Ninguna	Ninguna	La región del área de Broca
Afasia anómica	Dificultad para encontrar palabras aisladas	Normal en varios sitios	Normal	Variable	Profundidad del lóbulo temporal

<sup>a</sup>Lesión en el hemisferio dominante (izquierdo), excepto que se note.

Fuente: Adaptado con autorización de Damasio AR: Aphasia. *N Engl J Med* 326:531, 1992.

## Afasia de Broca

La afasia de Broca denota un déficit primario en la expresión del lenguaje y la producción del habla, con conservación relativa de la comprensión. Se

advierte una variación amplia en la intensidad del déficit del habla motora, que va de la pobreza mínima del habla y disartria muy leve, con comprensión prácticamente intacta en la capacidad de escribir (la llamada afasia del área de Broca; “mini-Broca o pequeño Broca”), a la pérdida completa de todas las formas de comunicación lingual, fonética, escrita y gestual. Como los músculos que ya no se utilizan para hablar siguen funcionando para otros actos, no están paralizados. El término *apraxia* se ha aplicado de manera imprecisa a dicho déficit en el uso oro-buco-lingual (no representa la pérdida de una capacidad aprendida), pero hay déficit apráxicos acompañantes del aparato orofacial, como se señala adelante.

En la forma más avanzada del síndrome, los pacientes pierden toda la capacidad para hablar en voz alta. No pueden pronunciar ninguna palabra durante las conversaciones, cuando intentan leer en voz alta o cuando tratan de repetir las palabras que escuchan. Cabría sospechar que el aparato lingual y fonador está paralizado, hasta que se observa que los sujetos no tienen dificultades para masticar, deglutir, limpiarse la garganta, llorar o gritar y aun vocalizar sin emitir palabras. En ocasiones pueden pronunciarse las palabras *sí* y *no*, casi siempre en el contexto correcto. En otros casos los individuos repiten unas cuantas frases estereotípicas una y otra vez, como si se vieran compelidos a hacerlo; este trastorno se conoce como *monofasia* (Critchley), *pronunciación recurrente* (Hughlings Jackson), *estereotipia verbal* o automatismo verbal. Si el habla total es factible, al parecer es más fácil emitir algunas expresiones habituales como “hola”, “bien, gracias” o “buenos días”, y el sujeto puede cantar con algunas vacilaciones la letra de algunas canciones conocidas o puede ser fácil aún contar números consecutivos. Si la persona siente ira o está exaltada, puede emitir un improperio, lo cual destaca la diferencia fundamental entre el habla proposicional y la emocional. La persona reconoce su ineptitud y errores. Los fracasos repetidos en su manera de hablar pueden hacer que se exaspere.

Como resultado del daño del área motora prerrolándica vecina, el brazo y la mitad inferior de la cara suelen estar débiles en el lado derecho. La lengua puede apartarse de la lesión, es decir, hacia la derecha, y ser lenta y torpe cuando se necesitan movimientos rápidos. Durante un tiempo, a pesar de la conservación relativa de la comprensión auditiva y la capacidad de leer, no se ejecutan bien las órdenes de apretar los labios, besar o mojar los labios con la lengua o soplar y silbar y hacer otros movimientos orolinguales y faciales intencionales, lo cual denota que una apraxia ha abarcado algunos actos en que participan los labios, la lengua y la faringe. En dichas circunstancias, imitar los actos del explorador se hace mejor que ejecutar de forma espontánea las órdenes que se emiten. A diferencia de lo señalado, pueden ser normales los actos iniciados por el propio sujeto y las expresiones emocionales espontáneas de la cara. Con base en hallazgos de estudios de imagen en individuos con este tipo de habla, se advierte que la coordinación de los movimientos orolinguales que son la base de la articulación verbal se origina en la corteza insular anterior izquierda (véase [Dronkers](#)) y no predominantemente en el área de Broca. La tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) muestra activación de la misma región insular, así como de la corteza premotora lateral y el núcleo pálido anterior durante la repetición de palabras simples ([Wise et al.](#)).

En la forma más leve de la afasia de Broca y en la fase de recuperación de la forma grave, los sujetos son capaces de hablar en voz alta hasta cierto grado, pero el ritmo y entonación habitual del habla son entrecortados o están ausentes. Las palabras se pronuncian con lentitud y laboriosidad y se enuncian mal. Faltan aspectos normales como inflexión, entonación, pronunciación de palabras en serie y pausas entre las palabras articuladas. La impresión global es de *falta de fluidez*, término que a veces se usa de manera indistinta con el de afasias derivadas de daño en el área de Broca y las zonas vecinas (afasia no fluida). Este habla sin inflexiones y trabajosa se diferencia del habla fluida de la afasia de Wernicke que se describe más adelante, pero se conocen excepciones en que la falta de fluidez se extiende también a la afasia de Wernicke.

El lenguaje está afectado sin duda en una forma circunscrita en la afasia de Broca. El habla es escasa (10 a 15 palabras por minuto, en comparación con la cifra normal de 100 a 115) y consiste sobre todo en nombres, verbos transitivos o adjetivos importantes. La longitud de las frases es breve y se omiten muchas de las palabras pequeñas (artículos, preposiciones, conjunciones), lo que le confiere al lenguaje un carácter telegráfico (el denominado agramatismo). El contenido sustantivo del lenguaje del paciente permite la comunicación burda de ideas, a veces a pesar de las grandes dificultades para la expresión. La repetición del lenguaje hablado del interlocutor es tan anormal como la propia habla del sujeto. Si una persona con afasia de Broca no fluida carece de dificultades para la repetición del habla, el trastorno es una *afasia motora transcortical* (véase más adelante). Además, se observa un defecto real en la producción de lenguaje, por perturbación del contenido de las palabras y frases escritas. Si la mano derecha está paralizada, el sujeto no puede escribir con la izquierda; de igual modo, si la mano derecha está indemne, no puede escribir lo que se le pide ni contestar las preguntas por escrito, de modo tan lamentable como al pronunciarlas. Las letras parecen deformadas y las palabras se articulan mal. Aunque es imposible para el individuo escribir lo que se le dicta, aún puede copiar letras y palabras. La disgrafía suele corresponder en intensidad a la deficiencia del lenguaje hablado, pero hay excepciones en cuanto a cuál de los elementos es el más afectado.

La comprensión del lenguaje hablado y escrito, a pesar de que parece ser normal en situaciones casuales, muestra defectos leves en el síndrome completo de la afasia de Broca, y se deteriorará si se somete a la persona a pruebas acuciosas, en particular cuando se introduce material nuevo o complejo. El sujeto puede mostrar deficiencia en la articulación al nombrar los objetos y particularmente partes de los mismos, pero puede escoger de

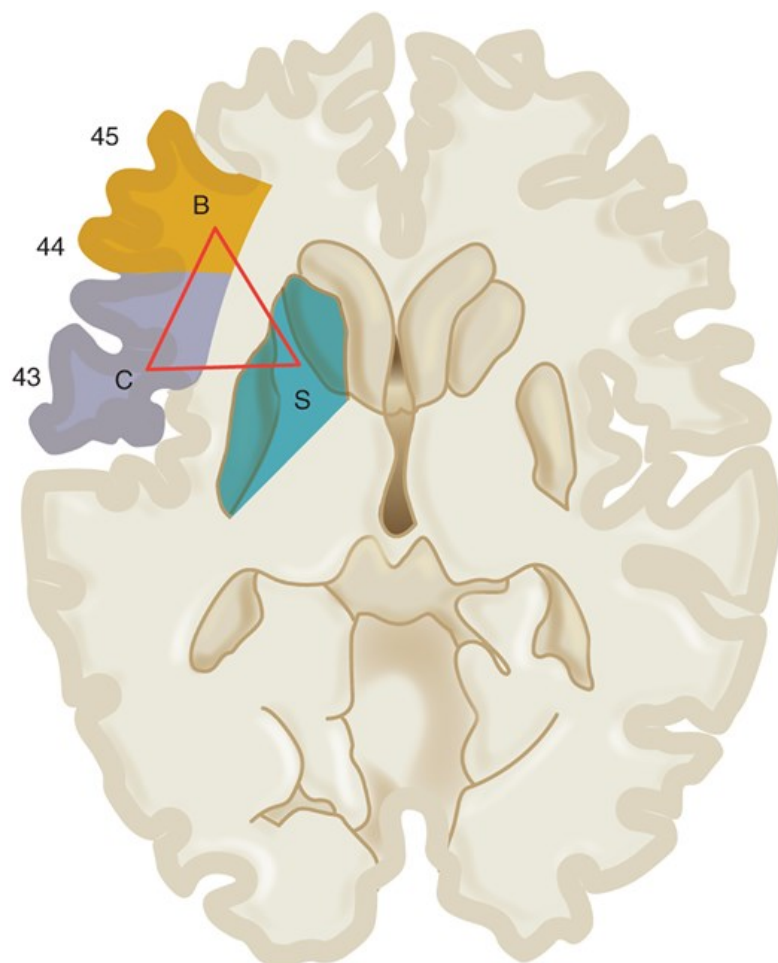


una lista el nombre correcto. Son los aspectos más variables y controvertidos de la afasia de Broca, ya que en algunos individuos con pérdida del habla motora y agrafia que resulta de infarto cerebral, puede ser normal la comprensión del lenguaje hablado y escrito. [Mohr et al. \(1978\)](#) han destacado que en estos pacientes, el mutismo inicial suele ser sustituido por una articulación dispráxica y laboriosa que mejora rápido (“miniafasia de Broca”, según su terminología), que culminó en la recuperación completa. La lesión en esos casos se limita a una zona en la porción posterior de la circunvolución frontal inferior e inmediatamente alrededor de ella (esa última constituye la propia área de Broca). [Mohr et al. \(1978\)](#) han insistido en la diferencia entre este tipo relativamente leve y circunscrito de trastorno del habla motora y el síndrome más complejo que ha sido conocido por costumbre como *afasia de Broca*.

La lesión en la forma principal de la afasia de Broca abarca una zona mucho mayor que la circunvolución frontal inferior e incluye la sustancia blanca subyacente e incluso la cabeza del núcleo caudado y el putamen ([fig. 22-2](#)), la ínsula anterior y el opérculo frontoparietal. (El término *opérculo* hace referencia a la corteza que limita con la cisura de Silvio y cubre o forma un borde sobre la *ínsula de Reil*.) En otras palabras, la lesión en la forma habitual de la afasia de Broca rebasa la llamada área de Broca (áreas 44 y 45 de Brodmann). Además, la persistencia de esta anomalía se vincula con el tipo de lesión más extensa ilustrada en la [figura 22-2](#).

Figura 22-2.

Estructuras cerebrales relacionadas con la emisión y articulación del lenguaje. Área de Broca; circunvoluciones precentral y poscentral; estriado. Las áreas 43, 44 y 45 son las zonas citoestructurales de Brodmann. La lesión de cualquiera de los componentes de esta red de salida (B, C o S) puede ocasionar una afasia de Broca leve y transitoria. Las grandes lesiones, que dañan los tres componentes, producen afasia de Broca grave y persistente, con habla asintáctica, escasa y laboriosa, aunque la comprensión se preserva bien. (Ilustración por cortesía del [Dr. Andrew Kertesz FRCP\(C\)](#).)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor: Principios de neurología, 11e.  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Es históricamente interesante que en uno de los pacientes originales de Broca, cuyo lenguaje expresivo se había limitado a unos cuantos estereotipos

verbal durante los 10 años anteriores a su muerte, en la inspección de la superficie del encéfalo (éste nunca se seccionó, aunque se han realizado tomografías desde entonces) se identificó una lesión extensa que abarcaba la ínsula izquierda, las partes frontal, central y parietal del opérculo, e incluso una parte del lóbulo parietal inferior por detrás de la cisura de Silvio. El área de Wernicke estaba indemne, lo que refuta la predicción de Marie. Es inexplicable que Broca atribuyera el trastorno afásico al daño de la parte frontal del opérculo nada más, e ignoró el resto de la lesión, que consideró efecto expansivo posterior del infarto. Es probable que la opinión prevaleciente en ese tiempo (1861) influyera en Broca, esto es, la idea de que la articulación era una función de las partes inferiores de los lóbulos frontales. El hecho de que el nombre de Broca se vinculara más tarde con una parte aislada de la corteza frontal inferior contribuyó a establecer la idea de que la afasia de Broca equivalía a una lesión del área de este mismo nombre. Sin embargo, como se destacó en apartados anteriores, la lesión circunscrita solo a esta área origina un trastorno del habla motora relativamente pequeño y transitorio (Mohr et al.) o ningún trastorno de tal función (Goldstein).

Los trastornos motores del habla, tanto los tipos graves de la afasia de Broca como los más restringidos y transitorios, muy a menudo son consecuencia de lesiones vasculares. El accidente embólico en el territorio de la rama superior (rolándica superior) de la arteria cerebral media es el tipo más frecuente de cuadro de esa índole y origina afasia de comienzo repentino. Los accidentes pequeños pueden mostrar mejoría rápida (horas o días); por lo contrario, los infartos que rebasan la región central de Broca a veces ocasionan un síndrome clínico más grave, que puede deducirse anticipadamente por la magnitud de la lesión. Son precisamente estos últimos accidentes, en particular si hay daño de la sustancia blanca frontal, los que tienden a producir dificultades perdurables del habla. Debido al territorio que recibe sangre de la rama superior de la arteria cerebral media, los accidentes que originan afasia de Broca se acompañan de paresia faciobraquial derecha (cara, zona proximal del brazo y manos), como ya fue descrito, y a veces de apraxia manualbraquial izquierda (apraxia simpática descrita en el cap. 3). La trombosis aterosclerótica, los tumores primarios o metastásicos, la hemorragia subcortical hipertensiva, la hemorragia traumática o anticoagulante, y las convulsiones, si afectan las partes específicas de la corteza motora pueden expresar también la afasia de Broca.

Hay un síndrome muy relacionado, el *mutismo verbal puro (afemia)*, en el que el paciente no habla (mutismo) pero se conservan intactas el habla interna y la escritura. En términos anatómicos, se cree que esto tiene la naturaleza de una desconexión entre la corteza motora (área de Broca) del habla y los centros inferiores, y se describe más adelante en este mismo capítulo con los síndromes de disociación del habla.

## Afasia de Wernicke

El síndrome posee dos elementos principales: 1) deficiencia en la comprensión del habla, en esencia incapacidad de percibir elementos o fonemas de palabras, habladas y escritas y 2) habla relativamente fluida, pero parafásica (que se define más adelante). El primero de estos elementos afecta de modo predominante la corriente interna de la conversación y su manipulación del lenguaje simbólico, y causa una forma limitada de confusión. El defecto en el lenguaje se manifiesta todavía más por la incapacidad variable de repetir palabras habladas y escritas. La lesión en casos de afasia de Wernicke se localiza en el lóbulo temporal lateral superior izquierdo, cerca de la corteza auditiva primaria. El daño de las áreas de asociación visual o su separación de las cortezas visuales primarias se refleja en la forma de incapacidad para leer (alexia).

A diferencia de la afasia de Broca, el paciente con afasia de Wernicke suele hablar con soltura, gesticula con toda libertad y, extrañamente, no parece percatarse de su deficiencia. El habla se produce sin esfuerzo; frases y oraciones parecen ser de longitud normal y se entonan y articulan de manera apropiada. Estas características, en el contexto de los trastornos afásicos, se refieren como “fluidez” del habla (es decir, la de Wernicke es una afasia fluida). A pesar de ésta y la prosodia normal, el habla del individuo está desprovista de significado. El sujeto que experimenta afasia de Wernicke emite muchas palabras insustanciales y las propias palabras suelen estar malformadas o son inapropiadas, anomalía que se conoce como *parafasia*. Dentro de una palabra puede sustituir un fonema (unidad mínima de sonido con significado) o una sílaba (p. ej., “el césped es vende”); ésta es la que se conoce como *parafasia literal*. La sustitución de una palabra por otra (“el pasto es azul”) recibe el nombre de *parafasia verbal* o *sustitución semántica* y es todavía más característica de la afasia de Wernicke. También pueden aparecer neologismos, que son sílabas o palabras que no forman parte del lenguaje (“el pasto es drumba”). En su forma extrema, esta habla fluida y parafásica de la afasia de Wernicke puede ser totalmente incomprensible (*afasia de argot*). Sin embargo, la fluidez es un signo variable de esta afasia. En algunos individuos puede haber vacilación en el habla y en este caso el bloqueo tiende a manifestarse en la porción de la frase que contiene el aspecto comunicativo básico (predicado) como sería el sustantivo o el verbo clave o una frase descriptiva. El individuo con este problema da la impresión de buscar todo el tiempo la palabra correcta y le es difícil hallarla. La afasia de Wernicke a veces comienza con el mutismo total.

Aunque el aparato motor necesario para la expresión de lenguaje puede estar intacto, en los enfermos con afasia de Wernicke su actuación social se dificulta porque se encuentran privados del principal medio de comunicación. No pueden comprender lo que se les dice; pueden ejecutar algunas órdenes sencillas, pero no obedecer las que exigen una actividad compleja. Les resulta imposible leer en voz alta o en silencio con comprensión, decir

a otros lo que quieren o piensan o escribir de manera espontánea. Las letras escritas se combinan a menudo en palabras sin sentido, pero puede haber cierta emisión dispersa de palabras correctas. Al tratar de designar un objeto que ven o sienten no hallan su nombre, aunque en ocasiones lo repiten cuando se lo mencionan; tampoco pueden escribir por dictado las mismas palabras que pueden copiar. Al paciente le resulta muy laborioso copiar y se ajusta a los contornos del modelo, incluso a la caligrafía del examinador. Estos defectos aparecen con grados variables de intensidad y la forma menos grave consiste en parafasias verbales y literales leves y dificultad mínima en la comprensión de material gramaticalmente complejo (“miniafasia de Wernicke”). En general, los defectos de lectura, escritura, pronunciación de nombres y repetición tienen una gravedad que se correlaciona con la deficiencia de la comprensión. No obstante, se observan excepciones en las que la lectura o la comprensión del lenguaje hablado están muy afectadas. Algunos afasiólogos se refieren por tanto a dos síndromes de Wernicke.

En relación con el esquema idealizado de Broca-Wernicke, las áreas motoras del lenguaje en la afasia de Wernicke dejan de estar bajo el control de las áreas auditivas y visuales. La desconexión de las áreas motoras del habla de las auditivas y visuales explica la alteración de la repetición y la capacidad para leer en voz alta. La lectura puede conservarse fluida, pero con los mismos errores parafásicos que plagan el lenguaje de las conversaciones. La dislexia (percepción visual alterada de letras y palabras) que surge en los casos de lesión del área de Wernicke se explica porque la mayoría de los individuos aprende a leer al transformar las palabras impresas en la forma auditiva antes de lograr acceso a los centros integradores de la región perisilviana posterior. Sólo en la hipoacusia congénita parece haber una vía directa entre los centros visuales y los integradores del lenguaje.

La afasia de Wernicke causada por un accidente cerebrovascular suele mejorar con el tiempo, algunas veces al punto de que los déficit solo se identifican cuando se pide al paciente que repita palabras no familiares, señale objetos que no son comunes o partes de éstos, pronuncie palabras difíciles o escriba frases complejas creadas por él mismo. Las formas de la afasia de Wernicke en las que están sólo un poco alterados algunos de los elementos, por ejemplo, la lectura tienen un pronóstico más favorable.

Como se comentó, el término *área de Wernicke* se aplica a la parte posterior del área 22 en la porción más lateral del plano temporal. Como regla general, en la afasia de Wernicke la lesión está en la región perisilviana posterior (que abarca las circunvoluciones temporal posterosuperior, supramarginal angular, e insular posterior) y por lo general se debe a oclusión embólica de la rama inferior (la más baja) de la arteria cerebral media izquierda. La hemorragia confinada a la subcorteza de la región temporoparietal o la afección de esta región por un tumor, un absceso, encefalitis herpética o bien por extensión de una hemorragia pequeña del putamen o el tálamo, puede tener efectos similares, pero un mejor pronóstico. Cualquier lesión que afecte estructuras por debajo de la corteza temporal posterior, incluidos los accidentes vasculares, originará también cuadrantanopsia o hemianopsia homónima derecha. Por lo común, las extremidades o la cara no muestran ninguna debilidad, y por esa razón puede establecerse el diagnóstico equivocado de psicosis o confusión en el sujeto con afasia fluida, en particular si surge afasia de “argot”. Según [Kertesz y Benson](#), la persistencia de la afasia de Wernicke proviene de una lesión que abarca las circunvoluciones supramarginal izquierda angular y en consecuencia, pueden manifestarse los elementos del síndrome de Gerstmann.

La región perisilviana posterior parece abarcar diversas funciones del lenguaje y se cree que los cambios menores de tamaño y la localización de la lesión se acompañan de variaciones notorias de los elementos de la afasia de Wernicke o producen *afasia de conducción*, *ceguera pura de palabras* o *sordera pura de palabras* (véase más adelante). El problema teórico de interés consiste en saber si todos los déficit observados indican una función unitaria del lenguaje que reside en la región perisilviana posterior o, más bien, si hay una serie de actividades sensitivomotoras independientes cuyas vías anatómicas parecen estar sobrepuestas en una pequeña región del encéfalo. En vista de las múltiples maneras en las que se aprende el lenguaje y se deteriora en caso de enfermedad, esta última hipótesis parece más probable.

## Afasia global

Este síndrome se debe a la destrucción de una extensa parte de la zona del lenguaje: las áreas de Broca y Wernicke y una gran sección del territorio localizado entre ellas. La causa suele ser una oclusión de la arteria carótida interna izquierda o la porción proximal de la arteria cerebral media, pero puede ser consecuencia de hemorragia, tumor, absceso y otras lesiones, y brevemente por estupor poscrítico. Casi siempre, en casos de afasia global, se advierte algún grado de hemiplejía y hemianestesia derechas y hemianopsia homónima.

Todos los aspectos del habla y el lenguaje están afectados. En el peor de los casos, el sujeto dice sólo unas cuantas palabras, por lo general alguna frase gastada o habitual y puede imitar sonidos sencillos o emitir solo una sílaba, como “ah” o un grito, un alarido o un quejido. Muchos están mudos al principio. Pueden comprender unas cuantas palabras y frases pero, a causa de la fatiga rápida y la perseveración verbal y motora, lo habitual es que no puedan obedecer una serie de órdenes simples o designar una serie de objetos. No pueden leer o escribir o repetir lo que se les dice. Es posible que el paciente participe con gestos frecuentes de bienvenida o manifestar pudor y reacciones de evitación y confinarse en actividades de autoayuda.

Con el paso del tiempo puede recuperar cierto grado de comprensión del lenguaje y el cuadro clínico más probable en estos casos es el de afasia grave de Broca.

Por otra parte, a menudo se observa mejoría cuando las causas principales son traumatismo cerebral, edema por compresión, parálisis posconvulsiva o un trastorno metabólico transitorio, como hipoglucemia o hiponatremia, que pueden empeorar una lesión vieja que afectó las áreas del lenguaje.

## AFASIAS TRANSCORTICAL Y DE CONDUCCIÓN

Estos términos se refieren a trastornos del lenguaje que no se producen por lesiones de las propias áreas corticales del lenguaje, sino por una interrupción supuesta de las vías de asociación que unen las áreas receptoras primarias (sensoriales, auditivas y visuales) con las áreas del lenguaje. También están incluidas en esta categoría las afasias por lesiones que separan las partes más estrictamente receptivas del mismo mecanismo del lenguaje de las meramente motoras (afasia de conducción; véase más adelante) y las lesiones que aíslan las áreas perisilvianas del lenguaje, separándolas de otras regiones de la corteza cerebral (*afasias transcorticales*).

Las bases anatómicas de la mayor parte de estos llamados síndromes de desconexión están definidas solo en parte. El concepto es interesante y destaca la importancia de las conexiones aferentes, intercorticales y eferentes de los mecanismos del lenguaje. Localizar la lesión que produce la pérdida de una función del lenguaje no identifica esta función, una advertencia emitida hace mucho tiempo por Hughlings Jackson. En todo caso, los trastornos del lenguaje que se describen a continuación se observan con regularidad y uniformidad clínica suficientes para ser de tanta utilidad como los tipos más frecuentes de afasia localizada y en la revelación de la complejidad de las funciones del lenguaje.

### Afasia de conducción

Como se indicó antes, Wernicke supuso que ciertos síntomas clínicos podrían ocurrir después de una lesión que separara con eficacia las áreas auditivas y motoras del lenguaje sin dañar en forma directa ninguna de las dos. Desde entonces se describe un gran número de casos bien estudiados que se ajustan al modelo propuesto por Wernicke de *Leitungsaphasie* (afasia de la conducción), el nombre que él aplicó. El signo característico es la deficiencia grave de la repetición del lenguaje hablado; el defecto se observa con palabras solas y aun con elementos diferentes de ellas. El segundo signo esencial es menor, pero aún hay conservación relativa de la comprensión, en comparación a lo observado en la afasia de Wernicke. En otros aspectos, los rasgos de la afasia de conducción son semejantes a los de la afasia de Wernicke. Hay fluidez y parafasia similares en el habla iniciada por el propio individuo, cuando repite lo que escucha y cuando lee en voz alta; la escritura tiene una alteración similar. Suelen faltar disartria y disprosodia. La rapidez del habla es normal o está un poco reducida. Como se mencionó, aunque la comprensión no es perfecta, en comparación con la de la persona con afasia de Wernicke, la que tiene afasia de conducción muestra hasta cierto punto poca dificultad para entender las palabras que escucha o ve y también está consciente de tal deficiencia.

En los pocos casos en que se ha realizado necropsia, la lesión se localiza en la corteza y la sustancia blanca subcortical en el banco superior de la cisura de Silvio izquierda; algunas veces abarca la circunvolución supramarginal y la parte más posterior de la región temporal superior. La razón para clasificar dicha afasia como síndrome de desconexión por [Damasio y Geschwind](#) es que las áreas de Wernicke y Broca quedan indemnes y que la estructura fundamental afectada es la conexión entre ambas (*fascículo arqueado*). Este fascículo de fibras sale desde el lóbulo temporal, se dirige un poco hacia atrás alrededor del extremo posterior de la cisura de Silvio, se une a este nivel con el fascículo longitudinal superior, en la profundidad de la región parietal anteroinferior y prosigue hacia adelante por la profundidad del opérculo suprasilviano hasta la corteza de asociación motora, incluidas las áreas de Broca y Exner (véase [fig. 23-1](#)). Sin embargo, en la mayor parte de los casos informados, como los de [Damasio](#), estaban también afectados el complejo auditivo, ínsula y circunvolución supramarginal izquierdos. La causa usual de la afasia de conducción es una oclusión embólica de la rama parietal ascendente o temporal posterior de la arteria cerebral media, pero otras formas de enfermedad vascular, en particular hemorragia subcortical pequeña, neoplasias o traumatismos en esta región pueden producir el mismo síndrome.

### Afasias transcorticales (conservación de la repetición)

El signo identificador de estas alteraciones del lenguaje es que se conserva la capacidad de repetir. La destrucción de las zonas limítrofes de territorios vasculares entre las arterias cerebrales anterior, media y posterior, por lo común resultado de hipotensión duradera, intoxicación por monóxido de carbono u otras formas de daño anóxico-isquémico, puede aislar eficazmente las áreas intactas motoras y sensitivas del lenguaje, en su totalidad o en parte, del resto de la corteza del mismo hemisferio. Por ejemplo, en el caso de un paciente señalado por [Assal et al.](#), múltiples infartos aislaron toda el área del lenguaje.

En la *afasia sensitiva transcortical* la persona presenta un déficit de la comprensión verbal auditiva y visual, de modo que se torna imposible la escritura y la lectura, en formas que coinciden con la afasia de Wernicke. El habla sigue fluida con parafasias, anomias y circunlocuciones vacías de gran intensidad. Sin embargo, a diferencia del déficit en las afasias de Wernicke y de conducción, se conserva la capacidad de repetir las palabras habladas, facilidad que puede ser extraordinaria y asume la forma de ecos, repetición de frases, palabras y canciones a manera de un loro (ecolalia). En una serie de 15 pacientes con tales características las imágenes por CT y gammagrafías identificaron de modo uniforme una lesión en la región parietoccipital posterior, según Kertesz et al. En términos generales, tal trastorno conlleva un pronóstico satisfactorio.

Como ocurre en la afasia de Wernicke, es posible que en la afasia sensitiva transcortical, la información no pueda ser transferida al área de Wernicke para transformarla en significado verbal. Se piensa que la parafasia es consecuencia de menor control de las áreas de lenguaje motoras por parte de las áreas auditivas y visuales, aunque se conserva la conexión directa entre ellas, posiblemente a través del fascículo arciforme. Según se dice, la conservación de tal conexión directa es la que explica la capacidad de repetir palabras.

En la *afasia motora transcortical* el paciente no puede iniciar palabras de conversación y genera solo algunos gruñidos o sílabas, como en la afasia de Broca. La comprensión se conserva relativamente, pero la *repetición está sorprendentemente intacta*, lo que diferencia este síndrome del mutismo verbal puro. La afasia motora transcortical aparece en dos contextos clínicos: 1) en una afasia de Broca con recuperación leve o parcial en la cual la repetición es superior al habla de la conversación (la repetición y la lectura en voz alta por lo común son más fáciles que el habla autogenerada) y 2) en estados de abulia y mutismo acinético con daño del lóbulo frontal. Algunos casos observados por los autores de este texto fueron producto de infartos en la zona marginal en los territorios regados por las arterias cerebrales anterior y media después de paro cardíaco o choque.

## Sordera pura de palabras

Este trastorno poco frecuente, un derivado de la afasia de Wernicke que Lichtheim describió por primera vez en 1885, se distingue por alteración de la comprensión auditiva y la repetición e incapacidad para escribir un dictado. Las pronunciaciones iniciadas por el propio paciente suelen efectuarse de manera correcta, pero en ocasiones son parafásicas; la escritura espontánea y la capacidad para comprender el lenguaje escrito se conservan, por lo que puede diferenciarse de la afasia de Wernicke. Los individuos con sordera pura de palabras pueden afirmar que no oyen, pero gritarles no les ayuda, algunas veces para su propia sorpresa. Las pruebas audiométricas y los potenciales auditivos provocados no descubren defectos de la audición, y los sonidos no verbales, como el timbre de la puerta, pueden escucharse sin dificultad. El paciente se ve forzado a depender mucho de los indicios visuales y a menudo recurre a ellos lo suficiente para comprender la mayor parte de lo que se dice. Sin embargo, las pruebas que impiden el empleo de los indicios visuales descubren con facilidad el déficit. Si es capaz de describir su experiencia auditiva, el paciente asevera que las palabras le parecen un cúmulo de ruidos. Como sucede en el caso de la agnosia verbal visual (véase enseguida), el síndrome de agnosia verbal auditiva pura no es en realidad puro, en particular durante su inicio, y es posible identificar elementos parafásicos y otros de la afasia de Wernicke (Buchman et al.). En ocasiones, este síndrome es el resultado de la resolución de una afasia de Wernicke más típica y se advierte que la sordera de palabras es una característica integral de todos los casos de afasia de Wernicke. Desde el punto de vista conceptual, se pensó que se trataba de una lesión exclusiva del sistema de procesamiento auditivo, lo que permitía la conservación relativa del lenguaje interno.

En muchos de los estudios registrados de necropsia, las lesiones son bilaterales, en el tercio medio de las circunvoluciones temporales superiores, en una posición que interrumpe las conexiones entre la corteza auditiva primaria en las circunvoluciones transversas de Heschl y las áreas de asociación de la corteza superoposterior del lóbulo temporal. En algunos casos, las lesiones unilaterales se ubican en esta parte del lóbulo temporal dominante (véase cap. 21). Los requerimientos de tamaño pequeño y superficialidad de la lesión en la corteza y la sustancia blanca subcortical se satisfacen mejor con la oclusión embólica de una rama pequeña de la división inferior de la arteria cerebral media.

## Ceguera pura de palabras (alexia sin agrafia, agnosia verbal visual)

El aspecto más sobresaliente de este síndrome es que se conserva la capacidad para escribir con fluidez, después de lo cual el paciente no puede leer lo que escribió (*alexia sin agrafia*). De hecho, hay deficiencia extraordinaria en la lectura de cualquier material. Cuando la persona con alexia también tiene dificultad para la comprensión auditiva y en la repetición de palabras habladas, el síndrome corresponde más a la afasia de Wernicke. En esos casos, la persona pierde la capacidad de entender la escritura a mano y, a menudo, de nombrar los colores, es decir, ver un color y decir su nombre, o *anomia verbal visual del color*. Estas personas ya no pueden nombrar o señalar las palabras bajo una orden, aunque a veces pueden leer letras o números. Sin embargo, la comprensión del lenguaje hablado, la repetición de lo que se escucha, la escritura espontánea y bajo dictado y la conversación se encuentran intactas. Se perturba la capacidad para copiar palabras, pero se preserva mejor que la lectura, y el sujeto inclusive puede deletrear una palabra o identificarla cuando se la deletrea o se lee una letra a la vez (lectura de letra por letra). En algunos casos, el individuo puede



leer letras solas, pero no es capaz de articularlas (*asilabia*).

Las necropsias de estos casos suelen demostrar una lesión que destruyó la corteza visual izquierda y la sustancia blanca subyacente, en particular el fascículo geniculocalcarino, lo mismo que las conexiones de la corteza visual derecha con las áreas intactas del lenguaje del hemisferio dominante (véase Síndromes de desconexión en el [cap. 23](#)). En el caso original descrito por Déjerine (1892), la desconexión se produjo en la parte posterior (esplenio) del cuerpo calloso, en la cual se encuentran las conexiones entre las áreas de asociación visual de ambos hemisferios (véase [fig. 23-6](#)). Más a menudo están interrumpidas las vías callosas en las pinzas terminales del cuerpo calloso a nivel de la región paraventricular ([Damasio y Damasio, 1983](#)). En todo caso, el sujeto está ciego en la mitad derecha de cada campo visual en virtud de su lesión occipital izquierda y la información visual llega sólo al lóbulo occipital derecho; empero, la información no puede transferirse por las vías callosas a las áreas del lenguaje del hemisferio izquierdo.

Una variante rara de este síndrome adopta la forma de *alexia sin agrafia y sin hemianopsia*. Se reconoce una lesión en la profundidad de la sustancia blanca del lóbulo occipital izquierdo, en la zona de su unión con el lóbulo parietal, que interrumpe las proyecciones desde la corteza visual (derecha) intacta hacia las áreas del lenguaje, pero que deja incólume al fascículo geniculocalcarino ([Greenblatt](#)). Esta anomalía, acompañada de otra del esplenio, impide que toda la información visual llegue a las áreas del lenguaje, entre ellas la circunvolución angular y el área de Wernicke.

En otros casos más, la lesión está confinada a la circunvolución angular o la sustancia blanca subyacente. Tampoco en estos casos se observa hemianopsia homónima derecha, pero la *alexia puede combinarse con agrafia* y otros elementos del síndrome de Gerstmann, es decir, confusión entre derecha e izquierda, acalculia y agnosia digital (véase “[Síndrome de Gerstmann](#)”, [cap. 21](#)). A este gran conjunto de síntomas se le denomina *síndrome de la circunvolución angular*. Puede añadirse afasia anómica (véase más adelante).

## Mutismo puro de palabras (afemia)

Se mencionó este síndrome cuando se expuso en párrafos anteriores la afasia de Broca. Como resultado de una lesión vascular o de otro tipo localizada en el lóbulo frontal dominante, el paciente pierde toda la capacidad para hablar, a la vez que retiene a la perfección la capacidad para escribir, comprender las palabras habladas, leer en silencio con comprensión y repetir las palabras habladas. Puede ser un acompañante la paresia braquifacial derecha. Desde el momento en que el habla se vuelve audible, el lenguaje puede ser sintácticamente completo y no mostrar pérdida del vocabulario ni agramatismo; o bien, pueden observarse grados variables de disartria (de ahí el término “disartria cortical”), anomia y sustituciones parafásicas, en especial de las consonantes. El aspecto más notable de este tipo de trastorno del habla es su transitoriedad; el lenguaje suele normalizarse por completo en un plazo de unas cuantas semanas o algunos meses. Bastian, Broca, y en fecha más reciente otros investigadores, denominaron a este síndrome *afemia* (término empleado originalmente por Broca en otro contexto para describir la afasia motora grave que lleva ahora su nombre). Es probable que el síndrome se relacione de manera cercana con la “miniafasia de Broca”, descrita en “Afasia de Broca” antes en este capítulo.

Aún no se identifica con precisión la base anatómica del mutismo verbal puro. En algunos casos de necropsia se alude a una lesión en el área de Broca. [Damasio y Geschwind](#) señalan que la lesión se halla por delante y arriba de esta área. [LeCours y Lhermitte](#) describieron un caso muy bien estudiado. Su paciente pronunció sólo unos cuantos sonidos durante cuatro semanas, después de las cuales se recuperó con rapidez y por completo. Desde el inicio del accidente vascular cerebral, el individuo no manifestó trastornos de la comprensión del lenguaje o la escritura. En la necropsia se descubrió un infarto confinado a la corteza y la sustancia blanca subyacente de la parte más inferior de la circunvolución precentral; el área de Broca, una circunvolución más anterior, estaba totalmente indemne. Otros casos afectan sobre todo el área de Broca.

## Afasia anómica (amnésica, nominal)

Algún grado de dificultad para encontrar las palabras es parte de casi todo tipo de trastorno del lenguaje, incluido el que ocurre en los estados confusionales y la demencia. De hecho, sin un elemento de anomia, el diagnóstico de afasia suele ser incorrecto. Sólo cuando esta característica es el aspecto más notorio de la dificultad del lenguaje se emplea el término *afasia anómica*. En este trastorno, que es una forma más o menos rara de afasia pura, el sujeto pierde sólo su capacidad para indicar los nombres de las personas y los objetos. Se observan pausas en el habla, titubeo al pronunciar las palabras, circunlocución y sustitución por otra palabra u otra frase para transmitir el significado. La perseveración puede ser notable. En otros casos el paciente simplemente no puede decir el nombre de un objeto que se le presenta, a diferencia del paciente afásico habitual, que produce un error parafásico. Las palabras que se utilizan con menos frecuencia plantean más problema. Cuando se le ponen enfrente diversos objetos comunes, el enfermo puede decir para qué se emplean, o demostrarlo, en vez de decir sus nombres. La dificultad se aplica no sólo a los objetos observados, sino a los nombres de las cosas escuchadas o sentidas (de acuerdo con [Geschwind](#)). Los pacientes atendidos por los autores a causa de afasia anómica,



además de mostrar fluidez normal en el habla espontánea y conservación de la comprensión y la repetición, tienen una ortografía sorprendente.

[Beauvois et al.](#) han descrito una forma de afasia táctil bilateral causada por lesión parietooccipital izquierda en que el sujeto puede nombrar los objetos que mira y los describe verbalmente, pero no los que palpa con una u otra mano. Casi sin excepción se conserva el recuerdo de nombres de letras, dígitos y otro material verbal impreso, y se encuentra intacta la capacidad para repetir de inmediato un nombre pronunciado. El paciente emplea de modo apropiado el objeto y las más de las veces es capaz de señalar el objeto correcto cuando escucha o ve su nombre escrito y elige el nombre adecuado en una lista; esto demuestra que el déficit reside sobre todo en la imposibilidad de nombrar las cosas. La comprensión de lo que escucha o lee es normal.

Los pacientes de anomia tienden a atribuir su ineficiencia a la desmemoria o aportan otra excusa inconexa de tal discapacidad y sugieren que no están totalmente conscientes de la naturaleza de su problema, aunque algunos sí lo están. Desde luego, existen personas que fallan no sólo para designar los objetos por su nombre, sino también para reconocer la palabra correcta cuando se la pronuncia. En estos sujetos la comprensión de lo escuchado o leído no es normal, esto es, la dificultad para ofrecer los nombres no es más que un síntoma de otro tipo de trastorno afásico.

La afasia anómica es un acompañante de lesiones de diferentes partes del área del lenguaje, casi siempre en el lóbulo temporal izquierdo. En estos casos el daño se encuentra en la profundidad de la porción basal de la parte posterior del lóbulo temporal o en la circunvolución temporal media, en una posición que interrumpe las conexiones entre las áreas sensoriales del lenguaje y las regiones del hipocampo relacionadas con el aprendizaje y la memoria. Las causas más frecuentes son las anomalías que ocupan espacio, como tumores, encefalitis herpética o abscesos; a medida que aumentan de tamaño se desarrolla un defecto del campo visual cuadrántico superior contralateral o una afasia de Wernicke. A veces surge anomia con lesiones causadas por una oclusión de las ramas temporales de la arteria cerebral posterior y es precisamente en estas situaciones que los autores observan los casos más impresionantes, por lo general vinculados con hemianopsia y alexia derechas, pero con capacidad normal para la escritura. La anomia puede ser una manifestación notable de afasia motora transcortical (véase adelante) y acompañar al síndrome de Gerstmann, en el que las lesiones aparecen en el lóbulo frontal y la circunvolución angular, respectivamente.

Un tipo anómico de afasia suele ser uno de los signos tempranos de las enfermedades de Alzheimer y de Pick (en la ancianidad también son frecuentes pequeños grados del trastorno) y es una manifestación principal de un tipo de atrofia degenerativa de lóbulos cerebrales dentro de la categoría de afasias progresivas primarias (véase [cap. 39](#)). Por último, la afasia anómica puede ser la única anomalía residual después de la recuperación parcial de las afasias de Wernicke, de conducción, transcorticosensitiva o (en raras ocasiones) de Broca ([Benson](#)).

## Síndrome del acento extranjero

Es un raro trastorno, en ocasiones divertido, que no se ha podido clasificar, pero que vale la pena comentar porque a veces se confunde con histeria o psicosis. El habla original del enfermo es sustituida por un acento totalmente extranjero, pero poco preciso en la región real de origen. El síndrome surge después de una lesión en el lado izquierdo, muy a menudo un accidente cerebrovascular, que se acompaña de afasia leve de Broca. Aunque el acento pudiera parecer compatible con alemán, español, francés o alguna región de Asia u otra nacionalidad, el análisis autorizado indica que las alteraciones no son específicas de ninguna lengua genuina y quien escucha los atribuye simplemente a un acento extranjero conocido. El síndrome también se observa como fenómeno transitorio después que la persona se recupera de un accidente vascular. No se ha definido la relación que guarda con trastornos de la prosodia, producidos por lesiones del hemisferio no dominante. [LeCours y Lhermitte](#) hicieron un análisis del trastorno con base en el uso obligado de diptongos en algunas lenguas; estos no fueron pronunciados de manera correcta en el síndrome de acento extranjero y los escuchas franceses detectaron un acento inglés. En el artículo de [Kurowski et al.](#) se hace un análisis extenso de un paciente y se ofrecen referencias a otros más.

## AGRAFIAS

Escribir es, desde luego, una parte integral de la función del lenguaje, pero un componente menos esencial y universal puesto que un segmento considerable de la población del mundo habla, pero no lee ni escribe. Cabría suponer que todas las reglas del lenguaje que se derivan del estudio de la afasia motora serían aplicables a la agrafia. Esto es cierto en gran parte. Debe contarse con la capacidad de formular ideas en palabras y frases para tener algo que escribir o decir; es por ello que los trastornos de la escritura, como los del habla, reflejan todos los defectos básicos del lenguaje. Empero, hay una diferencia evidente entre estos dos modos de expresarse. En el habla solo se dispone de una vía motora final que coordina los movimientos de labios, lengua, laringe y músculos respiratorios; en cambio, si la mano derecha está paralizada, aún se puede escribir con la izquierda o con un pie e inclusive con la boca si se sujeta un lápiz entre los dientes (recurso usado por personas con parálisis de ambos extremidades superiores

como consecuencia de avulsión de raíces cervicales por accidentes en motocicleta). Un planteamiento general exacto es que el lenguaje escrito muestra un trastorno semejante al hablado en las afasias de Broca y de Wernicke y en muchos de sus derivados. Si disminuye la comprensión, suele ser imposible escribir lo que otro dicta. Las parafasias aparecen en los escritos de afásicos en igual proporción que en el habla.

La escritura de una palabra puede lograrse por el método lexicológico directo de recordar las letras que la componen o pronunciando sus fonemas y transformando estos fonemas en grafemas aprendidos (imágenes motoras), es decir, el método fonológico. Algunos autores señalan que en caso de agrafia hay una dificultad específica para transformar la información fonológica, adquirida mediante el sentido de la audición, en formas ortográficas; otros lo consideran un bloqueo entre la forma visual de los fonemas y los movimientos cursivos de la mano (Basso et al.). En apoyo de esta última idea está el hecho de que la lectura y la escritura suelen desarrollarse juntas y son precedidas desde mucho antes por el desarrollo del lenguaje como forma de comunicación.

La agrafia pura, como perturbación inicial y única de la función del lenguaje, es una rareza, pero los casos de ese tipo han sido descritos y resumidos por Rosati y de Bastiani. Casi no hay casos verificados patológicamente, pero los estudios de imagen a veces identifican una lesión en el área perisilviana posterior. Esto concuerda con la observación de que una lesión en la circunvolución angular o cerca de ella en ocasiones produce un trastorno desproporcionado de la escritura como parte del síndrome de Gerstmann. Como se mencionó en este capítulo, se ha puesto en duda la idea de un centro específico de la escritura en la zona posterior de la segunda circunvolución frontal (el “área de escritura de Exner”) (véase Leischner). Sin embargo, Croisile et al. sí citan casos de disgrafia en la cual una lesión (en el paciente cuyo caso notificaron, un hematoma) se situó en el centro semioval detrás de las zonas motoras de la corteza frontal y la estimulación eléctrica directa de la corteza en sentido rostral al área primaria motora de la mano perturbó la escritura manual sin afectar otras tareas de lenguaje o manuales según Roux et al., una apraxia verdadera de escritura.

Sin importar cuáles sean las *agrafias afásicas*, en las cuales los errores de ortografía y gramaticales abundan, hay formas especiales de agrafia inducidas por anomalías de la percepción espacial y de la praxis. Los trastornos de la percepción de las relaciones espaciales son subyacentes a la *agrafia construccional*. En estas circunstancias, se forman letras y palabras con prontitud suficiente, pero se distribuyen de manera errónea en la página. Las palabras pueden quedar sobrepuestas, invertidas y escritas en diagonal o con distribución aleatoria o de derecha a izquierda; en el caso de las lesiones parietales derechas sólo se emplea la mitad derecha de la página. Por lo general también se observan otras dificultades construccionales, como incapacidad para copiar figuras geométricas o realizar dibujos de relojes, flores, mapas, etc. Constituye un signo frecuente de dislexia propia del desarrollo.

Un tercer grupo de trastorno de escritura puede denominarse *agrafias apráxicas*. En estos casos, la formulación del lenguaje es correcta y se respetan las distribuciones espaciales de las palabras, pero la mano pierde su capacidad para formar letras y palabras. La escritura manual se convierte en un garabateo carente de carácter personal. Puede haber incertidumbre acerca de la manera de sostener la pluma y aplicarla al papel; están presentes apraxias en la mano derecha (ideomotora e ideacional). Como regla, otras habilidades manuales aprendidas se alteran de manera simultánea. En el capítulo 3 se describieron las hipótesis de la posible deficiencia básica, bajo el título de “Apraxia y otros trastornos no paralíticos de la función motora” y en el capítulo 21 en relación con las funciones de los lóbulos frontal y parietal.

Además de las formas neurológicas de agrafia descritas con anterioridad, los psicólogos definieron un grupo de *agrafias lingüísticas*, subdivididas en los tipos fonológico, léxico y semántico. Estos modelos lingüísticos se basan en la pérdida de la capacidad para escribir (y deletrear) clases particulares de palabras. Por ejemplo, el paciente es incapaz de deletrear palabras pronunciables sin sentido, con conservación de la posibilidad para deletrear palabras reales (agrafia fonológica); o bien puede preservarse la capacidad de escribir palabras sin sentido pero no palabras irregulares, como *isla* (agrafia léxica); las personas con agrafia semántica tienen dificultad para incorporar el significado apropiado en la palabra escrita, por ejemplo, “Yo duermo en caza”. En su mayor parte, estas *agrafias lingüísticas* no tienen una localización cerebral bien establecida, sólo asociaciones débiles con las afasias típicas, por lo que este tema es de mayor interés para los lingüistas y psicólogos que para los neurólogos.

La ortografía se deteriora en muchos trastornos motores como la enfermedad de Parkinson, temblores, distonías y espasticidad, pero la inspección cuidadosa indica que el contenido del lenguaje es normal.

Otra situación que merece un comentario breve es la *escritura en espejo* en que el sujeto escribe en dirección contraria a lo normal, es decir, cada letra también está invertida. Algunos individuos normales tienen la facilidad extraordinaria de escribir en espejo (Leonardo da Vinci es un ejemplo notable) y también se la ha señalado en niños zurdos con retraso en el desarrollo. Los pocos casos en que la escritura en espejo constituye una habilidad adquirida tienden a ser transitorios e incompletos, y hay accidentes vasculares en diversas zonas del hemisferio izquierdo o, en raras ocasiones, lesiones en el hemisferio derecho o bifrontales (consultar la revisión de Schott).

## AFASIA SUBCORTICAL (AFASIAS TALÁMICAS Y ESTRIATOCAPSULARES)

La lesión del tálamo dominante, casi siempre vascular y con afección de los núcleos posteriores, puede producir una afasia cuyos aspectos clínicos no son del todo uniformes. Por lo general hay mutismo al principio y está trastornada la comprensión. En las fases tempranas de la recuperación, la cantidad del habla espontánea disminuye y no es fluida; con menor frecuencia, es fluida y parafásica hasta llegar al punto del argot. Puede haber afección de la lectura y la escritura. De modo característico, el sujeto no pierde la capacidad de repetir palabras y frases dictadas; dicha configuración se ha denominado “afasia transcortical mixta”, síndrome descrito por primera vez en infartos bilaterales en zonas limítrofes o grandes lesiones en la zona frontal izquierda. Puede existir sola o en combinación con la afasia transcortical mixta. La regla es la recuperación completa en cuestión de semanas, salvo que el problema primario sea un tumor. La anomia se ha descrito en el caso de lesiones talámicas ventrolaterales ([Ojemann](#)).

Se describe también afasia con lesiones estriatocapsulares dominantes, en particular si se extienden en sentido lateral hacia la sustancia blanca subcortical del lóbulo temporal y la ínsula. Las estructuras afectadas en diversos enfermos son la cabeza del núcleo caudado, el brazo anterior de la cápsula interna o la porción anterosuperior del putamen. La afasia se distingue por habla parafásica no fluida y disártrica y por grados variables de dificultad con la comprensión del lenguaje, los nombres y las repeticiones. Como regla, la lesión es vascular y suele acompañarse de hemiparesia derecha. La recuperación suele ser más lenta en la afasia estriatocapsular que en la afasia talámica.

Estas dos afasias subcorticales, talámica y estriatocapsular, se parecen pero no son idénticas a los tipos de afasia de Wernicke y Broca, respectivamente. Para una descripción más amplia, se remite al lector a los artículos de [Naeser](#) y de [Alexander et al.](#)

## OTROS TRASTORNOS CEREBRALES DEL LENGUAJE

Los efectos que tienen sobre el habla y el lenguaje los trastornos cerebrales difusos, como el *delirium tremens* y la enfermedad de Alzheimer, se mencionaron en los [capítulos 19 y 20](#). Los cambios patológicos en otras partes del cerebro distintas de las regiones perisilvianas pueden afectar de modo secundario la función del lenguaje. Esta categoría incluye las lesiones que se producen en las zonas limítrofes entre las arterias cerebrales mayores y que aíslan las áreas perisilvianas con eficacia de las otras partes del cerebro (afasias transcorticales, véase antes). Otros ejemplos son las lesiones de las partes orbitarias medial o superior y lateral de los lóbulos frontales, que modifican toda la actividad motora al punto de la abulia o el mutismo acinético. El paciente mudo, a diferencia del afásico, no emite ningún sonido. Si la hipocinesia del sujeto es menos grave, su lenguaje tiende a ser lacónico, con pausas prolongadas e incapacidad para sostener un monólogo. Desde luego, las lesiones occipitales extensas trastornan la lectura, pero también pueden reducir la utilización de todos los estímulos visuales y lexicológicos. Las anomalías cerebrales profundas, al producir estados fluctuantes de inatención y desorientación, dan lugar a la fragmentación de las palabras y las frases y, en ocasiones, al parloteo prolongado incontrolado (logorrea). Ya se mencionaron los trastornos no afásicos del lenguaje propios de estados confusionales, destacados por [Geschwind](#).

En las enfermedades cerebrales globales o multifocales son frecuentes también los defectos en la prosodia, expresiva y receptiva; aparecen innumerables cuadros que afectan la función cerebral global, como la enfermedad de Alzheimer y lesiones de la región perisilviana del hemisferio no dominante (derecho), como se destacó en el [capítulo 21](#).

A menudo el retraso grave del desarrollo tiene como resultado la incapacidad para adquirir incluso el lenguaje hablado, como se analiza en el [capítulo 27](#) y el [capítulo 37](#). Si hay alguna capacidad de lenguaje, ésta consiste sólo en la comprensión de unas cuantas órdenes habladas. El tema de la dislexia del desarrollo se revisa en el [capítulo 27](#).

## Tratamiento de la afasia

Es de esperarse que el inicio repentino de la afasia produjera gran aprensión; empero, con excepción de los casos de trastornos motores puros o casi puros del habla, la mayoría de los pacientes expresa muy poca preocupación. Al parecer, la propia lesión que los priva del habla también produce al menos una pérdida parcial de la comprensión de su propia incapacidad. Esto llega a un extremo casi absurdo en algunos casos de afasia de Wernicke, en los que el individuo se indigna cuando otros no pueden comprender la jerga que expresa. En cualquier caso, conforme se experimenta mejoría, muchas personas sí se desalientan. La tranquilización y un programa de rehabilitación del habla son las mejores maneras de ayudar al enfermo durante esta etapa.

Aún no está claro si los métodos contemporáneos de tratamiento del habla logran más de lo esperable de la recuperación espontánea. Casi todas las anomalías afásicas se deben a enfermedad vascular y traumatismos, y casi siempre se acompañan de cierto grado de mejoría espontánea durante

los días, semanas y meses que siguen al accidente cerebrovascular o el traumatismo. El *Veterans Administration Cooperative Study* (Wertz et al.) sugiere que el tratamiento intensivo con un terapeuta del lenguaje sí acelera la mejoría. Además, Howard et al. demostraron aumento de la eficacia para recuperar palabras en un grupo de afásicos crónicos estables tratados con dos técnicas diferentes. Se necesitan más estudios de este tipo en los que se establezca el control de los efectos del tiempo, de la motivación del paciente y el interés de la familia y el terapeuta. En un experimento personal interesante efectuado por Wender, en una mujer que se había vuelto afásica, la práctica del vocabulario y la gramática griegos dio por resultado recuperación de dicho lenguaje, pero poco pudo recuperar de su capacidad con el latín, que no se ejercitó de manera semejante.

Los métodos de la rehabilitación del habla son especializados, y es conveniente llamar a una persona muy bien preparada en este campo. Sin embargo, en la medida de que parte del beneficio también es psicológico, un miembro interesado de la familia o un maestro de escuela pueden ser de ayuda si en la comunidad no se cuenta con los servicios de un logopeda. La frustración, la depresión y la paranoia, que complican ciertas afasias, pueden exigir valoración y tratamientos psiquiátricos. Los trastornos del lenguaje en los niños durante su desarrollo plantean problemas especiales y se consideran en el capítulo 27.

En general, la recuperación de la afasia causada por traumatismo craneoencefálico puede ser más rápida y completa que la de la afasia por accidente vascular cerebral. El tipo de afasia y en particular su gravedad inicial (extensión de la lesión) influyen sin duda en la recuperación: la afasia global suele mejorar muy poco y sucede lo mismo con las afasias graves de Broca y de Wernicke (Kertesz y McCabe). En la afasia mínima de Broca (miniafasia), que se caracteriza por habla un poco trabajosa y claudicante, la recuperación es rápida. Los síndromes de habla disociada y mutismo de palabras puras también tienden a mejorar con rapidez y a menudo de manera completa. En general, el pronóstico para la recuperación de cualquier afasia particular suele ser más favorable en las personas zurdas que en las diestras. De manera característica, durante el curso de la recuperación evoluciona un tipo de afasia hasta convertirse en otro (la afasia global en la de Broca; las afasias de Wernicke, transcortical y de conducción en la anómica), un patrón de recuperación que puede atribuirse por error a los efectos del tratamiento.

## TRASTORNOS DE LA ARTICULACIÓN Y LA FONACIÓN

El acto de hablar comprende una secuencia muy coordinada de acciones de la musculatura respiratoria, laringe, faringe, paladar, lengua y labios. Todos estos elementos anatómicos reciben su inervación de los nervios vago, hipogloso, facial y frénico, cuyos núcleos se hallan bajo control de ambas cortezas motoras a través de los fascículos corticobulbares. Como sucede con todos los movimientos, los que participan en el habla están sometidos a influencias extrapiramidales del cerebelo y los núcleos basales. La acción de hablar requiere que el aire se exhale en descargas reguladas, y cada espiración debe conservarse lo suficiente (mediante presión, sobre todo de los músculos intercostales) para permitir la pronunciación de las frases y las oraciones. Luego, la actividad de los diversos músculos que intervienen en el habla regula de manera perfecta la corriente de aire espirada.

La *fonación*, o emisión de sonidos vocales, es una función de la laringe y, de manera más específica, de las cuerdas vocales. El tono de la voz, sea en el habla o el canto, depende de la longitud y el volumen de la parte membranosa de las cuerdas vocales y puede modificarse si cambia su tensión; esto se logra por medio de los músculos intrínsecos de la laringe, antes de que surja cualquier sonido audible. La presión intratraqueal controlada impele el aire más allá de la glotis y separa los bordes de las cuerdas, lo que establece una serie de vibraciones y rebotes. Los sonidos formados de esta manera se modulan conforme pasan por la nasofaringe y la boca, que actúan como cajas de resonancia. La *articulación* consiste en contracciones de faringe, paladar, lengua y labios que interrumpen o alteran los sonidos vocales. Los sonidos de las letras vocales son de origen laríngeo, como algunas consonantes, pero estas últimas se forman en su mayor parte durante la articulación; las consonantes *m*, *b* y *p* son bilabiales, la *l* y *t* son linguales y los sonidos *nc* y *ng* son guturales (garganta y paladar blando).

Los defectos de articulación (disartria) y fonación (disfonía) se reconocen de inmediato cuando se escucha al paciente durante la conversación ordinaria o cuando lee en voz alta. Las frases de prueba de difícil pronunciación (como la expresión inglesa "Methodist Episcopal") o los intentos de repetición rápida de consonantes linguales, labiales y guturales (p. ej., *la-la-la-la*, *me-me-me-me* o *k-k-k-k*) evidencian la anomalía particular. Los trastornos de la fonación exigen un análisis preciso de la voz y su aparato.

### Disartria y anartria

En la disartria pura o su representación más grave, la anartria, no se detectan en la corteza anomalías en los mecanismos del lenguaje. El paciente es capaz de comprender a la perfección lo que escucha y no tiene dificultad para leer y escribir, aunque quizá sea incapaz de pronunciar una sola palabra inteligible. Éste es el significado estricto de ser disártrico. Los defectos de la articulación pueden subclasificarse en diversos tipos: de la motoneurona inferior (neuromusculares), espásticos (seudobulbares), rígidos (extrapiramidales), cerebelosos-atáxicos, disartrias hipocinéticas e hipercinéticas,

cada uno de los cuales se describe más adelante.

### Disartria de la neurona motora inferior y neuromuscular

El habla con estas características es causada por debilidad o parálisis de los músculos articulatorios y es consecuencia de enfermedad de los núcleos motores del bulbo raquídeo y zona inferior de la protuberancia o de sus extensiones intrabulbar o periférica (*parálisis de motoneurona inferior*). En las formas avanzadas de tal problema, la lengua arrugada está inerte y con fasciculaciones en el suelo de la boca, y los labios están laxos y temblorosos. La saliva se acumula de modo constante en la cavidad bucal por disfagia y el escurrimiento es molesto. Otro signo más es la disfonía, alteración de la voz que asume un carácter monótono y áspero por parálisis de cuerdas vocales. Al evolucionar el problema, surge habla farfullante y cada vez menos clara. Se advierte dificultad especial para enunciar las consonantes vibrantes como la *r*, y a medida que la parálisis es más completa, el sujeto al final no pronuncia en absoluto las consonantes linguales ni labiales. En un tiempo, con la difteria y la poliomielitis surgía parálisis bilateral del paladar blando que daba un carácter nasal al habla, pero en la actualidad se observa con mayor frecuencia en casos de parálisis bulbar que es una forma de enfermedad de motoneurona (Parálisis bulbar progresiva, [cap. 39](#)) y en otros cuadros neuromusculares, en particular la miastenia grave. La parálisis bilateral de los labios, como se observa en la diplejía facial del síndrome de Guillain-Barré o de la enfermedad de Lyme, interfiere en la enunciación de consonantes labiales; el individuo emite en forma farfullante *p* y *b* y el sonido se parece más al de *fy* v. En la miastenia grave también se observan algunos grados de dichas anomalías, pero en ese caso suele haber más signos de debilidad del paladar blando y ablandamiento de las consonantes guturales y escape de aire por la nariz.

### Disartria espástica (seudobulbar)

Las enfermedades que afectan los fascículos corticobulbares en ambos lados, por lo regular como consecuencia de ataque vascular, desmielinizante o de motoneurona (esclerosis lateral amiotrófica) ocasionan el síndrome de parálisis bulbar espástica (seudobulbar). Es posible que la persona haya tenido una lesión vascular no manifiesta clínicamente en algún momento del pasado, que afectó las fibras corticobulbares de un lado; sin embargo, dado que los músculos bulbares de cada lado reciben inervación de ambas cortezas motoras, puede haber escasa deficiencia del habla o la deglución (o no haberla) hasta que surge otro accidente vascular que afecta el otro fascículo corticobulbar en cualquier nivel. Con un segundo accidente vascular, la persona muestra de inmediato disfagia, disfonía y anartria o disartria y a menudo paresia de músculos de la lengua y la cara. Este fenómeno se ha denominado “síndrome opercular anterior por afectación bilateral”, y lo identificaron por primera vez [Foix, Chavany y Marie, en 1926](#). Este trastorno, que difiere de la parálisis bulbar porque hay afección de la motoneurona inferior, no incluye atrofia ni fasciculaciones de los músculos paralizados; en vez de ellas, los espasmos de músculos masticatorios y otros reflejos faciales suelen ser exagerados; se conservan o intensifican los reflejos del paladar y hay deficiencia del control emocional (llanto y risas espasmódicos, que constituyen el estado afectivo seudobulbar descrito en el [cap. 24](#)). La esclerosis lateral amiotrófica es un problema donde se combinan los signos de parálisis bulbares espástica y atrófica.

Cuando el opérculo frontal dominante está afectado, el habla puede ser disártrica, por lo general sin que el control emocional se trastorne. Al principio, en caso de lesiones vasculares, el enfermo suele quedar enmudecido; empero, al recuperarse, o en los grados leves del mismo trastorno, el habla es muy lenta, burda y poco clara, muy similar a la observada en caso de parálisis bulbar parcial. Entre muchos otros, los términos *disartria cortical* y *anartria cortical* se aplican a esta alteración, que se relaciona más de cerca con las formas leves de la afasia de Broca que con las disartrias consideradas en esta sección. Además, en muchos casos de afasia de Broca parcialmente recuperados y en el síndrome de “miniafasia de Broca”, el individuo conserva una disartria que puede ser difícil de distinguir de un defecto articulatorio puro. Las pruebas cuidadosas de otras funciones del lenguaje, en especial la escritura, revelan en este caso la naturaleza afásica del defecto.

Puede surgir disartria grave difícil de clasificar, aunque semeja la de la enfermedad cerebelosa, con hemiplejía izquierda resultante de infarto capsular u opercular derecho. Tiende a mejorar con el paso de varias semanas, pero al principio puede ser tan intensa que hace incomprensible el habla ([Ropper](#)).

### Disartria rígida (extrapiramidal)

En la enfermedad de Parkinson y otros tipos de afección extrapiramidal relacionados con rigidez muscular se observa un trastorno bastante distinto del articular, caracterizado por pronunciación rápida, arrastre de las palabras y las sílabas. La voz es de registro bajo y monótona, pues no tiene inflexiones ni volumen (hipofonía), pero su intensidad aumenta de modo excesivo al finalizar las frases. El individuo emite las palabras de manera apresurada y sigue un patrón que es casi el contrario del patrón lento de la disartria espástica. En situaciones avanzadas el habla es susurrada y casi ininteligible. Puede suceder que para el paciente resulte imposible hablar mientras camina, pero puede hacerlo mejor si se detiene y está quieto,

sentado o acostado. En el trastorno extrapiramidal de la parálisis supranuclear progresiva, la disartria y la disfonía tienden a ser espásticas.

En el caso de la corea y el mioclonos, el habla también puede estar afectada en una forma muy característica. El individuo habla con voz estridente, áspera, el énfasis o la acentuación son inadecuados, y sus palabras casi no están coordinadas con la respiración (*disartria hipercinética*). A diferencia del defecto de la parálisis pseudobulbar o de la enfermedad de Parkinson, la corea y el mioclonos originan interrupciones repentinas de las palabras por superposición de inspiraciones involuntarias y movimientos de los músculos bulbares. Se ha descrito dicha anomalía como “habla con hipo” porque se producen interrupciones inesperadas como en el hipo. A veces hay que depender para el diagnóstico, de las gesticulaciones y otras anomalías motoras acompañantes. El síndrome de Tourette de tics motores y vocales múltiples se distingue por vocalizaciones sobresaltantes (ruidos como ladridos, gritos, chillidos, gruñidos, olfateos o ronquidos) y alteraciones del habla, de manera notable tartamudez y pronunciación involuntaria de obscenidades (coprolalia).

Elementos de perturbaciones corticobulbares (espásticos) y extrapiramidales del habla se combinan en la enfermedad de Wilson, la degeneración hepatocerebral adquirida, en la enfermedad de Hallervorden-Spatz (PKAN, que es la designación nueva y preferible con base en la cinasa afectada) y en una forma de parálisis cerebral llamada *doble atetosis*. El habla es aguda, lenta y laboriosa; está mal coordinada con la respiración y se acompaña de contorsiones faciales y accesos atetósicos del tono en otros músculos. Uno de los signos cardinales de las afecciones cerebrales difusas, como la paresia general sifilítica, es el habla trémula arrastrada.

### Disartria atáxica

El cuadro es componente de lesiones cerebelosas agudas o crónicas (Véase el [cap. 5](#)). Se observa a veces en la esclerosis múltiple y en enfermedades degenerativas que afectan el cerebelo o como secuela de encefalopatía anóxica o golpe de calor. Las características principales son habla lenta, farfullante, monótona y separación antinatural de las sílabas. La coordinación del habla y la respiración es errática. Tal vez el individuo no tenga suficiente aliento para emitir algunas palabras o sílabas y las otras las expresa con fuerza mayor de la que pretende (habla explosiva). La *disartria de segmentos escondidos*, o habla con un ritmo metronómico como si se contaran todas las sílabas de una línea de poesía, constituye otro patrón cerebeloso peculiar y muy a menudo es resultado de lesiones mesencefálicas que afectan los pedúnculos cerebelosos superiores. Sin embargo, en algunos casos de la enfermedad del cerebelo, en particular si existe un elemento de debilidad espástica de la lengua como consecuencia de ataque corticobulbar, el único signo puede ser la disartria farfullante y, a partir del análisis de la forma de hablar sola, es imposible identificar el sitio anatómico de las lesiones. En ocasiones se sobreañaden a la ataxia cerebelosa espasmos mioclónicos que afectan a los músculos del habla en enfermedades como la infección de Creutzfeldt-Jakob por priones y la encefalopatía posanóxica de Lance-Adams.

### Tartamudez adquirida

Esta anomalía, reconocible por interrupciones del ritmo normal del habla a causa de repetición involuntaria y prolongación o detención de las letras y las sílabas pronunciadas, es una alteración frecuente del desarrollo y se describe en el [capítulo 27](#). Sin embargo, como señalaron [Rosenbek et al.](#) y [Helm et al.](#), se manifiesta en personas que se recuperan de los trastornos afásicos y que nunca tartamudearon durante su infancia; esta forma de tartamudeo adquirido en los adultos posee características diferentes del tipo propio del desarrollo en cuanto a que las repeticiones, las prolongaciones y los bloqueos no se restringen a sílabas iniciales de palabras; el tartamudeo aparece con frecuencia igual en cuanto a vocablos gramaticales y voces sustantivas, hay escasa adaptación al discurso ininterrumpido y por lo común no se acompaña de gesticulaciones o movimientos, como ocurre en algunos de los tipos propios del desarrollo. Las características anteriores han sido expuestas en la revisión de [Lundgren et al.](#) El tartamudeo difiere de la palilalia, en que el sujeto repite una palabra o frase con rapidez cada vez mayor y de la ecolalia, en que hay una repetición obligada de palabras o frases.

En muchos casos la tartamudez adquirida es transitoria; si es permanente, según [Helm et al.](#), existen lesiones cerebrales bilaterales. No obstante, los autores observaron algunos casos en los que una afasia predominantemente motora del lado izquierdo suministró el sustrato para la tartamudez adquirida, y otros en los que ésta era un signo temprano de glioma cerebral originado en la región parietal. Benson refiere también el caso de individuos en los que la tartamudez acompañaba la afasia fluida. La lesión causal en el tartamudeo adquirido puede ser subcortical e incluso, como en el caso excepcional descrito por [Ciabarra et al.](#), situada en el puente de Varolio. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson con l-dopa y, a veces, alguna lesión cerebral adquirida, pueden reactivar el tartamudeo propio del desarrollo. Es posible que esto último explique la aparición de dicho signo en las lesiones situadas irregularmente, como el infarto del puente mencionado.

### Afonía y disfonía



Deben hacerse algunos comentarios respecto del cuarto grupo de problemas del habla, es decir, los que resultan de alteraciones de la fonación. En la adolescencia puede ocurrir persistencia del “cambio de voz” inestable que se observa de manera normal en los varones durante la pubertad. Como si fuera un hábito, el sujeto habla parte del tiempo con falsetes y el trastorno puede persistir hasta la edad adulta. Aún no se identifica su base. Tal vez la laringe no se masculiniza, es decir, falta la fase rápida del crecimiento (longitudinal) de las cuerdas vocales, que casi siempre tiene lugar en los varones púberes. El adiestramiento de la voz es útil.

La paresia de los movimientos respiratorios, como sucede en la miastenia grave, el síndrome de Guillain-Barré y la neumopatía grave, puede afectar la voz porque no se dispone de aire suficiente para la fonación. Además, los trastornos del ritmo respiratorio pueden interferir con la fluidez del habla. Esto se observa en particular durante las enfermedades extrapiramidales, en las que es posible advertir que el paciente trata de hablar durante parte de la inspiración como se advirtió antes. Otro aspecto frecuente de tales afecciones es la reducción de la fuerza de la voz (hipofonía) a causa de excursión limitada de los músculos respiratorios; el sujeto es incapaz de gritar o hablar con más intensidad que un susurro. El habla susurrante es también un signo de enfermedad de Parkinson avanzada, estupor y, algunas veces, lesión por conmoción cerebral y lesión de los lóbulos frontales, pero la estimulación intensa puede volver audible la voz.

En caso de paresia de ambas cuerdas vocales el individuo sólo puede hablar con susurros. Como las cuerdas vocales se separan durante la inspiración, su incapacidad para hacerlo cuando se encuentran paralizadas puede tener como efecto estridor inspiratorio. Si una cuerda vocal está paralizada, como resultado de afección del X par craneal por un tumor, la voz se torna ronca, de tono bajo, rasposa y un tanto nasal. La pronunciación de ciertas consonantes, como *b*, *p*, *n* y *k*, va seguida por escape de aire hacia las vías nasales. A veces la anomalía es menos intensa en la posición de decúbito y aumenta cuando la cabeza se inclina hacia adelante. Una causa yatrógena cada vez más frecuente es la intubación traqueal prolongada que causa necrosis por presión del cartílago cricoaritenoides posterior y la rama posterior subyacente del nervio laríngeo.

Algunos trastornos con temblores, en especial el temblor esencial intenso, afectan la voz al ocasionar un efecto oscilatorio en las cuerdas vocales (véase [cap. 4](#) para una revisión completa). Una forma poco común de la enfermedad hace que la voz tenga una especie de temblor en vibrato, casi de manera aislada, pero muchos casos surgen en el contexto del temblor esencial generalizado intenso. Como ya se destacó, puede aumentar el tono de la voz y simular disfonía espasmódica. Solo en los casos más graves de enfermedad de Parkinson, el temblor da a la voz un carácter de gorjeo, pero al parecer es consecuencia de vibraciones del cuerpo y del tórax.

### Disfonía espasmódica (espástica)

Es una afección más o menos común de la que se sabe muy poco. *Disfonía espasmódica* es un término mejor que disfonía espástica, que todavía aparece, porque el adjetivo *espástica* sugiere alteración corticoespinal, en tanto que quizás el trastorno sea de origen extrapiramidal. Los autores han atendido a muchos pacientes, varones y mujeres de edad madura o ancianos, por lo demás sanos, que pierden la capacidad de hablar con tranquilidad y fluidez. Cualquier intento de hablar tiene como consecuencia la contracción de la musculatura del habla, de modo que la voz de la persona es laboriosa y habla con un esfuerzo. Los sonidos que emite dan la impresión de que hablara como si lo estrangularan. Le es más fácil gritar que hablar con tranquilidad y el habla susurrada no se altera. Otras acciones en las que se utilizan casi los mismos músculos (deglución y canto) se realizan sin problema. Por lo regular, la disfonía espasmódica no es progresiva y se produce como fenómeno aislado, pero los autores observan excepciones en las que ocurre en diversas combinaciones con blefaroespasma, tortícolis espasmódica, calambre de los escritores o algún otro tipo de distonía segmentaria. La naturaleza de la disfonía espasmódica no está clara. Como anomalía neurológica puede ser similar a los calambres de los escritores, es decir, distonía restringida (véase [cap. 6](#)). Como se mencionó en párrafos anteriores, en ocasiones los especialistas tienen dificultad para diferenciar un temblor esencial e intenso de la voz, de la disfonía espasmódica. Aunque pueden coexistir, por fortuna, los tratamientos son similares. No se ha demostrado un sitio anatómico en el que se asiente el trastorno, pero tampoco se han hecho estudios neuropatológicos cuidadosos.

El espasmo de la glotis, como en el caso del tétanos, la tetania y ciertas enfermedades metabólicas hereditarias, ocasiona fonación estentórea y estridulosa.

### Tratamiento

Los terapeutas del lenguaje que observan el esfuerzo del paciente para lograr la vocalización asumen a menudo que puede lograrse alivio mediante la relajación; por su parte, los psicoterapeutas creyeron al principio que identificar las circunstancias biográficas en las que la disfonía inició permitiría comprender el problema y recuperar el modo normal de hablar del enfermo. Empero, ambos métodos han fracasado sin excepción. Los fármacos que tienen utilidad para tratar la enfermedad de Parkinson y otros padecimientos extrapiramidales casi nunca son eficaces. El corte de uno de los nervios

recurrentes laríngeos es beneficioso, pero cabe esperar que el cuadro reaparezca. El tratamiento más eficaz consiste en inyectar, bajo orientación laringoscópica, 5 a 20 U de toxina botulínica en cada músculo tiroaritenosoide o cricotiroideo. El alivio dura varios meses. La disfonía y voz rasposa pueden deberse también a cambios estructurales de las cuerdas vocales resultantes de tabaquismo, laringitis aguda o crónica, pólipos y edema después de la extubación.

## REFERENCIAS

- Alexander MP, Naeser MA, Palumbo CL: Correlation of subcortical CT lesion sites and aphasia profiles. *Brain* 110:961, 1987. [PubMed: 3651803]
- Assal G, Regli F, Thuillard A et al.: Syndrome de l'isolement de la zone du langage. *Rev Neurol* 139:417, 1983. [PubMed: 6193574]
- Balter M: "Speech gene" tied to modern humans. *Science* 297:1105, 2002. [PubMed: 12183599]
- Basso A, Taborelli A, Vignolo LA: Dissociated disorders of reading and writing in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41:556, 1978. [PubMed: 671067]
- Beauvois MF, Saillant B, Meininger V, Lhermitte F: Bilateral tactile aphasia: A tacto-verbal dysfunction. *Brain* 101:381, 1978. [PubMed: 709353]
- Benson DF: *Aphasia, Alexia, and Agraphia*. New York, Churchill Livingstone, 1980.
- Brain R: *Speech Disorders. Aphasia, Apraxia and Agnosia*. Oxford, Butterworth, 1967.
- Broca P: Portée de la parole: Ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau. *Paris Bull Soc Anthropol* 2:219, 1861.
- Buchman AS, Garron DC, Trost-Cardomone JE et al.: Word deafness: One hundred years later. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:489, 1986. [PubMed: 2423648]
- Ciabarra AM, Elkind MS, Roberts JK, Marshall RS: Subcortical infarction resulting in acquired stuttering. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:546, 2000. [PubMed: 10990523]
- Critchley M: Aphasiological nomenclature and definitions. *Cortex* 3:3, 1967.
- Croisile B, Laurent B, Michel D et al.: Pure agraphia after a deep hemisphere haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:263, 1990. [PubMed: 2324759]
- Damasio AR: Aphasia. *N Engl J Med* 326:531, 1992. [PubMed: 1732792]
- Damasio AR, Damasio H: The anatomic basis of pure alexia. *Neurology* 33:1573, 1983. [PubMed: 6685830]
- Damasio AR, Geschwind N: Anatomical localization in clinical neuropsychology. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 45. Amsterdam, Elsevier, 1985, pp 7-22.
- Damasio H, Damasio AR: *Lesion Analysis in Neuropsychology*. New York, Oxford University Press, 1989.
- Damasio H, Damasio AR: The anatomical basis of conduction aphasia. *Brain* 103:337, 1980. [PubMed: 7397481]
- Darby DG: Sensory aprosodia: A clinical clue to lesions of the inferior division of the right middle cerebral artery? *Neurology* 43:567, 1993. [PubMed: 8451003]
- Dejerine J: Contribution a l'étude anatomo-pathologique et clinique des différentes variétés de cécité verbale. *Mem Soc Biol* 4:61, 1892.

- hr/>
- Dronkers NF: A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature* 384:159, 1996. [[PubMed: 8906789](#)]
- 
- Foix, C, Chavany JAE, Marie J. Diplégie facio-linguo-masticatrice d'origine sous-corticale sans paralysie des membres (contribution à l'étude de la localisation des centres de la face du membre supérieur). *Revue Neurologique* 33:214, 1926.
- 
- Gardiner AH: *The Theory of Speech and Language*. Westport, CT, Greenwood Press, 1979.
- 
- Geschwind N: Disconnection syndromes in animals and man. *Brain* 88:237, 585, 1965.
- 
- Geschwind N: Non-aphasic disorders of speech. *Int J Neurol* 4:207, 1964. [[PubMed: 5825827](#)]
- 
- Geschwind N: The varieties of naming errors. *Cortex* 3:97, 1967.
- 
- Geschwind N: Wernicke's contribution to the study of aphasia. *Cortex* 3:449, 1967.
- 
- Geschwind N, Galaburda AM: *Cerebral Dominance: Biological Foundations*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1988.
- 
- Geschwind N, Levitsky W: Human brain: Left-right asymmetries in temporal speech region. *Science* 161:186, 1968. [[PubMed: 5657070](#)]
- 
- Gloning K: Handedness and aphasia. *Neuropsychologia* 15:355, 1977. [[PubMed: 846642](#)]
- 
- Goldstein K: *Language and Language Disturbances*. New York, Grune & Stratton, 1948, pp 190–216.
- 
- Goodglass H, Kaplan E: *The Assessment of Aphasia and Related Disorders*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1972.
- 
- Goodglass H, Quadfasel FA: Language laterality in left-handed aphasics. *Brain* 77:521, 1954. [[PubMed: 13230290](#)]
- 
- Greenblatt SH: Alexia without agraphia or hemianopsia. *Brain* 96:307, 1973. [[PubMed: 4351762](#)]
- 
- Head H: *Aphasias and Kindred Disorders*. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 1926.
- 
- Helm NA, Butler RB, Benson DF: Acquired stuttering. *Neurology* 28:1159, 1978. [[PubMed: 568736](#)]
- 
- Howard D, Patterson K, Franklin S: Treatment of word retrieval deficits in aphasia: A comparison of two therapy methods. *Brain* 108:817, 1985. [[PubMed: 4075074](#)]
- 
- Joanette Y, Puel JL, Nespoulous A et al.: Aphasie croisée chez les droitiers. *Rev Neurol* 138:375, 1982.
- 
- Kertesz A: *Aphasia and Associated Disorders*. Needham Heights, MA, Allyn & Bacon, 1979.
- 
- Kertesz A: Clinical forms of aphasia. *Acta Neurochir (Wien)* 56(Suppl):52, 1993.
- 
- Kertesz A: *The Western Aphasia Battery*. New York, Grune & Stratton, 1982.
- 
- Kertesz A, Benson F: Neologistic jargon: A clinicopathologic study. *Cortex* 6:362, 1970. [[PubMed: 5514511](#)]
- 
- Kertesz A, McCabe P: Recovery patterns and prognosis in aphasia. *Brain* 100:1, 1977. [[PubMed: 861709](#)]
- 
- Kertesz A, Sheppard A, Mackenzie R: Localization in transcortical sensory aphasia. *Arch Neurol* 39:475, 1982. [[PubMed: 7103795](#)]
- 
- Kinsbourne M: *Hemispheric Disconnection and Cerebral Function*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1974.
-

Kohn, Weigert, 1874. English translation by Eggert GH: *Wernicke Works on Aphasia: A Source Book and Review*. The Hague, Mouton, 1977.

Kurowski KM, Blumstein SE, Alexander M: The foreign accent syndrome: A reconsideration. *Brain Lang* 54:1, 1996. [PubMed: 8811940]

LeCours H, Lhermitte F: *Aphasiology*. Eastbourne, UK, Ballière-Tindall, 1989.

LeCours H, Lhermitte F: The pure form of the phonetic disintegration syndrome (pure anarthria). *Brain Lang* 3:88, 1976. [PubMed: 773517]

Leiner HC, Leiner SL, Dow RS: Cognitive and language functions of the human cerebellum. *Trends Neurosci* 16:444, 1993. [PubMed: 7507614]

Leischner A: The agraphias. In: Vinken PJ, Bruyn GW, (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 4: Disorders of Speech, Perception and Symbolic Behavior. Amsterdam, North-Holland, 1969, pp 141–180.

LeMay M, Culebras A: Human brain morphologic differences in the hemispheres demonstrable by carotid angiography. *N Engl J Med* 287:168, 1972. [PubMed: 5033525]

Levine DN, Mohr JP: Language after bilateral cerebral infarctions: Role of the minor hemisphere in speech. *Neurology* 29:927, 1979. [PubMed: 572942]

Lundgren K, Helm-Estabrooks N, Klein R: Stuttering following acquired brain damage: A review of the literature. *J Neurolinguistics* 23:447, 2010.

Martin N, Saffran EM: A computational account of deep dysphasia: Evidence from a single case study. *Brain Lang* 43:240, 1992. [PubMed: 1393522]

Milner B, Branch C, Rasmussen T: Evidence for bilateral speech representation in some non-right-handers. *Trans Am Neurol Assoc* 91:306, 1966.

Mohr JP: The vascular basis of Wernicke aphasia. *Trans Am Neurol Assoc* 105:133, 1980.

Mohr JP, Pessin MS, Finkelstein S et al.: Broca aphasia: Pathologic and clinical. *Neurology* 28:311, 1978. [PubMed: 565019]

Naeser MA, Alexander MP, Helm-Estabrook N et al.: Aphasia with predominantly subcortical lesion sites. *Arch Neurol* 39:2, 1982. [PubMed: 6976780]

Ojemann G: Cortical organization of language. *J Neurosci* 11:2281, 1991. [PubMed: 1869914]

Price CJ: Functional-imaging studies of the 19th century neurological model of language. *Rev Neurol* 157:833, 2001. [PubMed: 11677405]

Ropper AH: Severe dysarthria with right hemisphere stroke. *Neurology* 37:1061, 1987. [PubMed: 3587630]

Rosati G, de Bastiani P: Pure agraphia: A discrete form of aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:266, 1979. [PubMed: 438836]

Rosenbek J, Messert B, Collins M et al.: Stuttering following brain damage. *Brain Lang* 6:82, 1975.

Ross ED: The aprosodias. In: Feinberg TE, Farah MJ, (eds): *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. New York, McGraw-Hill, 1997, pp 699–717.

Roux FE, Dufor O, Giussani C et al.: The graphemic/motor frontal area. Exner's area revisited. *Ann Neurol* 66:537, 2009. [PubMed: 19847902]

Schott GD: Mirror writing: Neurological reflections on an unusual phenomenon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:5, 2007. [PubMed: 16963501]

Somerville MJ, Mervis CB, Young EJ et al.: Severe expressive-language delay related to duplication of the Williams-Beuren locus. *N Engl J Med* 353:1694, 2005. [PubMed: 16236740]

Subirana A: Handedness and cerebral dominance. In: Vinken PJ, Bruyn GW, (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 4: Disorders of Speech, Perception and Symbolic Behavior. Amsterdam, North-Holland, 1969, pp 284–292.

---

Wender D: Aphasic victim as investigator. *Arch Neurol* 46:91, 1989. [[PubMed: 2462863](#)]

---

Wernicke C: *Der Aphasische Symptomkomplex*. Breslau, Germany, 1874.

---

Wertz RT, Weiss DG, Aten JL et al.: Comparison of clinic, home, and deferred language treatment for aphasia: A Veterans Administration Cooperative study. *Arch Neurol* 43:653, 1986. [[PubMed: 3524513](#)]

---

Willmes K, Poeck K: To what extent can aphasic syndromes be localized? *Brain* 116:1527, 1993. [[PubMed: 8293285](#)]

---

Wilson SAK: *Aphasia*. London, Kegan Paul, 1926.

---

Wise RJ, Greene J, Büchel C, Scott SK: Brain regions involved in articulation. *Lancet* 353:1057, 1999. [[PubMed: 10199354](#)]

---

Yakovlev PI, Rakic P: Patterns of decussation of bulbar pyramids and distribution of pyramidal tracts on the two sides of the spinal cord. *Trans Am Neurol Assoc* 91:366, 1966.

---

## CAPÍTULO 23: Fatiga, astenia, ansiedad y depresión

### INTRODUCCIÓN

En ese capítulo, se revisan los fenómenos de fatiga, nerviosismo, irritabilidad, ansiedad y depresión. Dichas manifestaciones son la base de un grupo de “cuadros sintomáticos” con signos neurológicos normales, los que, a pesar de todo, constituyen una parte mayoritaria de la práctica clínica. Si bien son más difíciles de comprender que la parálisis, la hipoestesia, las convulsiones o la afasia, no son menos importantes, tan sólo por su frecuencia. En la revisión de los enfermos de un departamento de neurología extrahospitalario, los diagnósticos principales fueron ansiedad y reacciones depresivas en 20% de los pacientes, y ocuparon el segundo lugar sólo después de la cefalea como síntoma (Digon et al.). De igual manera, en dos clínicas de atención familiar en Boston y Houston, la fatiga fue la manifestación más sobresaliente en más de 20% de los enfermos. Algunos de estos síntomas constituyen sólo errores leves de la función o una exageración de reacciones normales al estrés ambiental o a enfermedades; otros son signos integrales de las propias enfermedades y otros más representan perturbaciones de la función neuropsiquiátrica que son componentes de las enfermedades descritas en los [caps. 47, 48 y 49](#) sobre temas psiquiátricos desde la perspectiva neurológica.

### FATIGA Y ASTENIA

La fatiga es la más frecuente y a menudo la más vaga de todos los síntomas que se consideran en este capítulo. El término *fatiga* se refiere al estado universalmente familiar de agotamiento resultante de esfuerzos físicos o mentales. El término *astenia* tiene casi el mismo significado, aunque en algunas publicaciones denota más bien incapacidad o renuencia a la actividad, física o mental, o “extenuación espiritual”. Más de la mitad de los pacientes que ingresan a un hospital general registra una queja de fatiga o la admite cuando se le interroga al respecto. Durante la Primera Guerra Mundial la fatiga fue un síntoma tan dominante entre el personal de combate, que se le otorgó un sitio separado en la nosología médica, es decir, *fatiga de combate*, término que empezó a aplicarse casi a todos los trastornos psiquiátricos agudos que ocurrían en el campo de batalla. En guerras ulteriores se convirtió en un elemento básico de los trastornos de estrés postraumático. Será más fácil entender los antecedentes clínicos y lo que acompaña a la fatiga por lo general, su importancia y sus bases fisiológicas y psicológicas, si primero tenemos en cuenta los efectos de la fatiga en el sujeto normal.

La fatiga en la vida cotidiana tiene tres significados básicos: 1) una serie de cambios bioquímicos y fisiológicos en los músculos y reducción de la capacidad para generar fuerza, que se manifiesta como debilidad o astenia; 2) un trastorno de la conducta, que adopta la forma de un menor rendimiento en el trabajo o falta de resistencia, y 3) una sensación subjetiva de cansancio y malestar mental que se asocia con un estado poco común para el individuo.

Los psicólogos industriales estudiaron a fondo la *disminución de la productividad y la capacidad de trabajo*, una consecuencia directa de la fatiga. Sus descubrimientos demuestran con claridad la importancia de los factores motivacionales sobre el rendimiento en el trabajo, ya sea de tipo físico o mental. Resultan sorprendentes las diferencias constitucionales de energía entre un individuo y otro, que varían en grado sumo, al igual que las diferencias de temperamento. Lo que hay que destacar dentro de la neurología es que en la *mayoría de personas que se quejan de fatiga realmente no se detecta debilidad o fatiga muscular verdadera*. Esto puede ser difícil de probar, porque muchos de estos sujetos están renuentes a hacer todo su esfuerzo en las pruebas que miden la fuerza máxima de la contracción muscular o la resistencia de la actividad muscular.

Por lo contrario, la fatiga que por lo general se atribuye certeramente a causas psicológicas, puede ser también manifestación de enfermedades clínicas como anemia, cáncer oculto e infección crónica de cuadros inflamatorios o de neuropatías de diversos tipos.

### Importancia clínica de la fatiga

Los pacientes que presentan astenia y fatiga tienen un modo más o menos característico de expresar sus síntomas. Señalan que se sienten “agotados”, “exhaustos”, “permanentemente cansados”, “extenuados”, “desganados”, “acabados” o que “no tienen energía”, “perdieron la



ambición” o “perdieron el interés”. La forma de manifestar su trastorno consiste en mostrar indiferencia por las tareas inmediatas y hacer hincapié en que trabajan muy arduamente y en que están muy estresados a causa de las circunstancias; generalmente están sentados o recostados, o se ocupan en tareas triviales. En el análisis más cercano el médico observa y se entera de que les cuesta trabajo iniciar alguna actividad y también mantenerla; es decir, su resistencia disminuye. Desde luego, esto es consecuencia natural del insomnio o del esfuerzo mental o físico prolongado y, bajo estas circunstancias, se acepta como reacción fisiológica normal. Sin embargo, cuando síntomas como éstos aparecen sin relación con dichos antecedentes, debe sospecharse que son manifestaciones de enfermedad.

La tarea inicial del médico consiste en determinar si el paciente sólo sufre los efectos físicos y mentales del exceso de trabajo o de estrés en su vida privada. Por todas partes se encuentran en la sociedad personas agotadas por el trabajo. Además de la fatiga, estos individuos a menudo manifiestan irritabilidad, inquietud, insomnio y ansiedad, a veces hasta el punto de sufrir crisis de pánico y una variedad de síntomas somáticos, en particular molestias abdominales, torácicas y craneales. Antes, la sociedad aceptaba tal estado en las personas con responsabilidades y prescribía la curación obvia: unas vacaciones. Incluso Charcot se tomaba tiempo para las “curas” periódicas durante el año, en las que se retiraba a un spa sin su familia, sin colaboradores y alejado de la tensión del trabajo. En la actualidad, la necesidad de controlar este tipo de estrés, al que algunos individuos son más proclives que otros, ha hecho crecer la industria de la meditación, el yoga y actividades similares. Al parecer, las personas que practican algún pasatiempo, tienen otros intereses además del trabajo y practican algún deporte son menos vulnerables. No obstante, un error frecuente del diagnóstico es atribuir la fatiga al trabajo excesivo cuando en realidad es una manifestación de ansiedad o depresión, como se explica más adelante.

No todos los individuos con fatiga crónica sin una enfermedad médica se desvían lo suficiente de lo normal para justificar el diagnóstico de ansiedad o depresión. Muchas personas, por circunstancias que están fuera de su control, tienen muy pocas motivaciones en la vida y pasan mucho tiempo en ocio. Están aburridos con la monotonía de su vida rutinaria. Estas circunstancias conducen a fatiga, del mismo modo que lo contrario, una emoción desbordante o un nuevo proyecto que despierta el optimismo y el entusiasmo, la disipa. Algunas personas nacen con poco ímpetu y energía, y esto se acentúa en momentos de estrés; nunca han podido hacer ejercicio vigoroso, competir con éxito, trabajar de manera ardua sin agotarse, soportar enfermedades o recuperarse con rapidez de ellas y asumir una función dominante en un grupo social (la llamada “astenia constitucional”, término propuesto por Kahn). Muchos de estos rasgos se manifiestan desde la niñez. En la actualidad, tales dificultades no se expresan en estos términos porque parecerían apreciaciones subjetivas, pero los trastornos de este tipo se conocen desde la antigüedad, y lo único que ha cambiado es su nombre y el contexto social en cada época.

### Fatiga como síntoma de enfermedad psiquiátrica

La gran mayoría de los pacientes que solicita asistencia médica debido a fatiga y astenia crónicas inexplicables resulta tener ansiedad, depresión o ambas. Antes, dicho estado se denominaba “neurastenia”, un término introducido por Beard, pero, puesto que la astenia y la fatiga rara vez existen como fenómenos aislados. En la práctica clínica actual dichos casos se califican en función del cuadro clínico completo. Los síntomas que por lo general se asocian son ansiedad, irritabilidad, depresión, insomnio, cefaleas, mareos, dificultad para concentrarse, disminución del impulso sexual y pérdida (o en algunos casos aumento) del apetito. En una serie, 85% de las personas que ingresaron a un hospital general y que fueron vistas en consulta por un psiquiatra a causa de la fatiga crónica como queja principal, recibió al final el diagnóstico de depresión ansiosa o ansiedad crónica. En un estudio subsecuente, Wessely y Powell encontraron de manera semejante que 72% de los pacientes que llegaron a un centro neurológico con fatiga crónica inexplicable resultó tener un trastorno psiquiátrico, más a menudo una enfermedad depresiva.

Son varias las características que comparten los padecimientos del grupo psiquiátrico en el que la fatiga es un síntoma. Las pruebas de la fuerza muscular máxima bajo instrucciones, con el paciente ejerciendo todo su esfuerzo, no revelan ninguna debilidad. La sensación de fatiga puede ser peor en la mañana. La fatiga empeora con el ejercicio leve y aparece más con unas actividades que con otras. En la anamnesis, el paciente puede identificar que el síntoma lo percibió por primera vez en respuesta a un duelo, una intervención quirúrgica, un traumatismo como un accidente automovilístico o enfermedades médicas, como infarto del miocardio. La sensación de fatiga interfiere en las actividades tanto mentales como físicas; el paciente se preocupa por cualquier cosa, está “lleno de quejas” y le cuesta trabajo concentrarse cuando intenta resolver un problema, leer un libro o participar en una conversación complicada. Además, el sueño se trastorna y los pacientes tienden a despertar temprano, así que se encuentran peor por la mañana, tanto del estado de ánimo como del rendimiento energético. En general, mejoran a medida que pasa el día e incluso pueden sentirse bastante normales por la tarde. La fatiga intensa que hace que el paciente repose de manera constante después de comer y se le dificulte cualquier esfuerzo mental, debe sugerir depresión acompañante. A veces es difícil decidir si la fatiga es una manifestación primaria de la enfermedad o secundaria a la falta de interés.

### Fatiga en enfermedades neurológicas

No es raro que la fatiga y la intolerancia al ejercicio (es decir, fatiga hasta con los esfuerzos leves) constituyan manifestaciones características de enfermedad muscular. El trastorno más notable en que hay fatiga y debilidad muscular es la miastenia grave, en que disminuye progresivamente la potencia después de cada contracción muscular. Además de la miastenia grave, las clases de miopatías en las que la debilidad, la imposibilidad de esfuerzo sostenido y la fatiga excesiva constituyen una característica importante son las distrofias musculares, las miopatías congénitas y otros trastornos de la transmisión neuromuscular (síndrome de Lambert-Eaton), las miopatías tóxicas (como las causadas por fármacos que reducen el colesterol), algunas de las miopatías por depósito de glucógeno y otras de índole mitocondrial. Un tipo de enfermedad del almacenamiento del glucógeno, la deficiencia de fosforilasa de McArdle, es excepcional porque la fatiga y la debilidad se acompañan de dolor y, en ocasiones, de calambres y contracturas. Otro cuadro de este tipo, la deficiencia de maltasa ácida, a veces se acompaña de debilidad y fatiga desproporcionadas de músculos de la respiración, que culminan en disnea y retención de dióxido de carbono. Las características de tales enfermedades se exponen en los capítulos que tratan de miopatías. En el [capítulo 45](#) hay más comentarios sobre la fatiga muscular.

La fatiga de diversos grados es una característica regular de todas las enfermedades que están marcadas por desnervación del músculo y pérdida de fibras musculares. En estos casos es resultado del trabajo excesivo impuesto a las fibras musculares intactas (fatiga por exceso de trabajo). Ésta es la característica principal de la esclerosis lateral amiotrófica y del síndrome pospoliomielítico, pero también ocurre en pacientes que se recuperan del síndrome de Guillain-Barré y de polineuropatía crónica.

No sorprende que muchas enfermedades neurológicas que se caracterizan por la dificultad para hacer que los músculos trabajen (la enfermedad de Parkinson es el mejor ejemplo). El sujeto con parálisis muscular parcial por una apoplejía se puede sentir cansado y señalar un estado de fatiga general. A. Brodal, un distinguido neuroanatomista hizo una descripción interesante de su propia apoplejía y sus efectos en la potencia muscular. A menudo la fatiga es una queja importante de los pacientes con esclerosis múltiple; su causa se desconoce, aunque se propone el efecto de las citocinas que circulan en el líquido cefalorraquídeo. La depresión que sigue a la apoplejía o infarto del miocardio con frecuencia se manifiesta con el síntoma de fatiga más que otros signos de un trastorno del estado de ánimo. La fatiga excesiva es una queja común entre los pacientes con síndrome posconmocional ([cap. 34](#)). Chaudhuri y Behan exponen lo referente a estos estados de fatiga central y sus posibles mecanismos, casi todos de índole teórica.

Muchos cuadros disautónomos que incluyen signos como hipotensión estática u ortostática por lo general se acompañan de un estado de fatiga. No se ha dilucidado si se agrega alguna fatiga de tipo autónomo central (hipotalámica), además de los cambios endocrinos que luego se exponen, pero la entidad en cuestión ha sido calificada de factible y forma parte de los modelos de la enfermedad que en la actualidad se denomina síndrome de fatiga crónica.

## Fatiga en enfermedades médicas

Una amplia variedad de *fármacos* y otros agentes terapéuticos, sobre todo cuando se administran por primera vez, suelen inducir fatiga. Los más usuales en este sentido son los antihipertensivos, en especial los bloqueadores adrenérgicos  $\beta$ , los anticonvulsivos, los relajantes musculares, los ansiolíticos, la quimioterapia y la radioterapia, y de manera paradójica, muchos fármacos antidepresores y antipsicóticos. La administración de estos medicamentos en dosis graduales puede obviar el problema, pero también muy a menudo se tiene que elegir la medicina alternativa. La administración de interferón  $\beta$  para el tratamiento de la esclerosis múltiple (y del interferón  $\alpha$  para otras enfermedades) induce fatiga de diferentes grados. Los cirujanos y las enfermeras son ejemplo de la fatiga que surge con la exposición a los anestésicos en quirófanos con ventilación insuficiente. De igual manera, pueden surgir fatiga y cefalea por exposición al monóxido de carbono o al gas natural (butano) en casas con hornos en mal estado o fugas en las tuberías de gas, aunque también puede ser una idea delirante frecuente en pacientes ansiosos, deprimidos o con demencia.

El síndrome de *apnea del sueño* es una causa importante de fatiga y somnolencia diurna. En varones con sobrepeso que roncan de manera estrepitosa y que con frecuencia necesitan tomar una siesta, está indicado realizar una prueba para apnea del sueño (el tema se expone en el [cap. 18](#)). La corrección de la apnea obstructiva que constituye el origen del problema determina una disminución radical de la fatiga. Lo mismo sucede con los pacientes que tienen enfermedades neuromusculares que afectan el diafragma y otros músculos de la respiración.

La *infección aguda o crónica* es una causa importante de fatiga. Desde luego, todo el mundo ha experimentado en un momento u otro el inicio repentino de agotamiento, dolor y fatiga muscular o falta de atención inexplicable, sólo para descubrir más tarde que estos fenómenos “llegaron con la influenza”. Es posible que no se detecten de inmediato infecciones crónicas como hepatitis, tuberculosis, brucelosis, mononucleosis infecciosa, VIH y endocarditis bacteriana, pero hay que sospechar siempre su presencia si la fatiga constituye un síntoma nuevo y no guarda proporción con otras

manifestaciones como cambios de humor, nerviosismo y ansiedad. No hay certeza, en el mejor de los casos, de que alguna forma crónica de la enfermedad de Lyme sea la causante de la fatiga crónica, como por lo general se le atribuye. A menudo, la fatiga comienza con una infección evidente (como influenza, hepatitis o mononucleosis infecciosa), pero persiste algunas semanas después de que cedieron las manifestaciones francas de la infección; a partir de ese momento, es difícil afirmar que la fatiga represente los efectos persistentes de la infección o se deba a síntomas psicológicos o asténicos durante la convalecencia. Este problema se trata más adelante. Los pacientes con lupus sistémico, síndrome de Sjögren o polimialgia reumática pueden quejarse de fatiga extenuante; es posible que la fatiga sea el síntoma inicial y profundo en este último.

Las *enfermedades metabólicas y endocrinas* de diversos tipos pueden producir grados extraordinarios de astenia y fatiga. A veces hay, además, debilidad muscular verdadera. La astenia y la fatiga son quejas frecuentes en las personas con hipotiroidismo, con o sin mixedema franco, lo mismo que las mialgias y las artralgias. La fatiga puede dominar el cuadro clínico en las enfermedades de Addison, Sheehan y Simmonds. Otra causa establecida de fatiga crónica es la deficiencia de aldosterona. La fatiga puede manifestarse también en pacientes con hipertiroidismo, pero por lo general es menos problemática que el nerviosismo. La diabetes mellitus descontrolada se acompaña de fatigabilidad excesiva y lo mismo sucede con el hiperparatiroidismo, el hipogonadismo y la enfermedad de Cushing. La fatiga que es una de las manifestaciones de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, citada en muchos textos, no ha sido evidente en los pacientes que han observado los autores.

La reducción del gasto cardíaco y la disminución de la reserva pulmonar son causas importantes de disnea y fatiga producidas por esfuerzos leves. La anemia, cuando es grave, es otra causa y quizá la explicación sea el suministro insuficiente de **oxígeno** a los tejidos. Los grados leves de anemia por lo general son asintomáticos y la astenia es muy a menudo atribuida a ella. Algún cáncer oculto como el pancreático, el de hígado o el carcinoma gástrico pueden manifestarse intrínsecamente por fatiga profunda. En personas con metástasis de carcinoma, en especial de linfoma, leucemia o mieloma múltiple, la fatiga es el síntoma habitual y sobresaliente. La uremia se acompaña también de fatiga; la anemia asociada puede ser un factor importante. Cualquier tipo de deficiencia nutricional puede, cuando es grave, producir astenia y en sus etapas incipientes puede ser la queja principal. Pérdida de peso y antecedentes de alcoholismo y deficiencias alimentarias ofrecen indicios de la naturaleza de la enfermedad.

El embarazo produce fatiga que puede ser profunda durante los últimos meses. En cierto grado las causas subyacentes, entre ellas soportar un peso excesivo y la anemia, son evidentes, pero si se acompaña de aumento de peso e hipertensión debe sospecharse preeclampsia.

## Síndromes de fatiga posviral y crónica

Un problema de dificultad particular es el del individuo que se queja de fatiga extenuante durante muchos meses o incluso años después de haber sufrido mononucleosis infecciosa o alguna otra enfermedad viral; esto es lo que se denomina *síndrome de fatiga posviral*. La mayoría de los pacientes son mujeres de 20 a 40 años de edad, pero sin duda hay varones jóvenes con la misma enfermedad. En algunos de estos casos se observaron títulos por demás elevados de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), lo que sugirió una relación causal y originó términos como *síndrome de mononucleosis infecciosa crónica* o *síndrome de EBV crónico* (Straus et al.). Sin embargo, estudios subsecuentes aclararon que la gran mayoría de las personas que se quejan de fatiga crónica no tiene antecedentes francos de mononucleosis infecciosa ni pruebas serológicas de una infección de esta clase (Straus; Holmes et al.). En algunos de estos pacientes el estado de fatiga al parecer se relaciona con anomalías inmunitarias vagas, como las que se atribuyen (falsamente) a los implantes mamarios de silicón o traumatismos menores. La designación actual para definir éstos y otros estados vagos de fatiga persistente es *síndrome de fatiga crónica* (véase Dawson y Sabin).

Se logra tener perspectiva si se acepta que un trastorno de esta naturaleza y que tiene nombres diferentes, invadió las sociedades occidentales posindustriales, como describió Shorter en un relato informativo sobre el síndrome de fatiga crónica. Atribuir la fatiga a infecciones virales o de Lyme y a la disfunción inmunitaria poco precisa ocuparía uno de los últimos lugares en una larga lista de explicaciones supuestas. En diversos momentos, incluso en fecha reciente, también se señalaron cuadros como colitis y otras formas de disfunción intestinal, irritación medular, hipoglucemia, brucelosis y candidosis crónica, sensibilidad a múltiples fármacos, infección retroviral, alergias a elementos ambientales y, en fecha reciente, sensibilidad al gluten y **testosterona** baja, entre otras, sin bases sólidas para ser consideradas como causas. Por desgracia, dichos vínculos falsos sólo han servido para dejar de lado la enfermedad, y a las personas que la padecen.

Los criterios actuales para el diagnóstico del síndrome de fatiga crónica son presencia de fatiga persistente e incapacitante de seis meses de duración, por lo menos, acompañada de un número arbitrario (seis a ocho) de síntomas somáticos y neuropsicológicos recurrentes, entre ellos fiebre de grado bajo, linfadenopatía cervical o axilar, mialgias, artralgias migratorias, faringitis, falta de memoria, cefaleas, dificultades para concentrarse y pensar, irritabilidad y trastornos del sueño (Holmes et al.). En la experiencia de los autores, algunos de estos pacientes se quejan de parestesias de pies o manos. Después de interrogarlos con mayor detenimiento se advierte que las sensaciones en cuestión son irregulares, en particular la insensibilidad

de huesos o músculos o áreas fluctuantes de hipoestesia o parestesia en el cuello, la cara o la nariz. Si al enfermo se le brinda el tiempo suficiente para describir sus síntomas, puede hacer descripciones inusuales. Unos cuantos han señalado visión borrosa o “casi” visión doble (diplopía); en ninguno de los casos los signos físicos corroboraron las experiencias sensitivas. Con respecto a la cefalea, conviene consultar la sección “[Cefalea persistente, nueva, diaria](#)” en el [capítulo 9](#); entidad rara en que surge rápidamente dolor bilateral intenso sin signos definitorios, a veces después de una enfermedad viral, que persiste durante meses o más y es resistente al tratamiento.

A menudo se advierte un vínculo con la entidad igual de incierta que es la *fibromialgia*, que consiste en dolor de cuello, hombros y masa paraespinal, así como dolor a la palpación en algunos puntos, como se describe en los [capítulos 10 y 45](#). A pesar de estas molestias, el paciente puede verse extraordinariamente bien y los datos de su exploración neurológica ser normales. En Gran Bretaña, para la misma entidad se prefiere el término *encefalomielitis miálgica* y engloba la relación entre los dos síndromes.

En un grupo grande de pacientes que se estudiaron seis meses después de experimentar infecciones virales, [Cope et al.](#) observaron que ninguna de las características de la enfermedad original fue predictiva del desarrollo de fatiga crónica; no obstante, antecedentes de fatiga o morbilidad psiquiátrica y un diagnóstico indefinido a menudo se relacionaron con incapacidad persistente. En un estudio que incluyó más de 1 000 pacientes observados durante seis meses después de una enfermedad infecciosa, el síndrome de fatiga crónica tuvo una frecuencia igual a la de la población general ([Wessely et al.](#)). Una cosa es clara para los autores: la aplicación de la etiqueta *síndrome de fatiga crónica* en individuos susceptibles casi siempre perpetúa dicho estado.

Las quejas de debilidad muscular son frecuentes entre estos individuos, pero [Lloyd et al.](#), quienes estudiaron su rendimiento neuromuscular y lo compararon con los de sujetos testigos, no observaron diferencias en la fuerza isométrica máxima o en el rendimiento durante el ejercicio submáximo repetitivo y ningún cambio en la acidosis intramuscular o valores séricos de CK, o en el agotamiento de los sustratos energéticos. Estos individuos, igual que los pacientes deprimidos, presentan una respuesta por debajo de lo normal a la estimulación motora magnética cortical después del ejercicio ([Samii et al.](#)), lo que permite decir que coincide con sus síntomas de disminución de la resistencia, pero por lo demás, es difícil de interpretar. En un pequeño número de pacientes se ha propuesto como causa de la fatiga crónica, a la hipotensión leve y crónica, desencadenada con la prueba de basculación y corregida por los mineralocorticoides ([Rowe et al.](#))

La electromiografía y los estudios de la conducción nerviosa siempre son normales, lo mismo que los resultados del estudio del líquido cefalorraquídeo, pero el electroencefalograma (EEG) puede volverse un poco lento e inespecífico. La serie de pruebas psicológicas descubren trastornos variables de la función cognitiva, que los partidarios de la naturaleza “orgánica” del síndrome malinterpretan como prueba de algún tipo de encefalopatía. En forma similar, son frecuentes las manifestaciones sensitivas como las parestesias y la insensibilidad, a veces en una región corporal, pero con escasos datos objetivos de una neuropatía o mielopatía.

Después de orientar los comentarios anteriores en el sentido de que muchos casos de fatiga crónica tienen una base psicológica o asténica, es indispensable destacar que personas que antes eran sanas, después de una infección viral febril grave pueden mostrar fatiga persistente. En la experiencia de los autores, dichos casos han aparecido de modo repentino en adolescentes y varones jóvenes, y con menor frecuencia en mujeres, quienes presentan fatiga abrumadora durante una infección viral corroborada y duradera. Siguen obteniendo satisfacción de actividades en que pueden participar, no muestran ansiedad ni síntomas profundos de depresión y conllevan el mejor pronóstico, aunque la recuperación completa puede durar hasta cinco años. A menudo estos pacientes pueden definir la fecha en que comenzó su enfermedad. El término *estado de fatiga posviral* es más correcto para este grupo. En algunos de los pacientes de los autores un signo impresionante han sido las cefaleas intensas y la hipotensión ortostática con oscilaciones amplias de la presión arterial, que culminan en síncope e hipertensión intermitente. Puede surgir intolerancia al alcohol. Podría parecer que los casos más ambiguos y menos graves de fatiga crónica, en particular los que se acompañan de fibromialgia, responden a un origen diferente, aunque es imposible afirmar con certeza dicha posibilidad.

Por el momento, la naturaleza del síndrome de fatiga crónica es indeterminada. No puede descartarse la posibilidad de un trastorno metabólico o inmunitario indefinido secundario a una infección viral, como lo expuso [Swartz](#), pero esto al parecer es improbable en la mayor parte de los casos que carecen de dichos antecedentes. Sin duda, pueden causar fatiga y letargo los valores altos de citocinas, como se observa después de muchos tipos de enfermedades y el cáncer, y con algunas de las innumerables aberraciones endocrinas. Desde la perspectiva neurológica, el hipotálamo es la estructura más implicada con la pérdida de resistencia y la aparición de síntomas asociados, como la intolerancia ortostática, la taquicardia y algunos de los cambios endocrinos que se señalan más adelante en este capítulo. En párrafos siguientes se describe el tratamiento, que tiende a ser insatisfactorio.

## Diagnóstico diferencial de fatiga

Cuando se observa a pacientes graves que solicitan ayuda médica por agotamiento, astenia y fatigabilidad incapacitantes, es claro que los diagnósticos que a menudo pasan inadvertidos son ansiedad y depresión, como se describe en el [cap. 47](#). Por lo general se puede llegar a la conclusión correcta si se tienen en cuenta estas enfermedades cuando se elabora la historia clínica con el paciente y sus familiares. Las dificultades se plantean cuando los síntomas de enfermedad psiquiátrica son tan leves que no se perciben; en estas condiciones el diagnóstico se sospecha sólo después de eliminar las causas médicas ordinarias. La observación repetida puede poner de manifiesto la existencia de un estado de ansiedad o de un humor deprimido. Tranquilizar al paciente y administrar un tratamiento de prueba con antidepresivos puede eliminar los síntomas, de los cuales el enfermo apenas se percataba, y así se esclarecerá el diagnóstico. Lo mejor que se puede hacer en estos casos es ayudar al paciente a adaptarse a las circunstancias adversas que lo colocaron bajo vigilancia médica.

En los casos intratables, tuberculosis, brucelosis, enfermedad de Lyme, hepatitis, endocarditis bacteriana, neumonía micoplásmica, VIH, EBV, citomegalovirus (CMV), virus coxsackie B y otras infecciones virales, así como paludismo, uncinariosis, giardiasis y otras infecciones parasitarias, deben incluirse en el diagnóstico diferencial y buscar sus síntomas, signos y, cuando sea pertinente, datos de laboratorio; sin embargo, muy pocas veces se observan estas infecciones. También debe investigarse la presencia de anemia, insuficiencia renal, enfermedad inflamatoria crónica como arteritis temporal y polimialgia reumática (velocidad de sedimentación); asimismo, es necesario efectuar una investigación endocrina (tiroides, calcio, niveles de cortisol y [testosterona](#)) y una valoración para la presencia de cáncer en los casos difíciles. Debe recordarse que la intoxicación crónica con alcohol, barbitúricos u otros sedantes, algunos de los cuales se administran para eliminar el nerviosismo o el insomnio, puede contribuir a la sensación de fatiga. El inicio rápido y reciente de fatiga debe sugerir siempre la presencia de una infección, un trastorno en el equilibrio de líquidos, hemorragia del tubo digestivo o insuficiencia circulatoria de desarrollo rápido de origen periférico o cardíaco. Las características que sugieren apnea del sueño se mencionaron antes y se revisan con más detalle en el [capítulo 18](#).

Por último, es indispensable reiterar que astenia y fatiga deben distinguirse siempre de la debilidad muscular genuina. La demostración de disminución de la fuerza muscular, cambios reflejos, fasciculaciones y atrofia abre el camino al análisis por líneas diferentes y pone a consideración enfermedades del sistema nervioso periférico o de la musculatura. Entre las enfermedades raras difíciles de diagnosticar que ocasionan debilidad muscular inexplicable e intolerancia al ejercicio están el hipertiroidismo, el hiperparatiroidismo, los hemangiomas osificantes con hipofosfatemia, algunas de las parálisis periódicas, el hiperinsulinismo, trastornos del metabolismo de carbohidratos y lípidos y las miopatías mitocondriales, todos los cuales se exponen en los capítulos ulteriores de esta obra que abordan las miopatías.

## Tratamiento de la fatiga

Los autores de este texto han tenido la impresión de que muchos sujetos que refieren de manera constante energía baja, sin un antecedente claro de una infección febril desde el comienzo, y que tampoco tienen alguno de los cuadros médicos que se acompañan de fatiga, tienen elementos de depresión. Tal vez el mejor tratamiento sea el ejercicio cada vez más intenso y la administración de antidepresivos, aunque este régimen no siempre ha surtido efecto. Ha habido señalamientos de buenos resultados en esos pacientes con la administración de mineralocorticoides (sobre la base de la intolerancia ortostática mencionada), parches de [estradiol](#), hipnosis y otros tratamientos médicos y no médicos de diversa índole. Las terapias cognitivo-conductuales han sido resumidas en el informe *Effective Health Care*, por [Bagnall et al.](#), del *National Health Service Centre for Reviews and Dissemination* y en la revisión amplia de [Chambers et al.](#), aunque hay que admitir que en ninguno se llegó a una conclusión firme sobre los efectos del tratamiento, pero se aceptó que la terapia cognitivo conductual y la de ejercicios graduales pueden ser útiles. Unos cuantos enfermos de fatiga crónica presentan el cuadro psicológico vinculado con pleitos legales (neurosis de compensación). Un aspecto interesante es la frecuencia con la cual un síndrome similar se ha vuelto el punto de partida de demandas judiciales contra patrones o contra autoridades gubernamentales, como en el caso de “enfermedades vinculadas con edificios” (llamadas antes “síndrome del edificio enfermo”). Como se señaló antes, debe tenerse cuidado de atribuir la fatiga a la enfermedad de Lyme y a infecciones o alergias poco claras cuando no se cuenta con datos contundentes.

## NERVIOSISMO, ANSIEDAD, ESTRÉS E IRRITABILIDAD

El mundo está lleno de personas nerviosas, tensas, aprensivas y preocupadas. A menudo culpan de sus problemas al estrés de la sociedad contemporánea. El poeta W.H. Auden se refirió a la época actual como “la era de la ansiedad”, y poco ha cambiado desde entonces. Los historiadores médicos identificaron periodos semejantes de ansiedad mortificante que datan de las épocas de Marco Aurelio y Constantino, durante las cuales las sociedades experimentaban cambios rápidos y profundos, y los individuos se veían asaltados por una sensación abrumadora de inseguridad,

insignificancia personal y miedo al futuro (Rosen).

A semejanza de la fatiga, entre las manifestaciones más frecuentes con que se topan los médicos en su consultorio y en el hospital están nerviosismo, irritabilidad y ansiedad. En una encuesta en Inglaterra se observó que más del 40% de la población, en un momento u otro de su vida, presentó síntomas de ansiedad profunda y en cerca del 5% de los pacientes sufrió estados permanentes de ansiedad (Lader). Estos últimos son difíciles de diferenciar de lo que comunmente se denomina *trastorno de ansiedad generalizada*, situación de preocupación constante que se revisa más adelante. Las cifras anteriores se sustentan en el enorme número de ansiolíticos y alcohol que consume la sociedad en diversos países.

Por supuesto, puede mostrar algún grado de nerviosismo y ansiedad la persona que afronta una situación o tarea difícil o amenazadora, ante la cual se siente inerte, no preparada y sin experiencia suficiente. En esa situación no es anormal la ansiedad, y el estado de alerta y atención que lo acompaña en realidad puede mejorar el rendimiento hasta un punto particular. Barratt y White observaron que los estudiantes de medicina que mostraban ansiedad leve tuvieron un rendimiento mayor en los exámenes que aquellos que no la mostraron. A medida que se intensifica la ansiedad, también lo hace el rendimiento, pero sólo hasta cierto punto, después del cual el incremento de la ansiedad origina una disminución rápida del rendimiento (Ley de Yerkes-Dodson).

Si se advierte una relación clara entre la preocupación o la depresión y reveses económicos graves o la pérdida de un ser querido, por lo común el síntoma se acepta como normal, pero se sigue considerando necesario ofrecer apoyo emocional. Sólo cuando son demasiado intensas o duraderas o se acompañan de alteraciones viscerales, la ansiedad y la depresión se tornan un problema médico. Hay que admitir que es muy delgada la línea que separa a las reacciones emocionales normales, de las patológicas. En el capítulo 48 se aborda con mayor detalle el tema.

## Reacciones de ansiedad y ataques de pánico

Entre los psiquiatras no hay consenso respecto a si los síntomas de nerviosismo, irritabilidad, ansiedad y miedo comprenden una sola reacción emocional, que varía sólo en intensidad o duración, o si se trata de un grupo de reacciones particulares, con manifestaciones clínicas distintivas en cada una. En algunos textos se clasifica a la ansiedad como una forma de miedo subagudo o crónico, pero existen razones para cuestionar tal hipótesis. Los individuos ansiosos, si se les asusta en condiciones experimentales, afirman que la reacción de miedo difiere en que es más abrumadora. La persona con miedo exagerado queda “pasmada” y no puede actuar ni pensar con claridad, y sus respuestas son automáticas y a veces irracionales. La reacción de miedo se caracteriza por hiperactividad de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático y pueden predominar los efectos de este último sistema (bradicardia, relajación de esfínteres), a diferencia de lo observado en la ansiedad, en que son más sobresalientes los efectos de tipo simpático. En la antigüedad Cicerón diferenció entre un ataque agudo y transitorio de miedo provocado por un estímulo específico (*angor*), y un estado temeroso a largo plazo (*anxietas*); la diferenciación fue ahondada por Freud, quien consideró al miedo como una respuesta apropiada a una amenaza externa repentina e inesperada, y a la ansiedad, como un desajuste neurótico.

El *nerviosismo* es una situación que no es fácil distinguir de la ansiedad. Con ese término vago, cualquier laico por lo general se refiere a un estado de inquietud, tensión interior, desasosiego, aprensión, irritabilidad o hiperexcitabilidad. Por desgracia, puede tener muchas otras connotaciones, como sería alguna alucinación o ideas paranoides perturbadoras, una crisis histérica franca o incluso tics o el estado trémulo. Sin duda alguna, el primer paso necesario en el análisis es investigar en detalle el significado que tiene para el paciente el término nerviosismo.

Los autores de este texto utilizan el término *ansiedad* para significar un estado emocional que se caracteriza por sensaciones subjetivas de nerviosismo, irritabilidad, anticipación desasosegada y aprensión, a menudo, pero no siempre, con un contenido temático preciso y los acompañantes fisiológicos de una emoción intensa, es decir, uno o más de los signos o síntomas de disnea, sensación de opresión retroesternal, sensación de ahogo, palpitaciones, mayor tensión muscular, mareo, temblores, sudoración excesiva y rubor. Las respuestas acompañantes vasomotoras y viscerales están mediadas por el sistema nervioso autónomo, en particular su porción simpática, y comprende también las glándulas tiroideas y suprarrenales.

## Ataques de pánico

Los síntomas de ansiedad pueden manifestarse como episodios agudos, que duran varios minutos o hasta 1 h, o un estado prolongado que persiste por semanas, meses o años. En el *ataque de pánico*, el paciente se siente abrumado de manera repentina por sentimientos de aprensión o miedo de perder la conciencia y morir, tener un ataque cardíaco o apoplejía, perder la razón o el autocontrol, enloquecer o cometer algún crimen horrible. Estas experiencias se acompañan de una serie de reacciones fisiológicas, en especial hiperactividad simpático-suprarrenal similar a la reacción de “lucha o fuga”. Los acompañantes físicos habituales, pero no invariables, son disnea, sensaciones de sofocación, mareos, sudoración, temblor, palpitaciones y



malestar precordial o gástrico. Como estado persistente y menos grave, el paciente experimenta grados fluctuantes de nerviosismo, aprensión, palpitaciones o impulso cardíaco excesivo, disnea, sensación de mareo, desmayo, fatiga fácil e intolerancia al esfuerzo físico.

Los ataques tienden a producirse durante periodos de relativa calma y en circunstancias no amenazadoras. Por lo general la aprensión y los síntomas físicos se incrementan durante un periodo de minutos o hasta de 1 h, luego disminuyen en un plazo de 20 a 30 min y dejan al paciente cansado, débil y perplejo. Los efectos dramáticos del ataque de pánico casi siempre han desaparecido en el momento en que el paciente llega al consultorio del especialista o un departamento de urgencias, pero la presión arterial aún puede estar elevada y es posible que haya taquicardia. Por lo demás, el paciente se ve notablemente sereno. A menudo se sobreponen ataques definidos de ansiedad y estados persistentes de la misma. El miedo a sufrir ataques ulteriores hace que muchos pacientes, en particular las mujeres, se vuelvan agorafóbicos y se enclaustran, o tengan miedo de los lugares públicos, en especial si se encuentran solos.

En vista de que el pánico es un trastorno frecuente que afecta a 2% a 4% de la población en algún momento de su vida, como citaron Roy-Byrne et al., y que sus síntomas imitan enfermedades neurológicas agudas, muy a menudo se solicita la participación del neurólogo para que diferencie entre ataques de pánico y convulsiones del lóbulo temporal o de trastornos vertiginosos. Salvo por la incapacidad ocasional del paciente para pensar o expresarse con claridad durante un ataque de pánico, las manifestaciones de epilepsia son muy diferentes. Casi nunca se pierde la conciencia durante un ataque de pánico. Si los mareos predominan en los ataques, puede haber preocupación por isquemia vertebrobasilar o disfunción laberíntica (cap. 14). El vértigo de diferentes causas se acompaña de muchos de los síntomas del sistema nervioso autónomo que se manifiestan durante un ataque de pánico, pero en el último caso la anamnesis dirigida descubre las manifestaciones características consistentes en aprensión, disnea y palpitaciones, y la ausencia de ataxia o de otros signos neurológicos.

Los ataques de pánico recurrentes y la ansiedad crónica tienen un componente genético importante; una quinta parte de los parientes de primer grado se ven afectados y el grado de concordancia en gemelos monocigóticos es alto. Los síntomas de pánico tienden a ser periódicos e inician entre los 20 y 29 años; si comienzan a mayor edad, más bien se acompañan de depresión, y en el cap. 48 se expone lo referente al tratamiento. Muy a menudo, el pánico en personas de menor edad es un componente del *trastorno de ansiedad generalizada* (véase más adelante), pero puede permanecer solo como el único síntoma mental o ser el signo inicial de la esquizofrenia.

### Ansiedad persistente y depresión ansiosa

La ansiedad episódica o sostenida sin ningún trastorno del estado de ánimo (es decir, sin depresión) se clasifica como *trastorno de ansiedad generalizada* (véase la revisión de Stein y Sareen) o como se acostumbraba en épocas pasadas, *neurosis de ansiedad*. El término *astenia neurocirculatoria* (entre otros muchos) se aplicó a la forma crónica, acompañada de fatiga notable e intolerancia al ejercicio, en cuyo caso se incorpora a los estados de fatiga descritos en párrafos anteriores. Algunos trabajos han destacado que la preocupación incontrolable, igual o más que el nerviosismo, caracteriza al trastorno de ansiedad generalizado, y que los pacientes señalan una sensación de impotencia ante su ansiedad, situación diferente de la desesperanza que prevalece en la depresión.

Sin embargo, los síntomas de ansiedad pueden ser parte de otros trastornos psiquiátricos diversos. Puede combinarse con otros síntomas somáticos en la histeria y es el aspecto más sobresaliente del *trastorno fóbico*. Los síntomas de ansiedad persistente con insomnio, astenia y fatiga siempre deben despertar la sospecha de una enfermedad *depresiva*, en especial cuando se inician durante la madurez o después. Como sucede con la fatiga, los síntomas tanto de ansiedad como de depresión son aspectos sobresalientes del síndrome posconmocional, y del *síndrome de estrés postraumático*. Estos trastornos destacan la dificultad para separar como entidad psiquiátrica propia al trastorno de ansiedad generalizada. Si predominan los síntomas viscerales o no se identifican los equivalentes psíquicos de miedo y aprensión, habrá que pensar en otros cuadros como tirotoxicosis, enfermedad de Cushing, feocromocitoma, hipoglucemia o síntomas menopáusicos.

### Trastorno de estrés postraumático

Se ha aplicado este término a determinadas situaciones en diversos contextos, pero en las últimas décadas ha terminado por tener una connotación específica y constituir un cuadro por sí mismo. Un hecho extraordinariamente estresante o traumático que origina miedo y desamparo, desencadena un estado psicológico persistente en que la persona vuelve a experimentar dicho evento, evita cualquier situación que lo recuerde y está constantemente en un estado de hipervigilia. Según los criterios diagnósticos actuales, se necesita que el trastorno persista por más de un mes, y si no alcanza ese lapso, recibe el nombre de “trastorno de estrés agudo”.

Incluso los partidarios del término trastorno de estrés postraumático (PTSD, *posttraumatic stress disorder*) como una entidad médica independiente, aceptan que existen innumerables coincidencias con la depresión ansiosa y que la diferencia definitiva es la existencia de un hecho traumático desencadenante. Plantean que quizá el paciente no comunicó en un inicio el hecho original, pero que síntomas como palpitaciones, disnea, disforia, así como dolores y otras manifestaciones físicas inexplicables pueden ser muy pronunciados, como lo son en la depresión. Las diferenciaciones biológicas que se han hecho entre la depresión ansiosa y el PTSD incluyen concentraciones de cortisol menores de lo normal; un incremento insignificante de dichos niveles inmediatamente después del hecho, y la supresión excesiva en respuesta a la [dexametasona](#). Sin embargo, signos como el incremento de los niveles circulantes de noradrenalina y la hipersensibilidad a los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  en el síndrome postraumático son compartidos con otros estados de ansiedad ([Southwick et al.](#)). Sin embargo, se ha observado que muchos de los estudios en cuestión tienen deficiencias en el grupo testigo.

Es evidente que la vulnerabilidad humana a dificultades duraderas después de hechos traumáticos varía mucho. Muy probablemente ello corresponde en cierta medida a la susceptibilidad endógena a presentar PTSD; ejemplo de lo anterior sería el desencadenamiento de síntomas por hechos que incluso la persona no presenció de modo directo, como serían desastres nacionales que viven poblaciones grandes, pero que originan signos y síntomas sólo en unos cuantos individuos.

En la actualidad los autores de este texto consideran que el PTSD representa un tipo especial de estado de ansiedad inducido, con aspectos psicológicos bastante estereotípicos, a menudo acompañado de depresión y manifestaciones somáticas. Destacar que el hecho desencadenante lo separa de los demás trastornos tiene una finalidad nosológica útil y centra la atención en la necesidad de administrar tratamiento agudo y apoyo subsecuente a personas que han vivido eventos traumáticos serios, como lo es sufrir una violación o un ataque violento, o volver del campo de batalla. Una idea nueva es que los sedantes o los narcóticos administrados inmediatamente después del hecho desencadenante pueden reducir la incidencia y la gravedad del PTSD, por ejemplo en situaciones bélicas.

Para el tratamiento inicial se ha sugerido la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pero también son eficaces otras clases de antidepresivos. Es recomendable ser parco en el empleo de ansiolíticos como las benzodiazepinas, aunque son escasos los datos que fundamentan estas afirmaciones. La intervención de un médico empático es útil para tranquilizar a las personas afectadas y para brindarles perspectivas para afrontar el trauma, y algunas terapias cognitivo-conductuales e imágenes dirigidas han sido útiles, aunque muy pocas veces han sido sometidos a pruebas rigurosas. La revisión de [Yehuda](#) es muy amplia en dicho sentido, y muchos de los comentarios aquí expuestos fueron tomados de dicho trabajo.

## Estrés y síndromes de estrés

El fenómeno psicológico del *estrés* se relaciona muy de cerca con nerviosismo, fatiga y ansiedad, y todos forman parte de la vida moderna. En términos generales, el estrés se define como la sensación de dudar de sí mismo y de la propia capacidad para enfrentar situaciones durante un lapso determinado. El término *síndrome de estrés* se refiere a las perturbaciones de la conducta y los cambios fisiológicos acompañantes atribuibles a las dificultades que plantean las circunstancias, cuya intensidad y duración son suficientes para abrumar la capacidad de adaptación del individuo. Los efectos biológicos de este fenómeno se reconocen en muchas especies: gallinas que ponen menos huevos cuando son traspuestas a un nuevo gallinero, vacas que producen menos leche cuando se les traslada a un nuevo pesebre o macacos que se tornan frenéticos cuando se frustran en repetidas ocasiones a causa de amenazas que no pueden controlar. Los seres humanos que se ven forzados a trabajar bajo condiciones de confinamiento y en peligro constante, y los que se ven privados de sus lazos culturales, su hogar y su vida tradicional, pierden sus capacidades para afrontar los problemas y sufren ansiedad y reacciones depresivas.

Hans Selye, influido por los conceptos de estrés propuestos por Pavlov, ocasionó lesiones en vísceras al exponer a los animales a elementos de estrés letales, en combinación con el uso de corticoesteroides. Dos ejemplos del daño mediado por catecolaminas en órganos, desencadenado por situaciones de estrés agudas, son la necrosis de banda de contracción del corazón y las lesiones hemorrágicas superficiales del tubo digestivo (úlceras de Cushing). El síndrome impresionante de abombamiento del vértice ventricular izquierdo, también llamado miocardiopatía de tipo takotsubo (el nombre proviene de la forma de un cuenco para atrapar pulpos, en Japón) es una manifestación del exceso de catecolaminas causado por el estrés agudo.

También hay datos epidemiológicos ambiguos en cuanto a que el estrés crónico en algunos individuos, reunidos en el tipo A de personalidad, conlleva el riesgo de cardiopatías, pero es posible que el mecanismo en estos casos, si es que existe, se realice por medio de un intermediario fisiológico, como la hipertensión sistémica o quizá la inflamación que culmine en aterosclerosis. Es probable que los pacientes muestren una mayor producción de

“hormonas del estrés” (cortisol y adrenalina).

Entre los problemas de salud laboral más frecuentes están los trastornos psicológicos mencionados, que guardan una relación directa con elementos estresantes del entorno. Los síndromes de estrés se distinguen de los trastornos de ansiedad en que la alteración psicológica se origina en el interior del individuo y no guarda una relación definida con los estímulos ambientales. No se sabe si las personas que reaccionan de manera exagerada a los estímulos lo hacen por naturaleza. La única estrategia terapéutica consiste en intentar que el paciente perciba el estrés de un modo distinto (p. ej., con psicoterapia y ejercicios de meditación) y en apartarlo, si es posible, de las circunstancias reconocibles que le causan estrés. (Véase “[Editorial](#)” en la bibliografía.)

## Humor irritable y conducta agresiva

Todo el mundo está familiarizado con el fenómeno de irritabilidad, o humor irritable, por la exposición a todo el ruido, las molestias y los problemas abrumadores de la vida diaria. No obstante, es un síntoma difícil de interpretar en el contexto de la psicopatología. Freud empleó el término *Reizbarkeit* en un sentido restringido para indicar sensibilidad exagerada al ruido y lo consideró una manifestación de ansiedad, pero desde luego este síntoma tiene una connotación y una importancia mucho más amplias. Algunas personas son irritables por naturaleza durante toda su vida ante ciertos aspectos. Además, la irritabilidad es una reacción casi esperada en los individuos fatigados y sobreexcitados, quienes se vuelven irritables forzados por las circunstancias. Es posible que el mal humor o los sentimientos de irritación existan sin manifestaciones observables (irritabilidad interior) o puede haber una pérdida manifiesta del control del carácter, con explosiones verbales y de conducta irascibles ocasionadas por sucesos triviales pero frustrantes.

En estas circunstancias la irritabilidad difícilmente podría considerarse un apartamiento de lo normal. Sin embargo, adquiere mayor importancia cuando se torna un hecho repetitivo en una persona de temperamento apacible, pues puede denotar el comienzo de un trastorno del lóbulo frontal, incluidas diversas demencias, un estado de ansiedad en evolución o una depresión. La irritabilidad es también un síntoma frecuente de trastornos obsesivo compulsivos. En estos casos la irritabilidad tiende a dirigirse hacia el interior y quizá indique una sensación de frustración con incapacidad personal ([Snaith y Taylor](#)). Los pacientes deprimidos a menudo son irritables; como corolario, este síntoma debe buscarse siempre en los individuos en los que se sospecha depresión. Los días precedentes a la menstruación y el trastorno materno posnatal común del estado de ánimo se caracterizan por grados altos de irritabilidad dirigida al exterior. La poca tolerancia y la irritabilidad también son características comunes del estado maniaco. Los grados más extremos de irritabilidad, ejemplificados por la conducta quejumbrosa repetida y agresiva (agresión irritable), son raros en los trastornos de ansiedad y en la depresión endógena, pero suelen ser la característica de la sociopatía y la enfermedad encefálica convencional (antes, paresia general). Asimismo, esta agresividad irritable se observa en algunos pacientes con enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia, particularmente del tipo frontotemporal, y después de conmoción traumática o encefalitis de los lóbulos frontal y temporal.

## Mecanismo, causa e importancia biológica del nerviosismo y la ansiedad

Los puntos anteriores han sido temas de gran especulación biológica y psicológica, y todavía no se cuenta con explicaciones totalmente satisfactorias. Como se señaló en párrafos anteriores, algunas personas viven en un estado crónico de ansiedad de poca intensidad, que quizá no se manifieste del todo. Los episodios espontáneos de ansiedad obligan a buscar otra explicación. Algunos psicólogos la consideran como un comportamiento anticipatorio, es decir, un estado de desasosiego respecto de algo que puede ocurrir en el futuro. [William McDougall](#) planteó lo anterior de este modo: “estado emocional que surge cuando un deseo poderoso y continuo parece que no se cumplirá”. La emoción primaria, tal vez acallada de cierta manera, pudiera ser de miedo y su aparición en situaciones que no son abiertamente amenazadoras se puede explicar como una respuesta condicionada a algún componente recóndito de un antiguo estímulo amenazador. La teoría de la emoción propuesta por James-Lange quizá sea obsoleta, pero hay que considerarla, y sugiere que el signo dominante cuando se experimenta ansiedad es tan sólo la experiencia física de la descarga del sistema autónomo que la acompaña.

La administración de ácido láctico en goteo endovenoso empeora los síntomas de la ansiedad y, en personas susceptibles, desencadena un ataque de pánico. Parece que la persona no tolera el trabajo ni el ejercicio necesario para generar y conservar su energía. Se observó un incremento en la excreción urinaria de adrenalina en los pacientes con trastornos de pánico; en otros, aumenta la excreción de noradrenalina, y también de sus metabolitos. En lapsos de ansiedad intensa, la excreción de aldosterona aumenta dos o tres veces de lo normal.

También hay evidencia de que los corticoesteroides y la hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) participan en la génesis de la ansiedad. Todos los estados de estrés se acompañan de la liberación sistémica de corticoesteroide, y la administración de

corticoesteroides puede originar ansiedad y angustia en algunos sujetos y depresión en otros, lo cual sugiere un vínculo entre la estimulación con esteroides de las actividades del sistema límbico que generan tales estados. En modelos animales, el estrés provocado por los predadores o un choque eléctrico, así como la abstinencia del alcohol u otras drogas o fármacos, desencadena la actividad en las vías de CRH (amígdalas al hipotálamo; núcleos del rafe, núcleo cerúleo y otras regiones del tronco del encéfalo); el bloqueo de las actividades en cuestión por medio de fármacos o por destrucción de las amígdalas elimina la ansiedad y el comportamiento similar al miedo. Es importante aceptar que se han utilizado indistintamente en dichos modelos los conceptos de miedo, estrés y ansiedad, pero al final, los estímulos repetidos que originan miedo y estrés inducen un estado muy cercano al de la ansiedad y al parecer las amígdalas intervienen en la perpetuación del mismo. No hay certeza del significado de tales efectos, es decir, si son primarios o secundarios, pero se ha observado que la ansiedad duradera y difusa se acompaña de anomalías bioquímicas de la sangre y probablemente del encéfalo.

Además de la participación de las amígdalas, los datos de estudios en animales han vinculado la ansiedad aguda con una alteración de la función del locus ceruleus y de áreas septales y del hipocampo, que son los principales núcleos que contienen noradrenalina. El locus ceruleus interviene en el sueño de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*) y fármacos como los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminooxidasa que suprimen dicho tipo de sueño también aplacan la ansiedad. Con esta última pudieran estar relacionados algunos de los receptores de la serotonina en el encéfalo, distintos de los que participan en la depresión. Es posible que también intervengan otras zonas del encéfalo; la leucotomía orbitaria bifrontal disminuye la ansiedad, posiblemente al interrumpir las conexiones del prosencéfalo medial con las zonas límbicas cerebrales. En los estudios de tomografía por emisión positrónica (PET, *positron emission tomography*) en personas que anticipan un choque eléctrico se advierte mayor actividad en el lóbulo temporal y la ínsula y ello señalaría que tales regiones participan en la vivencia de la ansiedad aguda (véase también “Fisiología del sistema límbico” en el [cap. 25](#)). Otros estudios fidedignos han demostrado la participación de la circunvolución anterior del cíngulo para desencadenar muchas de las manifestaciones de tipo autónomo (en particular aceleración de la frecuencia cardíaca), de la vigilia excesiva y la ansiedad.

Se ha dicho también que en el estado de ansiedad intervienen otras alteraciones de la función de neurotransmisores. Un dato estimulante ([Lesch et al.](#)), aunque no confirmado, es que en una proporción pequeña los rasgos de ansiedad hereditarios en la personalidad pudieran provenir de un polimorfismo del gen del transportador de serotonina.

## REACCIONES DEPRESIVAS

Son pocas las personas que no experimentan periodos de desánimo y desesperación (Véase también el [Cap. 48](#)). Como con el nerviosismo, la irritabilidad y la ansiedad, la depresión del humor que es consecuencia de una situación determinada de la vida (p. ej., una reacción ante un duelo) rara vez es un motivo de preocupación médica. En estas situaciones las personas tienden a buscar ayuda sólo cuando su pesar o su infelicidad son persistentes y salen de su control. No obstante, en numerosos casos los síntomas de depresión se afirman por sí mismos por motivos que no son evidentes. Con frecuencia los síntomas se interpretan como enfermedad médica y hacen llegar al paciente primero con un internista o un neurólogo. A veces se encuentra otra enfermedad (como hepatitis crónica u otra infección o astenia posinfecciosa) en que la fatiga crónica se confunde con depresión; más a menudo ocurre lo contrario, es decir, el problema esencial es una depresión endógena, incluso cuando se encontraron antes pruebas de una infección viral o bacteriana.

Del paciente y sus familiares se averigua si éste “se ha sentido mal”, “está desanimado”, “está triste”, “se ve melancólico”, “es infeliz” o “se encuentra mórbido”. Ocurrió un cambio en sus reacciones emocionales del cual quizá el paciente no se percata por completo. Las actividades que antes eran placenteras dejan de serlo. Sin embargo, los cambios del ánimo son menos manifiestos que la disminución de la energía mental y física, y es precisamente en este tipo de personas en que el diagnóstico es el más difícil. La queja de fatiga es casi invariable; no es raro que sea peor por la mañana, después de una noche de sueño inquieto. El paciente se queja de “pérdida del vigor”, “debilidad”, “fatiga” y “carencia de energía”, y dice que “su trabajo le parece más difícil”. El panorama futuro es pesimista. El individuo se encuentra irritable y preocupado de modo incontrolable por aspectos triviales. La capacidad para pensar con la eficiencia ordinaria se reduce en caso de preocupación excesiva; el paciente se queja de que su mente no funciona bien y que se ha vuelto olvidadizo e incapaz de concentrarse. Si el paciente es desconfiado por naturaleza, tienden a ponerse de manifiesto sus tendencias paranoides.

Un aspecto en particular difícil puede ser la tendencia del paciente a la *hipocondriasis*. De hecho, muchos casos que antes se diagnosticaban como hipocondriasis se consideran en la actualidad como depresión a la que se sobreañadió ansiedad. El paciente pasa de un médico a otro en busca de alivio de síntomas que no preocuparían a una persona normal, y no hay manera de tranquilizar al enfermo para aliviar su estado de ánimo. La

ansiedad y el humor deprimido de estas personas pueden quedar ocultos por la preocupación respecto de sus funciones viscerales.

En la exploración, la expresión facial del paciente a menudo es desencajada, agobiada, de dolor o de angustia. Su actitud y sus maneras evidencian un estado de humor en el que predominan la depresión, la desesperanza y el desaliento. En otras palabras, el afecto, que es la expresión exterior de los sentimientos, es compatible con el humor deprimido. Durante la entrevista, el paciente suspira a menudo, está lloroso o rompe en llanto abiertamente. En algunos se observa cierta clase de inmovilidad de la cara que imita al parkinsonismo, en tanto que otros están inquietos o agitados (caminan sin cesar, empuñan las manos, etc.). En ocasiones el paciente sonríe, pero la sonrisa es más un gesto social que una expresión genuina de los sentimientos.

La fluidez del habla es lenta. Hay suspiros frecuentes. Puede haber pausas prolongadas entre las preguntas y las respuestas. Estas últimas son breves y pueden ser monosilábicas. Hay escasez de ideas. El impedimento se extiende a todos los tópicos de conversación y afecta también los movimientos de las extremidades. Las formas más extremas de disminución de la actividad motora, que se observan rara vez en el consultorio o en la clínica, rayan en la mudez y el estupor (“depresión anérgica”). La conversación está repleta de pensamientos pesimistas, temores y expresiones de infelicidad, insuficiencia, inferioridad, desesperanza y en ocasiones remordimientos. En las depresiones graves pueden expresarse ideas extrañas y delirios somáticos (“se me está secando la sangre”, “tengo el intestino como si estuviera tapado con cemento”, “estoy medio muerto”).

Han surgido algunas teorías en cuanto a la causa del estado depresivo patológico, pero ninguna se ha podido confirmar con certeza, excepto el aspecto hereditario. Estos criterios mencionados se detallan en el [cap. 48](#).

Los autores están convencidos de que los estados depresivos se encuentran entre los diagnósticos que pasan más a menudo inadvertidos en medicina clínica. Parte del problema es el propio término, que denota infelicidad ante algún aspecto específico de la vida, en tanto que muchas depresiones son endógenas, y en vez, son los agentes de negatividad y desaliento ante casi todos los hechos de la existencia

Debe sospecharse depresión endógena en todos los estados de mala salud crónica que carecen de explicación, hipocondrias, incapacidad que excede los signos manifiestos de enfermedad médica, astenia y fatiga en curso y síndromes de dolor crónico. Puesto que la recuperación es la norma, el suicidio es una tragedia por la cual la profesión médica en ocasiones tiene que compartir responsabilidades. Sin embargo, en circunstancias extremas, el paciente se siente obligado a quitarse la vida y no pueden considerarse como fracaso los intentos del médico de evitarlo.

Las enfermedades depresivas y las teorías sobre sus causas, al igual que su tratamiento, se exponen ampliamente en el [cap. 48](#).

## REFERENCIAS

Bagnall AM, Hempel S, Chambers D et al.: *The treatment and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in adults and children*. National Health Service Centre for Reviews and Dissemination. CRD Report; 35, 2007.

Barratt ES, White R: Impulsiveness and anxiety related to medical students' performance and attitudes. *J Med Educ* 44:604, 1969. [[PubMed: 5815832](#)]

Beard J: Neurasthenia, or nervous exhaustion. *Boston Med Surg J* III:217, 1869.

Brodal A: Self-observations and neuro-anatomical considerations after a stroke. *Brain* 96:675, 1973. [[PubMed: 4773860](#)]

Chambers D, Bagnall AM, Hempel S et al.: Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an updated systematic review. *J R Soc Med* 99:506, 2006. [[PubMed: 17021301](#)]

Chaudhuri A, Behan PO: Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 363:978, 2004. [[PubMed: 15043967](#)]

Cope H, David A, Pelosi A et al.: Predictors of chronic “postviral” fatigue. *Lancet* 344:864, 1994. [[PubMed: 7916407](#)]

Dawson DM, Sabin TD: *Chronic Fatigue Syndrome*. Boston, Little, Brown, 1993.

Digon A, Goicoechea A, Moraza MJ: A neurological audit in Vitoria, Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:507, 1992. [[PubMed: 1619423](#)]

---

Editorial: The essence of stress. *Lancet* 344:1713, 1994. [[PubMed: 7996994](#)]

---

Freud S: On the grounds for detaching a particular syndrome from neurasthenia under the description “anxiety neurosis.” In: Strachey J (ed): *The Complete Psychological Works of Sigmund Freud*, standard edition. Vol 3. London, Hogarth Press, 1962, p 90.

---

Holmes GP, Kaplan JE, Glantz NM et al.: Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 108:387, 1988. [[PubMed: 2829679](#)]

---

Kahn E: *Psychopathic Personalities*. New Haven, CT, Yale University Press, 1931.

---

Lader M: The nature of clinical anxiety in modern society. In: Spielberger CD, Sarason IG (eds): *Stress and Anxiety*. Vol 1. New York, Halsted, 1975, pp 3–26.

---

Lesch KP, Bengel D, Jelis A et al.: Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory system. *Science* 274:1527, 1996. [[PubMed: 8929413](#)]

---

Lloyd AR, Gandevia SC, Hales JP: Muscle performance: voluntary activation, twitch properties, and perceived effort in normal subjects and patients with chronic fatigue syndrome. *Brain* 114:85, 1991. [[PubMed: 1998892](#)]

---

McDougall W: *Outlines of Abnormal Psychology*. New York, Scribners, 1926.

---

Rosen G: Emotions and sensibility in ages of anxiety: a comparative historical review. *Am J Psychiatry* 124:771, 1967. [[PubMed: 4862951](#)]

---

Rowe PC, Bou-Holaigah I, Kan JS et al.: Is neurally mediated hypotension an unrecognized cause of chronic fatigue? *Lancet* 345:623, 1995. [[PubMed: 7898182](#)]

---

Roy-Byrne P, Craske MG, Stein MB: Panic disorder. *Lancet* 368:1023, 2006. [[PubMed: 16980119](#)]

---

Samii A, Wassermann EM, Ikoma K et al.: Decreased postexercise facilitation of motor evoked potentials in patients with chronic fatigue or depression. *Neurology* 47:1410, 1996. [[PubMed: 8960719](#)]

---

Shorter E: *From Paralysis to Fatigue: A History of Psychosomatic Illness in the Modern Era*. New York, Free Press, 1992.

---

Snaith RP, Taylor CM: Irritability: Definition, assessment, and associated factors. *Br J Psychiatry* 147:127, 1985. [[PubMed: 3840045](#)]

---

Southwick SM, Krystal JH, Morgan CA et al.: Abnormal noradrenergic function in post traumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 50:266, 1993. [[PubMed: 8466387](#)]

---

Stein MB, Sareen J: Generalized anxiety disorder. *New Engl J Med* 373:2059, 2015. [[PubMed: 26580998](#)]

---

Straus SE: The chronic mononucleosis syndrome. *J Infect Dis* 157:405, 1988. [[PubMed: 2830340](#)]

---

Straus SE, Dale JK, Tobi M et al.: Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome. *N Engl J Med* 319:1692, 1988. [[PubMed: 2849717](#)]

---

Swartz MN: The chronic fatigue syndrome—one entity or many? *N Engl J Med* 319:1726, 1988. [[PubMed: 2849719](#)]

---

Wessely S, Chalder T, Hirsch S et al.: Postinfectious fatigue: Prospective cohort study in primary care. *Lancet* 345:1333, 1995. [[PubMed: 7752755](#)]

---

Wessely S, Powell R: Fatigue syndromes: a comparison of chronic “postviral” fatigue with neuromuscular and affective disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:940, 1989. [[PubMed: 2571680](#)]

---

Yehuda R: Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med* 346:108, 2002. [[PubMed: 11784878](#)]

---





Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 24: Lóbulos límbicos y neurología de las emociones

### INTRODUCCIÓN

Puede definirse como emoción cualquier estado de los sentimientos (como miedo, ira, excitación, amor u odio) acompañado de cambios corporales viscerales y bajo el control del sistema nervioso vegetativo. Si la emoción es intensa, puede sobrevenir un trastorno de las funciones intelectuales, esto es, desorganización del pensamiento racional y tendencia hacia una conducta más automática o no modulada, de carácter estereotípico.

En la forma humana que se reconoce con mayor facilidad, la emoción inicia con un estímulo (real o imaginario), cuya percepción abarca reconocimiento, memoria y asociaciones específicas. El estado emocional que se origina se refleja en una experiencia psíquica, por ejemplo, un *sentimiento*, o afecto, que es puramente subjetivo y que los demás identifican sólo por las expresiones verbales del individuo o por el juicio de sus reacciones de conducta. Este aspecto conductual, que en parte proviene del sistema autónomo (hormonal-visceral) y en parte del somático, se manifiesta por sí mismo en la expresión facial, la actitud corporal, las vocalizaciones o la actividad voluntaria dirigida del enfermo, un cuadro externo observable respecto al cual se utiliza el término *afectividad*. En otras palabras, la emoción al parecer tiene los componentes siguientes: 1) la percepción de un estímulo que puede ser interno (idea) o externo; 2) la sensación (o sentimiento); 3) los cambios autónomos-viscerales; 4) una demostración externa de la afectividad, y 5) el impulso a emprender algún tipo de actividad. En muchos casos de enfermedad neurológica no es posible separar estos componentes entre sí.

### Consideraciones anatómicas

La aparición de reacciones emocionales anormales durante la evolución de una enfermedad se acompaña de lesiones que afectan de manera preferente ciertas partes del sistema nervioso central. Estas estructuras se agrupan bajo el término *límbicas* y se hallan entre las partes más complejas y menos comprendidas del sistema nervioso. La palabra latina *limbus* significa “borde” o “límite”. La introducción del término *límbico(a)* en neurología por lo general se atribuye a Broca, quien lo empleó para describir el anillo de sustancia gris formado sobre todo por las circunvoluciones del cíngulo y parahipocámpica que rodea el cuerpo calloso y la parte alta subyacente del tallo cerebral. En realidad, Thomas Willis dibujó esta región del encéfalo y se refirió a ella como *limbo* en 1664. Broca prefirió su designación, *le grand lobe limbique* (el gran lóbulo límbico), al término *rinencéfalo*, que era el que entonces estaba en boga y se refiere de modo más específico a las estructuras que tienen función olfatoria. Los neuroanatomistas han ampliado los límites del *lóbulo límbico* de modo que incluya, además de las circunvoluciones del cíngulo y parahipocámpicas, la formación hipocámpica subyacente, la circunvolución subcallosa y el área paraolfativa. Los términos *encéfalo visceral* y *sistema límbico*, creados por MacLean, tienen incluso una designación más amplia; además de todas las partes del lóbulo límbico, comprenden diversos núcleos subcorticales relacionados, como los del complejo amigdalóide, la región septal, el área preóptica, el hipotálamo, la parte anterior del tálamo, la habénula y el tegmento mesencefálico central, incluso los núcleos del rafe y el núcleo interpeduncular. Las principales estructuras que constituyen el sistema límbico y sus relaciones se ilustran en las [figuras 24-1 y 24-2](#).

Figura 24-1.

Diagrama de un corte sagital del sistema límbico. *A*, Zonas topográficas superficiales del sistema límbico y la corteza prefrontal asociada. *B*, Conexiones de estructuras límbicas y su relación con el tálamo, el hipotálamo y el techo mesencefálico. Las porciones corticales del sistema límbico o lóbulo límbico se interconectan por haces septohipotalámicos-mesencefálicos que terminan en el hipocampo, y el fórnix, que va desde el hipocampo para regresar a los cuerpos mamilares, y por fascículos que se desprenden desde los cuerpos mamilares al tálamo y desde el tálamo se proyectan a la circunvolución del cíngulo. El circuito de [Papez](#) es el componente interno del sistema. Consúltense la [figura 24-2](#) y el texto. (Con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4a ed. New York McGraw-Hill, 2000.)

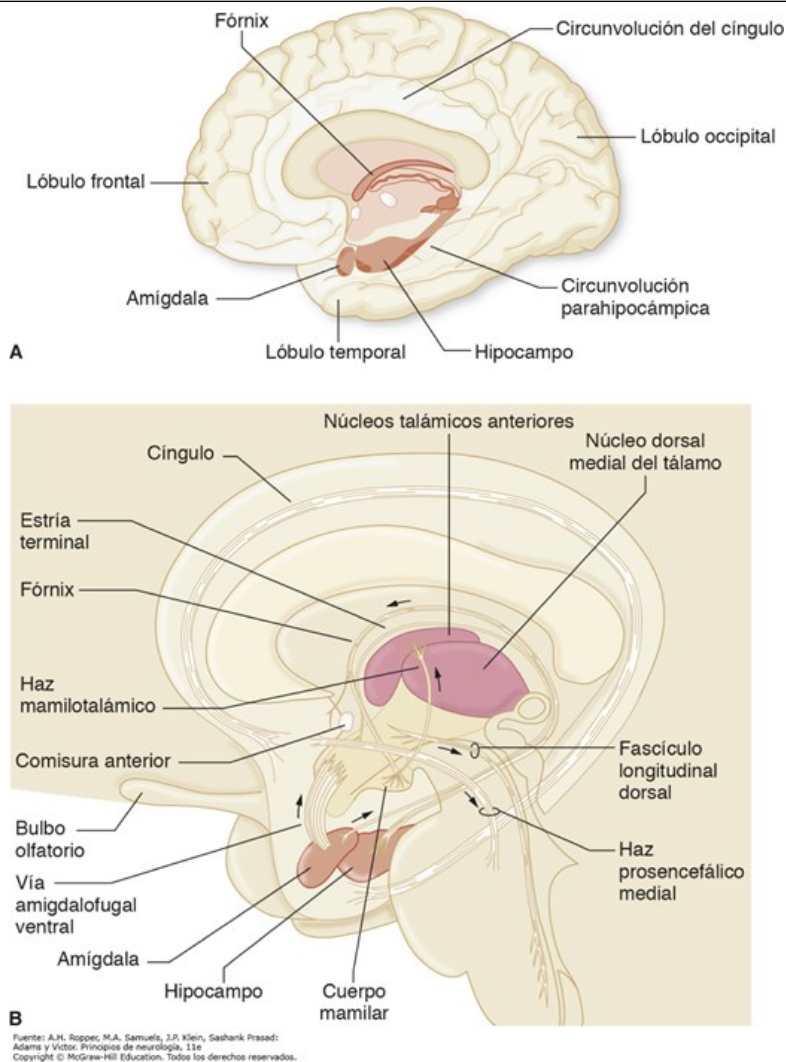
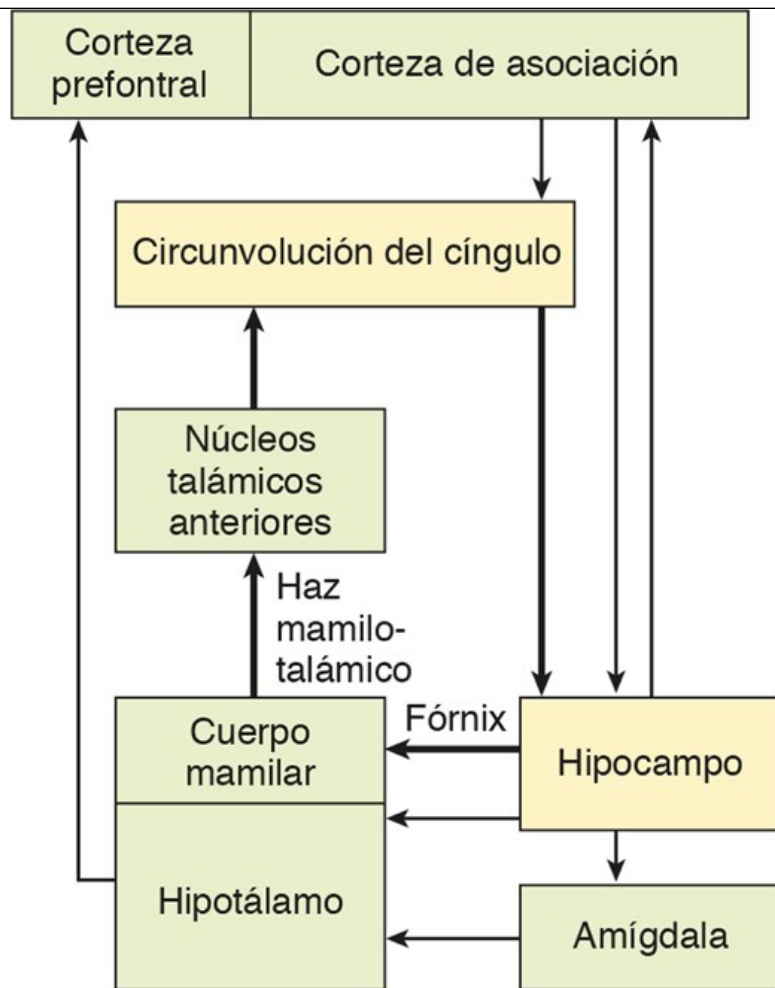


Figura 24-2.

Algoritmo de las conexiones límbicas. Las conexiones internas (*líneas gruesas*) representan el circuito de Papez. Las externas (*líneas finas*) han sido las vías descritas más recientemente. El esquema también indica las conexiones con la amígdala y las cortezas prefrontal y de asociación. (Con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4a ed. New York McGraw-Hill, 2000.)



Fuente: A.H. Rappaport, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las distribuciones citoestructurales de la corteza límbica la diferencian con claridad de la neocorteza circundante. Esta última, como se señaló en el capítulo 21, se distingue por una estructura característica de seis capas (isocorteza). En cambio, la porción interior de la corteza límbica, que incluye el hipocampo, está compuesta por agregados de distribución irregular de células nerviosas que tienden a formar tres láminas (arquicorteza o allocorteza). La corteza de la circunvolución del cíngulo, que forma el anillo más externo del lóbulo límbico, es transicional entre la neocorteza y la allocorteza; de aquí el término *mesocorteza*. La corteza entorrinal junto al hipocampo anterior posee una arquitectura de transición similar. La información que reciben de un grupo amplio de neuronas corticales es redirigida a la circunvolución dentada y de ahí a las neuronas piramidales del asta de Ammón (CA; *cornu ammonis*), del hipocampo. Los impulsos de tal estructura provienen principalmente de las neuronas piramidales del segmento CA1 y el subículo, cuyos axones forman el cuerpo franjeado y el trígono cerebral. El complejo amigdalóide, un componente nuclear subcortical del lóbulo límbico, también tiene una composición única que consiste en varios núcleos separables, cada uno con conexiones especiales a otras estructuras límbicas.

Las conexiones entre la neocorteza orbitofrontal y los lóbulos límbicos, entre los componentes individuales de los lóbulos límbicos, y entre los lóbulos límbicos y el hipotálamo y el mesencéfalo, reflejan sus diversas relaciones funcionales en cuanto a la emoción. En la parte central de este sistema se encuentra el fascículo prosencefálico medial, grupo complejo de fibras ascendentes y descendentes que conectan la corteza orbitomesiofrontal, los núcleos septales, la amígdala y el hipocampo en sentido rostral, y ciertos núcleos del mesencéfalo y el puente en dirección caudal. Nauta designó este sistema como *continuidad septohipotalámica-mesencefálica*, del que el hipotálamo constituye la parte central.

Hay otras muchas interrelaciones entre las diversas partes del sistema límbico, aquí sólo se indican unas cuantas de ellas. El mejor conocido es el *círculo de Papez*: va del hipocampo, a través del trígono cerebral al cuerpo mamilar y las regiones septal y preóptica (fig. 24-1). El haz mamilotalámico (de Vicq d'Azyr) conecta los núcleos mamilares con los anteriores del tálamo, los cuales, a su vez establecen proyecciones con la circunvolución del cíngulo y siguen a través del cíngulo negro hasta el hipocampo. El cíngulo corre de manera concéntrica en relación con la curvatura del cuerpo calloso;

conecta diversas partes del lóbulo límbico entre sí y se proyecta también hacia el cuerpo estriado y ciertos núcleos del tallo cerebral. Además, recibe fibras de la circunvolución parietal inferior y del lóbulo temporal, que son centros de asociación suprasensitivos multimodales para la integración de las percepciones visuales, auditivas y táctiles. Está conectado con el cíngulo opuesto a través del cuerpo calloso.

## Fisiología del sistema límbico

Las propiedades funcionales de las estructuras límbicas se conocieron por primera vez durante el tercer y cuarto decenios del siglo XX. A partir de estudios de supresión quirúrgica y estimulación, [Cannon](#), [Bard](#) y otros establecieron el hecho de que el hipotálamo contiene las integraciones suprasegmentarias del sistema nervioso autónomo o vegetativo, tanto las partes simpáticas como parasimpáticas. Poco después los anatomistas encontraron vías eferentes desde el hipotálamo hacia las estructuras nerviosas encargadas de los reflejos parasimpáticos y simpáticos segmentarios. Uno de dichos reflejos segmentarios, que comprende la inervación simpática de la glándula suprarrenal, sirvió como base de la teoría de la urgencia de [Cannon](#) de la acción simpaticosuprarrenal, que durante mucho tiempo dominó el pensamiento de la neurofisiología de la emoción aguda.

Después de [Cannon](#), [Bard](#) localizó el aparato regulador central de la respiración, el estado de vigilia y la actividad sexual en el hipotálamo. Más tarde se encontró que éste contenía células neurosecretoras que controlan la secreción de las hormonas hipofisarias; en su interior se encuentran también receptores sensitivos especiales para la regulación del hambre, la sed, la temperatura corporal y las concentraciones de electrólitos circulantes. Poco a poco se puso de manifiesto la idea de un sistema hipotalámico-hipofisario-vegetativo, que es esencial para las reacciones tanto homeostáticas básicas, como de urgencia (“lucha o huida”) del organismo. La anatomía funcional de estos sistemas vegetativos y neuroendocrinos se discute en los [capítulos 26 y 27](#).

Se ha corroborado parcialmente la impresión de los principales psicólogos del siglo XIX, de que las reacciones de tipo autónomo constituían el componente motor esencial de las sensaciones instintivas; se propuso que la experiencia emocional era simplemente la autopercepción de dichas actividades viscerales (la teoría de James-Lange de la emoción, mencionada en el [cap. 23](#)). Las limitaciones de tal teoría afloraron cuando [Cannon](#) demostró que la capacidad de manifestar cambios emocionales persistía después de seccionar todas las fibras aferentes viscerales. Sin embargo, sigue siendo válida la idea de que la percepción de las actividades viscerales modifica enormemente el estado emocional. Un ejemplo de ello sería la percepción del latido rápido, que culmina en intensificación de la ansiedad y a su vez acelera todavía más dicho latido.

Aunque los estímulos naturales para las emociones abarcan los mismos mecanismos neocorticales perceptivos y cognitivos, así como la experiencia sensitiva no emocional, existen diferencias importantes que relacionan los efectos viscerales acentuados y las reacciones de la conducta particulares provocadas por la emoción. Está claro que deben emplearse partes específicas del sistema nervioso. En 1928, [Bard](#) produjo por primera vez la “furia fingida” en gatos al eliminar los hemisferios cerebrales y dejar el hipotálamo y el tronco del encéfalo intactos. Se trata de un estado en que el animal reacciona a todos los estímulos con expresiones de ira intensa y signos de hiperactividad vegetativa. En estudios subsecuentes [Bard y Mountcastle](#) encontraron que la furia fingida sólo se producía si los cortes incluían la amígdala en ambos lados; quitar toda la neocorteza dejando intactas las estructuras límbicas dio por resultado placidez. Resulta de interés que en el macaco, un animal agresivo y reacio en condiciones normales, la extracción de los núcleos amigdaloides de ambos lados redujo de forma notable las reacciones de ira y furia (síndrome de Klüver-Bucy, véase más adelante). Ha resultado ser mucho más compleja la participación del hipotálamo y de la amígdala en la generación de la ira dirigida y no dirigida y las expresiones de furia. En cualquier caso, con base en estas observaciones anatómicas y en las propias, [Papez](#) postuló que las estructuras límbicas del encéfalo se encargan de las funciones de la emoción central y participan también en la expresión emocional.

La función de la *circunvolución del cíngulo* es importante en la conducta de los animales y los seres humanos. Según [Bear](#), como han planteado [Baleydier y Mauguierre](#), la circunvolución del cíngulo desempeña dos funciones, en la esfera cognitiva y en las reacciones emocionales. Se dice que su estimulación produce efectos vegetativos semejantes a los correlativos de las emociones (incremento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, dilatación pupilar, piloerección, paro respiratorio y contención del aliento). Se informan respuestas más complejas como miedo, ansiedad o placer durante la estimulación neuroquirúrgica y los procedimientos de ablación, aunque estos resultados son inconstantes. Las cingulectomías bilaterales realizadas en épocas pasadas en sujetos psicóticos y ansiosos originaron una disminución global de las reacciones emocionales ([Ballantine et al.](#), [Brown](#)). Algunos investigadores creen que las circunvoluciones del cíngulo participan en el procesamiento de la memoria (al parecer funcionan en conexión con los núcleos talámicos mediodorsales y los lóbulos temporales mediales) y en la conducta exploradora y la atención hacia los estímulos visuales. En los seres humanos, dicho sistema al parecer es más eficiente en el hemisferio no dominante.

Se ha podido conocer otro aspecto de la función límbica gracias a la información obtenida de los neurotransmisores que conectan las estructuras dentro del sistema. La concentración de noradrenalina es máxima en el hipotálamo y después en las porciones mediales del sistema límbico; por lo

menos 70% de esta monoamina se concentra en las terminaciones axónicas de los cuerpos celulares que se originan en el bulbo raquídeo y el *locus ceruleus* de la porción rostral del puente. Los axones de otras fibras ascendentes, en especial las que se originan en la formación reticular del mesencéfalo y terminan en la amígdala y los núcleos septales, así como en las porciones laterales del lóbulo límbico, son ricos en serotonina. Los axones de las neuronas de las partes tegmentarias ventrales del mesencéfalo, que ascienden por el fascículo prosencefálico medial y la vía nigroestriatal, contienen grandes cantidades de **dopamina**. Es posible que ello explique la observación de que puede producirse una reacción depresiva profunda por la estimulación eléctrica en la sustancia negra mediante un electrodo colocado en forma aberrante, para tratar la enfermedad de Parkinson ([cap. 38](#)).

## TRASTORNOS EMOCIONALES CAUSADOS POR ENFERMEDADES QUE AFECTAN LAS ESTRUCTURAS LÍMBICAS

Muchas de las ideas citadas acerca de la función de los lóbulos límbicos se obtuvieron mediante experimentación en animales de laboratorio. Sólo en los últimos años los neurólogos, estimulados por los conocimientos de estos estudios, empezaron a relacionar los trastornos emocionales en los pacientes con enfermedad de las estructuras límbicas. Estas observaciones clínicas, resumidas en las páginas que siguen, empiezan a formar un capítulo interesante de la neurología. En el [cuadro 24-1](#) se listan las perturbaciones emocionales identificadas con mayor facilidad. Dicha lista es provisional, porque son incompletos los conocimientos que se tienen de muchos de dichos estados, en particular su origen patológico. Es posible usar sólo unos cuantos de ellos como indicadores de lesiones y enfermedades en zonas particulares del cerebro del ser humano. Tomados en contexto, tales trastornos son de utilidad desde el punto de vista diagnóstico. Además, es indudable que grandes segmentos de la psiquiatría y la neurología se unirán entre sí conforme los conocimientos de los trastornos emocionales aumenten.

Cuadro 24-1

### NEUROLOGÍA DE LOS TRASTORNOS EMOCIONALES

- I. Trastornos de la emocionalidad causados por:
  - A. Anomalías perceptuales (ilusiones y alucinaciones)
  - B. Trastornos cognitivos (delirios)
- II. Desinhibición de la expresión emocional
  - A. Labilidad emocional
  - B. Risa y llanto patológicos (estado pseudobulbar)
- III. Reacciones de ira y agresividad
- IV. Apatía y placidez
  - A. Síndrome de Klüver-Bucy
  - B. Otros síndromes (frontales y talámicos)
- V. Trastornos de la sexualidad
- VI. Miedo endógeno, ansiedad, depresión y euforia

## Trastornos emocionales en los pacientes con alucinaciones y dolores

Amenazado por figuras y voces imaginarias que parecen reales e ineludibles, el paciente tiembla, lucha por escapar y manifiesta todo el cuadro del terror. El afecto, la reacción emocional y las reacciones motoras viscerales y somáticas del paciente son apropiados para el contenido de las alucinaciones. Los autores vieron a un paciente cortarse las venas de las muñecas y otro que trató de ahorcarse como reacción a las voces alucinatorias que les advertían su incapacidad y la vergüenza que habían arrojado sobre sus familias. Pero en estas circunstancias la anormalidad es un trastorno de la percepción y del pensamiento, y no existen motivos para creer que hay una alteración fundamental de los mecanismos de la expresión emocional.

También se produce un estado difícil de clasificar de emocionalidad abrumadora en los pacientes que sufren un dolor agudo extremo. La atención del paciente sólo se capta en forma, porque el estado de ansiedad extrema, gemidos e ira retorna en pocos instantes. Los autores encontraron esto con



hemorragia subdural raquídea, hemorragia subaracnoidea, migraña explosiva, traumatismo con fracturas múltiples y dolor pélvico, renal o abdominal intenso.

## Desinhibición de la expresión emocional

### Labilidad emocional

Es una experiencia clínica común que las enfermedades cerebrales de muchos tipos, al parecer sin relación con su localización, debiliten el mecanismo de control de la expresión emocional. Un paciente con daño del encéfalo (p. ej., por una serie de lesiones de origen vascular), puede llorar involuntariamente en público al encontrarse con un antiguo amigo o al escuchar el himno nacional, o presentar risa incontrolable en respuesta a un comentario apenas divertido. También puede haber oscilación fácil de un estado hacia el otro, lo que se llama *labilidad emocional*. En este tipo de trastorno emocional, la respuesta, aunque excesiva, no acaba de alcanzar el grado de emotividad forzada descrita como seudobulbar (véase más adelante); además, es apropiada para el estímulo, y el afecto es congruente con los componentes visceral y motor de la expresión. Las lesiones de los lóbulos frontales más que las de otras partes del cerebro son las que conducen a este estado. Sin embargo, la labilidad emocional es un acompañante frecuente de las enfermedades cerebrales difusas como la enfermedad de Alzheimer. En esta categoría habría que incluir la hilaridad superficial (*witzelsucht* [del al. *witzeln*, broma; *bucht*, anhelo]), la facilidad para llorar y los cambios del ánimo y la desinhibición conductual de la persona con una enfermedad del lóbulo frontal.

### Risa y llanto seudobulbares (espasmódicos)

Desde finales del siglo XIX se reconoció esta forma de expresión emocional trastornada que se caracteriza por explosiones de risa o llanto involuntarias, incontrolables y estereotipadas. En los textos de Oppenheim, von Monakow y Wilson (consúltese a Wilson para encontrar las referencias históricas) se encuentran numerosas referencias a estos trastornos (llamados *Zwangslachen* y *Zwangswainen* por los neurólogos alemanes y *rire et pleurer spasmodiques* descritos por los franceses). El término *incontinencia emocional*, aplicado por los psiquiatras, es quizá apropiado pero un tanto peyorativo. La risa y el llanto forzados siempre tienen una base patológica en el encéfalo, ya sea difusa o focal.

Han aparecido informes de risa espasmódica después de infarto estriado capsular unilateral (Ceccaldi et al.) y se ha sabido de casos ocasionales después de infarto protuberancial unilateral o malformación arteriovenosa, pero no han sido verificados. Puede ocurrir en caso de enfermedades degenerativas y vasculares del encéfalo (cuadro 24-2), pero a menudo la naturaleza difusa de la enfermedad subyacente impide el análisis topográfico y la correlación anatomoclínica de utilidad.

Cuadro 24-2

#### CAUSAS DE EXTERIORIZACIÓN DE LA AFECTIVIDAD DE ORIGEN SEUDOBULBAR

Accidentes cerebrovasculares bilaterales (lagunas en los hemisferios cerebrales o puente), con más frecuencia después de la sucesión de varios accidentes de ese tipo

Leucoencefalopatía difusa de Binswanger (cap. 34)

Esclerosis lateral amiotrófica con parálisis seudobulbar

Parálisis supranuclear progresiva

Esclerosis múltiple con lesiones desmielinizantes corticobulbares en ambos lados

Lesiones traumáticas bilaterales de los hemisferios

Gliomatosis cerebral

Encefalopatía hipóxica-isquémica

Mielinólisis pontina

Enfermedad de Wilson

Los mejores ejemplos de risa y llanto patológicos son los que se observan en la enfermedad vascular lagunar, surgen en otras como la esclerosis lateral amiotrófica o de tipo múltiple y la parálisis supranuclear progresiva, situaciones en las cuales las lesiones se distribuyen en ambos hemisferios y por lo común afecta el sistema motor corticobulbar. También sucede como resultado de lesiones más extensas propias de la encefalopatía hipóxica-

hipotensora, la de Binswanger isquémica, traumatismos cerebrales, gliomas infiltrantes del lóbulo frontal o la protuberancia y encefalitis no infecciosa. Otro cuadro inicial importante es el síndrome de Foix-Marie-Chavany, que aparece como hemiplejía súbita por una apoplejía que se sobreañade a una lesión existente (a veces asintomática) en el hemisferio contralateral; ello prepara el terreno para las expresiones patológicas de emocionalidad. En tal situación por lo general existe una incongruencia notable entre la pérdida de movimientos voluntarios de los músculos inervados por núcleos motores de la porción inferior del puente y el bulbo raquídeo (incapacidad de cerrar con fuerza los párpados, elevar y retraer los ángulos de la boca, abrir y cerrar la boca, masticar, deglutir, emitir fonemas, articular sonidos y movimientos y mover la lengua) y la conservación del movimiento de los mismos músculos en el bostezo, la tos, el carraspeo y la risa o el llanto espasmódicos; todo lo anterior constituye el síndrome motor de *parálisis seudobulbar*, razón por la cual se aplica el término *estado afectivo seudobulbar* a dicho trastorno emocional.

A la menor provocación y a veces sin motivo aparente, cae en un espasmo estereotípico de risa que puede durar entre unos momentos y muchos minutos, al punto del agotamiento. O, mucho más a menudo, ocurre lo contrario: la simple mención de los familiares del paciente o ver a un médico causa un espasmo incontrolable de llanto o, descrito con más veracidad, una caricatura de llanto. La intensidad de la expresión emocional y la facilidad con que surge no corresponden con la gravedad de la parálisis seudobulbar o con una intensificación de los reflejos tendinosos de la cara y el masetero. En algunos pacientes con llanto y risa forzados se percibe poca debilidad o ninguna de los músculos de la cara y bulbares; en otros, no hay risa y llanto forzados a pesar de una marcada debilidad de la neurona motora superior de estos músculos. En ciertas enfermedades, como la parálisis supranuclear progresiva y la mielinólisis pontina central, de la que la parálisis seudobulbar es una manifestación frecuente, la risa y el llanto forzados son menos dramáticos o están ausentes. En consecuencia, el estado emocional patológico no puede equipararse con la parálisis seudobulbar, aunque incluso suelen ocurrir en conjunto.

¿Es este estado, ya sea de risa o llanto involuntarios, activado por un estímulo apropiado? En otras palabras, ¿esta reacción emocional refleja de manera precisa el afecto o los sentimientos del paciente? No se cuenta con respuestas sencillas a estas preguntas. Un problema es identificar lo que constituye un estímulo apropiado para el paciente en cuestión. Oppenheim y otros investigadores informaron que estos pacientes no necesitan sentirse tristes cuando lloran o felices cuando ríen y esto concuerda con la experiencia de los autores de esta obra, por lo menos en algunos casos. Sin embargo, otros pacientes señalan congruencia general entre los afectos y la experiencia emocional (ánimo), pero a pesar de todo la amplitud de la respuesta es excesiva.

Son aspectos destacables la naturaleza estereotípica de la respuesta facial motora inicial y el carácter relativamente indiferenciado de la reacción emocional. Poeck concedió que pueden surgir juntos risa o llanto y que esto no es sorprendente si se considera la cercanía de ambas formas de expresión emocional, fenómeno particularmente manifiesto en niños de corta edad. Impresiona más aún que en algunos pacientes con parálisis seudobulbar, la risa y el llanto son las dos únicas formas con que cuentan para la expresión emocional; los fenómenos intermedios, como sonreír o poner cara triste, se pierden. En otros pacientes con parálisis seudobulbar existen grados menores de risa y llanto forzados, lo que salva la brecha entre este fenómeno y el tipo de labilidad emocional antes mencionado.

Dos vías supranucleares mayores controlan los mecanismos pontobulbares de los movimientos faciales y de otros tipos que se requieren para reír o llorar. Una es la vía corticobulbar familiar, que corre desde la corteza motora a través del brazo posterior de la cápsula interna y controla los movimientos voluntarios; la otra es una vía más anterior, que desciende por un sitio precisamente rostral en relación con la rodilla de la cápsula interna y que contiene fibras facilitadoras e inhibitoras. La afección unilateral de la vía anterior deja el lado opuesto de la cara bajo control voluntario pero parálitico durante la risa, las sonrisas y el llanto (parálisis facial emocional); lo contrario se observa en caso de lesión de la vía posterior. Wilson señaló que tanto la risa como el llanto forzados comprenden los mismos músculos faciales, vocales y respiratorios, y que tienen acompañantes viscerales semejantes (dilatación de los vasos de la cara, secreción de lágrimas, etc.). El argumento de Wilson, basado en cierto grado en las pruebas clinicopatológicas, consistió en que en caso de parálisis seudobulbar se interrumpían las vías motoras descendentes que inhiben de manera natural la expresión de las emociones. Un punto de interés es el efecto beneficioso que fármacos como la imipramina y la fluoxetina (Schiffer et al.) tienen en cuadros seudobulbares molestos. En un estudio señaló el beneficio de la combinación de dextrometorfano con quinidina en estado seudobulbar de esclerosis lateral amiotrófica (Brooks et al.). En unos cuantos casos observados por los autores de este texto, los fármacos en cuestión suprimieron parcialmente la labilidad emocional y la risa y el llanto patológicos. Sin embargo, en la mayoría no ejercieron efecto alguno.

Un síndrome raro, pero quizá vinculado con el trastorno, es la llamada *risa loca prodrómica* de Féré, en el que la risa incontrolable comienza de modo repentino, y horas más tarde es seguida de hemiplejía. Los autores han observado a dos pacientes con tal problema en que la oclusión del tronco basilar evolucionó después de un episodio breve de la risa forzada en cuestión. Existen ejemplos espectaculares, citados por Martin en que los pacientes rieron hasta morir. Una vez más no se ha dilucidado el cuadro anatomopatológico. En contadas ocasiones se observan risa y llantos duraderos (esta última con menor frecuencia) como manifestación de convulsiones epilépticas, por lo común con origen en los lóbulos temporales. La

risa propia de la crisis por lo común carece de componente afectivo (risa imposable); [Daly y Mulder](#) calificaron a tal situación como convulsiones “gelásticas” y la coexistencia de tales convulsiones y la pubertad precoz es un signo característico de un hamartoma oculto (u otra lesión) del hipotálamo ([caps. 26 y 27](#)).

## Agresividad, ira, furia y violencia

La agresividad es una parte integral de la conducta social. El surgimiento de este rasgo al principio de la vida permite al individuo asegurarse una posición en la familia y más tarde en un círculo social, que siempre se encuentra en ampliación. Las diferencias individuales son notables. Por ejemplo, la timidez es un rasgo persistente que se reconoce durante la lactancia ([Kagan](#)). Los varones tienden a ser más agresivos que las mujeres. El grado al que se tolera la conducta excesivamente agresiva varía en las diferentes culturas. Los berrinches, las reacciones de furia y los brotes de violencia y destructividad no se perdonan en la mayoría de las sociedades civilizadas y una de las principales finalidades de la capacitación y la educación es la supresión y la sublimación de una conducta de este tipo. El ritmo al que este proceso del desarrollo procede varía con el individuo. En algunos varones y en los que muestran deficiencias de la esfera cognitiva, se completa después de los 25 a 30 años de edad; el comportamiento desviado culmina en actos *sociopáticos* (véase [cap. 28](#)). Sin duda, con base en las observaciones de los autores, poco comunes y otras más sistemáticas, la agresividad es una tendencia hereditaria.

No se aprecia en su extensión plena el hecho de que estos brotes, al parecer sin fundamento, de furia desenfrenada pero desorganizada, rara vez representen la manifestación inicial o principal de la enfermedad. La persona con dichos síntomas, ante la menor provocación, puede cambiar de un estado razonable a otro sumamente descontrolado, con un impulso ciego y furioso, de violencia y destrucción. En estas situaciones, el paciente parece fuera de contacto con la realidad y es reactivo a todos los argumentos o los ruegos. Hay ejemplos también de disociación del afecto y la conducta, casos en los que el paciente puede escupir, gritar, atacar o morder sin parecer iracundo. Esto sucede en especial con personas con retrasos del desarrollo.

Todos los datos obtenidos de seres humanos y animales indican que el origen de la agresividad, la ira y el furor son los lóbulos temporales y particularmente las amígdalas. En los humanos, la estimulación de los núcleos amigdaloides mediales por medio de electrodos profundos desencadena ira, en tanto que la estimulación de los laterales no la causa; la destrucción bilateral del complejo amigdaloides aplaca la agresividad ([Kiloh; Narabayashi et al.](#)). [Bejjani et al.](#), en un experimento accidental en un sujeto con enfermedad de Parkinson, observaron que la estimulación de la porción posteromedial del hipotálamo inducía un comportamiento agresivo; el mismo grupo de investigadores señaló en forma similar desencadenar depresión con un electrodo aberrante en la sustancia negra; sin embargo, no se sabe si el efecto se debió a cambios inducidos en las vías neuronales vecinas, o si la respuesta fisiológica fue consecuencia de la actividad neuronal excitadora o inhibitoria en el hipotálamo.

Las hormonas sexuales influyen en la actividad de los circuitos del lóbulo temporal: la **testosterona** estimula la agresividad y el **estradiol** la suprime, y ello podría constituir una explicación de las diferencias entre uno y otro sexo, en la forma en que se desencadena o se controla la ira. Como dato sorprendente, el **propranolol** y el **litio** han producido beneficios en tales pacientes, en grado mayor del causado por el **haloperidol**, otros neurolépticos o los sedantes.

Los estudios en animales han corroborado los realizados en personas. Como fue mencionado en la sección introductoria, la extirpación bilateral de los núcleos amigdaloides en el macaco aminora enormemente las expresiones de miedo y de ira. En gatos no anestesiados, la estimulación eléctrica en la amígdala o un punto muy cercano a ella generó respuestas motoras y vegetativas de diversa índole. Una de tales respuestas ha sido conocida como de *miedo o huida* en que al parecer el animal está amedrentado, corre y se esconde; otra sería la reacción de *ira o defensa* y se caracteriza por maullidos, siseos y piloerección. Sin embargo, en las reacciones mencionadas participan otras estructuras además de los núcleos amigdaloides. Se ha demostrado que las lesiones en los núcleos ventromediales del hipotálamo (que reciben abundantes proyecciones de fibras que provienen de los núcleos amigdaloides) originan comportamiento agresivo, y que la ablación bilateral del área 24 de Brodmann (circunvolución rostral del cíngulo) originó el estado contrario, es decir, docilidad y menor agresividad, cuando menos en algunas especies.

Las reacciones de ira de la intensidad descrita pueden observarse en los siguientes cuadros médicos: 1) rara vez como parte de una convulsión del lóbulo temporal; 2) como una reacción en ataques sin convulsiones u otras anomalías neurológicas reconocibles, como en ciertos sociópatas; 3) durante la evolución de una enfermedad neurológica aguda reconocible, o 4) con la obnubilación del conocimiento que acompaña a la encefalopatía metabólica o tóxica; 5) como reacción a fármacos psicógenos sintéticos (*dragonfly*, K4 y otros).

## Furia en caso de crisis del lóbulo temporal

Según [Gastaut et al.](#), un ataque dirigido de furia incontrolable puede ocurrir como parte de una crisis convulsiva o como fenómeno entre las crisis

(Véase también [Convulsiones focales](#), en el [cap. 15](#)). Algunos pacientes describen un incremento gradual de la excitabilidad durante dos a tres días, previos a la crisis convulsiva o después de ésta, antes de caer en una explosión de ira. Desde luego, estos ataques se observan, pero son muy raros. [Geschwind](#) insistió en la frecuencia de la profundización de las experiencias emocionales del paciente en la epilepsia del lóbulo temporal. Un grado menor de conducta agresiva como parte de las crisis epilépticas del lóbulo temporal no es raro; por lo general es parte del automatismo de la conducta durante la crisis o en el estupor poscrítico y tiende a ser de duración breve y mal dirigido. Casi siempre la lesión se reconoce en el lóbulo temporal del hemisferio dominante.

### Ataques de ira sin actividad convulsiva

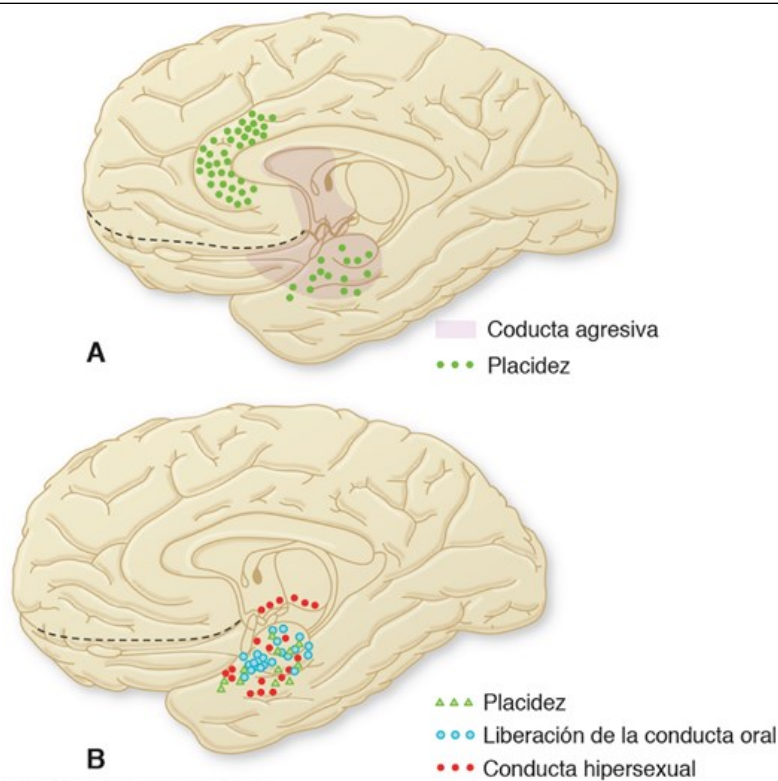
En algunos casos de este tipo el paciente fue belicoso, intolerante a la frustración e impulsivo desde su infancia, y manifiesta una conducta que se clasificaría como sociopática ([cap. 47](#)). Por lo tanto, existen otros individuos que en ciertos periodos de su vida, por lo general la adolescencia o el principio de la edad adulta, empiezan a mostrar crisis de conducta agresiva descontrolada. Los episodios pueden ser desencadenados por el alcohol u otros fármacos o drogas. El clínico debe sospechar la posibilidad de epilepsia, pero no existe el antecedente de una convulsión identificable ni interrupción de la consciencia, que son signos típicos de la epilepsia parcial compleja. En algunas ocasiones se han dirigido a los autores de este texto pacientes que señalan su predisposición a la ira, a maldecir y a la irracionalidad momentánea de la conducta, que se adquirieron en la vida adulta. Cada uno de los pacientes señaló que tenía un pariente de primer grado con los mismos rasgos. De los sujetos en cuestión, muchos sienten remordimiento poco después y actúan por lo demás en un nivel cognitivo elevado. En unos cuantos pacientes de ese tipo, en que la agresión origina lesión grave a otras personas (u homicidio), los electrodos colocados en el complejo del núcleo amigdalóide registraron lo que podría considerarse como descargas convulsivas. Los ataques de excitación y diversos acompañamientos del sistema autónomo se pueden activar mediante estimulación de la misma región, y en algunos casos el comportamiento anormal disminuye al destruir por ablación las estructuras que emiten descargas anormales. [Mark y Ervin](#) corroboraron diversos ejemplos de este “síndrome de descontrol”, pero en la opinión de los autores no hay certeza de que sea realmente epiléptico.

### Conducta violenta en caso de enfermedad neurológica aguda o crónica

El clínico atiende individuos en quienes comenzaron repentinamente la excitación intensa, el furor y la agresividad, junto con alguna enfermedad neurológica aguda o en una fase de recuperación parcial. En casi todos los casos hubo daño de las porciones medial y anterior de los lóbulos temporales. Es posible que los traumatismos craneoencefálicos graves con coma prolongado vayan seguidos por cambios de la personalidad consistentes en explosiones agresivas, desconfianza, juicio superficial, indiferencia a los sentimientos de los familiares y grados variables de trastorno cognitivo. La leucoencefalitis hemorrágica, la hemorragia lobar, el infarto cerebral, contusión traumática y la encefalitis del herpes simple que afecta las porciones orbitarias mediales de los lóbulos frontales y las inferomediales de los temporales pueden causar el mismo efecto ([fig. 24-3](#)). [Fisher](#) notó la ocurrencia de reacciones intensas de ira como una consecuencia de la lesión del lóbulo temporal dominante que había causado una afasia del tipo de Wernicke. Casos de ese tipo también se informan con la rotura de un aneurisma del círculo arterial de Willis y la extensión de un adenoma hipofisario; las referencias de estos informes pueden encontrarse en los artículos de [Poeck \(1969\)](#) y de [Pillieri](#).

Figura 24-3.

A, Localización de las lesiones que pueden producir conducta agresiva y placidez en el ser humano. B, Localización de las lesiones que pueden producir placidez, liberación de la conducta oral e hipersexualidad en el ser humano. (Tomado de [Poeck \[1969\]](#).)



Fuente: A.H. Rizzo, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª edición. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

También los efectos de los tumores del lóbulo temporal de crecimiento lento son de interés a este respecto. [Malamud](#) describió explosiones de ira relacionadas con gliomas del lóbulo temporal. Otro de los pacientes de ese autor, que tenía los tumores mencionados, no presentó reacciones de ira, pero sí un cuadro clínico que se semejaba superficialmente a la esquizofrenia. Es importante destacar que ocho de los nueve pacientes con glioma del lóbulo temporal descritos por Malamud también presentaron convulsiones epilépticas. En la mayoría de los pacientes el tumor estuvo en la porción anteromedial del lóbulo temporal izquierdo. [Falconer y Serafetinides](#) han descrito casos de reacciones de furia en quienes se detectó un hamartoma o un foco esclerótico en dicha región.

En el [capítulo 18](#), que habla sobre el sueño, se señala en detalle una forma especial de un acceso violento durante el sueño REM; dicho trastorno conductual durante esa fase del sueño se vincula con algunas enfermedades cerebrales degenerativas.

### Conducta agresiva en encefalopatías toxicometabólicas agudas e intoxicaciones

El paciente con una encefalopatía de origen tóxico o metabólico tiene ofuscado su intelecto y se sobreñaden ira o agresión. Los ejemplos más impresionantes en la experiencia de los autores han sido durante reacciones hipoglucémicas. Si se deja solo al individuo, su comportamiento agresivo no tiene dirección ni organización, pero puede golpear a cualquier persona que tenga a su alcance. Los intentos de sujeción física ocasionan una reacción más violenta.

En el caso de la intoxicación por fenciclidina y cocaína puede surgir un estado similar, y también con el consumo de otros alucinógenos, junto con agitación y por lo regular con alucinosis. Los episodios más violentos que los autores de este texto han observado, posiblemente han sido después de ingerir grandes cantidades de drogas subrepticias de síntesis como el alucinógeno *dragonfly* (libélula) y con derivados de cannabis como K4 (Spice). Tales comportamientos furiosos pueden durar horas o días y son insensibles a grandes dosis de [haloperidol](#) y benzodiazepinas. Se ha observado que son eficaces en estos casos los agonistas  $\alpha_2$  como la [dexmedetomidina](#). Los episodios de furia y violencia en la intoxicación alcohólica tienen naturaleza un poco distinta: algunas situaciones constituyen una rara reacción paradójica o idiosincrásica al alcohol ([cap. 42](#)), en tanto que en otros casos, y de manera más común, la bebida alcohólica al parecer desinhibe un comportamiento sociopático oculto.

### Placidez y apatía

En circunstancias normales algunos animales se complacen en emprender en su entorno actividades de exploración extraordinariamente activas.

Downloaded 2020-10-12 2:31 P Your IP is 190.106.194.175

Parte de tal actividad es motivada por el impulso para la satisfacción sexual y obtención de alimento; en los humanos podría depender de la curiosidad. Las actividades en cuestión son controladas por “circuitos de expectativas” en que participan grupos de núcleos en los circuitos dopaminérgicos mesolímbicos y mesocorticales conectados con el diencéfalo y el mesencéfalo, por medio de fascículos de la porción medial del prosencéfalo; las lesiones que interrumpen las conexiones en cuestión anulan las reacciones de expectativa. Los datos obtenidos de estudios de tomografía por emisión positrónica (PET, *positron emission tomography*) han establecido correlaciones de la dificultad funcional para emprender movimientos, con perturbaciones en la activación de la porción anterior del cíngulo, el putamen, la corteza prefrontal y el área motora suplementaria (Playford et al.).

De todas las alteraciones psicoconductuales en individuos con enfermedades cerebrales, quizá la más frecuente sea la disminución cuantitativa de todo tipo de actividad, particularmente en individuos con ataque de las porciones anteriores de los lóbulos frontales. Se observa parquedad en las ideas, en las palabras habladas y en los movimientos, por unidad de tiempo; no se trata de un fenómeno puramente motor y ello se advierte en la conversación con el paciente, quien parece percibir los signos exteriores y pensar con mayor lentitud; hace menos asociaciones con una idea particular; inicia el habla con menor frecuencia y muestra una actitud inquisitiva y de interés muy disminuida. Los parientes en el núcleo familiar terminan por atribuir dicha disminución de la actividad psicomotora a un cambio notable de la personalidad.

Con base en el ángulo en que se analice dicho estado, puede ser interpretado como un incremento extraordinario en el umbral para la estimulación, falta de atención o incapacidad de conservar una actitud atenta; deficiencia en la capacidad ideatoria, apatía o falta de impulso (*abulia*). En cierta forma, todos los elementos son adecuados y correctos porque cada uno representa un aspecto diferente de la menor actividad mental. A todo lo anterior se pueden agregar deficiencias en el aprendizaje y en las funciones de la memoria. En forma típica, el paciente presta atención completa, está totalmente consciente y mira a su alrededor. Una vez en fase de recuperación, el individuo recuerda todo lo que le ocurrió. En este sentido, la abulia difiere del estupor y de la hipersomnia.

Es difícil valorar a las personas que muestran abulia, porque responden con lentitud a cualquier tipo de prueba o no lo hacen. Sin embargo, en contadas ocasiones, si se les estimula con intensidad, pueden hablar y actuar en forma normal. Parecería como si se deteriorara o anulara algún mecanismo energizante (posiblemente estriado-cortical) distinto del sistema de activación reticular de la porción superior del tallo encefálico. A menudo, las personas con abulia profunda, ejecutan mejor comportamientos automáticos o aprendidos en demasía, como sería hablar por teléfono.

Además del síndrome abúlico mencionado en relación con el coma y con lesiones extensas de los lóbulos frontales (caps. 16 y 21), surgen grados menores en que una persona activa y a veces animosa ha entrado en una fase de placidez (hipobúlica) por alguna enfermedad del sistema nervioso.

Las correlaciones clinicoanatómicas no son exactas, pero las lesiones bilaterales en plano profundo de la región septal (zona basal frontal, como a veces se observa en casos de hemorragia proveniente de un aneurisma de la arteria comunicante anterior) han ocasionado la ausencia casi absoluta de impulsos, espontaneidad y deseo de conocer (curiosidad) (fig. 24-3). Muy a menudo el daño es bilateral, pero en ocasiones afecta solamente el lado izquierdo, como se expuso en el capítulo 21. La causa pueden ser trastornos tan variados como hidrocefalia, glioma, accidentes cerebrovasculares, traumatismos y encefalitis. En épocas pasadas se observaban cambios de ese tipo después de leucotomía prefrontal bilateral. Barris y Schuman y otros autores han corroborado el estado de placidez extrema en el caso de lesiones de las circunvoluciones anteriores del cíngulo. A diferencia de lo que ocurre con la depresión, el ánimo es neutro; no está deprimido el sujeto sino apático.

El comportamiento emocional apaciguado descrito anteriormente difiere del que aparece en el *síndrome de Klüver-Bucy*, que es consecuencia de la lobectomía temporal total en ambos lados en monos rhesus adultos (consúltese también el cap. 21). A pesar que se produjo placidez en dichos animales y perdieron la capacidad de reconocer visualmente los objetos (no diferenciaban entre los comestibles y los no comestibles), mostraron una notable tendencia a examinar con la boca todos los elementos de su entorno; estuvieron extraordinariamente alertas y reactivos a estímulos visuales (tocaron o llevaron a la boca todos los objetos dentro de su campo visual), y se tornaron hipersexuales e incrementaron su consumo de alimento; tal conjunto de cambios conductuales se ha investigado en seres humanos, por ejemplo, después de extirpar los lóbulos temporales, pero sólo en contadas ocasiones se ha detectado un cuadro completo (Marlowe et al.; Terzian y Dalle). Pillieri y Poeck (1969) reunieron casos cuyo carácter se acercaba mucho al síndrome en cuestión (fig. 24-3). Se han observado muchos ejemplos en seres humanos con enfermedades difusas (atrofia cerebral de Alzheimer y Pick, meningoencefalitis por toxoplasmosis, herpes simple y sida), razón por la cual tiene escasa utilidad para el análisis anatómico. Las consecuencias más frecuentes de las supresiones quirúrgicas bitemporales fueron placidez y aumento de la conducta oral; la alteración de la conducta sexual y la agnosia visual fueron menos comunes. En todos los pacientes que manifestaron placidez y estado amnésico estaban destruidos los hipocampos y partes mediales del lóbulo temporal, pero no los núcleos amigdaloides.



La emocionalidad reducida en el ser humano es aquella que está relacionada con las lesiones agudas en el lóbulo parietal derecho o no dominante. El paciente no sólo es indiferente a la parálisis, sino que, según señala Bear, no se preocupa por sus otras enfermedades ni por los problemas personales y familiares, es menos capaz de interpretar las expresiones faciales emocionales de otros o muestra falta de atención en general. El habla no tiene inflexiones emocionales (aprosodia) y la persona no puede interpretar el estado emocional de otras, como se expuso en el [capítulo 22](#).

[Dimond et al.](#) interpretan que esto significa que el hemisferio derecho participa más en la experiencia emocional afectiva que el izquierdo, que se dedica al lenguaje. Las observaciones derivadas del estudio de pacientes con cerebro dividido y de la anestesia selectiva de los hemisferios cerebrales mediante inyección intracarotídea de amobarbital (prueba de Wada), proporcionan cierto apoyo a este enfoque demasiado simplista. Las lesiones del hemisferio izquierdo (dominante) rara vez inducen el efecto opuesto: excitación frenética que dura días o semanas.

## Sexualidad alterada

El patrón normal de conducta sexual, tanto en varones como en mujeres, puede alterarse a causa de enfermedad cerebral en forma independiente del trastorno que se debe a la incapacidad física manifiesta o por enfermedades que destruyen o aíslan los mecanismos reflejos segmentarios ([cap. 26](#)).

La *hipersexualidad* en varones o mujeres es una complicación rara, pero bien comprobada, de enfermedad neurológica. Desde hace mucho se ha pensado que las lesiones de la porción orbitaria de los lóbulos frontales pueden anular restricciones morales-éticas y hacer que la conducta sexual sea indiscriminada, y que las lesiones en la porción frontal superior pueden asociarse con la pérdida general de iniciativa que aplaca toda actividad, incluida la impulsividad sexual. En casos raros, la hipersexualidad extraordinaria señala el comienzo de la encefalitis o aparece poco a poco en el caso de tumores de la región temporal. Al parecer están afectadas las porciones límbicas del encéfalo, a partir de las cuales [MacLean y Ploog](#) pudieron provocar erección del pene y orgasmo por medio de estimulación eléctrica (porción medial dorsal del tálamo, fascículo prosencefálico medial y región preóptica septal).

[Heath](#) observó que la estimulación del área ventroseptal (mediante electrodos profundos) despierta sentimientos de placer y lujuria en el ser humano. Además, [Gorman y Cummings](#) describieron a dos pacientes que se desinhibieron sexualmente después que un catéter para derivación perforó la región septal dorsal. Esto concuerda tanto con la experiencia de [Heath y Fitzjarrell](#), quienes encontraron que la administración de [acetilcolina](#) en la región septal (tratamiento experimental para la enfermedad de Parkinson) producía euforia y orgasmo, como con los registros de Heath provenientes del tabique de pacientes durante el coito, que mostraron actividad muy incrementada con husos y ondas lentas. Quizá constituyan ejemplos de verdadera hiperestimulación de la libido, a diferencia de la simple desinhibición del comportamiento sexual, pero sigue sin comprobarse.

En el ejercicio clínico, la causa más frecuente de conducta sexual desinhibida, después de las consecuencias del traumatismo craneoencefálico y de hemorragia cerebral, es el empleo de fármacos dopaminérgicos para la enfermedad de Parkinson. Un efecto desconcertante de la administración de L-dopa a unos cuantos pacientes ha sido el comportamiento sexual excesivo o perverso, como en los casos descritos por [Quinn et al.](#) Por lo regular se observan otras manifestaciones de conducta maniaca. La manía primaria puede tener los mismos efectos.

La *hiposexualidad*, que denota la pérdida del impulso sexual, por lo general es la consecuencia de alguna enfermedad depresiva. Sin embargo, también la pueden producir algunos fármacos (en particular antihipertensores, anticonvulsivos, antidepresores serotoninérgicos y fármacos neurolépticos) en casos individuales. Pueden tener tal efecto diversas enfermedades cerebrales, en forma paralela con una pérdida de interés y el impulso en diversas esferas.

Se sabe que las lesiones que afectan la región tuberoinfundibular del hipotálamo producen trastornos de la función sexual. La aparición de los cambios puberales se previene si estas lesiones se adquieren al principio de la vida; los hamartomas del hipotálamo, como en caso de neurofibromatosis de von Recklinghausen y de esclerosis tuberosa, pueden producir precocidad sexual. Las neuropatías autónomas y las lesiones que afectan las porciones sacras del sistema parasimpático, la más común de las cuales es la prostatectomía, eliminan el desempeño sexual normal, pero no alteran la libido o el orgasmo.

[Blumer y Walker](#) revisaron la bibliografía referente a la relación de la epilepsia con la conducta sexual anormal. Observaron que la excitación sexual, como fenómeno íctico, tiende a ocurrir en relación con las crisis convulsivas del lóbulo temporal, en particular cuando el foco que descarga se encuentra en la región temporal medial. Estos autores citan también la gran incidencia de hiposexualidad global en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. La lobectomía temporal en estos individuos en ocasiones va seguida por un periodo de hipersexualidad.

## Miedo agudo, ansiedad, alegría y euforia

Cualquier neurólogo conoce en detalle el fenómeno de miedo y ansiedad agudos que surgen como anticipación a una crisis convulsiva o como parte de la misma. El estudio de [Williams](#), al que se aludió antes, tiene interés particular al respecto; de una serie de alrededor de 2 000 epilépticos pudo identificar a 100 en los que una experiencia emocional formaba parte de las crisis convulsivas. De estos últimos, 61 experimentaban sensaciones de miedo y ansiedad y 21 depresión. [Daly](#) efectuó observaciones similares. Estos datos clínicos recuerdan los efectos que [Penfield y Jasper](#) notaron al estimular las partes superior, anterior e inferior del lóbulo temporal y la circunvolución del cíngulo durante los procedimientos quirúrgicos; a menudo el paciente describía sensaciones de extrañeza, inquietud y miedo. En la mayor parte de los casos el conocimiento estaba trastornado de manera variable al mismo tiempo y algunos pacientes tuvieron también experiencias alucinatorias.

En estas estimulaciones corticales los circuitos neuronales que sirven a la función de miedo se extienden con los de la ira; se considera que ambos se localizan en la parte medial del lóbulo temporal y la amígdala, como ya se revisó. La estimulación eléctrica de esta región puede excitar cada una de las emociones tanto en animales como en seres humanos, pero el circuito que se encarga del dolor al parecer se localiza en un sitio lateral en relación con el de ira y furia. La destrucción de la parte central del complejo amigdaloides nuclear suprime las reacciones de miedo. Estos núcleos están conectados con el hipotálamo lateral y el tegmento mesencefálico, sitios desde los que tanto [Monroe y Heath](#) como [Nashold et al.](#) pudieron precipitar sentimientos de miedo y ansiedad mediante estimulación eléctrica.

La *depresión* es menos frecuente como emoción íctica, aunque se produce con frecuencia suficiente como fenómeno durante la crisis ([Benson et al.](#)). Tiene interés la observación de que es más probable que las lesiones del hemisferio dominante, más que las del no dominante, se acompañen de depresión penetrante e inmediata del humor, desproporcionada con la gravedad de la incapacidad física ([Robinson et al.](#)). Sin embargo, ha sido muy difícil identificar los sustratos nerviosos específicos que intervienen en la depresión posapopléctica, y también hay que considerar que en muchos casos la depresión es una reacción a la incapacidad, semejante a la que aparece después de un infarto del miocardio. Las mezclas extrañas de depresión y ansiedad a menudo se relacionan con tumores del lóbulo temporal y con menos frecuencia con tumores del hipotálamo y del tercer ventrículo (véase la revisión de [Alpers](#)), y en ocasiones ocurren al principio de una enfermedad degenerativa, como atrofia de múltiples sistemas.

La *alegría* y la *euforia* están menos documentadas como fenómenos límbicos y tampoco ha podido explicarse de manera adecuada la elevación del humor en algunos pacientes que experimentan esclerosis múltiple. Las sensaciones de placer y satisfacción, así como las “sensaciones de excitación”, son experiencias emocionales inusuales pero bien descritas en pacientes con convulsiones del lóbulo temporal. En los estados de hipomanía y manía cada experiencia puede estar coloreada tanto por sentimientos de regocijo y placer como por una sensación de poder, y es posible que el paciente recuerde estas experiencias después de haberse recuperado.

## Diagnóstico diferencial de las perturbaciones en la emoción y el afecto

Además de la observación clínica, no se cuenta con un medio digno de confianza para valorar los trastornos emocionales descritos. Aunque la medicina neurológica ha hecho poco más que describir y clasificar algunos de los estados clínicos dominados por los trastornos emocionales, los conocimientos de este tipo tienen importancia tanto teórica como práctica. En teoría preparan al individuo para la siguiente etapa, y para que sea capaz de pasar del orden inquisitivo superficial al más profundo, en el que pueden plantearse las interrogantes respecto a la etiología y la patogénesis. Desde el punto de vista práctico brindan ciertos indicios que son de utilidad en el diagnóstico diferencial. Diversas posibilidades neurológicas particulares deben considerarse siempre cuando se está ante cualesquiera de los estados clínicos que se describen a continuación.

### Risa y llanto desinhibidos y labilidad emocional

Como se indicó con anterioridad, puede asumirse con confianza que el síndrome de risa y llanto forzados o espasmódicos significa enfermedad cerebral y, de manera más específica, enfermedad bilateral de los fascículos corticobulbares ([cuadro 24-2](#)). Por lo común, los cambios motores y reflejos de la parálisis bulbar espástica (seudobulbar) (descritas en los comentarios de “Disartria espástica [seudobulbar]” en el [cap. 22](#)), por lo general se acompañan (no siempre) de intensificación de los reflejos faciales y de músculos de la masticación (“reflejo masetérico”) y a menudo coexiste con signos de los haces corticoespinales en las extremidades. La labilidad emocional extrema también denota enfermedad cerebral bilateral, aunque tal vez en la experiencia clínica se manifiesten los signos de enfermedad unilateral. Las bases patológicas más frecuentes de estos estados clínicos son el infarto lagunar u otras lesiones cerebrovasculares, la encefalopatía hipóxica-hipotensora difusa, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, como ya se indicó; sin embargo, en diversos cuadros menos comunes, como la parálisis supranuclear progresiva y la enfermedad de [Wilson](#), pueden constituir un signo notable. Si el cuadro comenzó de manera súbita, puede orientar a la posibilidad de una enfermedad vascular.

### Placidez y apatía

Se trata de los signos más tempranos e importantes de la enfermedad cerebral. La placidez y la apatía deben distinguirse clínicamente de la acinesia y la bradicinesia de la enfermedad de Parkinson y de la actividad mental reducida de la enfermedad depresiva. La enfermedad de Alzheimer, la hidrocefalia normotensa y los tumores frontales y del cuerpo calloso son los estados patológicos que con mayor frecuencia subyacen a la apatía y la placidez, pero estos trastornos pueden complicar una variedad de lesiones frontales y temporales, como ocurre con una enfermedad desmielinizante o como un efecto posterior a la rotura de un aneurisma de la comunicante anterior.

### Explosiones de ira y violencia

Más a menudo estas explosiones no son más que otra crisis en una sucesión de toda la vida de conducta sociopática ([cap. 47](#)). Tiene más importancia su aparición repentina como apartamiento súbito de la personalidad normal del individuo. Si una explosión de ira acompaña a la crisis convulsiva, la ira debe verse como una consecuencia del efecto perturbador de la actividad convulsiva sobre la función del lóbulo temporal; no obstante, como se señaló antes, una explosión de ira y violencia incontroladas es una manifestación muy rara de la epilepsia psicomotora. Los grados menores de conducta combativa mal dirigida, como parte de un automatismo crítico o estupor poscrítico, son más frecuentes. En muy pocos casos la furia y la agresividad expresan una enfermedad neurológica aguda de las regiones temporal medial y orbitofrontal, por ejemplo, un glioma. Los autores observaron varias veces estos estados en el curso de una enfermedad demencial y en un individuo estable como expresión transitoria de una encefalopatía oscura.

Las reacciones de ira con actividad violenta continua deben distinguirse de la *manía*, en la que hay ideación hasta el punto de la incoherencia, actividad psicomotora incesante y humor eufórico o irritable; también de la *impulsividad orgánica*, en la que la actividad motora continua se acompaña de ideación torpe, por lo general en un niño, como consecuencia de encefalitis, y de casos extremos de *acatisia*, en los que el movimiento y la marcha incesantes pueden ocurrir en conjunto con síntomas extrapiramidales.

### Miedo extremo y agitación

En este caso el problema central debe aclararse mediante la determinación de si el paciente está delirando (obnubilación del conocimiento, sobreactividad psicomotora y alucinaciones), se encuentra desorientado (esquizofrenia), en actividad maniaca (hiperactivo, ideación) o experimenta un ataque aislado de pánico (palpitaciones, temblor, sensación de sofocación). Raras veces el pánico resulta ser una expresión de epilepsia del lóbulo temporal. Un ataque agudo de pánico en un adulto sin un rasgo característico de ansiedad puede significar la aparición de una enfermedad depresiva o esquizofrenia.

### Ideación extraña que se desarrolla por semanas o meses

Aunque estos síntomas son usualmente causados por psicosis (esquizofrenia o trastorno bipolar), tiene que considerarse la presencia de un tumor, encefalitis inmunitaria o paraneoplásica, u otra lesión del lóbulo temporal, en particular cuando se acompaña de convulsiones psicomotoras, síntomas afásicos, vértigo rotatorio (raro) y defectos de cuadrantanopsia de los campos visuales. Tales estados se describen también en caso de enfermedad hipotalámica, sugerida por somnolencia, diabetes insípida, defectos de campo visual e hidrocefalia ([cap. 27](#)).

## REFERENCIAS

Alpers BJ: Personality and emotional disorders associated with hypothalamic lesions. *Res Publ Assoc Nerv Ment Dis* 20:725, 1939.

Baleydier C, Mauguier F: The duality of the cingulate gyrus in monkey. *Brain* 103:525, 1980. [[PubMed: 6774795](#)]

Ballantine HT, Cassidy WL, Flanagan NB, et al: Stereotaxic anterior cingulotomy for neuropsychiatric illness and chronic pain. *J Neurosurg* 26:488, 1967. [[PubMed: 5337782](#)]

Bard P: A diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the sympathetic nervous system. *Am J Physiol* 84:490, 1928.

Bard P, Mountcastle VB: Some forebrain mechanisms involved in the expression of rage with special reference to suppression of angry behavior. *Assoc Res Nerv Ment Dis Proc* 27:362, 1947.

- Barris RW, Schuman HR: Bilateral anterior cingulate gyrus lesions: Syndrome of the anterior cingulate gyri. *Neurology* 3:44, 1953. [PubMed: 13013498]
- Bear DM: Hemispheric specialization and the neurology of emotion. *Arch Neurol* 40:195, 1983. [PubMed: 6830468]
- Bejjani BP, Houeto JL, Hariz M, et al: Aggressive behavior induced by intraoperative stimulation in the triangle of Sano. *Neurology* 59:1425, 2002. [PubMed: 12427896]
- Benson DF, Mendez MF, Engel J, et al: Affective symptomatology in epilepsy. *Int J Neurol* 19-20:30, 1985-1986.
- Blumer D, Walker AE: The neural basis of sexual behavior. In: Benson F, Blumer D (eds): *Psychiatric Aspects of Neurologic Disease*. New York, Grune & Stratton, 1975, pp 199-217.
- Brooks BR, Thisted SH, Appel WG, et al: Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/quinidine: A randomized trial. *Neurology* 63:1364, 2004. [PubMed: 15505150]
- Brown JW: Frontal lobe syndromes. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 45. Amsterdam, Elsevier Science, 1984, pp 23-42.
- Cannon WB: *Bodily Changes in Pain, Hunger and Fear*, 2nd ed. New York, Appleton, 1929.
- Ceccaldi M, Poncet M, Milandre L, Rouyer C: Temporary forced laughter after unilateral strokes. *Eur Neurol* 34:36, 1994. [PubMed: 8137836]
- Daly DD: Ictal affect. *Am J Psychiatry* 115:97, 1958. [PubMed: 13559503]
- Daly DD, Mulder DW: Gelastic epilepsy. *Neurology* 7:189, 1957. [PubMed: 13407852]
- Dimond SJ, Farrington L, Johnson P: Differing emotional responses from right and left hemisphere. *Nature* 261:690, 1976. [PubMed: 934311]
- Falconer MA, Serafetinides EA: A follow-up study of surgery in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 26:154, 1963. [PubMed: 21610913]
- Féré MC: Le fou rire prodromique. *Rev Neurol* 11:353, 1903.
- Fisher CM: Anger associated with dysphasia. *Trans Am Neurol Assoc* 95:240, 1970. [PubMed: 5514380]
- Gastaut H, Morin G, Lefevre N: Etude de comportement des épileptiques psychomoteurs dans l'intervalle de leurs crises. *Ann Med Psychol (Paris)* 1:1, 1955.
- Geschwind N: The clinical setting of aggression in temporal lobe epilepsy. In: Field WS, Sweet WH (eds): *The Neurobiology of Violence*. St. Louis, MO, Warren H Green, 1975.
- Gorman DG, Cummings JL: Hypersexuality following septal injury. *Arch Neurol* 49:308, 1992. [PubMed: 1536635]
- Heath RG: Pleasure and brain activity in man. *J Nerv Ment Dis* 154:3, 1972. [PubMed: 5007439]
- Heath RG, Fitzjarrell AT: Chemical stimulation to deep forebrain nuclei in parkinsonism and epilepsy. *Int J Neurol* 18:163, 1984. [PubMed: 6242968]
- Kagan J: *The Nature of the Child*. New York, Basic Books, 1984.
- Kiloh LG: The treatment of anger and aggression and the modification of sex deviation. In: Smith JS, Kiloh LG (eds): *Psychosurgery and Psychiatry*.

Oxford, UK, Pergamon Press, 1977, pp 37–54.

Klüver H, Bucy PC: An analysis of certain effects of bilateral temporal lobectomy in the rhesus monkey with special reference to psychic blindness. *J Psychol* 5:33, 1938.

MacLean PD: Contrasting functions of limbic and neocortical systems of the brain and their relevance to psychophysiological aspects of medicine. *Am J Med* 25:611, 1958. [[PubMed: 13582969](#)]

MacLean PD, Ploog DW: Cerebral representation of penile erection. *J Neurophysiol* 25:29, 1962.

Malamud N: Psychiatric disorder with intracranial tumors of limbic system. *Arch Neurol* 17:113, 1967. [[PubMed: 4291128](#)]

Mark VH, Ervin FR: *Violence and the Brain*. New York, Harper & Row, 1970.

Marlowe WB, Mancall EL, Thomas JJ: Complete Klüver-Bucy syndrome in man. *Cortex* 11:53, 1975. [[PubMed: 168031](#)]

Martin JP: Fits of laughter (sham mirth) in organic cerebral disease. *Brain* 70:453, 1950.

Monroe RR, Heath RC: Psychiatric observations on the patient group. In: Heath RC (ed): *Studies in Schizophrenia*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1983, pp 345–383.

Narabayashi H, Nacao Y, Yoshida M, Nagahata M: Stereotaxic amygdectomy for behavior disorders. *Arch Neurol* 9:1, 1963. [[PubMed: 13937583](#)]

Nashold BS, Wilson WP, Slaughter DE: Sensations evoked by stimulation in the midbrain of man. *J Neurosurg* 30:14, 1969. [[PubMed: 4885810](#)]

Nauta WJH: The central visceromotor system: A general survey. In: Hockman CH (ed): *Limbic System Mechanisms and Autonomic Function*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1972, pp 21–33.

Papez JW: A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry* 38:725, 1937.

Penfield W, Jasper H: *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston, Little, Brown, 1954, pp 413–416.

Pillieri G: The Klüver-Bucy syndrome in man. *Psychiatr Neurol (Basel)* 152:65, 1966. [[PubMed: 5924892](#)]

Playford ED, Jenkins LH, Passingham RE, et al: Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: A positron emission tomography study. *Ann Neurol* 32:151, 1992. [[PubMed: 1510355](#)]

Poeck K: Pathological laughter and crying. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 45. Amsterdam, North-Holland, 1985, pp 219–225.

Poeck K: Pathophysiology of emotional disorders associated with brain damage. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 3: Disorders of Higher Nervous Activity. Amsterdam, North-Holland, 1969, pp 343–367.

Quinn ND, Toone B, Lang AE, et al: Dopa dose-dependent sexual deviation. *Br J Psychiatry* 142:296, 1983. [[PubMed: 6860883](#)]

Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, et al: Mood disorders in stroke patients: Importance of location of lesion. *Brain* 107:81, 1984. [[PubMed: 6697163](#)]

Schiffer RB, Herndon RM, Rudick RA: Treatment of pathologic laughing and weeping with amitriptyline. *N Engl J Med* 312:1480, 1985. [[PubMed: 3887172](#)]

Terzian H, Dalle G: Syndrome of Klüver-Bucy reproduced in man by bilateral removal of the temporal lobes. *Neurology* 5:373, 1955. [[PubMed: 14383941](#)]

Downloaded 2020-10-12 2:31 P Your IP is 190.106.194.175

---

Williams D: The structure of emotions reflected in epileptic experiences. *Brain* 79:29, 1956. [[PubMed: 13342275](#)]

---

Wilson SAK: Some problems in neurology. II: Pathological laughing and crying. *J Neurol Psychopathol* 16:299, 1924.

---



Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 25: Trastornos del sistema nervioso autónomo, respiración y deglución

### INTRODUCCIÓN

En buena medida, el medio interno humano está regulado por la actividad integrada del sistema nervioso autónomo y las glándulas endocrinas. Sus funciones viscerales y homeostáticas, esenciales para la vida y la supervivencia, son involuntarias. Un dilema interesante es explicar las fuerzas de la evolución que benefician dicha separación respecto de los actos voluntarios. Claude Bernard expresó esta idea en términos más sarcásticos cuando escribió que “la naturaleza consideró prudente retirar esos fenómenos importantes de los caprichos de una voluntad ignorante”.

Son relativamente pocas las enfermedades del sistema nervioso que manifiestan sus efectos de manera principal o exclusiva en el eje del sistema autónomo-neuroendocrino; sin embargo, se conocen innumerables enfermedades clínicas en que de alguna forma hay afección de dicho sistema: hipertensión, asma y algunos trastornos de la conducción cardíaca como la insuficiencia cardíaca, sólo para señalar algunos de los más importantes. Sin embargo, muchas enfermedades neurológicas generales afectan de modo variable el sistema nervioso autónomo y, con ello, originan síntomas como intolerancia ortostática y síncope, disfunción esfinteriana, anormalidades pupilares, disfunción eréctil, diaforesis, arritmias cardíacas y trastornos de la termorregulación. Por último, además de su función central en la innervación visceral, se utilizan partes neurovegetativas del neuroeje y partes del sistema endocrino en todas las experiencias emocionales y en su manifestación, como se expone en el [capítulo 24](#).

La respiración posee aspectos particulares entre las funciones del sistema nervioso. Aunque es continua durante toda la vida, no es del todo automática porque está parcialmente bajo control volitivo. Los neurólogos tienen un gran interés en los criterios actuales del control central y periférico de la respiración y los mecanismos por los que se altera en algunas enfermedades; para tal actitud bastaría la frecuencia con que surge la insuficiencia respiratoria por trastornos neurológicos como coma, lesión de la médula espinal a nivel cervical y un gran número de enfermedades neuromusculares agudas y crónicas. Muchos de los mismos comentarios son válidos para la función de la deglución, que en gran medida es automática y que persiste a intervalos regulares, inclusive en el sueño, pero que puede ser iniciada de modo voluntario. Aún más, las deficiencias en la deglución en muchos aspectos se asemejan a las de la respiración, como resultado de enfermedades neurológicas.

Los sistemas autónomo, endocrino y respiratorio, aunque íntimamente vinculados, originan síndromes clínicos muy diferentes. Este capítulo trata de manera más estricta con el sistema nervioso autónomo y los mecanismos neurales de la respiración y la deglución; el siguiente capítulo tratará sobre los trastornos del hipotálamo y neuroendocrinos. La descripción que sigue de la anatomía y la fisiología sirve como introducción de ambos capítulos.

### EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

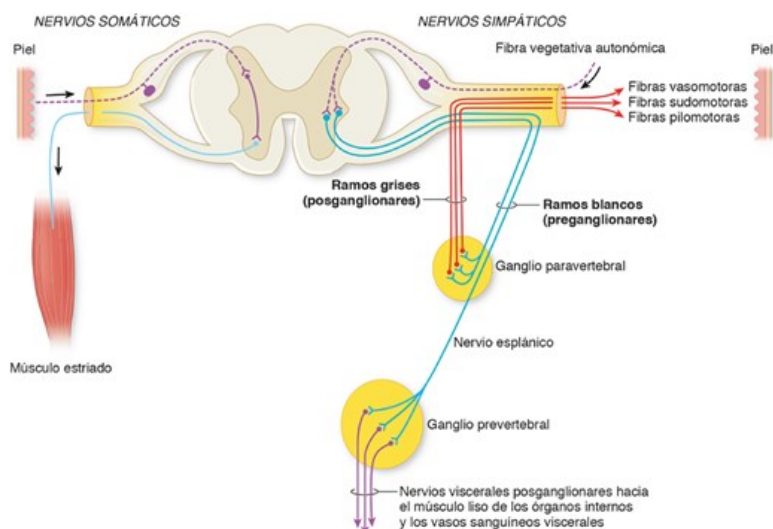
#### Generalidades anatómicas

La característica más notable del sistema nervioso autónomo es que en su mayoría está fuera del cerebro y la médula espinal, muy cerca de las estructuras viscerales a las que inerva. Por sí sola, esta posición parece simbolizar la independencia relativa entre este sistema y el cerebroespinal. A diferencia del sistema neuromuscular somático, en el que una sola neurona motora ocupa la brecha entre el sistema nervioso central (SNC) y el órgano efector, en el sistema nervioso vegetativo hay siempre dos neuronas eferentes encargadas de esta función: una (preganglionar) que se origina desde su núcleo en el tronco del encéfalo o la médula espinal y la otra (posganglionar) que procede de ganglios periféricos especializados. La [figura 25-1](#) ilustra este signo anatómico fundamental. Las neuronas preganglionares son parte del SNC; forman una red autonómica central compuesta de estructuras conectadas recíprocamente en la corteza, el hipotálamo, el tronco del encéfalo y la médula. Las neuronas posganglionares se dividen en simpáticas y parasimpáticas.

Figura 25-1.

Impulsos simpáticos provenientes de la médula espinal y trayectoria y distribución de las fibras simpáticas. Las fibras preganglionares son las líneas

azules; las fibras posganglionares, las rojas y moradas. (Tomado de Pick.)

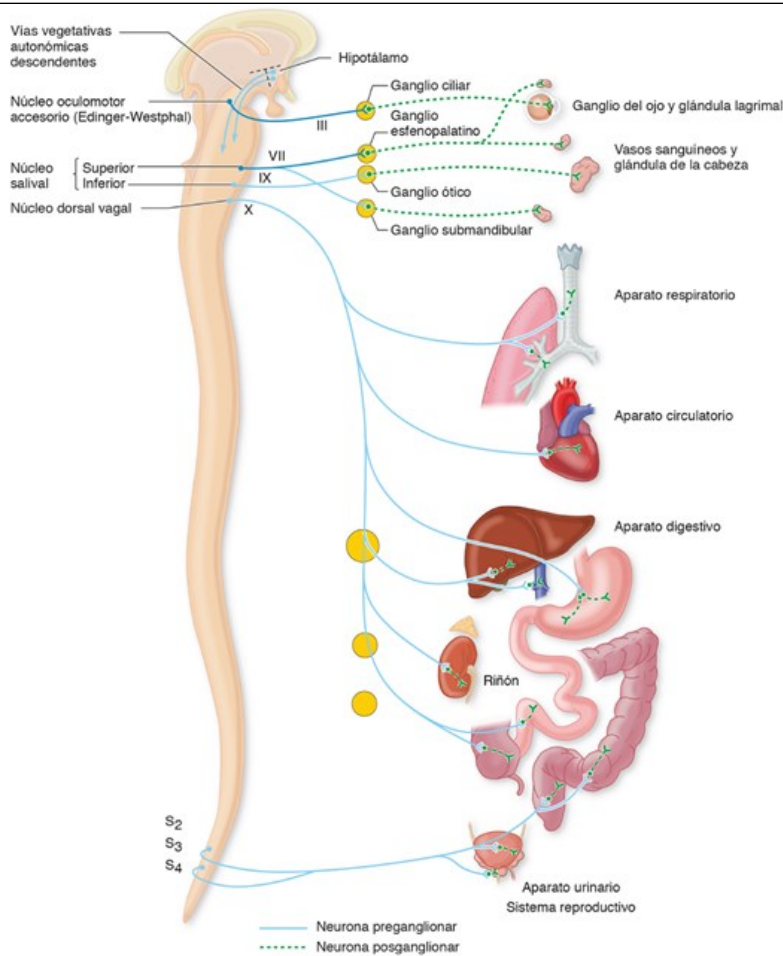


Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Desde un punto de vista estrictamente anatómico, el sistema nervioso autónomo se divide en dos partes: la craneosacra o parasimpática, y la toracolumbar o simpática (figs. 25-2 y 25-3). Los sistemas tienen conformaciones distintas, ya que el ganglio del sistema nervioso simpático se localiza en una cadena longitudinal contigua e interconectada (cadena simpática) paravertebral, mientras que los ganglios parasimpáticos se distribuyen en la proximidad de las estructuras que inervan. Además, el principal neurotransmisor de la conexión posganglionar con el órgano final es la noradrenalina en los nervios simpáticos y **acetilcolina** en los parasimpáticos. Existen excepciones respecto a la inervación simpática de las glándulas sudoríparas (sudomotoras), que son colinérgicas. El neurotransmisor entre las neuronas preganglionares y posganglionares en todo el sistema nervioso autónomo, simpático y parasimpático, es la **acetilcolina**, como se repetirá más adelante. Estas sinapsis entre los nervios colinérgicos preganglionares no se bloquean con **atropina** (nicotínicos), pero los impulsos posganglionares sí se bloquean con **atropina** (muscarínicos).

Figura 25-2.

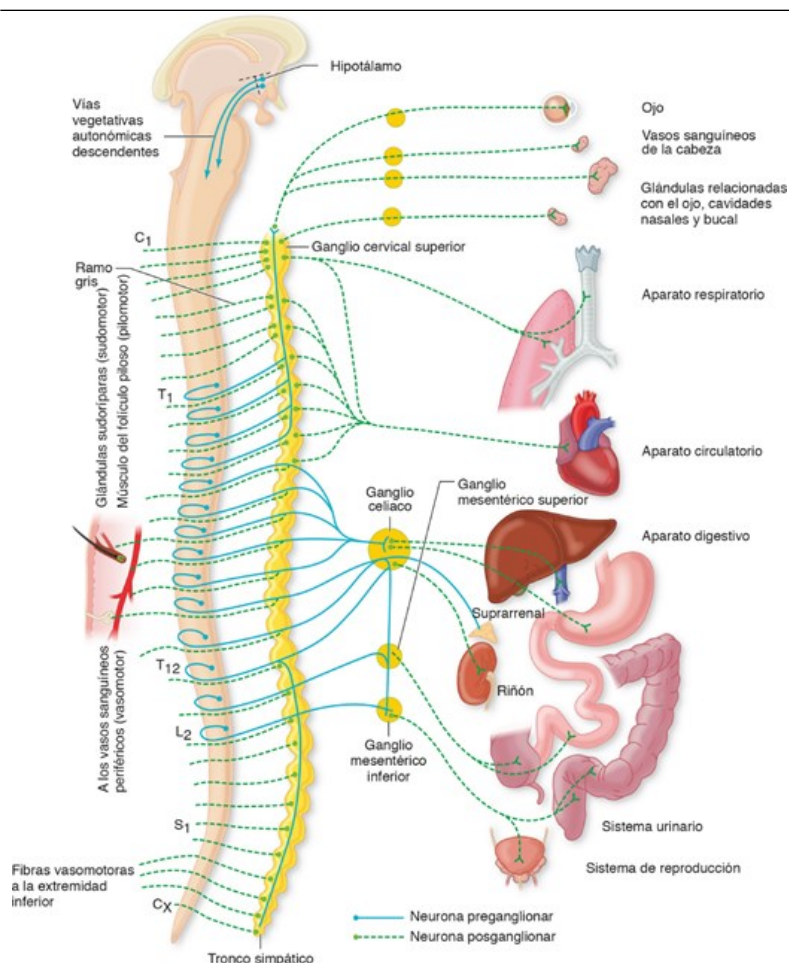
División parasimpática (craneosacra) del sistema nervioso autónomo. Las fibras preganglionares se extienden desde los núcleos del tronco del encéfalo y segmentos sacros de la médula espinal hasta los ganglios periféricos. Las fibras posganglionares cortas se proyectan desde los ganglios hasta los órganos efectores. El hipotálamo posterolateral es parte del mecanismo supranuclear para la regulación de las actividades parasimpáticas. Las partes frontal y límbica del aparato regulador supranuclear no están indicadas en el esquema (véase el texto). (Tomado de Noback CL, Demarest R: *The Human Nervous System*, 3a ed., Nueva York, McGraw-Hill, 1981, con autorización.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª edición. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Figura 25-3.

División simpática (toracolumbar) del sistema nervioso autónomo. Las fibras preganglionares se extienden desde el núcleo intermediolateral de la médula espinal hasta los ganglios autónomos periféricos; las fibras posganglionares se proyectan desde los ganglios periféricos hasta los órganos efectores, de acuerdo con el esquema de la figura 25-1. (Reproducida de Noback CL, Demarest R: *The Human Nervous System*, 3a ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1981, con autorización.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor, Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Desde el punto de vista funcional, las dos partes son complementarias, ya que mantienen el equilibrio en las actividades tónicas de muchas estructuras viscerales y órganos. Aunque esta separación rígida en partes simpática y parasimpática es útil para fines de exposición, en las actividades fisiológicas no es absoluta. Desde una perspectiva neurológica, los dos componentes se afectan a menudo juntos. Sin embargo, la noción de un sistema autónomo simpático y parasimpático equilibrado ha soportado la prueba del tiempo y sigue siendo un concepto neuroanatómico y neurofisiológico válido.

### Sistema nervioso parasimpático

Hay dos divisiones del sistema nervioso parasimpático: craneal y sacro (véase [fig. 25-2](#)). La *división craneal* se origina en los núcleos viscerales del mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo. Estos núcleos incluyen el núcleo pupilar de Edinger-Westphal, núcleos salivales superior e inferior, núcleo motor dorsal del vago y núcleos reticulares adyacentes.

Los axones (fibras preganglionares) de los núcleos viscerales corren por los nervios oculomotor (tercer par), facial, glossofaríngeo y vago. Las fibras preganglionares del núcleo de Edinger-Westphal avanzan por el nervio oculomotor y hacen sinapsis con el ganglio ciliar en la órbita; los axones de las células del ganglio ciliar inervan, a su vez, al músculo ciliar y al esfínter de la pupila (véase [fig. 13-9](#)).

Las fibras preganglionares del núcleo salival superior entran en el nervio facial y, en un punto cercano del ganglio geniculado, forman el nervio petroso superficial mayor, por el cual llegan al ganglio esfenopalatino; las fibras posganglionares provenientes de las células de este ganglio inervan la glándula lagrimal (véanse también [figs. 25-2 y 44-3](#)). Otras fibras del nervio facial atraviesan la cavidad timpánica y la cuerda del tímpano y se unen, por último, con el ganglio submandibular. Las células de este ganglio inervan las glándulas submandibular y sublingual. Los axones de la célula del nervio salival inferior entran en el nervio glossofaríngeo y llegan al ganglioótico a través del plexo timpánico y el nervio petroso superficial menor; las células del ganglioótico emiten, a su vez, fibras hacia la glándula parótida.

Las fibras preganglionares, provenientes del núcleo dorsal motor del neumogástrico y núcleos viscerales vecinos en la formación reticular lateral (principalmente en el núcleo ambiguo), se incorporan al nervio neumogástrico y terminan en ganglios situados en las paredes de muchas vísceras del tórax y el abdomen. Las neuronas ganglionares producen fibras posganglionares cortas que activan músculos de fibra lisa y glándulas de la faringe, el esófago y vías gastrointestinales (no hay certidumbre de que el colon esté inervado por el neumogástrico, pero las fibras de dicho tronco se extienden hasta el colon descendente) y también el corazón, el páncreas, el hígado, la vesícula biliar, los riñones y el uréter.

La *porción sacra del sistema parasimpático* se origina en las células del asta lateral de los segmentos sacros segundo, tercero y cuarto. Los axones de estas neuronas sacras constituyen las fibras preganglionares, cruzan las raíces nerviosas espinales sacras de la cauda equina y establecen sinapsis en los ganglios situados en las paredes de la parte distal del colon, vejiga y otros órganos pélvicos. Por lo tanto, las neuronas autónomas sacras, al igual que las craneales, tienen fibras preganglionares largas y posganglionares cortas, este último aspecto les permite ejercer una influencia circunscrita sobre el órgano efector.

En los órganos que contienen músculo liso inervado por fibras parasimpáticas y, por tanto, que no están bajo el control voluntario, existe una inervación paralela del músculo estriado voluntario adyacente a través de las células de las astas anteriores. Por ejemplo, las neuronas que activan el esfínter externo de la vejiga (músculo voluntario) difieren de las que inervan el músculo liso del esfínter interno, como se explica más adelante. En 1900, Onufrowicz (que se llamaba a sí mismo Onuf) describió un grupo compacto definido de células relativamente pequeñas situado en las astas ventrales de los segmentos sacros segundo a cuarto. Estas neuronas se consideraron al principio de función neurovegetativa, sobre todo por sus características histológicas. En la actualidad, hay pruebas más convincentes de que son somatomotoras y que inervan el músculo estriado de los esfínteres externos uretral y anal (Holstege y Tan). Las neuronas de los segmentos medulares sacros situados en una región análoga a la columna celular intermediolateral del sistema nervioso simpático (véase más adelante), inervan el detrusor y el esfínter interno de la pared vesical. Es conveniente señalar además que, en caso de enfermedad del sistema motor, en la cual suelen estar preservadas hasta su fase tardía las funciones vesical e intestinal, las neuronas del núcleo de Onuf, en contraste con otras neuronas somatomotoras de la médula sacra, tienden a mantenerse indemnes en el proceso degenerativo (Mannen et al.).

Existen conexiones elaboradas entre los centros supranucleares, sobre todo los del hipotálamo, con los esfínteres pupilares, las glándulas lagrimales y las salivales que pasan por el tronco del encéfalo. De la inervación supranuclear de los núcleos parasimpáticos en los segmentos sacros se sabe poco. Parece que estas neuronas tienen conexiones del hipotálamo, locus cerúleo y centros pontinos de la micción, pero no se ha identificado con certeza su trayecto en la médula espinal humana.

## Sistema nervioso simpático

Las *neuronas preganglionares de la división simpática* se originan en la columna celular intermediolateral de la sustancia gris espinal, desde el octavo segmento cervical hasta el segundo lumbar (véase fig. 25-3). Low y Dyck (1977) han calculado que cada segmento de la médula contiene unas 5 000 neuronas en el asta lateral y que cada 10 años en la última etapa de la vida adulta se pierden 5 a 7% de ellas. Los axones de las fibras nerviosas originados en la columna intermediolateral son de pequeño calibre y mielínicos; cuando se agrupan forman los *ramos comunicantes blancos* como se muestra en la figura 25-1. Estas fibras preganglionares hacen sinapsis con los cuerpos celulares de las neuronas posganglionares, que se acumulan en dos grandes cadenas o cordones ganglionares, una a cada lado de la columna vertebral (ganglios paravertebrales) y varios ganglios prevertebrales únicos. Estos constituyen los ganglios simpáticos.

Los axones de las células ganglionares simpáticas tienen también calibre pequeño, pero son amielínicos. La mayoría de las fibras posganglionares pasa por los *ramos comunicantes grises* hacia los nervios espinales adyacentes de T5 a L3; inervan vasos sanguíneos, glándulas sudoríparas y folículos pilosos, y forman también plexos que inervan al corazón, bronquios, riñones, intestinos, páncreas, vejiga y órganos sexuales. Las fibras posganglionares de los ganglios prevertebrales (ubicadas en el espacio retroperitoneal, en la parte posterior del abdomen, más que en los espacios paravertebrales, a un lado de la columna vertebral) forman los plexos hipogástrico, esplácnico y mesentérico, que inervan a glándulas, músculo liso y vasos sanguíneos de las vísceras abdominales y pélvicas (fig. 25-3).

La inervación simpática de la médula suprarrenal es única porque las células secretoras reciben fibras preganglionares directas por medio de los nervios esplácnicos. Constituye una excepción a la regla según la cual los órganos inervados por el sistema nervioso autónomo reciben sólo fibras posganglionares. Esta distribución especial se puede explicar por el hecho de que las células de la médula suprarrenal son los homólogos morfológicos de las neuronas simpáticas posganglionares y secretan adrenalina y noradrenalina (los transmisores posganglionares) directamente hacia la sangre. De esta manera, el sistema nervioso simpático y la médula suprarrenal actúan al unísono para producir efectos difusos: son los que

cabría esperar por su función en las reacciones de urgencia.

Los ganglios simpáticos son tres cervicales (superior, medio e inferior o estrellado), 11 torácicos y cuatro a seis lumbares. La cabeza recibe su innervación simpática del octavo segmento cervical y de los dos primeros torácicos de la médula, cuyas fibras pasan desde el ganglio cervical inferior hacia el medio y, por último, hacia el superior. Las fibras posganglionares provenientes de las células del ganglio cervical superior discurren con las arterias carótidas interna y externa e innervan a los vasos sanguíneos, lo mismo que al músculo liso de las glándulas sudoríparas, lagrimales y salivales de la cabeza. Entre estas fibras posganglionares se incluyen (proviene principalmente de T1) las fibras dilatadoras de la pupila y las que innervan el músculo de Müller del párpado superior (el cual conecta el tarso palpebral superior con la cara posterior del elevador de los párpados); existe un pequeño músculo tarsal independiente que también recibe fibras simpáticas. El brazo obtiene su innervación posganglionar del ganglio cervical inferior y los ganglios torácicos más altos (los dos se fusionan para formar el ganglio estrellado). El plexo cardíaco y otros nervios simpáticos torácicos provienen del ganglio estrellado y los plexos de vísceras abdominales, del quinto al noveno o décimo ganglios torácicos. Los ganglios torácicos más inferiores no tienen conexiones viscerales abdominales; sus axones tienen un trayecto rostral y caudal en la cadena simpática. Los ganglios lumbares superiores innervan el colon descendente, órganos pélvicos y extremidades inferiores.

Las terminaciones de los nervios autónomos y sus uniones con el músculo liso y las glándulas han sido más difíciles de visualizar y estudiar que las placas motoras terminales del músculo estriado. A medida que los axones posganglionares entran en un órgano, por lo general en compañía de los vasos sanguíneos, se dividen en muchas ramas más pequeñas y dispersas, sin una cubierta de células de Schwann, para innervar las fibras musculares lisas, las glándulas y, en un número más grande, las arterias pequeñas, arteriolas y esfínteres precapilares (véase [Burnstock](#)). Algunas de estas terminaciones penetran en el músculo liso de las arteriolas; otras se quedan en la adventicia. En las porciones terminales de las fibras posganglionares y en parte a lo largo de su trayectoria, se identifican pequeñas tumefacciones que están en proximidad estrecha con el sarcolema o la membrana de la célula glandular; muchas veces la fibra muscular presenta escotaduras para aceptar estas tumefacciones. Las tumefacciones axónicas contienen vesículas sinápticas, algunas claras y otras con un centro granuloso denso. Las vesículas claras contienen [acetilcolina](#) y las de centro denso catecolaminas, en particular noradrenalina ([Falck](#)). Ello es ilustrado en detalle en el iris, en que los nervios que van al músculo dilatador (simpáticos) contienen vesículas con núcleos densos y los de tipo constrictor (parasimpáticos) contienen vesículas claras. Una sola fibra nerviosa inerva a múltiples células de músculo liso y glandulares.

#### Aferentes viscerales

Los anatomistas afirman, de manera un tanto arbitraria, que el nervioso vegetativo es un sistema de función exclusivamente motora y secretora eferentes. No obstante, casi todos los nervios autónomos son mixtos y también contienen fibras aferentes que conducen impulsos sensitivos de las vísceras y vasos sanguíneos. Los cuerpos celulares de estas neuronas sensitivas se encuentran en los ganglios de la raíz posterior; algunos axones centrales de las células ganglionares hacen sinapsis con células del asta lateral de la médula espinal y se encargan de los reflejos viscerales; otros lo hacen en el asta dorsal y transmiten o modulan impulsos para la sensación consciente. Existen fibras aferentes secundarias que conducen impulsos sensitivos hacia ciertos núcleos del tronco del encéfalo, en particular el núcleo del fascículo solitario, como se describe más adelante y el tálamo por vías espinotalámicas laterales y polisinápticas.

#### Regulación central de las funciones viscerales

Las funciones principales de la red autonómica central incluyen la modulación de las respuestas al estrés, la barorregulación, la termorregulación y el equilibrio energético. La integración de las funciones autónomas tiene lugar en dos niveles, el tronco del encéfalo y el cerebro. En el primero, el núcleo aferente visceral principal es el núcleo del fascículo solitario (NTS, *nucleus tractus solitarius*). Las aferencias cardiovasculares, respiratorias y digestivas que discurren en los pares craneales X y IX a través de los ganglios nodoso y petroso terminan en subnúcleos específicos del NTS. Los subnúcleos caudales son los sitios receptores primarios de las fibras sensitivas viscerales; otras áreas menos definidas reciben información de los barorreceptores y quimiorreceptores. Se considera que la porción caudal del NTS integra estos impulsos y los proyecta a diversas áreas críticas del hipotálamo, amígdala y corteza insular, en relación predominante con el control cardiovascular, así como los núcleos de la protuberancia y bulbo raquídeo que controlan los ritmos respiratorios. Por consiguiente, el NTS desempeña una función integradora crítica para la circulación y la respiración, como se describe más adelante.

Quizá el mayor avance en la comprensión del sistema nervioso autónomo ocurrió con la elaboración de las funciones reguladoras autonómicas del hipotálamo. Los pequeños núcleos de apariencia insignificante en las paredes del tercer ventrículo y en partes sepultadas de la corteza límbica tienen abundantes conexiones bidireccionales con los centros autonómicos en varias partes del sistema nervioso. Como se indica en el [capítulo 24](#), el



hipotálamo actúa como el mecanismo integrador del sistema nervioso autónomo y el sistema límbico. La actividad reguladora del hipotálamo se logra de dos maneras: por vías directas que descienden hacia grupos particulares de células en el tronco del encéfalo y la médula espinal, y a través de la hipófisis y desde ella hacia otras glándulas endocrinas. El aparato supranuclear regulador del hipotálamo incluye tres estructuras cerebrales principales: la corteza del lóbulo frontal, la corteza insular y las amígdalas y los núcleos adyacentes.

La corteza prefrontal ventromedial y la del cíngulo funcionan como las estructuras más altas de integración autónoma. La estimulación de un lóbulo frontal puede inducir cambios de la temperatura y la transpiración en el brazo y la pierna contralaterales; las lesiones masivas a este nivel, que suelen producir hemiplejía, pueden modificar las funciones autónomas hacia la inhibición o la facilitación. Las lesiones que afectan las partes posterior y superior del lóbulo frontal y la anterior del giro del cíngulo (casi siempre bilaterales, algunas veces unilaterales) resultan en la pérdida del control voluntario de la vejiga y el intestino. Es más probable que exista un gran haz de estas fibras que termina en el hipotálamo, que a su vez proyecta fibras hacia el tronco del encéfalo y la médula espinal. Se cree que las vías espinales descendentes se hallan en una posición ventromedial respecto de las fibras corticoespinales.

La corteza de la ínsula recibe proyecciones del NTS, el núcleo de la protuberancia parabraquial y los núcleos hipotalámicos laterales. La estimulación directa de la ínsula provoca arritmias cardíacas y diferentes alteraciones de las funciones viscerales. Las circunvoluciones del cíngulo y del hipocampo y sus estructuras subcorticales concomitantes (sustancia innominada y los núcleos amigdalino, septal, piriforme, habenular y del tegmento mesencefálico) están identificadas como importantes centros de regulación autónoma cerebral. En conjunto reciben el nombre de *cerebro visceral* (véase [cap. 24](#)). De particular relevancia en la regulación autónoma es la amígdala, cuyo núcleo central es un importante sitio de origen de proyecciones hacia el hipotálamo y el tronco del encéfalo. La anatomía y los efectos de la estimulación y ablación de la amígdala se revisan en el [capítulo 24](#), en la neurología de las emociones.

Además de las relaciones centrales antes mencionadas, deben reconocerse las singulares interacciones entre el sistema nervioso autónomo y las glándulas endocrinas que tienen lugar en la periferia. El ejemplo mejor conocido es el de la médula suprarrenal. Una relación similar es la de la glándula pineal; la noradrenalina (NE, *norepinephrine*) descargada desde las fibras posganglionares que terminan en las células pineales estimula diversas enzimas participantes en la biosíntesis de [melatonina](#). De manera semejante, el aparato yuxtaglomerular del riñón y los islotes de Langerhans del páncreas pueden funcionar como transductores neuroendocrinos, ya que convierten un estímulo nervioso (en estos casos adrenérgico) en secreción endocrina (renina y [glucagon](#) e insulina, respectivamente). Las interacciones autónomas-endocrinas se detallan en el siguiente capítulo.

Por último, existe una función central del hipotálamo en el inicio y regulación de la actividad autónoma, tanto simpática como parasimpática. Las reacciones simpáticas se obtienen con mayor facilidad al estimular las regiones posterior y lateral del hipotálamo y las reacciones parasimpáticas al hacerlo con las regiones anteriores. Las fibras simpáticas descendentes son, en su mayoría o en su totalidad, directas. De acuerdo con Carmel, las fibras de la porción caudal del hipotálamo recorren al principio el campo prerrúbico, en dirección dorsal y un poco rostral al núcleo rojo y a continuación en sentido ventral respecto de los núcleos talámicos ventrolaterales; entonces descienden en el tegmento lateral del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo hasta la columna celular intermediolateral de la médula espinal. En el bulbo raquídeo, la vía descendente simpática se localiza en el área retroolivaria posterolateral, punto en el que la afectan a menudo los infartos bulbares laterales. En la médula espinal, las fibras transcurren por el ángulo posterior del asta ventral ([Nathan y Smith](#)). Según estos autores, algunas de las fibras que se conectan con las neuronas sudomotoras avanzan hacia el exterior de esta área, pero se conservan también ipsolaterales. [Jansen et al.](#), mediante vectores víricos en roedores, fueron capaces de marcar ciertas neuronas del hipotálamo y la parte ventral del bulbo raquídeo que estimulaban la actividad simpática en el ganglio estrellado y la médula suprarrenal. Propusieron la hipótesis de que la reacción de lucha o fuga es subyacente a este doble control, como se describió en el [capítulo 24](#). En cambio, no están bien definidas las vías de las fibras parasimpáticas descendentes.

Se han demostrado proyecciones aferentes desde la médula espinal hacia el hipotálamo en animales y representan la posibilidad de ser una vía por medio de la cual la sensación proveniente de estructuras somáticas y quizá viscerales, puede modificar las respuestas autónomas.

## Consideraciones fisiológicas y farmacológicas

La función del sistema nervioso autónomo en la regulación de las actividades de los órganos viscerales es en gran medida independiente del control voluntario y de la consciencia. Cuando se interrumpen los nervios autónomos, estos órganos continúan funcionando (el organismo sobrevive), pero ya no vuelven a ser tan eficientes en el mantenimiento de la homeostasis y la adaptación a las demandas de las cambiantes condiciones internas y los estímulos externos que provocan estrés.

Las vísceras tienen un doble aporte nervioso, simpático y parasimpático; en general, estas dos partes del sistema nervioso autónomo ejercen efectos

opuestos. Por ejemplo, las acciones del sistema nervioso simpático sobre el corazón son excitadoras y las del parasimpático inhibitoras. Sin embargo, algunas estructuras (las glándulas sudoríparas, los vasos sanguíneos cutáneos y los folículos pilosos) reciben sólo fibras posganglionares simpáticas y la glándula suprarrenal, como ya se indicó, tiene sólo innervación preganglionar simpática. Además, se han identificado algunas neuronas parasimpáticas en ganglios simpáticos.

### Transmisión neurohumoral

Todas las funciones autónomas están mediadas a través de la liberación de transmisores químicos. El concepto moderno de transmisión neurohumoral se remonta a principios de la década de 1920. En 1921, Loewi descubrió que la estimulación del nervio vago liberaba una sustancia (*Vagusstoff*) que causaba bradicardia. Dale demostró que este agente químico era la **acetilcolina** (ACh, *acetylcholine*). En 1920, también Cannon señaló que la estimulación del tronco simpático generaba la liberación de una sustancia similar a la adrenalina, que aceleraba la frecuencia cardíaca y aumentaba la presión arterial. A esta sustancia la denominó “simpatina”, subsecuentemente identificada como noradrenalina (NE). Dale encontró que la ACh produce efectos farmacológicos similares a los que se obtienen de estimular los nervios parasimpáticos; designó a estos efectos como “parasimpaticomiméticos”. Estas observaciones ubicaron a la neurotransmisión química como un campo sólido y estableció las bases para diferenciar la transmisión colinérgica de la adrenérgica en el sistema nervioso autónomo.

Los neurotransmisores más importantes son la ACh y la NE. La primera se sintetiza en las terminaciones axónicas y se almacena en vesículas presinápticas hasta que se libera con la llegada de los impulsos nerviosos. Es el neurotransmisor de las terminaciones de todas las fibras preganglionares (en los ganglios simpáticos y parasimpáticos), así como en las terminaciones de todas las fibras posganglionares parasimpáticas y en algunas pocas fibras posganglionares simpáticas especiales, en particular las que innervan glándulas sudoríparas. Desde luego, la ACh también es el transmisor químico de impulsos nerviosos en las fibras de músculo estriado. La función posganglionar parasimpática es mediada por dos tipos diferentes de receptores de ACh que son los **nicotínicos** y los **muscarínicos**, llamados así por Dale, porque las respuestas inducidas por colina eran similares a las de la **nicotina** o a las del alcaloide muscarina. Los receptores parasimpáticos posganglionares se localizan dentro del órgano innervado y son muscarínicos, es decir, los antagonizan los fármacos atropínicos. Como ya se mencionó, los receptores ganglionares, al igual que los del músculo estriado, son nicotínicos; la **atropina** no los bloquea, pero sí otros agentes (p. ej., la tubocurarina).

Es probable que en la transmisión nerviosa ganglionar intervengan más elementos que la ACh. En los ganglios autónomos se han identificado muchos péptidos (sustancia P, encefalinas, **somatostatina**, péptido intestinal vasoactivo, trifosfato de **adenosina** [ATP, *adenosine triphosphate*] y **óxido nítrico**) localizados en algunos casos en la misma célula donde se encuentra la ACh. (Ello se opone al “principio o ley de Dale”, que plantea que una neurona elabora solamente un neurotransmisor, como lo señaló **Tansey**.) Al parecer, la causa de la liberación preferencial de una u otra de estas sustancias es un ritmo de descarga neuronal particular. Casi todos los neuropéptidos ejercen sus efectos postsinápticos a través del sistema de transducción de la proteína G, la cual utiliza ciclase de adenilato o fosfolipasa C como intermediarios. Es probable que los neuropéptidos actúen como moduladores en los sitios transmisores, aunque en casi todos los casos no está determinada su función exacta.

Con dos excepciones, las fibras simpáticas posganglionares sólo liberan NE en sus terminaciones. Las glándulas sudoríparas y algunos vasos sanguíneos en los músculos están innervados por fibras simpáticas posganglionares, pero sus terminaciones liberan ACh, como ya se mencionó. La NE que se descarga en el espacio sináptico activa **receptores adrenérgicos** específicos en la membrana postsináptica de las células efectoras.

Los receptores adrenérgicos son de dos tipos y los clasificó originalmente Ahlquist como  $\alpha$  y  $\beta$ . En general, los receptores  $\alpha$  participan en la vasoconstricción, relajación del intestino y dilatación de la pupila; los receptores  $\beta$  son los mediadores de la vasodilatación, en especial en los músculos, la relajación de los bronquios y el incremento del ritmo y contractilidad del corazón. Cada uno de estos receptores se subdivide además en dos tipos. Los receptores  $\alpha_1$  son postsinápticos; los  $\alpha_2$  son presinápticos y, cuando se los estimula, *reducen la liberación del transmisor*. Los receptores  $\beta_1$  se limitan al corazón, para propósitos prácticos; su activación aumenta el ritmo y contractilidad cardíacos. Los receptores  $\beta_2$ , al estimularse, relajan el músculo de fibra lisa de los bronquios y otros sitios, incluidos los vasos que riegan los músculos estriados. La monografía de **Cooper et al.**, resume de forma integral la transmisión neurohumoral y la función de receptores.

En las siguientes páginas se revisan las formas a través de las cuales las dos divisiones del sistema nervioso autónomo, en conjunción con las glándulas endocrinas, mantienen la homeostasis del organismo. Como ya se estableció, la integración de estos dos sistemas se consigue en principio en el hipotálamo. Además, las catecolaminas circulantes modifican la actividad de las glándulas endocrinas y algunas de ellas están innervadas por fibras adrenérgicas. En el **capítulo 26** se exponen dichas relaciones autónomas endocrinas.

## Regulación de la presión arterial

Como se indicó de manera breve en el [capítulo 17](#), la presión arterial depende de una adecuada volemia intravascular, de la resistencia vascular sistémica y del gasto cardiaco. Tanto el sistema autónomo como el endocrino influyen sobre los lechos vasculares musculares, cutáneos y mesentéricos (espláncnicos), la frecuencia cardiaca y el volumen sistólico cardiaco. Juntos sirven para mantener la presión arterial normal y permiten el mantenimiento reflejo de la presión arterial con los cambios de la posición corporal. Dos tipos de barorreceptores funcionan como el componente aferente de este arco reflejo mediante la percepción de los gradientes de presión a través de las paredes de los grandes vasos sanguíneos. Los que se localizan en el seno carotídeo y cayado aórtico son sensibles a la reducción de la presión del pulso (la diferencia entre la presión arterial sistólica y diastólica), mientras que los que se encuentran en las cavidades cardiacas derechas y los vasos pulmonares responden más a las alteraciones de la volemia. Los barorreceptores del seno carotídeo responden con rapidez y son capaces de detectar cambios de un latido a otro, a diferencia de los nervios del cayado aórtico, que tienen una reacción más prolongada y discriminan sólo las modificaciones de la presión más grandes y prolongadas.

Los nervios que se originan de estos receptores son fibras de pequeño calibre, con una ligera envoltura de mielina, que se integran en los pares craneales glossofaríngeo (IX par) y vago o neumogástrico (X par) y terminan en el NTS. En respuesta al incremento de la estimulación de estos receptores, se reduce la actividad vagal eferente, lo que resulta en la aceleración cardiaca. Lo anterior se logra a través de conexiones polisinápticas entre el NTS y el núcleo motor dorsal del neumogástrico; precisamente de esta estructura se establecen proyecciones de las neuronas vagales a los nódulo sinoauricular y auriculoventricular y al músculo del ventrículo izquierdo. De este modo, la actividad vagal disminuye la frecuencia cardiaca y reduce la fuerza contráctil del miocardio (efecto inotrópico negativo). La mayor resistencia vascular sistémica se logra de manera conjunta a través de conexiones en paralelo entre el NTS y las áreas presoras bulbares, que envían proyecciones a su vez a las neuronas intermediolaterales de la porción mesotorácica de la médula espinal. La principal vía eferente simpática de estos segmentos es el nervio espláncnico mayor, que se dirige hacia el ganglio celiaco, cuyos nervios posganglionares se proyectan a los vasos de almacenamiento del intestino. Las venas de almacenamiento espláncnico actúan como un reservorio de hasta el 20% de la volemia total y la interrupción de los nervios espláncnicos induce una hipotensión ortostática grave. Después de una comida abundante en carbohidratos se observa una marcada hiperemia del intestino y una vasoconstricción periférica compensadora en los músculos y piel. También se advierte que el lecho vascular mesentérico responde a la redistribución ortostática de la volemia, pero no al estrés mental.

La respuesta contraria a la descrita, en particular bradicardia e hipotensión, surge cuando se intensifica el tono vagal y disminuye el simpático. Esta respuesta puede desencadenarse en los receptores o puede originarse en estímulos cerebrales como el temor o la imagen de sangre en las personas susceptibles, así como por el dolor extremo, sobre todo proveniente de las vísceras.

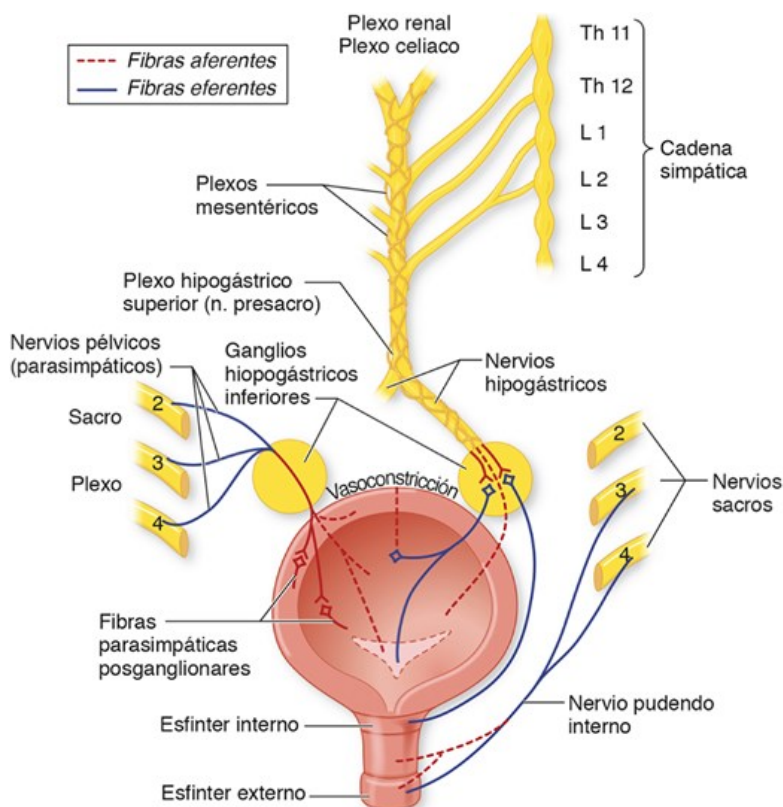
Dos mecanismos humorales de acción más lenta regulan la volemia y complementan el control de las alteraciones de la resistencia vascular sistémica. Las células yuxtaglomerulares renales sensibles a la presión liberan renina, que estimula la producción de angiotensina e influye en la síntesis de aldosterona, las cuales generan un incremento de la volemia. La hormona antidiurética tiene una influencia menor en el control de la presión arterial y se revisa en el siguiente capítulo; no obstante, los efectos de este péptido adquieren importancia cuando una deficiencia autónoma ejerce una dependencia de los mecanismos secundarios para el mantenimiento de la presión arterial. Además de su presencia en ganglios autónomos, se ha sabido que el [óxido nítrico](#) desempeña una función local importante para conservar el tono vascular, sobre todo al debilitar la respuesta a la estimulación simpática. No se conoce el grado en que esta última función está bajo control nervioso.

## Regulación de la función vesical

Las funciones conocidas de la vejiga y las vías urinarias inferiores (almacenamiento y evacuación intermitente de la orina) se realizan mediante tres componentes estructurales: la vejiga misma, cuyo constituyente principal es el extenso músculo detrusor (tipo transicional); un esfínter interno funcional compuesto por un músculo similar; y el esfínter externo estriado o diafragma urogenital. El esfínter asegura la continencia; en el varón, el esfínter interno también previene el reflujo de semen de la uretra durante la eyaculación. Para que ocurra la micción, los esfínteres deben relajarse, lo que permite que el detrusor expulse la orina de la vejiga a la uretra. Esto se logra mediante un mecanismo complejo que implica sobre todo al sistema nervioso parasimpático (los nervios periféricos sacros derivados del segundo, tercero y cuarto segmentos sacros de la médula espinal y sus fibras sensitivomotoras somáticas) y, en menor medida, las fibras simpáticas provenientes del tórax. Es probable que contribuyan los “centros de la micción” en el tronco del encéfalo, apenas localizables, con sus conexiones espinales y suprasegmentarias ([fig. 25-4](#)).

Figura 25-4.

## Inervación de la vejiga y sus esfínteres.



Fuente: A.H. Repper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El músculo detrusor recibe inervación motora de las células nerviosas de las columnas intermediolaterales de la sustancia gris, sobre todo del tercero, aunque también del segundo y cuarto segmentos sacros de la médula espinal (el “centro detrusor”). Las neuronas dan origen a fibras preganglionares que establecen sinapsis en los ganglios parasimpáticos dentro de la pared vesical. Las fibras posganglionares cortas terminan en receptores muscarínicos para **acetilcolina** en las fibras musculares. También hay receptores adrenérgicos  $\beta$  en el domo de la vejiga que se activan por fibras simpáticas provenientes de las células nerviosas intermediolaterales de los segmentos T10, T11 y T12. Estas fibras preganglionares pasan por los nervios espláncnicos inferiores a los ganglios mesentéricos inferiores (fig. 25-1); los axones simpáticos preganglionares y posganglionares transcurren por el nervio hipogástrico al plexo pélvico y el domo vesical. El esfínter interno y la base de la vejiga (trígono), formados por músculo liso, también están inervados en cierta medida por fibras simpáticas de los nervios hipogástricos; sus receptores son de tipo adrenérgico  $\alpha$ , sobre todo, lo que hace posible la manipulación terapéutica de la función del esfínter con fármacos que tienen función adrenérgica y los colinérgicos más usuales (véase más adelante).

Los esfínteres uretral externo y anal están formados por fibras de músculo estriado. Su inervación mediante los nervios pudendos proviene de un grupo denso de neuronas somatomotoras (núcleo de Onuf) en las astas anterolaterales de los segmentos sacros 2, 3 y 4. Las células de la parte ventrolateral del núcleo de Onuf inervan el esfínter uretral externo y las de la parte mediodorsal inervan el esfínter anal. Las fibras musculares de los esfínteres responden a los efectos nicotínicos de ACh.

Los nervios pudendos también contienen fibras aferentes provenientes de la uretra y el esfínter externo a los segmentos sacros de la médula espinal. Estas fibras transmiten impulsos para actividades reflejas y mediante las conexiones con centros superiores, para la sensación. Es probable que algunas de estas fibras transcurran por el plexo hipogástrico, como indica el hecho de que los pacientes con lesiones transversales completas de la médula en niveles tan altos como T12 refieran sensaciones de incomodidad uretral. La vejiga es sensible al dolor y la presión; estas sensaciones se transmiten a centros superiores por las vías sensitivas descritas en los [capítulos 7 y 8](#).

A diferencia del músculo estriado, por su sistema posganglionar el detrusor es capaz de algunas contracciones, aunque imperfectas, después de la destrucción completa de los segmentos sacros de la médula espinal. El aislamiento de los centros de la médula sacra (lesiones transversales medulares superiores a los niveles sacros) y sus nervios periféricos permite las contracciones del músculo detrusor, pero no vacían la vejiga por

completo. Los pacientes con estas lesiones casi siempre desarrollan disinergia del detrusor y músculos esfínteres externos (véase más adelante), lo que indica que la coordinación de estos músculos debe producirse en niveles supraespinales (**Blaivas**). En las lesiones transversales agudas de la médula espinal, la función de los segmentos sacros se suprime por varias semanas de la misma manera que las neuronas motoras de los músculos esqueléticos (estado de choque espinal).

El almacenamiento de orina y el vaciamiento efectivo de la vejiga sólo son posibles cuando los segmentos espinales, junto con sus fibras nerviosas aferentes y eferentes, se conectan con los llamados centros de la micción en el techo pontomesencefálico. En animales de laboratorio, este centro (o centros) se encuentra dentro o adyacente al locus cerúleo. Una región medial inicia la micción, mientras que un área lateral parece más importante para la continencia. Estas neuronas reciben impulsos aferentes de los segmentos medulares sacros; sus fibras eferentes descienden por los tractos reticuloespinales en los funículos laterales de la médula espinal y activan las células del núcleo de Onuf, así como los grupos celulares intermediolaterales de los segmentos sacros (**Holstege y Tan**). En los gatos, los centros pontomesencefálicos reciben fibras descendentes de regiones anteromediales de la corteza frontal, tálamo, hipotálamo y cerebelo, pero los centros del tronco del encéfalo y sus vías descendentes no se han definido con certeza en los seres humanos. Otras fibras de la corteza motora descienden con las fibras corticoespinales a las células del asta anterior de la médula sacra e inervan el esfínter externo. Según Ruch, las vías descendentes del tegmento mesencefálico son inhibitorias y las del tegmento protuberencial y el hipotálamo posterior son facilitadoras. La vía que desciende con el haz corticoespinal de la corteza motora es inhibitoria. Por tanto, el efecto neto de las lesiones en el cerebro y la médula espinal en el reflejo de la micción pueden ser, al menos en los animales, inhibitorio o facilitador (**DeGroat**).

Casi toda esta información se ha inferido de experimentos en animales; hay poco material patológico humano para confirmar la participación de los núcleos del tronco del encéfalo y la corteza en el control vesical. Fowler realizó una revisión extensa de la información disponible y se recomienda su artículo. También es interesante el estudio de **Blok et al.**, quienes realizaron estudios de tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) en sujetos voluntarios durante la micción. Se detectó aumento del flujo sanguíneo en el tegmento pontino derecho, la región periacueductal, hipotálamo y la corteza frontal inferior derecha. Cuando la vejiga estaba llena, pero se impedía la micción, se observó un aumento en la actividad en el tegmento pontino ventral derecho. No se conoce el significado de estos signos lateralizados, pero el estudio refiere la presunción de que los centros pontinos participan en el acto de la micción.

La micción es un acto reflejo y voluntario. Cuando una persona sana desea orinar, primero se produce una relajación voluntaria del perineo, seguida en secuencia de aumento en la tensión de la pared abdominal, contracción lenta del detrusor y abertura relacionada del esfínter interno; por último, se relaja el esfínter externo (**Denny-Brown y Robertson**). Es útil pensar en la contracción del detrusor como un reflejo espinal de estiramiento, sujeto a la facilitación e inhibición de los centros superiores. El cierre voluntario del esfínter externo y la contracción de los músculos perineales hacen que ceda la contracción del detrusor. Los músculos abdominales tienen poca participación en el inicio de la micción, salvo cuando el músculo detrusor no funciona de manera normal. La limitación voluntaria de la micción es un aspecto mental y está mediada por fibras que nacen en los lóbulos frontales (región motora paracentral), descienden por la médula espinal justo anterior y medial a los haces corticoespinales y terminan en las células de las astas anteriores y las columnas celulares intermediolaterales de los segmentos sacros, como se describió antes. La coordinación de la función del detrusor y del esfínter externo depende sobre todo de la vía descendente de centros propuestos en el tegmento de la protuberancia dorsolateral.

## Regulación de la función intestinal

El colon y los esfínteres anales se rigen por los mismos principios que regulan la función vesical. Sin embargo, un elemento único del intestino es un sistema nervioso entérico intrínseco que se origina en el plexo mientérico (de Auerbach) y el plexo submucoso (de Meissner), situado en la pared intestinal. El primero estimula al músculo liso y el último regula también la secreción mucosa y el flujo sanguíneo. Este sistema integrado controla la peristalsis, casi de manera independiente de otras influencias autonómicas, pero tiene gran capacidad de respuesta a los estímulos químicos y mecánicos locales. Como se describió en la minuciosa revisión de Benarroch, recomendada a los lectores interesados, la **acetilcolina** es el neurotransmisor dominante en los nervios entéricos, pero existe abundancia de **óxido nítrico** y muchos transmisores peptídicos.

## Reacciones de urgencia y alarma

El sistema nervioso autónomo y las glándulas suprarrenales se aceptaron por muchos años como la base neural y humoral de toda la conducta instintiva y emocional. En los estados de ansiedad crónica y reacciones agudas de pánico, psicosis depresiva, manía y esquizofrenia, trastornos caracterizados por alteración de la emoción, no se ha podido demostrar una disfunción neurovegetativa o endocrina sostenida, salvo quizá por las reacciones disminuidas de la hormona del crecimiento en los trastornos de pánico. Desde hace tiempo, la imposibilidad de suprimir el cortisol con la

inyección de hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) se ha considerado un aspecto consistente de las enfermedades depresivas, pero tampoco esto es un elemento muy específico. Esto ha resultado decepcionante, ya que la teoría de la urgencia de la actividad simpaticosuprarrenal propuesta por Cannon era un concepto prometedor sobre la neurofisiología de la emoción aguda; Selye amplió esta teoría de manera muy factible para explicar todas las reacciones al estrés en animales y seres humanos.

Según estas teorías, una emoción intensa como la ira o el temor, estimula al sistema nervioso simpático y la [corteza suprarrenal](#) (a través del factor liberador de corticotropina [CRF, *corticotropin releasing factor*] y la ACTH), que están bajo el control neural y endocrino directo. Estas reacciones simpaticosuprarrenales son breves y mantienen al animal en condiciones de “luchar o huir”, como se explicó en el [capítulo 24](#). Los animales privados de [corteza suprarrenal](#) y los seres humanos con enfermedad de Addison no toleran el estrés porque son incapaces de activar la médula y la corteza suprarrenales. El estrés prolongado y la producción de ACTH activa las hormonas suprarrenales (glucocorticoides, mineralocorticoides y corticoesteroides) y se ha estudiado de manera amplia en relación con las reacciones inmunitarias y otras funciones sistémicas, aunque todavía no se cuenta con datos consistentes que tengan aplicación clínica.

## Pruebas de las anomalías del sistema nervioso autónomo

Con pocas excepciones, como las pruebas de las reacciones pupilares y el examen de la piel en busca de anomalías del color y la transpiración, el neurólogo tiende a basarse en las causas para valorar la función del sistema nervioso autónomo. En cualquier caso, se pueden practicar varias pruebas sencillas, pero informativas, para confirmar las impresiones clínicas que se obtienen y descubrir anomalías de la función neurovegetativa que podrían facilitar el diagnóstico. Para la detección de ciertas enfermedades, es casi obligado medir la presión arterial para detectar una reducción en la misma con el cambio de posición corporal, de acostado o sentado a la bipedestación. Por lo regular, se requiere una combinación de pruebas, ya que algunas son particularmente sensibles a las anomalías de la función simpática y otras a la función parasimpática o barorreceptora aferente. Se describen a continuación y se resumen en el [cuadro 25-1](#). En la [figura 13-11](#) puede consultarse un esquema para la exploración de las anomalías pupilares.

Cuadro 25-1

### PRUEBAS CLÍNICAS DE LA FUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

PRUEBA	REACCIÓN NORMAL	PARTE DEL ARCO SOMETIDA A PRUEBA
<b>Pruebas no invasivas a la cabecera del paciente</b>		
Reacción de la presión arterial a la postura erguida o la inclinación vertical	Disminución de la presión arterial $\leq 30/15$ mmHg	Ramas aferente y simpática eferente
Reacción de la frecuencia cardíaca a la postura erguida	Aumento de 11–90 lpm; relación 30:15 $\geq 1.04$	Ramas vagales aferente y eferente
Ejercicios isométricos	Aumento de la presión arterial diastólica, 15 mmHg	Rama simpática eferente
Variación de la frecuencia cardíaca con la respiración	Frecuencia cardíaca máxima-mínima $\geq 15$ lpm; tasa E:I 1.2 <sup>a</sup>	Ramas vagales aferente y eferente
Relación de Valsava (véase texto)	$\geq 1.4^a$	Ramas aferentes y eferentes
Pruebas de sudor	Sudación sobre todo el cuerpo y las extremidades	Rama simpática eferente
Reflejo axónico	Piloerección local, sudación	Fibras simpáticas posganglionares eferentes



Concentración plasmática de noradrenalina	Se incrementa al inclinarse desde el plano horizontal hacia el plano vertical	Rama simpática eferente
Concentración plasmática de vasopresina	Aumenta con la hipotensión inducida	Rama aferente
<b>Pruebas invasivas</b>		
Maniobra de Valsalva (reacción de la presión arterial con catéter arterial permanente o medición continua no invasiva de la misma)	Fase I: aumento de la presión arterial Fase II: reducción gradual de la presión arterial hasta una meseta; taquicardia Fase III: disminución de la presión arterial Fase IV: superación de la presión arterial, bradicardia <sup>a</sup>	Ramas aferente y simpática eferente
Sensibilidad barorrefleja	1. Lentificación de la frecuencia cardíaca con el incremento inducido de la presión arterial <sup>a</sup> 2. Reacciones de estado sostenido al incremento y la reducción inducidos de la presión arterial	1. Ramas parasimpáticas aferente y eferente 2. Ramas aferente y eferente
Administración de fármacos presores	1. Incremento de la presión arterial 2. Lentificación de la frecuencia cardíaca	1. Receptores adrenérgicos 2. Ramas parasimpáticas aferente y eferente
<b>Otras pruebas del control vasomotor</b>		
Calentamiento radiante del tronco	Aumento del flujo sanguíneo por la mano	Rama simpática eferente
Inmersión de la mano en agua caliente	Aumento del flujo sanguíneo por la mano opuesta	Rama simpática eferente
Prueba presora del frío	Reducción del flujo sanguíneo, aumento de la presión arterial	Rama simpática eferente
Estrés emocional	Aumento de la presión arterial	Rama simpática eferente
<b>Pruebas de innervación pupilar</b>		
Cocaína al 4%	La pupila se dilata	Innervación simpática
Adrenalina al 0.1%	No hay reacción	Innervación simpática posganglionar
Bromhidrato de hidroxianfetamina al 1%	La pupila se dilata	Innervación simpática posganglionar
Metacolina al 2.5%, pilocarpina al 0.125%	No hay reacción	Innervación parasimpática

Apraclonidina al 0.5%	La pupila se dilata y hay resolución de la ptosis en el síndrome de Horner	Inervación parasimpática
-----------------------	----------------------------------------------------------------------------	--------------------------

E:I, relación espiración-inspiración; lpm, latidos por minuto.

<sup>a</sup>Reacción dependiente de la edad.

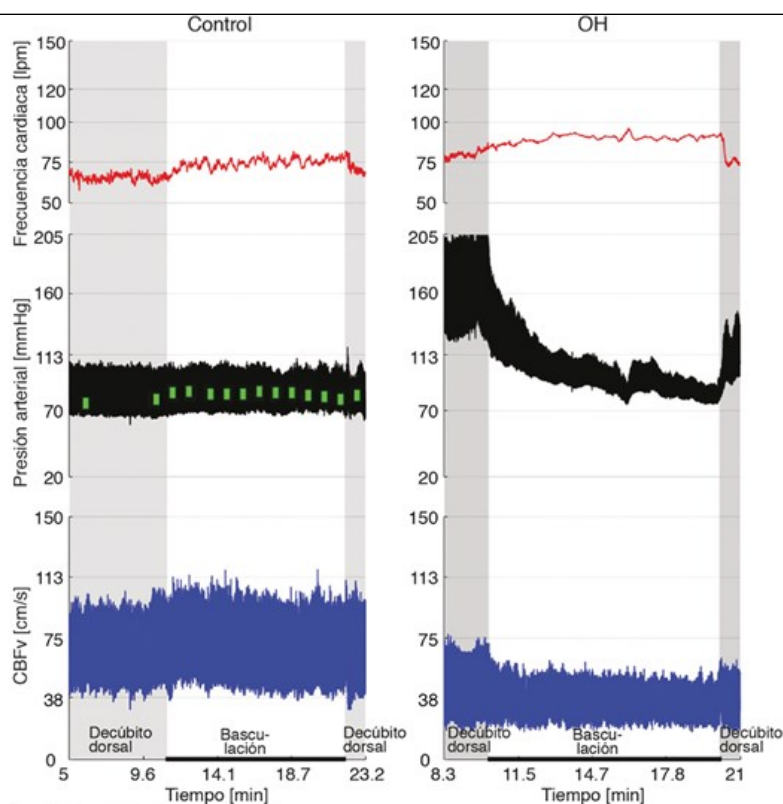
Fuente: McLeod y Tuck, con autorización.

## Pruebas de presión arterial y frecuencia cardiaca

Estas valoraciones están entre las más sencillas e importantes de la función autónoma y la mayoría de los laboratorios tiene técnicas automatizadas para cuantificarlas. McLeod y Tuck señalan que, al asumir la posición erguida desde la posición de decúbito, es anormal la disminución de más de 30 mmHg de la presión sistólica y 15 mmHg de la diastólica. Otros investigadores se inclinan por cifras de 20 y 10 mmHg y advierten que el brazo en el que se coloca el manguito debe estar horizontal cuando el individuo está erguido, de modo que la disminución de la presión arterial no quede oculta por la presión hidrostática adicional. Como se menciona en el capítulo 17 acerca del síncope, lo ideal es medir la presión arterial en la prueba ortostática después de pedir al paciente que permanezca en decúbito dorsal todo el tiempo que resulte práctico y que pase del decúbito dorsal a la bipedestación sin sentarse entre una y otra posición. Además, la presión arterial aporta más información si se mide justo después de la bipedestación y de nuevo después de 1 y 3 min. La respuesta anticipada es un aumento ligero y momentáneo en la presión, casi nunca detectado con un manguito para medición manual, seguida de una reducción leve segundos después de ponerse de pie y luego una recuperación lenta durante el primer minuto. La hipotensión persistente al primer minuto indica insuficiencia adrenérgica simpática y esta última medición confirma si la presión arterial no se recupera o sigue en descenso (fig. 25-5).

Figura 25-5.

Comparación de las respuestas normales a la prueba de la mesa basculante (grupo testigo), con la hipotensión ortostática (OH). En ambos ejemplos se observa un incremento en la frecuencia cardiaca normal (>10 lpm y <30 lpm. La presión arterial es estable en el testigo sano. El conjunto de la derecha muestra la hipertensión en el sujeto en decúbito dorsal y la OH notable en la basculación. La velocidad del flujo cerebral (CBFv) es estable en el testigo y menor en OH. (Modificado con autorización de Novak P: Cerebral blood flow, heart rate and blood pressure patterns during the tilt test in common orthostatic syndromes. *Neurosci J* 2016:6127340,2016 [epub].)



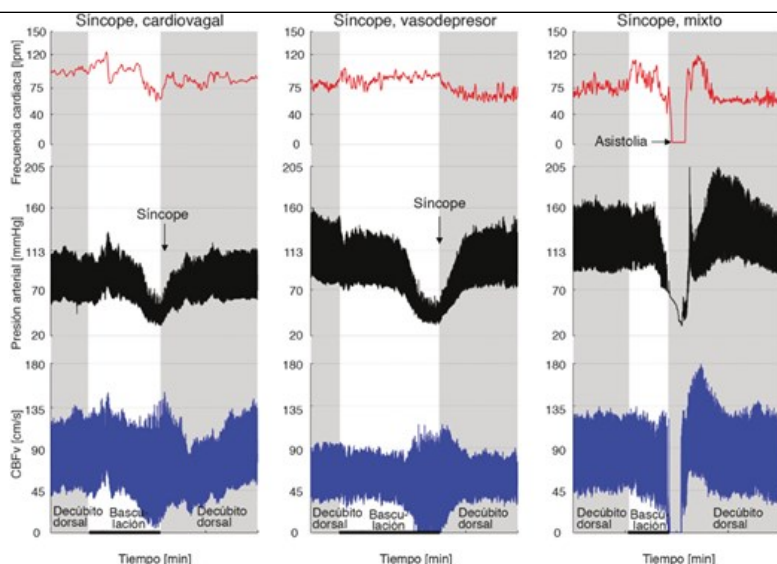
Fuente: A.H. Repper, M.A. Samuel, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La causa principal de la reducción ortostática de la presión arterial es la hipovolemia; no obstante, en el contexto del síncope recurrente, la disminución excesiva refleja insuficiente actividad vasoconstrictora simpática. El medio más sensible de inducir cambios ortostáticos es el uso de una mesa basculante como se describe en la Prueba de la mesa basculante en el [capítulo 17](#) y otros más, es un mecanismo adicional para desencadenar el presíncope reflejo en individuos predispuestos al síncope por un reflejo cardíaco demasiado sensible, es decir, el que origina vasodilatación (síncope neurocardiogeno).

En reacción al descenso de la presión arterial inducido normalmente se acelera la frecuencia cardíaca (bajo control vagal). *El indicador directo más sencillo de la disfunción del nervio vago o neumogástrico es el hecho de que o se incrementa la frecuencia cardíaca en respuesta a la disminución de la presión arterial cuando el sujeto se pone de pie.* El síncope de origen neural muestra uno de tres patrones en la prueba sobre una mesa inclinada: una respuesta vasodepresora paroxística sola (síncope vasodepresor); una respuesta combinada de bradicardia e hipotensión (síncope mixto); o bradicardia sola (síncope cardiovagal) ([fig. 25-6](#)). El síncope mixto es la forma más común de síncope neuralmente mediado. La mesa basculante (inclinada) permite distinguir entre éstas o, más a menudo, aclara el orden en el que ocurren los fenómenos.

Figura 25-6.

Comparación de los tres principales tipos de síncope mediados por el SNC. El cuadro se acompaña de disminución profunda de la velocidad de flujo cerebral en sístole y diástole (CBFv). Cada tipo de síncope se diferencia por las respuestas en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, en tanto que las respuestas en CBFv son similares en todos los tipos de él. La frecuencia cardíaca se lentifica antes que la presión arterial disminuya en el síncope cardiovagal, pero tal lentificación no ocurre en la variedad vasodepresora, y la frecuencia y la presión mencionadas disminuyen simultáneamente en el síncope mixto. CBFv muestra la típica vasodilatación de todos los tipos de síncope, que se caracteriza por disminución de CBFv en la diástole e incremento en la sístole. Durante el síncope, CBFv diastólica es de cero o cercana a él. (Modificada con autorización de Novak P: Cerebral flow rate, heart rate, and blood pressure patterns during the tilt test in common orthostatic syndromes. *Neurosc J* 2016;6127340,2016 [epub].)



Fuente: A.H. Repper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Además, la frecuencia cardiaca se eleva al principio como respuesta a la posición erguida (no en la mesa inclinada) y disminuye después de unos 15 latidos para llegar a una frecuencia estable para el trigésimo latido. La tasa entre los intervalos R-R en el electrocardiograma (ECG) que corresponde a los latidos 30 y 15 (tasa 30:15) es una medida más sensible incluso de la integridad de la inhibición vagal del nódulo sinusal. Un coeficiente menor de 1.07 en adultos menores de 60 años casi siempre es anormal, indica pérdida del tono vagal y el coeficiente normal es cada vez más alto conforme disminuye la edad; por ejemplo, casi siempre es mayor de 1.12 a los 30 años y de 1.1 a los 40 años.

Otro método simple para cuantificar la función vagal consiste en medir la *variación de la frecuencia cardiaca durante la respiración profunda* (arritmia sinusal de origen respiratorio). En la sesión se registra el ECG mientras la persona respira con ritmo regular de seis respiraciones por minuto. En condiciones normales, la frecuencia cardiaca varía hasta en 10 latidos por minuto (lpm) o incluso más; pueden ser anormales las diferencias de menos de 7 lpm para las edades de 60 a 69 años y pueden ser anormales (9 lpm) para las edades de 50 a 59 años.

Una prueba aún más exacta de la función vagal es la medición del cociente entre el intervalo R-R más prolongado durante la espiración lenta forzada (estandarizada como un soplo constante a una presión de 40 mmHg durante 10 s) y el intervalo R-R más corto durante la inspiración, lo que permite obtener un cociente espiración-inspiración (E:I). Ésta es la medición de la frecuencia del pulso mejor validada de todas, en particular porque se pueden emplear métodos computarizados para proyectar el espectro de los intervalos ECG entre latido y latido durante la respiración. Deben compararse los resultados de estas pruebas con los obtenidos en personas sanas de la misma edad. Hasta los 40 años son anormales las tasas E:I menores de 1.2 (que significan una variación de 20%). La tasa disminuye con la edad y lo hace notablemente después de los 60 años (momento en la que se aproxima a 1.04 o menos), como lo hace también en presencia de neuropatía diabética, aunque sea leve. Por consiguiente, los resultados de esta prueba deben interpretarse con precaución en adultos mayores e individuos con diabetes. Se han desarrollado cocientes semejantes para el cambio en la frecuencia cardiaca durante la maniobra de Valsalva; el *cociente de Valsalva*.

Se usan métodos computarizados de *análisis espectral de la fuerza* del ritmo cardiaco para expresar la variación del ritmo cardiaco como una función del intervalo de latido a latido. Se identifican varios puntos de fuerza máxima: uno relacionado con la arritmia sinusal respiratoria y otros relacionados con la actividad refleja de los barorreceptores y la actividad simpática cardiaca. Todas las valoraciones para identificar las variaciones de la frecuencia cardiaca por lo común se combinan con la medición de dicha frecuencia y la presión arterial durante la maniobra de Valsalva, como luego se describirá y con el método de la mesa basculante, que se describió en el [capítulo 17](#).

En la *maniobra de Valsalva*, el sujeto exhala dentro de un manómetro o contra la glotis cerrada durante 10 s, generando una extraordinaria presión intratorácica positiva. La disminución repentina en el retorno venoso al corazón determina que el gasto cardiaco y la presión arterial disminuyan; la respuesta en los barorreceptores es originar una taquicardia refleja y, en menor medida, vasoconstricción periférica. Al ceder la presión intratorácica, aumentan el retorno venoso, el volumen sistólico y la presión arterial a valores mayores de los normales; en este momento predomina la influencia parasimpática refleja y surge bradicardia ([fig. 25-5](#)). La incapacidad de que se produzca la aceleración cardiaca durante la fase de presión intratorácica positiva de la maniobra de Valsalva denota disfunción simpática y la imposibilidad de enlentecer la frecuencia durante el periodo de sobrecompensación de la presión arterial denota perturbaciones del sistema parasimpático. En personas con insuficiencia del sistema autónomo, no

se suprime la disminución de la presión arterial durante los últimos segundos de mayor presión intratorácica ni hay sobrecompensación de la presión arterial cuando se libera la respiración. El cociente de Valsalva, que se refiere a la máxima frecuencia cardíaca generada por la maniobra sobre la frecuencia cardíaca más baja en los 30 s próximos a ese pico, es otra medición de uso frecuente en las valoraciones autonómicas integrales.

### Pruebas de las reacciones vasomotoras

Por lo general, estas pruebas valoran la función colinérgica. Aunque aproximada, la medición de la temperatura cutánea es un índice de utilidad de la función vasomotora. La parálisis vasomotora produce vasodilatación cutánea e incremento de la temperatura en la piel; la vasoconstricción disminuye dicha temperatura. Con el termómetro cutáneo se pueden comparar las áreas afectada y normal bajo condiciones estándar. La temperatura normal de la piel es de 31 a 33°C, si la temperatura ambiental es de 26 a 27°C. El tono vasoconstrictor se puede conocer también midiendo la temperatura cutánea del área en cuestión antes o después de sumergir una o ambas manos en agua fría (véase más adelante la exposición de la prueba presora al frío).

La integridad del arco reflejo simpático, que incluye los barorreceptores de la aorta y el seno carotídeo, sus vías aferentes, los centros vasomotores y los impulsos simpáticos y parasimpáticos, se puede someter a prueba de manera general mediante la combinación de la prueba presora al frío, prueba de empuñadura, prueba aritmética mental y maniobra de Valsalva, como se describe más adelante.

La vasoconstricción induce elevación de la presión arterial; lo anterior proporciona la base de la *prueba presora al frío*. En personas sanas, sumergir una mano en agua helada por 1 a 5 min eleva la presión sistólica en 15 a 20 mmHg y la presión diastólica en 10 a 15 mmHg. De manera similar, la *contracción isométrica sostenida* de un grupo de músculos (p. ej., los del antebrazo en caso de empuñadura) durante 5 min aumenta normalmente la frecuencia cardíaca y las presiones sistólica y diastólica en 15 mmHg o más. La reacción en ambas pruebas se reduce o está ausente en caso de lesiones del arco reflejo simpático, en particular de la rama eferente, pero aún no se determina con claridad la validez de ninguna de estas pruebas. El esfuerzo realizado cuando se efectúan operaciones *aritméticas mentales* en un sitio con entorno ruidoso que distrae al paciente estimula habitualmente un incremento leve, pero perceptible, de la frecuencia del pulso y la presión arterial. Es obvio que esta respuesta no depende de la rama aferente del arco reflejo simpático y debe estar mediada por mecanismos corticohipotalámicos.

Si la reacción a la maniobra de Valsalva es anormal y la reacción a la prueba presora de frío es normal, la lesión se encuentra probablemente en los barorreceptores o en sus nervios aferentes; este defecto se observa en individuos con diabetes y tabéticos; es frecuente en muchas neuropatías. El hecho de que la frecuencia cardíaca no se acelere ni aumente la presión arterial durante operaciones aritméticas mentales, junto con una maniobra anormal de Valsalva, sugiere un defecto en las vías simpáticas eferentes periféricas o centrales.

### Pruebas de la función sudomotora

Se puede valorar más a fondo la integridad de las vías simpáticas eferentes mediante pruebas de la actividad sudomotora. Existen varias, todas usadas sobre todo en laboratorios especializados en pruebas autonómicas. Las pruebas más rudimentarias implican pesar el sudor después de absorberlo con pequeños cuadros de papel filtro. También el carbón vegetal en polvo rociado a la piel se adhiere a zonas húmedas y no a las secas. La prueba con yodo-almidón (Minor) es cualitativa y usa los cambios de color del almidón de maíz rociado en la piel, al que se agrega tintura de yodo. Las pruebas de Minor se utilizan para detectar hipohidrosis o hiperhidrosis. La prueba de quinizarina, ya descrita (gris en estado seco, y violeta con la humedad) se basa en un principio semejante. Los métodos descritos reflejan la función sudomotora posganglionar.

En la *prueba simpática o de la resistencia cutánea galvánica*, un juego de electrodos colocados en la piel mide la resistencia al paso de una corriente débil a través de la piel; es probable que el potencial eléctrico resulte de un cambio de la corriente iónica dentro de las glándulas sudoríparas, no sólo un incremento de la transpiración que reduce la resistencia cutánea. Este método se puede usar para delinear un área de disminución de la transpiración por lesión de un nervio periférico, ya que la respuesta depende de la activación simpática de las glándulas sudoríparas (Gutrecht). Sin embargo, la respuesta cutánea galvánica está sujeta a la habituación con los estímulos repetidos y no muestra una respuesta si existe una neuropatía sensitiva. La prueba de impresión en silicona es cuantitativa desde el punto de vista posganglionar y mide las gotitas de sudor inducidas por la iontoforesis de *acetilcolina*, *pilocarpina* o metacolina. Aunque en teoría cuantitativos, los métodos como el de impresión son propensos a presentar artefactos (Stewart et al.).

Low ha elaborado y estudiado ampliamente una exploración más cuantitativa y duplicable de la función sudomotora posganglionar que llamó prueba de reflejo axónico sudomotor cuantitativo (QSART, *quantitative sudomotor axon reflex test*). Se trata, en esencia, de una prueba de la integridad axónica simpática distal, que utiliza el reflejo axónico local. Se efectúa iontoforesis de una solución de *acetilcolina* al 10% sobre la piel aplicando 2 mA durante 5 min. Se registra la excreción de sudor en la piel adyacente mediante celdillas circulares especializadas que identifican el agua del sudor. Se

han elegido como sitios estandarizados para el registro el antebrazo, la porción proximal de la pierna, la porción distal de la pierna y el pie. Con esta prueba, Low ha sido capaz de definir los patrones de sudación ausente o retrasada que indican falla simpática posganglionar en las neuropatías de fibras pequeñas y la sudación excesiva o la reducción de la latencia como reacción, según se observa en la distrofia simpática refleja. Se trata, desde luego, del método de elección para estudiar la sudación y la función de las fibras simpáticas distales, pero su complejidad técnica determina que sólo esté disponible en laboratorios con equipamiento especial.

La prueba termorreguladora del sudor (TST, *thermoregulatory sweat testing*) mide la integridad de las vías sudomotoras simpáticas centrales y periféricas. La prueba aumenta la temperatura corporal central al incrementar la del ambiente, con lo que se visualizará la respuesta sudorípara por medio de un colorante indicador. Lo anterior puede generar resultados notables, pero es lenta, se necesita preparación especial del paciente y un espacio clínico amplio. Su ventaja reside en que al combinarla con otras que miden las funciones posganglionares, distingue entre la insuficiencia posganglionar (anormalidad en todas las pruebas) de la preganglionar (en la cual sólo TST es anormal).

### Función lagrimal

Se puede calcular burdamente la *lagrimación* insertando el extremo de una tira de papel filtro delgado de 5 mm de ancho y 25 mm de largo en el saco conjuntival inferior y dejando colgar el otro extremo sobre el borde del párpado inferior (la prueba de Schirmer). Las lágrimas humedecen la tira de papel filtro y producen un área de humedad. Después de 5 min, en personas sanas el área humedecida se extiende a una longitud cercana a 15 mm. La extensión menor de 10 mm sugiere hipolacrimia. El método anterior se utiliza más bien para detectar la sequedad ocular (queratoconjuntivitis seca) del síndrome de Sjögren, pero también puede ser útil para estudiar diversas neuropatías del sistema autónomo.

### Pruebas de las funciones vesical, gastrointestinal y de la erección del pene

La *función vesical* se valora mejor mediante cistometrograma, que mide la presión intravesical como función del volumen de solución salina que se permite fluir por gravedad hacia el interior de la vejiga. Se pueden registrar con un manómetro algunos aspectos, como la elevación de la presión conforme entran 500 ml de líquido de manera gradual en la vejiga, las contracciones de vaciamiento del músculo detrusor y el volumen al cual el paciente informa la sensación de plenitud vesical. (Puede encontrarse una descripción detallada de las técnicas cistométricas en la monografía de [Krane y Siroky](#).) Una manera rápida y simple de determinar la atonía vesical (tras excluir la presencia de obstrucción prostática y sobredistensión) consiste en cuantificar la orina residual (mediante cateterismo vesical) inmediatamente después de la micción voluntaria o calcular su volumen por ecografía.

Con estudios radiológicos es muy sencillo demostrar los *trastornos de la motilidad gastrointestinal*. En los estados disautónomos, el trago de bario revela diversas anomalías, entre ellas dilatación atónica del esófago, atonía y distensión gástricas, tiempo de vaciamiento gástrico retrasado y patrón característico del intestino delgado consistente en aumento de la frecuencia y la amplitud de las ondas peristálticas y tránsito intestinal rápido. El enema de bario puede reconocer distensión del colon y disminución de la actividad propulsora. En la actualidad, hay disponibles técnicas manométricas especializadas para medir la motilidad gastrointestinal (consúltese [Low et al.](#)).

En muchos laboratorios del sueño se registra la intumescencia peniana nocturna; esta medición se puede emplear como prueba básica de la innervación neurovegetativa (parasimpática) sacra.

### Pruebas farmacológicas de la función autónoma

Después de examinar las pupilas con la luz ambiental, luz brillante y luz tenue para determinar si alguna perdió la innervación simpática o parasimpática, pueden hacerse pruebas farmacológicas para afinar el diagnóstico. Parte del razonamiento en el que se basan estas pruebas se apoya en la “ley de Cannon” o fenómeno de hipersensibilidad de desnervación, en el cual el órgano efector se torna hipersensible, dos a tres semanas después de la desnervación, a su sustancia neurotransmisora particular y sustancias relacionadas. En las pruebas clínicas se instila un fármaco en ambos sacos conjuntivales y la pupila no miótica se usa como control para comparar la sospechosa de tener síndrome de Horner.

Desde hace relativamente poco tiempo, la [apraclonidina](#), un débil agonista simpático directo, se ha usado más ampliamente para demostrar que la miosis se debe a la desnervación simpática de la pupila. Revierte la miosis causada por una lesión central o periférica y es más fácil de obtener que los compuestos anteriores. Una prueba positiva, con reversión de la miosis, depende de la hipersensibilidad por desnervación desarrollada después de varios días o más de la presencia del síndrome de Horner. Si el resultado es negativo, la pupila no se dilata y es probable que la miosis sea fisiológica.



El fármaco tiene la ventaja adicional de que a menudo revierte la ptosis del síndrome de Horner ([cap. 13](#), [fig. 13-10](#)). El fármaco puede causar depresión respiratoria en niños, por lo que se evita en ellos.

Una vez que se confirma la presencia de un verdadero síndrome de Horner, es posible distinguir entre la desnervación simpática preganglionar y la posganglionar (ganglio cervical superior) de la pupila mediante la instilación de hidroxianfetamina al 1%; su efecto depende de la presencia de noradrenalina en las terminaciones de los nervios del iris. La falta de dilatación indica una lesión posganglionar.

Otra prueba que ahora se usa sobre todo en niños, en los que es riesgoso el uso de [apraclonidina](#), es la aplicación tópica en el saco conjuntival de una solución de cocaína al 4% a 10% que potencia los efectos de NA al impedir su recaptación. La respuesta normal a la cocaína consiste en dilatación pupilar. En la desnervación simpática causada por lesiones de las fibras posganglionares o preganglionares no hay cambio en el tamaño pupilar porque no hay sustancia disponible y la cocaína carece de sustrato al cual potenciar. Se presume que la razón de la falta de respuesta en las lesiones preganglionares crónicas es el agotamiento de la NE en las fibras posganglionares. En casos de lesiones simpáticas centrales puede haber midriasis.

### Prueba del eritema cutáneo

La inyección intracutánea de 0.05 ml de solución de fosfato de histamina a concentración 1:1 000 provoca, en condiciones normales, una roncha de 1 cm de diámetro después de 5 a 10 min; está rodeada por una aureola angosta y roja, la cual a su vez está circundada por una banda eritematosa que se extiende 1 a 3 cm más allá del borde de la roncha. Tiene lugar una “reacción triple” semejante a la descarga de histamina en la piel como resultado de un arañazo. Puede ser desencadenada en personas sensibles al rascar la piel (dermatografía).

La aparición de la roncha y la areola de color rojo profundo provienen de la acción directa de la histamina en los vasos sanguíneos, en tanto que el eritema depende de la integridad del reflejo axónico. Este reflejo axónico está mediado por la estimulación antidrómica de las fibras sensitivas C pequeñas que conduce a la liberación de las mismas fibras de varias sustancias vasoactivas, como bradisinina y sustancia P. La reacción se elimina con la destrucción del ganglio de la raíz dorsal, pero no de la raíz dorsal. El componente eritematoso se genera por un mecanismo central todavía desconocido. En la disautonomía familiar no existe la respuesta eritematosa a la histamina y al rascado. También puede estar ausente en las neuropatías periféricas que afectan nervios simpáticos (como diabetes, enfermedad alcohólica-nutricional, enfermedad de Guillain-Barré, amiloidosis y porfiria). La reacción sudomotora cuantitativa a la [acetilcolina](#) tópica, descrita antes, es la de elección por su sensibilidad y precisión, pero exige equipo especial.

Es posible que la respuesta demográfica con roncha y eritema se pierda debajo del nivel de una lesión medular reciente, pero se recupera después de varios días o más tiempo, comparable a la recuperación del choque espinal.

### Infusión presora y otras pruebas cardiovasculares directas

Aunque estas no son parte de la valoración de laboratorio habitual de la enfermedad del sistema nervioso autónomo, proporcionan información fisiológica interesante. El suministro de NE genera una elevación de la presión arterial que suele ser más pronunciada a una tasa determinada de administración en los estados disautónomos en relación con los sujetos normales. En muchos casos, por ejemplo, el síndrome de Guillain-Barré, se cree que el aumento excesivo de la presión arterial es más bien resultado del control inadecuado de la hipertensión por los barorreceptores más que del reflejo de la hipersensibilidad de desnervación verdadero, es decir, expresa la disfunción de la rama aferente del arco reflejo. En los pacientes con disautonomía familiar, la administración en goteo intravenoso de NE induce una reacción eritematosa de la piel, tal y como puede ocurrir bajo estrés emocional; representa tal vez una reacción intensificada a la NE endógena.

El suministro de angiotensina II a individuos con hipotensión ortostática idiopática también activa una reacción exagerada de la presión arterial. Una reacción similar a la metacolina y la NE se interpreta como hipersensibilidad de desnervación al neurotransmisor o sustancias afines a éste. Debe considerarse un mecanismo diferente de la reacción de la presión arterial inducida por angiotensina, quizá una función defectuosa de los barorreceptores.

La integridad de la inervación neurovegetativa del corazón se puede valorar mediante inyección intramuscular de [atropina](#), [efedrina](#) o [neostigmina](#) mientras se vigila la frecuencia cardíaca. En condiciones normales, la inyección intramuscular de 0.8 mg de [atropina](#) causa taquicardia por el bloqueo parasimpático y la eliminación del tono vagal. Ninguno de tales cambios ocurre en casos de desnervación parasimpática (vagal) del corazón; la más común de dichas alteraciones es la diabetes y el síndrome de Guillain-Barré y la más grave el estado de muerte cerebral, en el cual ya no existe ninguna actividad tónica vagal que la [atropina](#) pueda abatir.

Se cuenta con métodos de laboratorio para la medición en plasma de la noradrenalina (NE) y la hidroxilasa  $\beta$  de **dopamina**. En condiciones normales, cuando una persona cambia de una posición inclinada a una erguida, las concentraciones séricas de NE se elevan dos o tres veces. En personas con deficiencia del sistema nervioso autónomo, central y periférico, no existe elevación o es muy ligera con la bipedestación o el ejercicio. En pacientes con una forma rara de disautonomía simpática se observa una deficiencia de la enzima hidroxilasa  $\beta$  de **dopamina**.

En resumen, las pruebas sin penetración corporal señaladas en el [cuadro 25-1](#) y descritas antes son bastante adecuadas para la investigación clínica de la función autónoma. Low insiste en que las pruebas más informativas son las cuantitativas, que se han estandarizado y validado en sujetos con trastornos neurovegetativos leves y graves. A la cabecera del enfermo, las más cómodas son las mediciones de la frecuencia cardíaca con el sujeto en posición ortostática y los cambios de la presión arterial y la respuesta de esta última a la maniobra de Valsalva, cálculo de los cambios del latido cardíaco con la respiración profunda, respuestas pupilares a la luz y a la oscuridad y una estimación aproximada de la sudación de las palmas y las plantas; en casos de lesiones de la médula espinal, en el tronco. Los resultados de dichos estudios y la situación clínica son los factores que determinarán la decisión de practicar más pruebas.

## TRASTORNOS CLÍNICOS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

### Parálisis autonómica aguda (pandisautonomía)

Desde que [Young et al.](#), describieran por primera vez este trastorno en 1975, se han registrado muchos más casos tanto en adultos como en niños. El individuo desarrolla, a lo largo de un periodo que dura una semana o unas cuantas semanas, cierta combinación de anhidrosis, hipotensión ortostática, parálisis de los reflejos pupilares, pérdida de la lagrimación y salivación, disfunción eréctil, trastornos de la función vesical e intestinal (retención urinaria, flatulencia posprandial e íleo o estreñimiento) y pérdida de ciertas reacciones pilomotoras y vasomotoras en la piel (enrojecimiento e intolerancia al calor). La fatiga, a veces intensa, es una molestia prominente en la mayoría de los pacientes; otras son el dolor abdominal y el vómito. Algunos desarrollan apnea del sueño o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*), lo que causa hiponatremia. La concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal o está ligeramente aumentada.

Los datos clínicos y de laboratorio indican que están afectadas las partes simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo, sobre todo en la porción posganglionar. Al parecer, las fibras nerviosas somáticas sensitivas y motoras se encuentran indemnes o sólo están afectadas ligeramente, aunque muchos sujetos se quejan de parestesias y han perdido a menudo los reflejos tendinosos. En uno de los pacientes descritos por [Low et al.](#), se identificaron pruebas fisiológicas y morfológicas (biopsia del nervio safeno externo) de pérdida de fibras somáticas mielínicas y amielínicas pequeñas y focos de células mononucleares epineurales; en otros casos, las cuentas de fibras de nervio safeno externo resultaron normales; en un caso de necropsia, en el cual también había pérdida sensitiva, se reconoció infiltración linfocítica en los nervios sensitivos y vegetativos ([Fagius et al.](#)). Se dice que el paciente original descrito por [Young et al.](#), y la mayoría de los otros individuos con disautonomía pura se recuperaron por completo o casi del todo en varios meses; algunos de los pacientes de los autores conservaron los trastornos de las funciones gastrointestinales y sexuales. Además de esa forma idiopática de parálisis del sistema autónomo algunos casos surgen después de infecciones; también se ha sabido de una forma paraneoplásica similar, aunque poco frecuente (véase [cap. 30](#), apartado “[Neuronopatía sensitiva paraneoplásica](#)”). Se encuentran anticuerpos contra los receptores ganglionares de **acetilcolina** en la mitad de los casos idiopáticos y en 25% de los casos de paraneoplasias ([Vernino et al.](#)).

Algunos niños y unos cuantos adultos con dicho trastorno muestran un síndrome de disautonomía predominantemente colinérgica, con dolor y disestesias ([Kirby et al.](#)); la hipotensión ortostática es mínima o nula y la evolución ha sido más crónica que en los casos de disautonomía completa descritos.

En vista de la aparición de trastornos neurovegetativos idénticos en algunos casos del síndrome de Guillain-Barré y de la elevada incidencia de grados menores de debilidad, pérdidas de los reflejos y elevación de las proteínas en el LCR y en especial parestesias, parece probable que la pandisautonomía pura sea también una polineuropatía mediada por el sistema inmunitario que afecta las fibras neurovegetativas dentro de los nervios periféricos, en muchos sentidos comparable con el síndrome de Guillain-Barré. Los datos de necropsia informados por [Fagius et al.](#), ya mencionados, se inclinan a favor de esta relación. En animales, se ha provocado parálisis neurovegetativa mediante inyección de extractos de ganglios simpáticos y el coadyuvante de Freund ([Appenzeller et al.](#)), semejante a la neuritis inmunitaria experimental, que se emplea como modelo animal del síndrome de Guillain-Barré.

Una forma adquirida de la intolerancia ortostática, conocida como *hipotensión ortostática simpatotónica* ([Polinsky et al.](#)), puede representar otra

variante o una forma parcial de parálisis neurovegetativa. En este síndrome, a diferencia de las formas frecuentes de hipotensión ortostática (véase más adelante), la disminución de la presión arterial se acompaña de taquicardia. [Hoeldtke et al.](#), describieron a cuatro de estos pacientes y encontraron que los reflejos vasomotores y la producción de NE eran normales; estos investigadores consideraron que el padecimiento es una afección de las neuronas simpáticas torácicas bajas y lumbares. No hay certeza de su relación con una entidad que de manera semejante es indefinida, el llamado *síndrome de taquicardia ortostática postural* (POTS, *postural orthostatic tachycardia syndrome*), revisado en el [capítulo 17](#) y la intolerancia ortostática que acompaña al síndrome de fatiga crónica. Algunos casos individuales de POTS se relacionan con mutaciones o alteraciones epigenéticas en el gen del transportador para noradrenalina ([Shannon et al.](#), 2005). Algunos casos de intolerancia ortostática son parte de trastornos con astenia-ansiedad en los que los cambios autonómicos pueden manifestarse con hiperactividad simpática en personas susceptibles.

Existen algunos informes de casos en que mejoró la pandisautonomía después de goteo endovenoso de gammaglobulina, pero es difícil identificar a los pacientes que mejoran espontáneamente en el mismo lapso, por lo general, después de varios meses. Además, se ha utilizado la plasmaféresis con beneficio en un sujeto con anticuerpos contra el receptor de [acetilcolina](#) ganglionar ([Schroeder et al.](#)).

Al acumular experiencia con los años, se apreció que las neuropatías autonómicas agudas representan un espectro de trastornos y es posible que muchas sean mediadas por la inmunidad. Entre ellos están la ganglionopatía autoinmunitaria-idiopática o paraneoplásica (denominada antes panautonómica o pandisautonomía), caracterizada por insuficiencia simpática y parasimpática grave y generalizada. Otras formas de neuropatías autonómicas agudas son la colinérgica aguda, el síndrome de Guillain-Barré, el botulismo, la porfiria, farmacoinducidas o tóxicas. Las formas restringidas de dichas neuropatías pueden ocasionar un síndrome de taquicardia aguda o trastornos de la motilidad. Algunos pacientes con las formas agudas tienen autoanticuerpos contra el receptor A3 de la [acetilcolina](#). La afectación somática de gravedad variable se observa en la mayoría de las neuropatías autonómicas agudas.

#### Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

La *disautonomía* es una de las características del síndrome miasténico de Lambert-Eaton totalmente manifiesto y que se comenta en detalle en el [capítulo 46](#); se caracteriza por xerostomía, disfunción eréctil, dificultad para iniciar la micción y estreñimiento. Es posible que anticuerpos circulantes contra el conducto de calcio dependiente de voltaje interfieran en la liberación de [acetilcolina](#) en sitios muscarínicos y nicotínicos.

#### Atrofia multisistémica e insuficiencia autonómica pura

En la actualidad, se sabe que la hipotensión ortostática idiopática es causada por dos trastornos, como mínimo (véanse [caps. 17 y 38](#)). El primero sería la enfermedad degenerativa propia de etapas intermedias y finales de la vida adulta, que describieron por primera vez [Bradbury y Eggleston](#) en 1925 y que denominaron *hipotensión ortostática idiopática* y por otros autores “insuficiencia autonómica primaria”. En el trastorno en cuestión, las lesiones abarcan más bien las neuronas simpáticas posganglionares ([Petito y Black](#)); no hay afección (relativamente) del sistema parasimpático ni del sistema nervioso central. En el segundo trastorno más frecuente que ahora se clasifica como *atrofia sistémica múltiple*, descrito por [Shy y Drager](#), las neuronas del asta lateral preganglionar de los segmentos torácicos espinales degeneran; estos cambios causan la hipotensión ortostática. Más tarde, se agregan signos de afectación de los núcleos basales o del cerebelo, o ambos, como se describe más adelante y en los [capítulos 17 y 38](#), aunque unos cuantos casos se mantienen como falla autónoma pura. En ambos tipos de hipotensión ortostática pueden agregarse anhidrosis, disfunción eréctil y atonía vesical, aunque la hipotimia ortostática es el problema principal.

La distinción clínica entre estos dos tipos de hipotensión ortostática depende, en gran medida, de la aparición, con el paso del tiempo, de signos acompañantes del sistema nervioso central (SNC), como se describe más adelante. La diferenciación entre los tipos posganglionar y preganglionar central de la enfermedad se basa también en las pruebas farmacológicas y neurofisiológicas, pero debe insistirse en que los criterios establecidos aquí no se ajustan siempre a la experiencia clínica. A pesar de ello, [Cohen et al.](#), que estudiaron las funciones sudomotora y vasomotora posganglionares de 62 sujetos con hipotensión ortostática idiopática, observaron que pocas veces surgían los signos de deservación posganglionar en personas con el tipo central, según la clasificación.

En el tipo posganglionar de la insuficiencia autonómica, las concentraciones plasmáticas de NE son subnormales mientras el paciente se encuentra en decúbito, a causa de la falla de las terminaciones nerviosas dañadas para sintetizar o descargar catecolaminas. Cuando el paciente se pone de pie no se incrementan las concentraciones de NE, como sucede en el individuo sano. También, en este tipo, se observa hipersensibilidad de deservación a la noradrenalina administrada. En el tipo preganglionar central ([Shy-Drager](#)), son normales las concentraciones plasmáticas de noradrenalina con el sujeto en reposo, pero, una vez más, al estar el sujeto de pie no sobreviene el aumento compensador y es normal la respuesta a la noradrenalina

exógena. En ambos tipos, son subnormales las concentraciones plasmáticas de la hidroxilasa  $\beta$  de **dopamina**, enzima que convierte a la **dopamina** en NE (Ziegler et al.). Es difícil el empleo de estas pruebas neuroquímicas en el ejercicio clínico y los datos publicados no son consistentes. Debe consultarse la monografía de Low para encontrar los detalles de los procedimientos.

Los estudios patológicos descubrieron que el tipo central de insuficiencia autónoma es un tanto heterogéneo. Oppenheimer, quien recopiló todos los casos informados con necropsias completas, encontró que se distribuían en dos grupos: 1) al que Adams designó como *degeneración estriatonigra* o, más tarde, *síndrome de Shy-Drager*, en el que la insuficiencia autonómica se acompañaba de un síndrome parkinsoniano y a menudo presencia de inclusiones citoplásmicas en las neuronas simpáticas y 2) con afección del cuerpo estriado, cerebelo, protuberancia y bulbo raquídeo, pero sin inclusiones, lo que antes se *denominaba degeneración olivopontocerebelosa* (ahora se considera que son inclusiones citoplásmicas gliales y neuronales en todos estos casos). Ahora ambos trastornos se conocen como *atrofia sistémica múltiple* (MSA *multiple system atrophy*), término introducido por Oppenheimer. El primer tipo es el MSA-P y se refiere al parkinsonismo; el segundo es el MSA-C y se refiere a la degeneración cerebelosa, como se explica en el [capítulo 38](#). Si el proceso se mantiene como falla autonómica pura, se aplica el término MSA-A.

En todas las formas de atrofia sistémica múltiple, la falla autonómica se atribuye a la degeneración de las células del asta lateral de la médula torácica. Hay también una degeneración de células nerviosas en los núcleos vagales, tanto como en los del fascículo solitario, el locus cerúleo y los núcleos vegetativos sacros, lo que explica la debilidad abductora laríngea (en algunos casos son característicos la parálisis y el estridor laríngeos), la incontinencia y la disfunción eréctil. Se agotan la noradrenalina y la **dopamina** contenidas en el hipotálamo (Spokes et al.). Los ganglios simpáticos por lo común han sido normales. En la enfermedad de Parkinson, en la cual a veces constituye un problema el síncope, se identifican cuerpos de Lewy en neuronas ganglionares simpáticas en degeneración, pero los fármacos utilizados en el tratamiento también agravan la hipotensión.

El tratamiento de la hipotensión ortostática consiste en hidratación adecuada (al menos 1.5 L de líquidos al día) con ingesta de 8 g de sodio diariamente, consumo de raciones pequeñas y frecuentes de alimentos (para reducir la hipotensión posprandial) y el uso de medias de compresión graduadas o un corsé lumbar. A veces se evita el síncope con contramaniobras como pedir al paciente que cruce estrechamente sus piernas en bipedestación. Si fracasan las medidas no médicas se podrá empezar el tratamiento clínico. Se inicia la administración de **midodrina**, un agonista  $\alpha$  de acción periférica, con dosis inicial de 2.5 mg c/4 h para aumentar despacio a 5 mg c/4 h, con la última dosis antes de las 7:00 p.m., a fin de evitar la hipertensión en decúbito dorsal durante el sueño. El acetato de **fludrocortisona**, un mineralocorticoide, alivia la hipotensión ortostática por medio de la expansión volumétrica producida por la retención de sodio por los riñones. La dosis inicial puede ser de 0.1 mg diariamente, que puede incrementarse poco a poco (durante semanas) hasta 0.9 mg al día. La **fludrocortisona** puede causar hipopotasemia y debe usarse con cautela en personas con hipotensión intensa en el decúbito dorsal; a veces se necesita que transcurran dos semanas para que su efecto se manifieste; por ello es recomendable no aumentar la dosis rápidamente. La **piridostigmina** estimula los ganglios simpáticos y, según informes, las dosis de 30 a 60 mg c/12 h o c/8 h son eficaces para tratar la hipotensión ortostática. En comparación con la **fludrocortisona** y la **midodrina**, la **piridostigmina** es un presor menos potente, pero con menos posibilidad de ocasionar hipertensión en el decúbito dorsal. También puede reducir la aparición de estreñimiento. Un medicamento nuevo es la droxidopa, un profármaco del neurotransmisor noradrenalina, con acción central y periférica; su dosis inicial es de 100 mg c/8 h, y se puede incrementar lentamente hasta 600 mg c/8 h. También aumenta el riesgo de hipertensión con el sujeto en decúbito dorsal.

## Neuropatía periférica con hipotensión ortostática neurogénica

La perturbación y deficiencia de la función del sistema autónomo, cuya manifestación más intensa sería la hipotensión ortostática, constituye parte de neuropatías periféricas agudas y crónicas frecuentes (como las de tipo diabético, alcohólico-nutricional, amiloide, de Guillain-Barré, por metales pesados, sustancias tóxicas y porfiria). Las enfermedades del sistema nervioso periférico pueden afectar la circulación de dos modos: en primer lugar, puede haber ataque de los nervios que provienen de barorreceptores, con lo que se interrumpen los reflejos homeostáticos aferentes normales o puede haber ataque de las fibras simpáticas eferentes posganglionares en su trayecto dentro de los nervios raquídeos. La intensidad de la insuficiencia autónoma no necesariamente corresponde con el grado de debilidad motora. Una manifestación más de las disautonomías agudas es la tendencia a presentar hiponatremia, posiblemente como resultado de disfunción de las fibras aferentes que provienen de los receptores venosos, de la aurícula derecha y volumétrica del cayado aórtico. Tal situación desencadena la liberación de la hormona antidiurética arginina vasopresina (AVP, *arginine vasopressin*). Se ha dicho que los mismos barorreceptores de estiramiento intervienen en la hipertensión intermitente que a veces complica a dichas neuropatías agudas.

De relevancia particular es el trastorno neurovegetativo que acompaña a la neuropatía diabética. Se manifiesta como disfunción eréctil, estreñimiento o diarrea (en particular durante la noche), hipotonía vesical, gastroparesia e hipotensión ortostática, fenómenos todos combinados de alguna manera. Existen invariablemente signos de polineuropatía sensitiva, que consiste en pérdida distal de la sensación vibratoria y térmica y del dolor y

reducción o pérdida de los reflejos del tobillo; aunque podría no ser paralela la gravedad de la afección de ambos sistemas de fibras nerviosas. Las pupilas por lo común son pequeñas y la amplitud de su constricción a la luz disminuye (situación similar a lo observado con las pupilas de Argyll-Robertson); lo anterior ha sido atribuido a daño de algunas neuronas en los ganglios ciliares. Se ha descrito un síndrome peculiar, la “neuritis por insulina”, en el que la falla autonómica y la neuropatía sensitiva dolorosa se producen al momento del control rápido de la glucemia (véase [Gibbons y Freeman](#), 2010).

La gastroparesia puede ser incapacitante, dolorosa y difícil de tratar, p. ej., en la neuropatía diabética autonómica. Camilleri revisó el tema y describió el defecto en el vaciamiento gástrico que se relaciona con el metabolismo de la glucosa y un vínculo inexplicable con síntomas psiquiátricos. El tratamiento incluye la modificación de la dieta y [metoclopramida](#) para los casos leves, con adición de [domperidona](#), proclorperazina y [eritromicina](#) en los casos graves.

Otra polineuropatía con disautonomía extraordinariamente acentuada es la consecutiva a amiloidosis. Por lo regular, hay una pérdida extensa de la sensación de dolor y térmica; pueden estar reducidas también otras formas de sensación en menor grado. La función motora se altera mucho menos. Está más afectada la función simpática que la parasimpática. Son variables la iridoplejía (parálisis pupilar) y los trastornos de otras funciones del músculo liso y glandulares. Las polineuropatías diabética y amiloide se describen con más detalle en el [capítulo 46](#).

En el [capítulo 17](#) se presentan los tipos primario y secundario de la hipotensión ortostática y sus relaciones con el síncope.

## Neuropatía autónoma de tipo familiar en lactantes y niños (síndrome de Riley-Day) y otras disautonomías hereditarias

El síndrome de Riley-Day es una enfermedad de tipo familiar de niños que se hereda por un rasgo autosómico recesivo (véase también [cap. 43](#)). Los síntomas principales son hipotensión ortostática y labilidad de la presión arterial, regulación deficiente de la temperatura, disminución de la audición, hiperhidrosis, manchas de la piel, insensibilidad al dolor, labilidad emocional y vómito cíclico. Los reflejos tendinosos son hipoactivos y es común una ligera lentificación de las velocidades de conducción de los nervios motores. Hay desnervación de la sensibilidad de las pupilas y otros elementos anatómicos. El signo patológico principal es la deficiencia de neuronas en los ganglios cervicales superiores y en las astas laterales de la médula espinal. Asimismo, según las investigaciones de [Aguayo](#) y de [Dyck et al.](#), disminuye enormemente el número de fibras amielínicas en el nervio safeno externo. Es posible que dicha enfermedad constituya una deficiencia de la migración embrionaria o de la formación de neuronas simpáticas de primer y de segundo orden. Se sabe que dicho defecto se origina por la mutación del gen (*IKBKAP*) que codifica una proteína (IKAP) vinculada actualmente con el regulador de la transcripción ([Anderson et al.](#)). Lo anterior origina disminución en la cantidad de proteína funcional en las neuronas autonómicas.

Los síntomas de tipo autónomo también son una manifestación notable de la neuropatía de fibras finas de la enfermedad de Fabry (deficiencia de galactosidasa  $\alpha$ ), por la acumulación de ceramida en las neuronas hipotalámicas y de la columna intermediolateral (véase Enfermedad de Fabry en el [cap. 43](#)).

Otra forma hereditaria de disautonomía periférica se caracteriza por el dolor intenso en los pies con el ejercicio y un perfil dominante autosómico de herencia ([Robinson et al.](#)). Flexionar la cintura hacia adelante, acuclillarse y arrodillarse intensifican el dolor transitorio en los pies. No hay respuesta sudorípara a la inyección intradérmica de ACh al 1%, ni en las biopsias obtenidas por sacabocado de la piel se identificaron fibras de tipo autónomo. El otro tipo de neuropatía periférica que incluye manifestaciones notables de insuficiencia del sistema autónomo es la amiloidosis sistémica.

## Insuficiencia de tipo autónomo en el adulto mayor

La hipotensión ortostática, un marcador de la insuficiencia simpática autónoma, para fines de investigación, se define como la disminución de 20 mmHg o más de la presión sistólica, o un descenso de 10 mmHg o más, de la presión diastólica en el tercer minuto en bipedestación. Tal anomalía se debe típicamente a insuficiencia de barorreflejo. En los adultos mayores, la hipotensión ortostática suele resultar de la farmacoterapia. La forma ortostática neurógena se debe a una lesión del sistema nervioso autónomo y suele observarse en la atrofia multisistémica, la enfermedad de Parkinson o la diabetes.

Debe destacarse la gran prevalencia de hipotensión ortostática en los adultos mayores. [Caird et al.](#), informaron que, entre los individuos que tenían más de 65 años y que vivían en su hogar, 24% de los pacientes experimentó disminución de la presión arterial sistólica de 20 mmHg en bipedestación; en 9% se redujo 30 mmHg; y en 5%, 40 mmHg. Se ha comprobado también un aumento de la frecuencia de trastorno de la termorregulación. Los

ancianos están más propensos a desarrollar hipotermia y, cuando se exponen a temperaturas ambientales elevadas, sufren hipertermia. La pérdida de la sudación de las extremidades inferiores y el incremento de ella en la cabeza y los brazos reflejan quizá una neuropatía o neuronopatía. El número de células ganglionares sensitivas disminuye con el paso de la edad (de Castro). La disfunción eréctil y la incontinencia también aumentan con la edad, pero estos pueden ser resultado de diversos procesos, además de la falla autonómica, por supuesto; muchos de los fármacos usados para tratar trastornos que se desarrollan con el envejecimiento, como la hipertensión, hipertrofia prostática, depresión y disfunción eréctil, tienen efectos autonómicos y pueden causar hipotensión ortostática.

Tiene interés que el tipo idiopático de la neuropatía de fibras pequeñas observado de manera predominante en las mujeres ancianas (síndrome de “manos y pies ardientes”) carece de aspectos neurovegetativos concomitantes (véase [cap. 43](#)).

## Síndromes de Horner (oculosimpático) y del ganglio estrellado

La interrupción de las fibras simpáticas posganglionares en cualquier punto de su trayecto en las arterias carótidas internas o una lesión del ganglio cervical superior origina miosis, ptosis del párpado y anhidrosis en una mitad de la cara; este conjunto de manifestaciones constituyen el llamado síndrome de Horner o, con mayor precisión, de Bernard-Horner (véase también el “[Síndrome de Horner](#)” en el [cap. 13](#)). Este síndrome puede deberse, de forma menos obvia, a la interrupción de las fibras preganglionares en cualquier punto entre su origen en la columna celular intermediolateral de los segmentos C8 a T2 y el ganglio cervical superior o por interrupción de la vía hipotalamoespinal descendente directa a la altura del tegmento del tronco del encéfalo o de la médula espinal cervical. Las causas comunes son la invasión neoplásica o inflamatoria de los ganglios linfáticos cervicales o la parte proximal del plexo braquial, el traumatismo quirúrgico y de otros tipos a las estructuras cervicales (p. ej., catéteres venosos yugulares), la disección de la arteria carótida, las lesiones siringomiélicas o traumáticas del primer y segundo segmentos medulares torácicos y los infartos u otras lesiones de la parte lateral del bulbo raquídeo (síndrome de Wallenberg). Existe también una variedad idiopática que algunas veces es hereditaria. Si el síndrome de Horner surge al inicio de la vida, es posible que el iris del ojo afectado no muestre pigmentación y su color sea azul o gris pardusco en puntos (heterocromía del iris; [fig. 13-10](#)).

La lesión del ganglio estrellado, como sería por la compresión de un tumor en el surco superior del pulmón (de Pancoast), genera una combinación interesante de síndrome de Horner y parálisis de los reflejos simpáticos en la extremidad superior (la mano y el brazo están secos y calientes). En caso de lesiones preganglionares pueden desarrollarse bochornos faciales en el lado del trastorno simpático; éste se manifiesta en algunos casos con el ejercicio (efecto de arlequín). La combinación de anhidrosis segmentaria y una pupila de Adie a veces se conoce como *síndrome de Ross*; puede ser de inicio súbito e idiopático o puede ser secundario a una infección viral.

Keane ha ofrecido datos sobre la frecuencia relativa de las lesiones que producen parálisis oculosimpática (de Horner). En 100 casos sucesivos, 63 correspondieron al tipo central, causados por accidentes cerebrovasculares del tronco del encéfalo, 21 fueron preganglionares por traumatismos o tumores del cuello; 13 fueron posganglionares, por diversas causas y en tres casos no se pudo hacer la localización (véase el [cap. 13](#) para mayores comentarios).

Las perturbaciones pupilares que acompañan a lesiones oculomotoras, la pupila de Adie y otros estudios parasimpáticos y farmacológicos para detectar anomalías simpáticas de la función pupilar se exponen en detalle en el [capítulo 13](#), sobre todo en el [cuadro 13-6](#). El método más utilizado para estudios diagnósticos es la [apraclonidina](#), al 0.5% como se señaló anteriormente.

## Parálisis simpática y parasimpática en la cuadriplejía y paraplejía

Las lesiones de los segmentos C4 o C5 de la médula espinal, si son completas, interrumpen todo el control suprasegmentario de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático sacro. Se observan en gran parte los mismos efectos en caso de lesiones de la parte alta de la médula torácica (por arriba de T6). Las lesiones torácicas más bajas dejan gran parte de las vías simpáticas descendentes intactas y sólo se interrumpe el control parasimpático sacro descendente. La causa usual de tales situaciones es la necrosis traumática de la médula espinal, pero también pueden ser consecuencia de infarto, algunas formas de mielitis necrótica, daño por radiación y tumores.

Como se analiza con más detalle en el [capítulo 42](#), el efecto inicial de la sección transversal aguda de la médula cervical es la supresión de todas las funciones sensitivomotoras y vegetativas de la médula espinal aislada. Los cambios vegetativos consisten en hipotensión, pérdida de la sudación y piloerección, íleo paralítico y atonía gástrica, además de parálisis vesical. Es probable que se pierda el componente eritematoso del reflejo axónico. La adrenalina y noradrenalina en plasma se reducen. Este estado, conocido como *choque espinal*, casi siempre dura varias semanas, como se describe en el [capítulo 42](#). Se desconocen los mecanismos básicos, pero se considera que participan los cambios en los neurotransmisores (catecolaminas,



encefalinas, endorfinas, sustancia P y 5-hidroxitriptamina) y sus actividades inhibitoras. La [naloxona](#) aplaca algunos de los aspectos del choque espinal; pueden ser, cuando menos en parte, resultado de la liberación de opioides endógenos preformados, desde los axones distales, que quedan separados de sus neuronas de origen en la región gris periacueductal. Una vez agotados los opioides mencionados, termina el fenómeno del choque espinal (véase [cap. 42](#)).

Una vez que se disipa el choque espinal se recuperan las funciones simpática y parasimpática, puesto que persisten intactas las conexiones autónomas aferentes y eferentes dentro de los segmentos aislados de la médula espinal, aunque ya no están bajo el control de los centros superiores. En caso de *lesiones de la médula cervical* sobreviene la pérdida de los cambios cardiovasculares mediados de manera simpática como reacción a los estímulos que llegan al bulbo raquídeo. Sin embargo, los estímulos cutáneos (pinchazos de alfiler o frío) en los segmentos del cuerpo por debajo del sitio seccionado elevan la presión arterial. No obstante, la disminución de ésta no se compensa mediante vasoconstricción simpática. De aquí que los cuadripléjicos sean proclives a la hipotensión ortostática. Pellizcar la piel por debajo de la lesión produce “piel de gallina” en los segmentos adyacentes. El calentamiento del cuerpo causa rubor y transpiración en la cara y cuello, pero no en el tronco ni en las piernas por la pérdida de conexiones del hipotálamo. La vejiga y el intestino, incluidos sus esfínteres, que al principio se encuentran flácidos, se tornan autónomos conforme se recupera el control reflejo espinal. Puede haber una erección refleja del pene o priapismo e incluso eyaculación. En el caso de lesiones de la porción superior de la médula torácica, se observan grados semejantes, aunque de menor intensidad, de labilidad de la presión arterial; en algunos de los pacientes atendidos por lo autores y que tenían mielitis destructiva, una infección vírica con fiebre desencadenó episodios de disminución de la presión a cifras aproximadas de 80/60 mmHg y un incremento rápido posterior a 190/110 mmHg.

Tiempo después de la tetraplejía puede surgir un *reflejo en masa* en el cual los espasmos flexores de los miembros inferiores y el vaciamiento involuntario de la vejiga se acompañan de incremento extraordinario en la presión arterial, bradicardia y reacciones de sudación y pilomotoras en zonas por debajo de los segmentos cervicales (*disreflexia autónoma*). Se pueden inducir también estas reacciones mediante pinchazos de alfiler, movimientos pasivos, estímulos de contacto de las extremidades y el abdomen, y presión sobre la vejiga. Se produce además una reacción vasopresora exagerada cuando se inyecta noradrenalina. En estos ataques, el sujeto experimenta parestesias de cuello, hombros y brazos; sensación de opresión en tórax y disnea; dilatación pupilar; palidez seguida por enrojecimiento de la cara; sensación de plenitud en la cabeza y los oídos, y cefalea pulsátil. La NE y la [dopamina](#) plasmáticas se incrementan ligeramente durante la descarga autonómica. Si el ataque mencionado es intenso y duradero, pueden surgir cambios electrocardiográficos, a veces con signos de lesión del miocardio, que han sido atribuidos a los efectos tóxicos directos de las catecolaminas o, como otra posibilidad, a la isquemia del miocardio causada por una mayor poscarga o a un vasoespasmo coronario. Se han observado convulsiones y defectos visuales vinculados con la disautorregulación cerebral. Dosis de [clonidina](#) incluso de 0.2 mg c/8 h han sido útiles para evitar las crisis de hipertensión.

### Crisis autonómicas agudas (crisis simpática)

Diversos agentes tóxicos y farmacológicos como la cocaína y la fenilpropanolamina son capaces de producir actividad excesiva repentina de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático: hipertensión grave y midriasis acompañada de signos de excitación del sistema nervioso central, entre ellos convulsiones. También es sabido que los antidepresivos tricíclicos a dosis excesivas provocan efectos autónomos, pero en estos casos ocurre bloqueo colinérgico, cuyo resultado es xerostomía, bochornos, falta de sudación y midriasis. La principal preocupación con las sobredosis de antidepresivos tricíclicos es el desarrollo de arritmia ventricular, también con base neurovegetativa, predicha por la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. La intoxicación con insecticidas organofosforados (como el Parathion), que tienen efectos anticolinesterásicos, origina una combinación de *hiperactividad parasimpática* y parálisis motora (véase el apartado de intoxicaciones en el [cap. 41](#)). La ingestión del rodenticida *N*-3-piridilmetil-*N'*-*p*-nitrofenilurea (PNU, Vacor) origina perturbaciones graves del sistema autónomo que incluyen las funciones simpática posganglionar y parasimpática. El estado simpático exagerado que acompaña al tétanos, expresado por diaforesis, midriasis e hipertensión lábil o sostenida, se atribuye a las catecolaminas circulantes.

En casos de lesión craneoencefálica grave, con hemorragia cerebral por hipertensión, se observan algunos de los síndromes más impresionantes de hiperactividad bulbar simpaticosuprarrenal no antagonizada. Después de lesión o hemorragia cerebral se observan tres mecanismos separados del estado hipersimpático en momentos diferentes: descarga de catecolaminas suprarrenales en el momento del ataque, con hipertensión aguda y taquicardia; una reacción vasopresora mediada por el tronco del encéfalo (reacción de Cushing, descrito más adelante) y un fenómeno crónico tardío, consistente en hipertensión extrema, diaforesis profusa y dilatación pupilar, que aparece en crisis de varios minutos o más durante los periodos de postura extensora rígida (las llamadas “convulsiones diencefálicas autonómicas”, de Penfield, descritas más adelante y en el [cap. 34](#) en relación con el traumatismo craneoencefálico). La mayoría de los pacientes que tienen tales paroxismos tienen descorticación por lesiones traumáticas en la

sustancia blanca cerebral profunda o por hidrocefalia aguda (la explicación probable de los casos de [Penfield](#) y de [Jasper](#)); de cualquier manera, está claro que no son epilépticos. Estas crisis pueden ser resultado de la pérdida de las influencias inhibitoras en el hipotálamo, lo que en efecto genera un sistema nervioso autónomo descortinado e hipersensible.

Referente al primer tipo de reacción simpática, datos de experimentación sugieren que los núcleos en la formación reticular bulbar caudal (gigantocelular y parvocelular reticulares) pueden desencadenar una reacción de hipertensión intensa. Estos centros nucleares son inhibidos tónicamente por NTS, que recibe impulsos aferentes de barorreceptores y quimiorreceptores arteriales. Por esa razón, las lesiones bilaterales de NTS originan incrementos extremos de la presión arterial y si se producen de modo repentino intervienen en la génesis del edema pulmonar “neurógeno”. Estos efectos mediados simpáticamente se eliminan mediante la sección de la médula espinal cervical y por medio del bloqueo adrenérgico  $\alpha$ .

La *respuesta de Cushing*, reflejo o “reacción”, como él mismo la describió, se produce por un incremento súbito de la presión intracraneal. Consiste en la tríada de hipertensión, bradicardia y respiración lenta e irregular secundaria a la estimulación de las regiones mecanorreceptoras de la región paramediana del bulbo raquídeo caudal ([Hoff y Reis](#)). Áreas similares sensibles a la presión en la región cervical superior de la médula espinal causan la respuesta de Cushing cuando la presión intraespinal se eleva de forma brusca; en animales se encontró un área vasodepresora del bulbo raquídeo ventral que actúa de la forma opuesta. La causa próxima de la reacción de Cushing es la distorsión mecánica de la porción inferior del tronco del encéfalo, sea por una masa de la fosa posterior o, con más frecuencia, por una gran hemorragia o tumor en uno de los hemisferios o una hemorragia subaracnoidea que eleva la presión dentro del cuarto ventrículo. A menudo, sólo se observa el componente hipertensivo de la reacción, en el que la presión arterial sistólica alcanza valores de 200 mmHg, lo que sugiere de manera falsa la presencia de un feocromocitoma o estenosis de la arteria renal. Los casos más graves de este tipo de síndrome hipertensivo de causa central se han observado en niños con tumores cerebelosos que se presentaron con cefalea e hipertensión sistólica extrema. Se pueden presentar dificultades para diferenciar esta respuesta de la encefalopatía hipertensiva, en especial de casos que derivan de la hipertensión renovascular, la cual se acompaña, de cualquier manera, de cefalea y papiledema. Para distinguir entre ambas, es útil observar que la encefalopatía hipertensora primaria se vincula con taquicardia o un ritmo cardíaco normal y que las cifras de la presión arterial sistólica por arriba de 210 mmHg son raras en la respuesta de Cushing.

Durante los episodios de descarga simpática intensa existen *alteraciones en el ECG*, sobre todo en el segmento ST y las ondas T; en los casos extremos se observan evidencias de daño al miocardio. Las causas de estos signos son la inervación simpática cardíaca y el incremento de las concentraciones de NE y cortisol circulantes. También se propone un mecanismo hiperadrenérgico similar para explicar la muerte súbita por miedo, asma, estado epiléptico y sobredosis de cocaína. Las investigaciones de [Schobel et al.](#), sugieren que la sobreactividad simpática sostenida es la causa de la hipertensión de la *preeclampsia*, la cual se considera de cierta forma un estado de disautonomía, aunque esto puede ser una simplificación excesiva. En el [capítulo 34](#) y en las revisiones de [Samuels](#) y [Ropper](#) se aporta más información sobre los temas anteriores.

A los centros presores de la porción ventrolateral del bulbo raquídeo se le atribuye una participación en la perpetuación de la *hipertensión esencial*. [Geiger et al.](#), retiraron asas de las ramas de la arteria cerebelosa posteroinferior de la superficie ventrolateral del bulbo raquídeo en ocho pacientes con hipertensión esencial intratable; notaron que siete mejoraron. La descompresión vascular de los pares craneales ha demostrado ser una medida terapéutica confiable para el espasmo hemifacial y algunos casos de vértigo y neuralgia del trigémino, como se expone en el [capítulo 4](#), pero aún debe confirmarse que la compresión vascular de la porción ventral del bulbo raquídeo sea un mecanismo de hipertensión esencial.

### Efectos de la simpatectomía toracolumbar

La resección quirúrgica del tronco simpático toracolumbar, practicada con amplitud en la década de 1940 para tratar la hipertensión, pero ahora sólo de interés histórico, ha brindado al investigador clínico los ejemplos más claros de lesión extensa del sistema nervioso simpático periférico, aunque se había sospechado desde mucho antes un defecto similar en la hipotensión ortostática primaria (véase antes). Es sorprendente que, en general, la simpatectomía toracolumbar bilateral produzca muy pocos trastornos de la función. Además de la pérdida de la sudación en las regiones desnervadas del cuerpo, la anomalía más notable es un trastorno de los reflejos vasomotores. En la postura erguida son frecuentes la lipotimia y el síncope originados por la acumulación de sangre en el lecho esplácnico y extremidades inferiores. Aunque la presión arterial puede disminuir de manera estable hasta el nivel de choque, se presenta escasa o ninguna palidez, náusea, vómito o sudación, los signos acompañantes habituales del síncope. No se pierden las funciones vesicales, el recto ni sexuales, aunque a veces el semen es expulsado a la porción posterior de la uretra y la vejiga (eyaculación retrógrada).

### Síndrome de Raynaud

En 1862, Raynaud describió este trastorno; se caracteriza por crisis dolorosas de palidez de los dedos de las manos causadas con mucha probabilidad por espasmo arterial digital. El cuadro clínico incluye una secuencia trifásica de cambios que van de la palidez, la cianosis y más tarde al rubor de dedos de manos o pies afectados, pero en promedio, 33% de los pacientes no tienen cianosis. El frío o el estrés emocional desencadena los episodios y suelen ir seguidos de rubor en el calentamiento. En general, los cambios discrómicos se acompañan de insensibilidad, parestesias y ardor. Es una enfermedad de comienzo temprano y la media en casos idiopáticos es de 14 años; aparece en diversas situaciones clínicas.

Muchos de los casos son idiopáticos, pero en aproximadamente 50% también coexisten con alguna conjuntivopatía y de ellas la principal es la esclerodermia (Porter *et al.*). En estos pacientes, con predominio femenino, cuyos síntomas digitales comienzan después de los 30 años, el síndrome de Raynaud puede aparecer mucho antes de que surja la esclerodermia u otro trastorno autoinmunitario reumático, hasta con diferencia de años; la enfermedad en cuestión suele aparecer en término de dos años. En un grupo pequeño, con predominio en varones, el síndrome se debe a un traumatismo local, como remar por tiempo prolongado en un día frío y en particular tras un traumatismo vibratorio producido por el empleo sostenido de un martillo neumático o un martillo y un cincel de mano (el síndrome es muy observado en los mineros). No es tan común la arteriopatía obstructiva, como podría ocurrir en caso de síndrome del estrecho torácico, vasoespasma producido por fármacos (cornezuelo del centeno, agentes citotóxicos, cocaína), lesión previa por frío (congelamiento) y crioglobulinas circulantes. Aun así, en 64 de 219 pacientes estudiados por Porter *et al.*, se clasificó el síndrome de Raynaud como idiopático y muchos de los casos de los autores corresponden a dicha clasificación. En el pasado, se llamaba *enfermedad de Raynaud* a la forma idiopática, en tanto que el tipo relacionado con alguna enfermedad se conoce como *fenómeno de Raynaud*. Se ha utilizado como medio auxiliar directo para identificar casos de conjuntivopatía la presencia de capilares deformados o en proliferación en el lecho ungueal, visibles con oftalmoscopia.

Otros cuadros que atienden los neurólogos, entre ellos uno sobresaliente como el síndrome del túnel carpiano, también pueden originar sensibilidad al frío en los dedos de la mano. Los ataques de dolor y cambios de color en dedos por vasculitis, oclusión vascular aterosclerótica y otras causas de vasculopatía oclusiva se asemejan sólo de modo superficial al fenómeno de Raynaud. Otra causa son las proteínas crioprecipitables (crioglobulinas) y conviene buscarlas en la sangre.

Sin importar cuál sea la enfermedad concomitante, parece que interviene uno de dos mecanismos en la patogenia, ya sea por mayor constricción arterial o disminución de la presión intraluminal. La primera, en su forma más pura, se observa en mujeres jóvenes con exposición al frío y se agrava con el estrés emocional; una disminución de la presión intraluminal se vincula con una obstrucción arterial. El tratamiento se enfoca en las alteraciones adjuntas y la prevención de los factores precipitantes. Hasta el momento no se demuestra que la simpatectomía cervicotorácica represente una medida efectiva.

### Tratamiento

La estrategia evidente es evitar la exposición al frío, como muchos de los pacientes afectados lo identificaron al momento en que recibieron atención por parte del médico. Es importante evitar el contacto con fármacos que originan vasoconstricción (como derivados del cornezuelo del centeno, simpaticomiméticos, clonidina y agonistas de receptor serotoninérgico). Los bloqueadores de los conductos del calcio son los más eficaces y de ellos el más usado es la nifedipina en dosis de 30 a 60 mg al día. Wigley, en su revisión, resume los demás tratamientos.

La *eritromelalgia*, descrita originalmente por S. Weir Mitchell, es un cuadro en el cual los pies y las extremidades inferiores se enrojecen y duelen cuando se exponen al calor por lapsos duraderos (véase la sección que trata esta enfermedad en el cap. 10, en que se describen sus aspectos clínicos y genéticos).

### Trastornos de la sudación

La *hiperhidrosis* resulta de actividad excesiva de las fibras nerviosas sudomotoras, en situaciones muy diversas; puede surgir como una fase excitadora inicial de algunas neuropatías periféricas (p. ej., por arsénico o talio) y ser seguida de anhidrosis; es un aspecto de los síndromes de dolor por distrofia simpática refleja (véase cap. 7). También se le observa de manera localizada en mononeuropatías dolorosas (causalgia) y de modo difuso en otras polineuropatías con dolor (síndrome de “pie ardoroso”). En personas con paraplejía espinal, como ya se mencionó, se observa a veces un tipo de hiperhidrosis que no depende de termorregulación. La pérdida de la sudación en una parte del cuerpo puede requerir un incremento compensador en las zonas normales, por ejemplo, la sudación excesiva de la cara y la parte superior del tronco producida en pacientes con sección transversal de la médula espinal torácica alta.

La *hiperhidrosis localizada* puede ser una queja notoria en algunos sujetos. Existe una variedad, al parecer de origen congénito, que afecta las palmas.

A menudo no son tolerables situaciones sociales embarazosas como los pies o las manos sudorosos. Se le considera un signo de nerviosismo, aunque muchos individuos con el problema niegan otros síntomas de ansiedad. Son frecuentes las manos frías y húmedas en individuos ansiosos y de hecho éste ha sido un signo de utilidad para distinguir los estados de ansiedad del hipertiroidismo, en el cual las manos están húmedas pero calientes. La extirpación de los ganglios simpáticos T2 y T3 alivia los casos más graves de sudación palmar; no se desarrolla síndrome de Horner si el ganglio T1 permanece intacto. En otros casos, la hiperhidrosis afecta más bien pies o axilas. Es útil el tratamiento con inyecciones locales de toxina botulínica y ahora se prefiere sobre otros procedimientos ablativos.

La *anhidrosis* en áreas restringidas de la piel es un dato frecuente y de utilidad en caso de enfermedad de nervios periféricos. Se debe a la interrupción de las fibras simpáticas posganglionares y se pueden trazar sus límites por medio de las pruebas del sudor descritas con anterioridad en este capítulo. La pérdida de la sudación corresponde al área de la pérdida sensitiva. A diferencia de ello, en enfermedades de raíces espinales no se altera la sudación, porque se observa mezcla intersegmentaria de los axones preganglionares una vez que se incorporan en la cadena simpática y no hay fibras autónomas preganglionares en las raíces por debajo de L3.

Se conoce un síndrome anhidrótico posinfeccioso, algunas veces acompañado de hipotensión ortostática ligera. Se considera que el proceso es una forma limitada de la “pandisautonomía pura” ya descrita. Se dice que los corticoesteroides son provechosos, pero el proceso es tan infrecuente que no hay datos confiables.

Otros trastornos de la transpiración raros, pero interesantes, son el *síndrome de Ross* que incluye pupila de Adie ([cap. 13](#)), arreflexia y anhidrosis segmentaria con hiperhidrosis compensatoria en otras regiones del cuerpo y la *falla sudomotora pura* idiopática, caracterizada por urticaria, anhidrosis generalizada y aumento de IgE. En este último síndrome, no hay transpiración como respuesta a las necesidades termorreguladoras, pero se conserva la transpiración causada por estímulos emocionales.

## Trastornos de la función vesical

Con respecto a las enfermedades neurológicas que ocasionan disfunción vesical, la esclerosis múltiple, casi siempre con urgencia urinaria, es por mucho la más común. En la clínica de Fowler, otros trastornos de la médula espinal explicaron el 12% de los casos, las enfermedades degenerativas (enfermedad de Parkinson y atrofia multisistémica) el 14% y las lesiones del lóbulo frontal el 9%. Estos datos y los principios fisiológicos ya formulados antes permiten comprender los efectos de las siguientes lesiones sobre la función vesical ([fig. 25-4](#)):

### Destrucción completa de la médula por debajo de T12

Esto ocurre con lesiones del cono medular, como en caso de traumatismo, mielodisplasias, tumor, angioma venoso y mielitis necrosante. La vejiga está paralizada y el individuo no se percata de su estado de plenitud; es imposible el inicio voluntario de la micción; el tono del músculo detrusor queda suprimido y la vejiga se distiende conforme se acumula orina en ella hasta que se produce incontinencia por reflujo; la micción es posible sólo mediante la maniobra de Credé, es decir, compresión abdominal baja y esfuerzos con los músculos del abdomen. Por lo general, se afectan de manera similar el esfínter anal y el colon y hay anestesia “en silla de montar” y supresión de los reflejos bulbocavernoso y anal, así como de los reflejos tendinosos en las piernas. El cistometrograma manifiesta presión baja sin contracciones de vaciamiento.

### Enfermedad de las motoneuronas sacras en la sustancia gris espinal, raíces anteriores sacras o nervios periféricos que inervan la vejiga

La causa típica de esta alteración son meningiomielocle lumbo-sacro y síndrome de compresión medular, en efecto, una parálisis de la motoneurona inferior de la vejiga. El trastorno en la función vesical es el mismo que se mencionó antes, salvo que la sensibilidad sacra y vesical se conserva intacta. Otras causas se vinculan con los trastornos de la cola de caballo, el más frecuente de los cuales es la compresión por un tumor o disco epidural, la meningitis neoplásica y la radiculitis por herpes o citomegalovirus (síndrome Elsberg). Es notable que el paciente histérico puede suprimir la función motora y experimentar una distensión semejante de la vejiga (véase más adelante).

### Interrupción de las fibras sensitivas aferentes desde la vejiga

La diabetes y la tabes dorsal son las causas típicas, que dejan indemnes las fibras nerviosas motoras. Ésta es una parálisis vesical sensitiva primaria. También en este caso el trastorno de la función es el mismo que en los dos procesos anteriores. Aunque una parálisis vesical flácida (atónica) puede ser sólo motora o sensitiva, como ya se describió, en la mayoría de las situaciones clínicas existe una *interrupción de la inervación aferente y de la eferente*, como en la compresión en cola de caballo o una polineuropatía grave. Por lo regular, las neuropatías son las que afectan sobre todo las

fibras pequeñas (diabética, amiloide, etc.), pero también se observa retención urinaria en determinadas neuropatías agudas, como el síndrome de Guillain-Barré.

#### Lesiones superiores de la médula espinal por arriba de T12

Tales lesiones provocan un *reflejo neurógeno (espástico) vesical*. Además de la esclerosis múltiple y mielopatía traumática, que son las causas más comunes, la mielitis, neuromielitis óptica, espondilosis, fístula arteriovenosa dural,iringomielia y paraparesia espástica tropical producen un trastorno vesical de este tipo. Si la lesión medular es de inicio repentino, el músculo detrusor sufre los efectos del choque espinal. En esa etapa, se acumula orina, que distiende a la vejiga al punto del rebosamiento; esta incontinencia por rebosamiento es el resultado de que la presión vesical rebasa la presión de abertura del esfínter en la vejiga arrefléxica. Conforme ceden los efectos del choque espinal, el músculo detrusor suele volverse hiperactivo y como el paciente es incapaz de inhibir el detrusor y controlar el esfínter externo, los resultados son urgencia, micción precipitada e incontinencia. Las lesiones incompletas originan grados variables de urgencia para la micción. En el caso de cuadros clínicos de evolución lenta que afectan la porción superior de la médula como la esclerosis múltiple, con el tiempo empeoran la espasticidad vesical y la urgencia para la micción, y la incontinencia se torna más frecuente. Además, está alterado el inicio de la micción voluntaria y hay reducción de la capacidad vesical. La sensación vesical depende de la extensión en que estén afectadas las vías sensitivas. Se preservan los reflejos bulbocavernoso y anal. El cistometrograma revela contracciones no inhibidas del músculo detrusor como reacción a los volúmenes pequeños de líquido. Más intrigantes para los autores son los casos de lesión de la médula espinal cervical, en los cuales no regresa la actividad refleja del mecanismo sacro; la vejiga se mantiene hipotónica.

#### Lesión por estiramiento de la pared vesical

Lo anterior ocurre con la obstrucción anatómica del cuello vesical y, en ocasiones, durante la retención voluntaria repetida de orina. La sobredistensión repetida de la pared vesical suele producir grados variables de descompensación del músculo detrusor y atonía o hipotonía permanente, si bien no son claras las evidencias de este mecanismo. La pared vesical se vuelve fibrosa y la capacidad vesical se incrementa de modo considerable. No son adecuadas las contracciones para vaciar la orina y siempre queda un gran volumen residual de la misma, incluso después de la maniobra de Credé (compresión del abdomen con la mano) y contracción potente de los músculos abdominales. Como sucede con las parálisis motoras y sensitivas, el paciente experimenta cistitis, reflujo ureteral, hidronefrosis y pielonefritis y formación de cálculos.

#### Retención urinaria no psicógena en mujeres

Fowler describió un trastorno de la función vesical en mujeres, en las que se altera la relajación del músculo estriado periuretral, lo que se registra en la EMG. Las descargas repetitivas complejas características del trastorno son similares, aunque distintas, de las observadas en la miotonía y no pueden simularse de manera voluntaria. Fowler postuló la teoría de que el trastorno es una deservación eferente del músculo detrusor, lo que coincide con la observación clínica de que la distensión vesical casi siempre es indolora en estas pacientes. Este trastorno se ha observado en presencia del síndrome de ovarios poliquísticos. En la mayoría de las mujeres jóvenes con dilatación vesical indolora se diagnostica una causa psicógena. La existencia de un trastorno orgánico *bona fide* puede reducir el estigma y facilitar el tratamiento de tales pacientes. En algunas ha sido exitoso el tratamiento con un estimulador de nervios sacros.

#### Incontinencia por trastorno del lóbulo frontal

Existe un tipo supranuclear de hiperactividad del detrusor que causa micción precipitada. Si las lesiones de los lóbulos centrales son lo bastante extensas, es probable que el paciente que se encuentra en un estado mental abúlico o confundido no se preocupe por la incontinencia subsiguiente. La vejiga y sus funciones esfintéricas son normales, como ocurriría en un niño que aún no desarrolla la continencia. Estos tipos de incontinencia por alteración del lóbulo frontal se consideran en la descripción de las alteraciones consecuentes al daño del lóbulo frontal en el [capítulo 21](#).

#### Lesiones del tronco del encéfalo que influyen en la función vesical

Como se explicó antes, los estudios en animales permitieron inferir la participación de los centros protuberenciales en la micción humana. La existencia de un núcleo protuberencial bien delineado para la micción es controversial (núcleo de Barrington). Los estudios de imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) realizados por [Sakakibara et al.](#), documentaron lesiones protuberenciales aisladas como causa de distintos tipos de dificultades para la micción.

#### Tratamiento de los trastornos de la micción

Downloaded 2020-10-12 2:32 P Your IP is 190.106.194.175

Son de utilidad diversos fármacos para tratar los trastornos flácidos y espásticos de la función vesical. En el caso de la parálisis flácida, el **betanecol** induce contracción del detrusor por estimulación directa de los receptores colinérgicos muscarínicos. En la parálisis espástica es posible relajar el detrusor con propantelina (a razón de 15 a 30 mg tres veces al día), que actúa como un antagonista muscarínico y también con **oxibutinina** (5 mg, dos o tres veces al día) que actúa de modo directo en el músculo de fibra lisa y que también tiene una acción antagonística muscarínica. La **atropina**, que es sobre todo un antagonista muscarínico, sólo inhibe de manera parcial la contracción del detrusor.

En fecha reciente se inició el uso de fármacos antagonistas de los receptores simpaticomiméticos  $\alpha_1$  como **terazosina**, **doxazosina** y **tamsulosina** para relajar el esfínter vesical y facilitar la micción. Su empleo más amplio ha sido en varones con hipertrofia prostática, pero pueden ser beneficiosos en pacientes con disinergia del esfínter (falla del esfínter para abrirse cuando el detrusor se contrae) secundaria a enfermedad neurológica. Otros fármacos diversos pueden ser de utilidad para tratar la vejiga neurógena, pero se suelen prescribir sólo de manera razonada con base en la investigación urodinámica especializada (**Krane y Siroky**).

Con frecuencia, el paciente debe recurrir al autosoado intermitente, que se puede efectuar con seguridad mediante atención escrupulosa a la técnica estéril (lavado de manos, sonda desechable, etc.). Algunos auxiliares prácticos han sido la administración de antibióticos a largo plazo y acidificación de la orina con vitamina C (1 000 g/día), pero su uso ha pasado por ciclos de popularidad, con base en estudios que arrojaron resultados heterogéneos. En sujetos parapléjicos seleccionados, la implantación de un estimulador de la raíz sacra anterior puede servir para vaciar la vejiga y lograr la continencia (**Brindley et al.**).

## Trastornos de la función intestinal

El íleo secundario a choque espinal, el colon neurógeno reflejo y la parálisis sensitiva y motora son entidades clínicas reconocidas. La desaferentación y la desferentación, o ambas, causan hipotonía y distensión del colon, estómago e intestino delgado, además de relajación de los esfínteres anales. Puede estar suprimido el reflejo anal en ambos sexos y el reflejo bulbocavernoso en el varón. Quizá sea urgente la defecación y se precipite en caso de lesiones de la parte alta de la médula espinal y el cerebro. Como los mismos segmentos espinales son casi siempre los fascículos espinales que controlan las funciones de la vejiga y del intestino, los meningomielocelos y otras enfermedades de la cola de caballo y de la médula espinal producen a menudo la llamada incontinencia doble. No obstante, la incontinencia fecal es menos frecuente que la urinaria, porque el recto sigmoide se llena con menor frecuencia y su contenido suele ser sólido.

Un signo notable de neuropatías de tipo inmunitario, como el síndrome de Guillain-Barré (véase [cap. 43](#)), la pandisautonomía pura y la neuropatía diabética intensa de sistema autónomo descrita en párrafos anteriores, es la dismotilidad intestinal, que se manifiesta en la forma de íleo. En algunos casos de la neuropatía diabética, **Vernino et al.**, han identificado anticuerpos contra la subunidad  $\alpha$  del receptor acetilcolínico ganglionar. Las enfermedades sistémicas pueden afectar los esfínteres del colon y entre los ejemplos están la distrofia miotónica y la esclerodermia, que pueden debilitar el esfínter anal interno y la polimiositis y la miastenia grave que ocasionan disfunción del esfínter externo y permiten la salida de gases (Schuster). La imposibilidad de controlar la flatulencia en la miastenia puede ser un signo incipiente de debilidad del músculo estriado de los esfínteres; también puede surgir daño esfinteriano como complicación de la hemorroidectomía.

En años recientes ha surgido notable interés por la debilidad de los músculos del suelo pélvico como causa de incontinencia doble, particularmente en la mujer. Además, se ha sugerido que la contracción paradójica del esfínter puborrectal y esfínter anal externo puede ser la causa del estreñimiento grave (anismo). Se cree que los grados extremos de descenso del suelo pélvico lesionan los nervios pudendos, lo que se refleja en latencias terminales prolongadas en los estudios de la conducción nerviosa.

Muchos casos de íleo, que a veces llegan al megacolon, tienen origen farmacológico y se originan por el uso de fármacos que paralizan el sistema parasimpático o narcóticos, lo cuales ejercen efecto directo en la motilidad del músculo liso del tubo digestivo.

Para restaurar de manera parcial la motilidad gastrointestinal en algunos de casos de íleo neurógeno, p. ej., las etapas iniciales del síndrome de Guillain-Barré y en enfermedades intestinales pediátricas, resulta de utilidad la **cisaprida**, agonista del receptor de serotonina. A causa de las arritmias y algunos casos de muerte súbita de origen cardiovascular, sólo se permite su administración cuando lo hacen gastroenterólogos pediatras expertos.

## Megacolon congénito (enfermedad de Hirschsprung)

Se trata de una rara enfermedad que afecta sobre todo a lactantes y niños del sexo masculino. La causa es la ausencia congénita de células



ganglionares en el plexo mientérico. Más a menudo se afectan el esfínter anal interno y el colon rectosigmoideo y son las partes dañadas en las formas de la enfermedad de Hirschsprung restringida (75% de los casos), pero en ocasiones la aganglioneosis es más extensa. El segmento aganglionar del intestino entra en constricción y no puede relajarse, con lo que impide la propagación de las ondas peristálticas, lo que a su vez produce retención de excremento y distensión masiva del colon por arriba del segmento aganglionar. La enterocolitis es la complicación más grave y se distingue por mortalidad elevada. Algunos casos de megalouréter se atribuyen a un defecto similar.

En muchos casos se ha podido atribuir la enfermedad de Hirschsprung a una mutación del oncogén RET y quizá a polimorfismos de otros genes; la variabilidad de la gravedad clínica se relaciona con los polimorfismos de los genes causales. En un grupo pequeño de sujetos con la enfermedad intervienen otros genes, como el que codifica el receptor de endotelina. Se conocen otras enfermedades de tipo familiar que a veces se manifiestan por la forma de neuropatía entérica, incluido un trastorno mitocondrico poco común que se expone en el [capítulo 36](#), el síndrome de Allgrove, y una entidad llamada miopatía visceral de índole familiar.

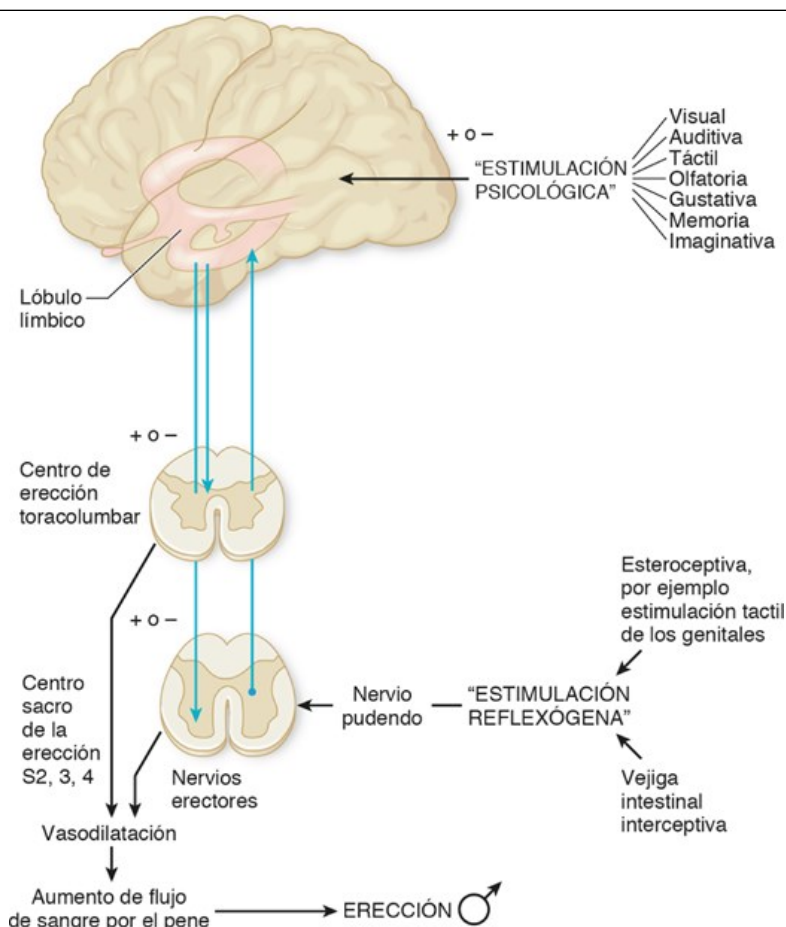
## Trastornos de la función sexual

La función sexual en el varón, afectada con cierta frecuencia en caso de enfermedad neurológica, puede trastornarse en varios aspectos: 1) impulso o deseo sexual, muchas veces conocido como *libido*, y descrito en el [capítulo 24](#); 2) erección del pene que permite el acto sexual (potencia) y 3) eyaculación de semen por la próstata a través de la uretra.

La excitación sexual en varones y mujeres puede surgir por estímulos diversos, algunos totalmente psíquicos. Las influencias neocorticales relacionadas con el sexo abarcan el sistema límbico y son transmitidas a centros del hipotálamo y la médula. Las vías suprasegmentarias atraviesan los cordones laterales de la médula espinal cerca de los fascículos corticoespinales para llegar a los centros simpáticos y parasimpáticos segmentarios. La erección del pene es resultado de la actividad de neuronas motoras parasimpáticas sacras (S3 y S4) y de los nervios erectores y pudendos. También hay datos de que la información simpática proveniente de los segmentos toracolumbares (originados en T12-L1), a través de los plexos mesentérico inferior e hipogástrico, puede mediar las erecciones psicógenas en pacientes con destrucción completa de la médula sacra. La activación desde estos centros segmentarios abre conductos vasculares entre las ramas arteriolares de las arterias pudendas y los espacios vasculares de los cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso (tejidos eréctiles), lo que produce la intumescencia del pene. Ocurre detumescencia cuando se abren con amplitud los conductos venosos. La eyaculación se caracteriza por contracciones rítmicas de próstata, fibras musculares compresoras uretrales (esfínter) y músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso, que se encuentran bajo el control de centros simpáticos y parasimpáticos. Las influencias segmentarias aferentes se originan en el glande del pene y llegan a los centros parasimpáticos a los niveles S3 y S4 (erecciones reflexógenas). En la [figura 25-7](#) se ilustra la organización del sistema de nervios y las localizaciones de las lesiones que pueden suprimir la potencia normal. Existen distribuciones nerviosas semejantes en las mujeres.

**Figura 25-7.**

Vías que participan en la erección del pene en el ser humano. Véanse los detalles en el texto. (Tomada con autorización de [Weiss](#).)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los diferentes aspectos de la función sexual pueden afectarse de manera separada. La pérdida de la libido puede depender de factores psicológicos y somáticos; puede ser completa, como en la vejez o en enfermedades clínicas o endocrinas o aparecer sólo en algunas circunstancias o en relación con determinadas situaciones. En este último caso, que se presenta por factores psicológicos, puede haber erección refleja del pene durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*), e incluso emisión de semen.

El deseo sexual en ocasiones se altera en dirección contraria, es decir, puede ser excesivo; asimismo, su origen es psicológico o psiquiátrico; es el caso de algunos estados maniacos, pero a veces aparece con enfermedades del sistema nervioso como la encefalitis y tumores que afectan el diencefalo, la región septal y los lóbulos temporales; con las demencias y como resultado de la acción de algunos fármacos como L-dopa, según se describe en el [capítulo 24](#). En casos de enfermedad neurológica con hipersexualidad, por lo común surgen otros signos de desinhibición de la conducta.

Por otra parte, la persona puede tener deseo sexual, pero no es capaz de llegar a la erección (lograrla o sostenerla). Las causas más frecuentes de impotencia son los estados depresivos. Otra causa es la prostatectomía, causada por lesión de los nervios parasimpáticos embebidos en la cápsula de la glándula. Se observa también en pacientes que sufren enfermedad de los segmentos de la médula sacra y de sus conexiones aferentes y eferentes (p. ej., tumor medular, mielitis, tabes, polineuropatía diabética y muchas otras polineuropatías), casos en los que no se producen erecciones nocturnas. Por lo tanto, no se pueden activar los nervios parasimpáticos para que se produzca tumescencia de los cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso. El [sildenafil](#), inhibidor de la fosfodiesterasa, demostró ser útil en el tratamiento de la disfunción eréctil en algunos pacientes con disfunción sexual de causa neurológica. Durante la estimulación sexual se intensifica el efecto del [óxido nítrico](#) local en el músculo liso en el cuerpo cavernoso; de este modo se relaja dicha fibra y permite la entrada de sangre. La alta tasa de éxito de este medicamento en pacientes con lesión de la médula espinal indica que la inervación segmentaria es todo lo que se requiere para la erección refleja en respuesta a la estimulación táctil del pene.

Las enfermedades de la médula espinal pueden anular las erecciones psicógenas, pero dejan intactas las reflejas. De hecho, estas últimas pueden ser hiperactivas y originar erecciones dolorosas sostenidas (*priapismo*). Esto indica que está relativamente intacto el mecanismo segmentario para la erección del pene. El priapismo puede tener otros orígenes no neurológicos como la anemia drepanocítica y otros estados trombóticos, así como

traumatismo perineal.

Otra dificultad sexual la representa la eyaculación prematura de semen. Después de la simpatectomía lumbar se puede expulsar el semen en sentido retrógrado, hacia la vejiga, por parálisis del músculo periuretral en la próstata, donde se localiza el *verum montanum* (colículo seminal). Las polineuropatías, como la diabetógena, pueden ser la causa; la prostatitis aguda o crónica tiene un efecto similar.

En el [capítulo 24](#) se exponen a mayor detalle los trastornos cerebrales de la función sexual (véase la sección Sexualidad alterada) y en la génesis de la función sexual, en el [capítulo 27](#).

## CONTROL DE LA RESPIRACIÓN POR EL SISTEMA NERVIOSO

Si se considera que el acto de respirar es totalmente neurológico, no deja de sorprender la poca atención que se ha prestado a esta función, salvo la de los fisiólogos. Se encuentran bajo control nervioso todos los componentes de la respiración: ciclo automático de la inspiración de toda la vida, transmisión de impulsos nerviosos coordinados hacia los músculos respiratorios y desde ellos y traducción de las influencias generales, como acidosis al aparato neuromuscular del diafragma. Además, la deficiencia respiratoria es uno de los trastornos más notables de la función neurológica en los estados de coma y las enfermedades neuromusculares como la miastenia grave, el síndrome de Guillain-Barré, esclerosis amiotrófica lateral, distrofia muscular y la poliomielitis.

Por último, el fallecimiento (o muerte cerebral) se define de manera virtual en términos de la capacidad del sistema nervioso para conservar la respiración, lo cual constituye una vuelta a métodos antiguos para juzgar la interrupción de todas las fuerzas vitales. Los neurólogos deben estar familiarizados con las alteraciones de la respiración causadas por afecciones de diferentes partes del sistema nervioso, los efectos de la insuficiencia respiratoria sobre el cerebro y el razonamiento que fundamenta los métodos terapéuticos modernos. El conocimiento detallado de la función respiratoria obliga a conocer el trabajo mecánico y fisiológico de los pulmones como encargados del intercambio gaseoso; sin embargo, en estos apartados los autores se limitan al control de la respiración por el sistema nervioso.

### Mecanismos motores respiratorios centrales

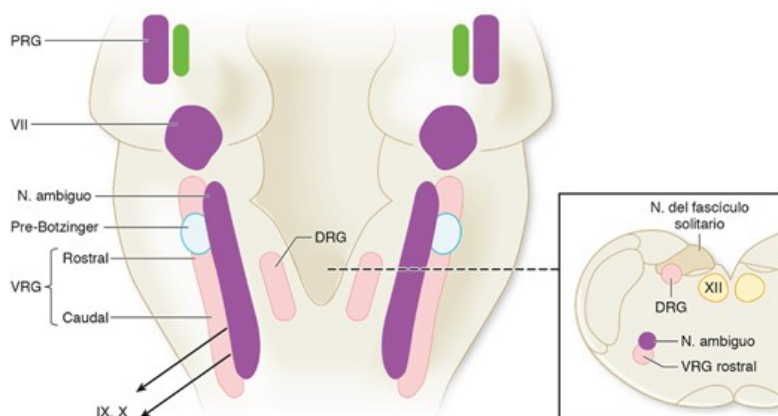
Se sabe desde hace más de un siglo que el control principal de la respiración se encuentra en la parte baja del tronco del encéfalo y que cada mitad de éste es capaz de producir un ritmo respiratorio independiente. En los sujetos con poliomielitis, por ejemplo, la insuficiencia respiratoria es un fenómeno acompañado de lesiones del tegmento ventrolateral del bulbo raquídeo ([Feldman; Cohen](#)). Hasta fecha reciente, los criterios en esta materia eran dominados por el esquema de Lumsden de perfiles respiratorios, conocidos después del corte en diversos niveles del tronco del encéfalo de gatos. Este investigador postuló la presencia de varios centros en el tegmento protuberencial, cada uno correspondiente a un patrón respiratorio normal: un centro neumotáxico, otro apnéustico y uno bulbar del reflejo faríngeo. Este esquema resulta muy simple cuando se considera a la luz de los datos fisiológicos modernos. Al parecer, las neuronas de varias regiones definidas emiten descargas con cada respiración y generan el ritmo respiratorio. En otras palabras, estos sitios no funcionan de manera aislada, como los osciladores individuales, sino que interactúan para generar el ciclo respiratorio perpetuo; cada uno contiene componentes inspiratorios y espiratorios.

Existen tres grupos de núcleos respiratorios pares orientados más o menos en columnas y localizados en los tegmentos protuberencial y bulbar ([fig. 25-8](#)): 1) un grupo respiratorio ventral (referido como VRG [*ventral respiratory group*]) que se extiende desde la parte ventral baja del bulbo raquídeo hasta la parte alta en la región del núcleo retroambiguo; 2) un grupo respiratorio bulbar dorsal (DRG [*dorsal medullary respiratory group*]) situado a este nivel en relación con el óxex o cerrojo inmediatamente ventromedial respecto del núcleo del fascículo solitario (NTS) y 3) dos acumulaciones de células en la porción dorsolateral de la protuberancia, en la región del núcleo parabraqial. A partir de experimentos de estimulación eléctrica, estos pares de neuronas en la porción dorsal de la protuberancia pueden actuar al parecer como dispositivos de “encendido-apagado” en la transición entre la inspiración y la espiración.

Figura 25-8.

Localización de los centros principales del control respiratorio en el tronco del encéfalo, según se considera en la actualidad a partir de experimentos en animales y afecciones limitadas en personas. Son tres los grupos pares de núcleos: 1) grupo respiratorio dorsal (DRG, *dorsal respiratory group*), que contiene sobre todo neuronas inspiratorias, localizadas en el subnúcleo ventrolateral del núcleo del fascículo solitario; 2) un grupo respiratorio ventral (VRG, *ventral respiratory group*) situado cerca del núcleo ambiguo y que contiene, en su porción caudal, neuronas que descargan

predominantemente durante la espiración y, en su parte rostral, neuronas que son sincrónicas con la inspiración; esta última estructura se fusiona en sentido rostral con el complejo de Botzinger, ubicado justamente por detrás del núcleo facial y que contiene neuronas activas, sobre todo durante la espiración; 3) dos núcleos protuberenciales (grupo respiratorio protuberencial [PRG, *pontine respiratory group*]), uno de los cuales descarga durante la transición entre la inspiración y la espiración y el otro entre la espiración y la inspiración. La ritmicidad intrínseca de todo el sistema depende quizá de las interacciones entre todas estas regiones, pero el área “pre-Botzinger” en la porción rostral ventromedial del bulbo raquídeo puede desempeñar una función especial en la generación del ritmo respiratorio. (Adaptada con autorización de Duffin *et al.*).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor: Principios de neurología, 11a Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las neuronas inspiratorias se concentran en el grupo respiratorio dorsal y en las porciones rostrales del grupo ventral, algunas de las cuales exhiben conexiones monosinápticas con las neuronas motoras de los nervios frénicos y los nervios proyectados hacia los músculos intercostales. La respiración normal es activa en la fase inspiratoria y sólo pasiva en la espiratoria; aunque bajo ciertas circunstancias de mayor actividad respiratoria, los músculos intercostales internos y los abdominales expelen aire de forma activa. Las neuronas espiratorias que median esta actividad se concentran en las porciones caudales del grupo respiratorio ventral y en las partes más rostrales del grupo dorsal. Con base en estudios neuroanatómicos con marcadores y estudios fisiológicos, se ha determinado que estas neuronas espiratorias emiten proyecciones hacia las neuronas motoras espinales y ejercen una influencia inhibitoria sobre las neuronas inspiratorias.

La vía de las fibras descendentes que se origina en las neuronas inspiratorias y que termina en las neuronas motoras de los nervios frénicos se halla en una posición precisamente lateral en relación con las astas anteriores de los segmentos cervicales superiores de la médula espinal. Cuando se lesiona esta región, se pierden los movimientos automáticos del diafragma, no así los voluntarios. Como se señala más adelante, las fibras que transmiten las descargas voluntarias de impulsos motores hacia el diafragma discurren en un plano más dorsal en la médula. Las motoneuronas frénicas forman una columna delgada en las partes mediales de las astas anteriores que se extiende desde el tercer hasta el quinto segmentos cervicales de la médula espinal. Por supuesto, el daño de estas neuronas impide la respiración voluntaria y la automática.

Como se mencionó, se desconoce el lugar exacto donde se genera el ritmo respiratorio, si es que tal sitio existe. La enseñanza tradicional señala que el grupo respiratorio dorsal (DRG) es el generador dominante del ritmo respiratorio, pero la situación es en realidad más compleja. Experimentos en animales han enfocado la atención en la porción ventrolateral (VRG) en el área rostral del bulbo raquídeo. Esta región contiene un grupo de neuronas en la proximidad del “complejo de Botzinger” (que en sí mismo contiene neuronas desencadenantes sobre todo durante la espiración). En animales, el enfriamiento de esta área o la inyección en ella de neurotoxinas causa pérdida del ritmo respiratorio (véase la revisión de Duffin *et al.*). Se ha demostrado también que el par de núcleos de la respiración protuberenciales que supuestamente actúan como interruptores y activadores de la inspiración y la espiración, poseen cierto grado de ritmicidad autónoma, pero no se ha esclarecido su participación para generar la respiración cíclica. Algunos investigadores opinan que dos o más grupos de neuronas en el VRG crean un ritmo por medio de su actividad recíproca o las oscilaciones se originan en el interior de redes incluso más grandes (véase Blessing para más detalles).

También existen centros en la protuberancia que no generan ritmos respiratorios, pero pueden, bajo circunstancias extremas, influir en ellos de forma notoria. Un grupo protuberencial de neuronas respiratorias, el “centro neumotáxico”, modula la respuesta a la hipoxia, hipocapnia e insuflación pulmonar. En general, las neuronas espiratorias se localizan en la porción lateral y las inspiratorias en la medial de este centro, aunque existe un grupo adicional que yace entre ellas y permanece activo durante la transición entre las fases respiratorias. Asimismo, situado en la parte inferior de la protuberancia, figura un grupo de neuronas que evita la actividad continua de las neuronas inspiratorias del bulbo raquídeo (“centro apnéustico”). Además de estas ambigüedades respecto de un “centro” para la generación del ritmo respiratorio, existe el problema de que los núcleos

descritos en la sección anterior no están bien definidos en los seres humanos.

En cuanto a los efectos de la lesión unilateral del tronco del encéfalo sobre la respiración, se han registrado numerosos casos de hipoventilación o pérdida total de la ventilación automática (“maldición de Ondina”, véase más adelante) ([Bogousslavsky et al.](#)). Los autores han observado algunos casos extraordinarios de esa índole; en muchos casos el problema surgió por un gran infarto en la porción lateral del bulbo. Si los osciladores neurales en cada lado fueran totalmente independientes, dicho síndrome no podría acontecer. La explicación puede ser que una lesión unilateral interrumpe las conexiones entre cada uno de los grupos de pares de núcleos, los cuales sincronizan en condiciones normales los dos lados en la generación de descargas rítmicas de impulsos excitadores hacia las neuronas motoras espinales. Es interesante señalar que en un caso de metástasis perfectamente delimitada al NTS no hubo impacto manifiesto en el perfil respiratorio hasta el paro respiratorio terminal ([Rhodes y Wightman](#)).

### Control voluntario de la respiración

Durante el habla, deglución, contención de la respiración o hiperventilación voluntaria, el automatismo de los mecanismos respiratorios del tronco del encéfalo se suspende en favor de una contracción diafragmática refleja o un control consciente. Las observaciones de [Colebatch et al.](#), mediante estudios de PET, indican que el control voluntario de la respiración se vincula con actividad de las cortezas motora y premotora. Los experimentos de [Maskill et al.](#), demuestran que la estimulación magnética cortical de una región cercana al vértice craneal activa el diafragma. Aunque la respiración automática y voluntaria utiliza los mismos grupos de motoneuronas cervicales que originan los nervios frénicos, las vías corticales descendentes para la respiración voluntaria son diferentes de las que intervienen en los mecanismos automáticos del tronco del encéfalo como se señaló antes. Se desconoce si los impulsos voluntarios evitan los mecanismos del tronco del encéfalo o es posible que se integren en ese lugar. Cuando se interrumpen ambos fascículos descendentes dorsales que sirven al control voluntario, como en el “síndrome del cautiverio”, el sistema respiratorio independiente y automático del bulbo raquídeo es capaz de mantener con perfección una respiración regular de 16 ciclos por minuto con volúmenes corrientes uniformes.

Los factores esenciales comentados no muestran en toda su plenitud las abundantes interacciones entre los grupos de neuronas que rigen la respiración y las encargadas de la actividad laríngea y glótica que intervienen durante fenómenos coordinados como la deglución, el estornudo, la tos y el habla. Las regiones del tronco del encéfalo que detienen la respiración mientras se produce la deglución, intervienen en la broncoaspiración, signo frecuente de muchos trastornos neurológicos, como se expone después. El impulso aplicado a estos sistemas se apaga en procesos como la enfermedad de Parkinson, lo que causa descoordinación entre la respiración y la deglución y puede contribuir a la aspiración, como también se explica más adelante.

### Influencias respiratorias aferentes

Diversas señales que modulan el impulso respiratorio nacen en quimiorreceptores situados en la arteria carótida. Estos receptores son influidos por los cambios de pH y por la hipoxia. Las aferencias de los quimiorreceptores realizan su recorrido junto a los nervios del seno carotídeo, los cuales se unen a los nervios glosofaríngeos y terminan en el NTS. Los receptores de los corpúsculos aórticos, menos importantes como detectores de hipoxia, envían impulsos aferentes al bulbo raquídeo por medio de los nervios a la aorta, que se unen a los nervios neumogástricos. También existen quimiorreceptores en el tronco del encéfalo, pero se desconoce su localización precisa. Se considera que su ubicación principal se encuentra en la porción ventral del bulbo raquídeo, si bien en animales se han demostrado otras áreas que responden a los cambios del pH. Lo que resulta claro es que estas regiones no son sensibles al pH del LCR, como se pensaba, sino al contenido de hidrógeno del líquido extracelular del bulbo raquídeo.

Numerosos receptores de estiramiento dentro de las células musculares lisas de las vías respiratorias también se proyectan a través de los nervios vagos hacia el NTS e influyen en la profundidad y duración de la respiración. Los impulsos aferentes de estas terminaciones nerviosas especializadas intervienen en el reflejo de Hering-Breuer, descrito en 1868, un acortamiento de la inspiración y un incremento del volumen corriente activado por una excesiva expansión pulmonar. El mecanismo de Hering-Breuer parece irrelevante en el reposo, ya que la sección bilateral del vago no tiene efecto en el ritmo o profundidad de la respiración. [Berger et al.](#), revisaron estos aspectos de la modulación pulmonar aferente de la respiración. Sin embargo, resulta interesante que los pacientes con sección transversal alta de la médula espinal e incapacidad para respirar pueden percibir aún los cambios del volumen pulmonar, lo que confirma la existencia de una vía aferente extraespinal hacia el tronco del encéfalo desde los receptores pulmonares que discurren probablemente por los nervios vagos. Además, existen receptores localizados entre las células epiteliales pulmonares que reaccionan a los irritantes como histamina y humo. Se ha propuesto que participan en la génesis del asma. También existen receptores del “tipo J” a los que activan sustancias del líquido intersticial de los pulmones. Éstos son capaces de inducir hiperpnea y tal vez desempeñan una función en el impulso ventilatorio bajo condiciones de edema pulmonar.

Tanto el diafragma como los músculos accesorios de la respiración contienen husos receptores ordinarios, pero no está clara su función; todo lo que puede decirse es que en el diafragma no abundan estos receptores, en comparación con otros músculos estriados (una propiedad compartida con los músculos extraoculares), y por lo tanto, no está sujeto a la espasticidad en caso de lesiones corticoespinales o a la pérdida del tono en los estados como el sueño REM, en los cuales se encuentra disminuida en gran medida la actividad de la motoneurona gamma.

## Disnea

El término *disnea* engloba las sensaciones frecuentes de falta de aire, sed de aire, opresión retroesternal o insuficiencia del aliento y no es fácil su interpretación neurofisiológica. En animales, [Chen et al.](#), del laboratorio de Eldridge, han demostrado que las neuronas en el tálamo y el techo de la porción central del mesencéfalo se descargan de forma graduada conforme aumenta el impulso respiratorio. Estas neuronas reciben la influencia, en gran medida, de la información aferente proveniente de la pared torácica, pulmón y quimiorreceptores; se ha postulado que representan el componente talámico de la sensación de origen torácico que en la corteza se percibe como disnea. Sin embargo, los estudios de imagenología funcional evidencian que la disnea activa diversas zonas del cerebro más bien en la ínsula y las regiones límbicas.

## Patrones respiratorios anormales

Muchos de los patrones respiratorios más interesantes observados en las enfermedades neurológicas se identifican en pacientes en estado de coma; a varias de ellas se les ha asignado un valor de localización de incierta validez: *hiperventilación neurógena central*, *apneusis* y *respiración atáxica*. Se describen en relación con los signos clínicos del coma ([cap. 16](#)) y la apnea del sueño ([cap. 18](#)). Se han referido en la encefalitis paraneoplásica del tronco del encéfalo algunos de los ritmos más extraños de la respiración, aquellos en los que se superponen respiraciones indeseadas durante el habla o las caracterizadas por incoordinación del cierre laríngeo, movimientos diafragmáticos o de la deglución o tics respiratorios. Los patrones incoordinados semejantes se observan en ciertas enfermedades extrapiramidales. Aspectos notables en pacientes con parkinsonismo posencefálico han sido los patrones como la taquipnea episódica de hasta 100 respiraciones por minuto y la pérdida del control voluntario de la respiración.

En la *enfermedad de Leeuwenhoek*, nombrado así por el descubridor del microscopio, quien describió y sufría dicho problema, se advierte una pulsación epigástrica y disnea casi continua, vinculadas con andanadas rítmicas de actividad de los músculos inspiratorios (mioclono respiratorio similar al mioclono del paladar) ([Phillips y Eldridge](#)). Dos pacientes con tales características del material clínico de los autores presentaron cuadros similares a la influenza y fue necesario el transcurso de meses para su resolución lenta. Otro sujeto con movimientos similares que originaba de modo intermitente ruidos de boqueadas dio a los autores la impresión de que tenía un trastorno psicógeno.

La *respiración de Cheyne-Stokes*, que es el tipo conocido de ventilación de aparición y desaparición cíclica señalado por Cheyne en 1818 y más tarde por Stokes, durante décadas se ha atribuido a la prolongación del tiempo de circulación, como ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva; sin embargo, existen datos que apoyan que el trastorno tiene un origen nervioso primario, particularmente la observación de que surge más a menudo en individuos con lesiones profundas de los hemisferios cerebrales o en etapas avanzadas de alguna encefalopatía metabólica. El nivel de consciencia en dichas circunstancias corresponde al perfil respiratorio. En el periodo apnéico el paciente muestra la menor reactividad. Antes de comenzar la respiración, la persona recupera la consciencia, que se caracteriza por la abertura de los párpados y a veces por emisión de sonidos. En el punto máximo de la fase de hiperventilación el individuo está consciente al máximo. Después disminuye poco a poco la consciencia, seguida de lentificación de la respiración y al final aparece el coma hasta completar el círculo. El hecho de que el nivel de consciencia cambie antes que lo haga la frecuencia respiratoria y se altere, denota que la respiración de Cheyne-Stokes es sólo un componente de un fenómeno cíclico de la porción autónoma del tronco del encéfalo (véase el [capítulo 16](#) para más comentarios de la explicación fisiológica de dicho perfil).

Otro trastorno impresionante de la ventilación es la pérdida de la respiración automática durante el sueño con la preservación de la respiración voluntaria (*maldición de Ondina*). El término tiene su origen en el mito alemán en el cual Ondina, una ninfa del mar, condena a su amante infiel a perder todos los movimientos y funciones que no requieren de la voluntad. Los pacientes con este trastorno están obligados a permanecer despiertos para no dejar de respirar y deben contar con ventilación mecánica durante toda la noche para sobrevivir. Quizá la afección subyacente es de tipo selectivo e interrumpe las vías bulbocervicales ventrolaterales descendentes que sirven a la respiración automática. La presencia del síndrome se ha corroborado en casos de infartos de uno o ambos lados del tronco del encéfalo, hemorragia, encefalitis (p. ej., neoplásica o infecciosa, por *Listeria*), en el síndrome de Leigh (un cuadro destructivo en la porción inferior del tronco del encéfalo, de origen mitocondrial) y con hemorragias de Duret traumáticas en la porción inferior del tronco del encéfalo. En párrafos anteriores se mencionó el problema de la pérdida de la ventilación automática como resultado de lesión unilateral del tronco del encéfalo. Se ha descrito también un cuadro clínico en el que hay pérdida total del control voluntario



de la ventilación, pero no se pierde la respiración monorrítmica automática (Munschauer et al.). De igual modo, se han observado variantes incompletas de este último fenómeno en caso de infarto o enfermedad desmielinizante grave y pueden ser un componente del “síndrome de enclaustramiento”.

A menudo se descuida la disnea que experimentan los pacientes con hipotensión ortostática (*disnea ortostática*). Con base en un cuestionario entregado a pacientes en un laboratorio de trastornos autonómicos, Gibbons y Freeman (2005) informaron que un tercio de los pacientes tenía este síntoma. Propusieron que la causa era alguna forma de discrepancia entre la ventilación y la perfusión pulmonares.

El *síndrome de hipoventilación central congénita* parece representar una versión idiopática de la pérdida de la ventilación automática (véase Shannon et al., 1976). Esta rara alteración inicia en la lactancia con apneas y trastornos del sueño de intensidad variable o más adelante en la infancia con signos de hipoxia crónica que provocan hipertensión pulmonar. Como se mencionó en el apartado de “Apnea del sueño y somnolencia diurna excesiva” en el capítulo 18, en dicho trastorno se han identificado cambios sutiles en el núcleo arciforme del bulbo y disminución del número de neuronas en las regiones de los centros de la respiración, pero se necesitan más investigaciones al respecto.

Las lesiones neurológicas que causan *hiperventilación* son diversas y se localizan con amplitud por todo el encéfalo, no sólo en el tronco de éste. En el ejercicio clínico se observan más a menudo crisis de hiperventilación en caso de estados de ansiedad y pánico. Se ha cuestionado el criterio tradicional de “hiperventilación neurógena central” como manifestación de una lesión protuberancial, al observar que puede surgir como signo de linfoma cerebral primario y en la necropsia no se demostró afección de las regiones del tronco del encéfalo que controlan la respiración (Plum).

El *hipo* (singulto) es un fenómeno del cual se sabe poco. Al parecer no cumple con alguna finalidad fisiológica útil, surge como una molestia o inconveniencia y no suele acompañar a enfermedad particular alguna. Surge a veces como componente del síndrome bulbar lateral (cap. 33) como se observó en siete de 51 casos estudiados por Park et al., en que hay masas en la fosa posterior del cráneo o el bulbo raquídeo y en ocasiones con incremento generalizado de la presión intracraneal, encefalitis del tronco del encéfalo o con encefalopatías metabólicas como la uremia. Rara vez, los medicamentos pueden provocar el hipo; una causa posible, de acuerdo con la experiencia de los autores, es la *dexametasona*. Puesto que los activadores del hipo parecen originarse a menudo en órganos epigástricos adyacentes al diafragma, se considera un reflejo gastrointestinal más que respiratorio. En un estudio fisiológico, Newsom Davis demostró que el hipo es resultado de la contracción poderosa del diafragma y de los músculos intercostales, a lo que sigue de inmediato el cierre de la laringe. Esto tiene como resultado poco movimiento de aire o ninguno. Se concluyó que las proyecciones desde el tronco del encéfalo encargadas del hipo son independientes de las vías que median la respiración rítmica.

Dentro de una sola descarga o una serie de hipoes, la frecuencia se conserva relativamente constante, pero en cualquier momento puede variar entre 15 y 45 veces por minuto. Las contracciones tienden a ocurrir más durante la inspiración y las inhibe la elevación terapéutica de la presión arterial del dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). Los autores no respaldan los innumerables métodos caseros que, según sus partidarios, suprimen el hipo (dejar de respirar, inducir miedo o temor, anestesia o estimulación del conducto auditivo externo o la concha auditiva y otras más), pero si se solicita el auxilio del neurólogo en algún caso incoercible (por lo común en un varón), a veces el *baclofeno* es eficaz. Pudieran también ser útiles medicamentos que aceleran el vaciamiento del estómago (como la *metoclopramida*).

## Trastornos de la ventilación causados por enfermedades neuromusculares

La insuficiencia ventilatoria en las enfermedades neuromusculares ocasiona dos complejos sintomáticos: uno agudo observado en individuos con debilidad generalizada de evolución rápida como el síndrome de Guillain-Barré y la miastenia grave, y el otro en individuos con enfermedades subagudas o crónicas como la de motoneurona, miopatías (maltasa ácida, nemalina) y distrofia muscular. En la revisión de Polkey et al., se incluye una lista más extensa de las enfermedades que causan estos problemas. Los sujetos en quienes la insuficiencia respiratoria evoluciona en cuestión de horas muestran ansiedad, taquicardia y diaforesis; también pueden presentar *respiración paradójica*, en que la pared del abdomen se retrae durante la inspiración porque el diafragma no se contrae, en tanto que los músculos intercostales y accesorios generan presión intratorácica negativa. O bien, estos pacientes pueden mostrar *respiración alterna*, un patrón de descenso diafragmático sólo en respiraciones alternas (lo cual es más característico de la obstrucción de las vías respiratorias). Estos signos aparecen en el sujeto con enfermedad aguda cuando la capacidad vital se reduce en cerca del 10% de lo normal o cerca de 500 ml en el adulto promedio.

En los individuos con debilidad crónica pero estable de los músculos respiratorios se observan signos de retención de CO<sub>2</sub>, como la somnolencia diurna, cefalea al despertar, pesadillas y, en casos extremos, papiledema. Los músculos accesorios de la respiración intentan incrementar al máximo el volumen corriente; existe una tendencia del paciente para tomar aire o asumir una apariencia de “boca de pescado” redonda al realizar el esfuerzo

por inhalar más aire. En general, las personas con dificultad respiratoria crónica toleran volúmenes corrientes más pequeños sin disnea que los pacientes con enfermedad aguda y los síntomas en los primeros pueden ocurrir sólo en la noche, cuando el mecanismo respiratorio está disminuido y los mecanismos compensadores para obtener más aire están suspendidos.

El tratamiento de los dos trastornos es diferente. El tipo crónico de insuficiencia respiratoria obliga a veces a usar medidas nocturnas de apoyo de la ventilación, como las que generan los dispositivos de presión negativa como una coraza o de preferencia presión positiva intermitente aplicada por una mascarilla muy ajustada sobre las fosas nasales (presión positiva en dos niveles de vías respiratorias [BIPAP, *bilevel positive airway pressure*] o presión positiva continua de vías respiratorias [CPAP, *continuous positive airway pressure*]). Estas medidas también se emplean de forma temporal en situaciones agudas, pero invariablemente se requiere un ventilador de presión positiva que suministre un volumen constante con cada respiración. Esto sólo se puede realizar a través de una sonda endotraqueal.

Los valores típicos del respirador en casos de insuficiencia respiratoria mecánica, si no hay neumonía, son volúmenes corrientes de 6 a 8 ml/kg, de acuerdo con la contribución de los pulmones y la comodidad del paciente, con un ritmo ventilatorio entre cuatro y 12 respiraciones por minuto, ajustadas al grado de insuficiencia respiratoria. El volumen ventilatorio se conserva relativamente constante para así evitar la atelectasia y únicamente se cambia la velocidad a medida que el diafragma se debilita o se refuerza. Suele ser difícil decidir si son necesarios dichos dispositivos mecánicos, en particular en personas con enfermedades neuromusculares crónicas que terminan por depender de un ventilador. En la sección del síndrome de Guillain-Barré del [capítulo 43](#) se incluyen detalles sobre aspectos asistenciales de la ventilación en enfermedades neuromusculares agudas (véase también la monografía de [Ropper et al.](#)).

La presencia de debilidad bucofaringea como resultado de la enfermedad neuromuscular subyacente puede dejar sin protección las vías respiratorias del individuo y se requiere intubación endotraqueal antes que sea necesaria la ventilación mecánica. Es difícil decidir el momento de extraer la sonda endotraqueal en un individuo con debilidad orofaringea. En virtud de la seguridad del mecanismo de deglución, que no se puede valorar con la sonda en su lugar, es preciso estar preparado para volver a intubar al paciente o disponer de un cirujano para realizar una traqueostomía después de la extubación, en caso de que ocurra broncoaspiración.

Los autores de este texto han atendido a menudo a enfermos en quienes una de las primeras manifestaciones de su enfermedad neuromuscular fue la *insuficiencia respiratoria subaguda*; se manifestó por disnea e intolerancia al ejercicio, pero *sin otros signos manifiestos de enfermedad neuromuscular*. Muchos de los pacientes de ese tipo al final tuvieron enfermedad de motoneurona, pero de la misma manera pueden manifestarse trastornos raros como la miastenia grave (en particular el tipo vinculado con autoanticuerpos MUSK), deficiencia de maltasa ácida, polimiositis, miopatía por nemalina, síndrome de Lambert-Eaton o polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. A veces se recurre al neurólogo después de que otros especialistas no encontraron signos de alguna otra neumopatía intrínseca. El bucle espirométrico de flujo-volumen en casos de insuficiencia respiratoria de origen neuromuscular señala índices pequeños de flujo de aire con disminución de los volúmenes pulmonares, que en conjunto simulan una neumopatía restrictiva. En el grupo de tales pacientes, los autores han detectado casos de *paresia unilateral o bilateral de nervio frénico* aislada después de procedimientos quirúrgicos abdominales o cardíacos, o de algún cuadro infeccioso. Es probable que el menor de estos problemas sea una forma de neuritis braquial (véase el [cap. 46](#) para obtener una descripción de la neuritis braquial).

#### Insuficiencia respiratoria de origen neuromuscular en pacientes en estado crítico

Se solicita con frecuencia cada vez mayor la consulta del neurólogo para identificar si existe alguna causa neuromuscular primaria de la insuficiencia respiratoria en un sujeto en estado crítico. Es importante tener siempre presente la desnutrición, la hipofosfatemia (inducida por hiperalimentación) y la hipopotasemia como causas de debilidad muscular. [Bolton et al.](#), además de las enfermedades neuromusculares agudas señaladas antes, han definido una *polineuropatía de enfermedades críticas* que explica inclusive 40% de los casos de imposibilidad de separar al paciente del ventilador. Muchos de estos enfermos presentaron con anterioridad un episodio de septicemia o tienen insuficiencia de múltiples órganos (véase [cap. 46](#)). En el electromiograma se demuestra desnervación generalizada con indemnidad relativa de los potenciales sensitivos. Con menos frecuencia surge una miopatía de enfermedades críticas en relación con la administración de dosis elevadas de corticoesteroides ([cap. 45](#)). Esta miopatía ocurre sobre todo en pacientes que reciben fármacos bloqueadores neuromusculares postsinápticos, como el [pancuronio](#), junto con dosis altas de esteroides, aunque también se ha implicado a los corticoesteroides solos.

### Bases neurológicas de la deglución

El acto de deglutir, como la respiración, continúa de manera periódica durante los estados de vigilia y sueño, en buena medida sin un deseo o

componente consciente. La deglución ocurre con una frecuencia natural de cerca de una vez por minuto mientras el individuo está en reposo; se suprime durante la concentración y excitación emocional.

La función central de la deglución es trasladar el alimento de la boca al esófago y desde ese punto iniciar el proceso de la digestión, aunque también sirve para vaciar la cavidad bucal de saliva y evitar su entrada en las vías respiratorias. La orofaringe es un conducto común para la respiración y la deglución, razón por la cual existen reflejos indispensables para asegurar que durante la deglución la persona interrumpe la respiración. Debido a su relación y la frecuencia con la cual la disfagia y la aspiración complican la enfermedad neurológica, los mecanismos neurales subyacentes en la deglución son de gran importancia para el neurólogo y se describen en este apartado. También se remite al lector a otras secciones de este libro para la revisión de los trastornos de la deglución como consecuencia de enfermedades de los pares craneales inferiores ([cap. 44](#)), musculares ([cap. 45](#)) y de la unión neuromuscular ([cap. 46](#)).

### Generalidades anatómicas y fisiológicas

Se requiere una secuencia muy coordinada de contracciones musculares para desplazar un bolo de comida con suavidad y seguridad a través de la orofaringe. Esta actividad programada se induce de manera voluntaria o por movimientos reflejos generados por impulsos sensitivos desde la porción posterior de la faringe. En condiciones normales, la deglución inicia a medida que la lengua, innervada por el nervio hipogloso (par craneal XII), impele el alimento hacia la parte posterior de la cavidad bucal y lleva el bolo a entrar en contacto con la pared posterior de la orofaringe. Conforme el alimento pasa a través de los pilares de las fauces, la sensación táctil, transmitida a través de los nervios glosofaríngeo y neumogástrico (pares IX y X), activa: 1) la contracción de los músculos elevador y tensor del velo del paladar, que cierran la nasofaringe y evitan la regurgitación nasal; 2) en seguida tiene lugar el movimiento hacia arriba y adelante de los cartílagos aritenoides en dirección de la epiglotis (observada como un desplazamiento hacia arriba de los cartílagos hioides y tiroides), lo cual cierra la vía respiratoria. Con estos movimientos, la epiglotis guía el alimento hacia la valécula y adentro de canales formados por los repliegues epiglóticos y paredes faríngeas. La vía respiratoria se cierra por contracciones secuenciales de los repliegues aritenoides-epiglóticos y por debajo de ellos las cuerdas falsas y a continuación las cuerdas vocales verdaderas, que sellan la tráquea.

Todas estas contracciones las realiza en su mayoría el par X (nervio vago). Las contracciones de los músculos palatofaríngeos traccionan la faringe sobre el bolo y músculos estilofaríngeos dirigen los bordes de la faringe hacia afuera (par IX). Al mismo tiempo, el movimiento hacia arriba de la laringe abre el esfínter cricofaríngeo. Entonces una onda peristáltica se inicia en la faringe e impulsa el bolo a través del esfínter hacia el esófago. Dichos músculos se relajan tan pronto el bolo llega al esófago. Es posible desencadenar toda la serie de fenómenos de la deglución si se estimula el nervio laríngeo superior (esta vía se utiliza en estudios experimentales).

El reflejo de la deglución requiere sólo la actividad del bulbo raquídeo y se sabe que ocurre en los estados vegetativo y de enclaustramiento, así como en recién nacidos sanos y anencefálicos. La secuencia integrada de actividad muscular para la deglución se organiza en una región del tronco del encéfalo que de manera vaga forma un centro de la deglución, localizado en la región del NTS y la formación reticular adyacente, cerca de los centros respiratorios. Esta yuxtaposición permite de manera ostensible la depurada coordinación de la deglución con el ciclo respiratorio. Además de un programado periodo de apnea, se presenta una ligera exhalación forzada después de cada deglución que evita una mayor aspiración. Los estudios de Jean, Kessler y otros (citados por Blessing), con el uso de una microinyección de neurotransmisores excitadores, localizaron el centro de la deglución en animales en una región próxima a la terminación del nervio laríngeo superior. A diferencia de los generadores del ritmo respiratorio, todo el aparato reflejo para la deglución se puede ubicar en el NTS. Sin embargo, no existe una conexión directa entre el NTS y los núcleos motores de los pares craneales. De este modo, se supone que es necesario ejercer control a través de las neuronas premotoras que están en regiones vecinas al tronco del encéfalo reticular. Han existido pocos estudios anatómicos comparables de las estructuras encargadas de la deglución en los seres humanos. Por lo que respecta a las regiones corticales que intervienen en la deglución, es posible, según los estudios de PET, que la porción inferior de la circunvolución precentral y la posterior de la circunvolución frontal inferior estén activas y las lesiones en estas zonas del cerebro producen los casos más profundos de disfagia.

### Disfagia y aspiración

La debilidad o incoordinación del aparato de la deglución se manifiesta como disfagia y a veces como aspiración. El mismo paciente es capaz con frecuencia de discriminar uno de los diversos tipos del defecto: 1) dificultad para iniciar la deglución, lo cual deja sólidos retenidos en la orofaringe; 2) regurgitación nasal de líquidos; 3) tos y ahogamiento frecuentes poco después de la deglución y disfonía y “tos húmeda” después de la ingestión de líquidos y 4) alguna combinación de éstos. Las enfermedades extrapiramidales, en particular la de Parkinson, disminuyen la frecuencia deglutoria y originan incoordinación de la respiración y la deglución, como se explica más adelante.

Es un dato sorprendente la frecuencia con que la lengua y los músculos que originan la elevación del paladar actúan de manera normal (en la exploración), a pesar de la ineficacia obvia que muestran en la deglución coordinada. De manera similar, es muy escasa la utilidad del reflejo nauseoso como signo neurológico y es muy útil cuando hay una lesión bulbar o hay daño de los pares craneales más bajos. En la experiencia de los autores, la elevación del paladar blando en respuesta al estímulo táctil de la retrofaringe, demuestra solamente que no hay disfunción total de los pares craneales IX y X y los músculos locales; en otras palabras, la presencia del reflejo no asegura la coordinación uniforme del mecanismo de deglución y de mayor importancia, tampoco elimina el riesgo de broncoaspiración. Las dificultades de la deglución pueden comenzar de forma sutil y manifestarse de modo intrínseco por pérdida de peso o por un incremento notable en el lapso necesario para consumir una comida. Otros signos que denotan la presencia de disfagia son los movimientos de la cabeza hacia los lados para facilitar la impulsión del bolo o la necesidad de arrastrar repetidas veces el alimento con sorbos de agua. A menudo, las neumonías de poca intensidad y repetitivas constituyen la única manifestación de la broncoaspiración intermitente (“asintomática”).

Un defecto en el inicio de la deglución suele atribuirse a debilidad de la lengua y puede ser una manifestación de la miastenia grave, enfermedad de las motoneuronas o, rara vez, enfermedades inflamatorias musculares; puede deberse a la parálisis del XII par craneal (metástasis en la base del cráneo o meningorradiculitis, disección carotídea), o a causas diferentes. En todos estos casos suele haber una disartria relacionada con dificultad para pronunciar sonidos linguales. El segundo tipo de disfagia, vinculada con la regurgitación nasal de líquidos, indica una deficiencia del cierre del velo del paladar y es típica de la miastenia grave, parálisis del X par por cualquier causa o incoordinación de la deglución por una parálisis bulbar o seudobulbar. El acompañamiento habitual es un patrón nasal de habla con un escape de aire a través de la nariz.

Desde la perspectiva fisiológica, es posible dividir en cuatro categorías las causas de la broncoaspiración: 1) debilidad de los músculos faríngeos por lesiones del nervio neumogástrico en uno o ambos lados; 2) miopatías (polimiositis, distrofias miotónica y oculofaríngea) o enfermedades neuromusculares (esclerosis lateral amiotrófica y miastenia grave); 3) una lesión bulbar que afecta el núcleo del fascículo solitario o núcleos motores craneales (el prototipo es el infarto de la porción lateral del bulbo raquídeo), pero ejercen los mismos efectos entidades como siringomielia-siringobulbia y, en raras ocasiones, esclerosis múltiple, poliomiелitis y tumores del tronco del encéfalo o 4) mecanismos menos precisos en que hay lentificación o incoordinación de la deglución, que provienen de enfermedades corticoespinales (parálisis seudobulbar, apopleja hemisférica) o de enfermedades de los núcleos basales (principalmente de Parkinson), después de alterar el ritmo de la respiración y la deglución y permitir que permanezca permeable la vía respiratoria conforme el alimento pasa a través de la retrofaringe. En estos últimos casos, una disminución de la frecuencia de la deglución también ocasiona que la saliva se acumule en la boca (lo cual ocasiona sialorrea) y aumenta el riesgo de aspiración.

Por su frecuencia, el neurólogo encontrará la apopleja hemisférica como causa de la deglución descoordinada. El problema se advierte con mayor claridad en los primeros días después de un accidente cerebrovascular que afecta cualquiera de los dos hemisferios cerebrales (Meadows). Estos efectos duran semanas y la persona puede sufrir con facilidad neumonía y fiebre. En el estudio clínico y fluoroscópico de Mann *et al.*, la mitad de los enfermos aún tuvo anomalías manifestadas de la deglución seis meses después de su accidente cerebrovascular. Por esta razón, se ha vuelto costumbre valorar la deglución unos días después de un accidente cerebrovascular agudo. Hamdy *et al.*, han aportado datos que esclarecen de alguna manera la naturaleza de la deglución disfuncional después del accidente mencionado; ellos correlacionaron la presencia de disfagia con un grado menor de representación motora de músculos faríngeos en un hemisferio indemne, tal como pudieron analizar por la estimulación magnética de la corteza.

El dolor al deglutir surge en un conjunto diverso de circunstancias, de las cuales la de mayor interés neurológico es la neuralgia glossofaríngea, expuesta en el [capítulo 7 y 44](#).

La videofluoroscopia se ha convertido en una herramienta muy útil para determinar la presencia de broncoaspiración durante la deglución y en la diferenciación de los diversos tipos clínicos de disfagia. El movimiento del bolo por la lengua, la coordinación temporal del reflejo de la deglución y el cierre de las aberturas palatina y faríngea se ajustan de manera directa por la observación de un bolo de alimento mezclado con bario o sólo con bario líquido. No obstante, las autoridades clínicas como Wiles, cuyas revisiones son recomendables (también las de Hughes y Wiles), advierten que no es sensata una dependencia indiscriminada de la videofluoroscopia. Destacan que esta observación del individuo durante la deglución de agua y repetir la observación del paciente mientras come pueden ser igual de informativas. Una forma particularmente eficaz de valorar el cierre laríngeo es pedir a la persona que degluta agua; la presencia de tos, disfonía húmeda o falta de aire y la necesidad de deglutir sorbos pequeños y lentamente denotan un grave peligro de broncoaspiración.

Con base en las observaciones a la cabecera del paciente y la videofluoroscopia, un experimentado fisioterapeuta puede formular recomendaciones en lo que respecta a la seguridad de la alimentación oral, cambios de la consistencia y textura de la dieta, ajustes ortostáticos y necesidad de realizar

una traqueostomía o alimentación por sonda.

## Vómito

El vómito es un acto complejo y secuencial que puede producirse por muchos estímulos externos, gastrointestinales y neurales. La principal estructura del sistema nervioso central implicada en el reflejo del vómito es el *área postrema*, situada en la base del cuarto ventrículo. Las neuronas del área postrema son quimiosensibles y se activan por toxinas circulantes que tienen acceso directo a estas neuronas por la ausencia de una barrera hematoencefálica. Los axones del área postrema se proyectan al *núcleo del fascículo solitario* (NTS), que también es el punto de convergencia de las señales de la faringe, laringe y el tubo digestivo. El NTS involucra grupos de neuronas en el bulbo raquídeo que coordinan los elementos secuenciales del vómito; no hay un “centro del vómito”, según la revisión de Hornby. Además de la estimulación del área postrema, los estímulos vestibulares, faríngeos (reflejo nauseoso) y psíquicos pueden inducir el vómito.

La expulsión final del contenido gástrico se realiza mediante la combinación de descenso en la presión intratorácica por inspiración contra la glotis cerrada y aumento en la presión abdominal durante la contracción de los músculos abdominales. La peristalsis retrógrada comienza en el intestino delgado y se relajan los esfínteres esofágico inferior y pilórico; el estómago no se contrae.

El nervio vago transmite información aferente del sistema entérico y además conduce las señales eferentes del NTS a las estructuras gastrointestinales. Las neuronas del área postrema contienen receptores D2 para **dopamina**, 5-HT3 para serotonina, para opioides, sustancia P y **acetilcolina**, además de conductos acuaporina. Esto explica las propiedades eméticas de los fármacos dopaminérgicos y la actividad antiemética de los antagonistas de la **dopamina** y la serotonina. Sin embargo, otros antieméticos potentes como el **ondansetrón**, un antagonista del receptor 5-HT3, tienen efecto en las aferentes vagales.

Las lesiones cerca del área postrema, como los tumores, hemorragia, infartos y desmielinización son las causas neurológicas usuales del vómito. Se ha observado y se ha informado en la bibliografía que el vómito puede tener una relación con las lesiones periventriculares de la neuromielitis óptica a causa del enriquecimiento de los conductos para acuaporina-4 en esta región (**lorio et al.**). El mecanismo del vómito por aumento de la presión intracraneal no se ha explorado del todo, pero podría ser resultado de la transmisión de la presión a la parte dorsal del bulbo raquídeo.

## Síndrome de vómito cíclico

Este síndrome de causa desconocida se relaciona con migraña abdominal en niños (**cap. 9**) y es un componente prominente de la disautonomía de Riley-Day. También se conoce como un trastorno autoinducido, por ejemplo, en la bulimia.

## REFERENCIAS

Adams RD, van Bogaert L, Vandereecken H: Striato-Nigral Degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 23:584, 1964. [PubMed: 14219099]

Aguayo AJ, Nair CPV, Bray GM: Peripheral nerve abnormalities in Riley-Day syndrome. *Arch Neurol* 24:106, 1971. [PubMed: 4322165]

Ahlquist RP: A study of adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 153:586, 1948. [PubMed: 18882199]

Anderson SL, Coli R, Daly IW, et al: Familial dysautonomia is caused by a mutation in the IKAP gene. *Am J Hum Genet* 68:753, 2001. [PubMed: 11179021]

Appenzeller O, Arnason BG, Adams RD: Experimental autonomic neuropathy: An immunologically induced disorder of reflex vasomotor function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 28:510, 1965. [PubMed: 5866605]

Benarroch EF: Enteric nervous system. Functional organization and neurologic implications. *Neurology* 69:1955, 2007.

Berger AJ, Mitchell JH, Severinghaus JW: Regulation of respiration. *N Engl J Med* 297:92, 1977. [PubMed: 865581]

Blaivas JG: The neurophysiology of micturition: A clinical study of 550 patients. *J Urol* 127:958, 1982. [PubMed: 7087000]

- 
- Blessing WW: *The Lower Brainstem and Bodily Homeostasis*. New York, Oxford, 1997.
- 
- Blok BFM, Willemsen ATM, Holstege G: A PET study on brain control of micturition in humans. *Brain* 120:111, 1997. [[PubMed: 9055802](#)]
- 
- Bogousslavsky J, Khurana R, Deruaz JP, et al: Respiratory failure and unilateral caudal brainstem infarction. *Ann Neurol* 28:668, 1990. [[PubMed: 2260854](#)]
- 
- Bolton CF, Lavery DA, Brown JD, et al: Critically ill polyneuropathy: Electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:563, 1986. [[PubMed: 3011996](#)]
- 
- Bradbury S, Eggleston C: Postural hypotension: A report of three cases. *Am Heart J* 1:73, 1925.
- 
- Brindley GS, Polkey CE, Rushton DN, Cardozo L: Sacral anterior root stimulation for bladder control in paraplegia: The first 50 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:1104, 1986. [[PubMed: 3491180](#)]
- 
- Burnstock G: Innervation of vascular smooth muscle: Histochemistry and electron microscopy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2(Suppl):2, 1975.
- 
- Caird FI, Andrews GR, Kennedy RD: Effect of posture on blood pressure in the elderly. *Br Heart J* 35:527, 1973. [[PubMed: 4716013](#)]
- 
- Camilleri M: Diabetic gastroparesis. *New Eng J Med* 356:820, 2007. [[PubMed: 17314341](#)]
- 
- Cannon WB: *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*, 2nd ed. New York, Appleton, 1920.
- 
- Carmel PW: Sympathetic deficits following thalamotomy. *Arch Neurol* 18:378, 1968. [[PubMed: 5638541](#)]
- 
- Chen Z, Eldridge FL, Wagner PG: Respiratory-associated thalamic activity is related to level of respiratory drive. *Respir Physiol* 90:99, 1992. [[PubMed: 1455102](#)]
- 
- Cohen J, Low P, Fealey R, et al: Somatic and autonomic function in progressive autonomic failure and multiple system atrophy. *Ann Neurol* 22:692, 1987. [[PubMed: 3435079](#)]
- 
- Cohen MI: Neurogenesis of respiratory rhythm in the mammal. *Physiol Rev* 59:1105, 1979. [[PubMed: 227004](#)]
- 
- Colebatch JG, Adams L, Murphy K, et al: Regional cerebral blood flow during volitional breathing in man. *J Physiol* 443:91, 1991. [[PubMed: 1822545](#)]
- 
- Cooper JR, Bloom FE, Roth RH: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 8th ed. New York, Oxford University Press, 2003.
- 
- de Castro F: Sensory ganglia of the cranial and spinal nerves: Normal and pathological. In: Penfield W (ed): *Cytology of Cellular Pathology of the Nervous System*. New York, Hafner, 1965, pp 93–143.
- 
- DeGroat WC: Nervous control of urinary bladder of the cat. *Brain Res* 87:201, 1975. [[PubMed: 1125771](#)]
- 
- Denny-Brown D, Robertson EG: On the physiology of micturition. *Brain* 56:149, 1933.
- 
- Denny-Brown D, Robertson EG: The state of the bladder and its sphincters in complete transverse lesions of the spinal cord and cauda equina. *Brain* 56:397, 1933.
- 
- Duffin J, Kazuhisa E, Lipski J: Breathing rhythm generation: Focus on the rostral ventrolateral medulla. *News Physiol Sci* 10:133, 1995.
- 
- Dyck PJ, Kawamer Y, Low PA, et al: The number and sizes of reconstituted peripheral, autonomic, sensory, and motor neurons in a case of dysautonomia. *J Neuropathol Exp Neurol* 37:741, 1978. [[PubMed: 739275](#)]
-



- 
- Fagius J, Westerber CE, Olson Y: Acute pandysautonomia and severe sensory deficit with poor recovery: A clinical, neurophysiological, and pathological case study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:725, 1983. [[PubMed: 6886716](#)]
- 
- Falck B: Observations on the possibilities of the cellular localization of monoamines by a fluorescence method. *Acta Physiol Scand* 56(Suppl):197, 1962.
- 
- Feldman JL: Neurophysiology of breathing in mammals. In: Bloom FE (ed): *Handbook of Physiology*. Vol IV: The Nervous System. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1986, pp 463–524.
- 
- Fowler CJ: Neurological disorders of micturition and their treatment. *Brain* 122:1213, 1999. [[PubMed: 10388789](#)]
- 
- Fowler CJ, Christman TJ, Chapple CR, et al: Abnormal electromyographic activity of the urethral sphincter, voiding dysfunction and polycystic ovaries: A new syndrome? *BMJ* 1988:297, 1436.
- 
- Geiger H, Naraghi R, Schobel HP, et al: Decrease of blood pressure by ventrolateral medullary decompression in essential hypertension. *Lancet* 352:446, 1998. [[PubMed: 9708753](#)]
- 
- Gibbons CH, Freeman R: Orthostatic dyspnea: A neglected symptom of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 15:40, 2005. [[PubMed: 15768201](#)]
- 
- Gibbons CH, Freeman R: Treatment-induced diabetic neuropathy: A reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 67:534, 2010. [[PubMed: 20437589](#)]
- 
- Gutrecht JA: Sympathetic skin response. *J Clin Neurophysiol* 11:519, 1994. [[PubMed: 7844242](#)]
- 
- Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, et al: Explaining oropharyngeal dysphagia after unilateral hemispheric stroke. *Lancet* 350:686, 1997. [[PubMed: 9291902](#)]
- 
- Hoeldtke RD, Dworkin GE, Gaspar SR, Israel BC: Sympathotonic orthostatic hypotension: A report of 4 cases. *Neurology* 39:34, 1989. [[PubMed: 2909911](#)]
- 
- Hoff JT, Reis DJ: Localization of regions mediating the Cushing response in CNS of cat. *Arch Neurol* 23:228, 1970. [[PubMed: 5456720](#)]
- 
- Holstege G, Tan J: Supraspinal control of motor neurons innervating the striated muscles of the pelvic floor, including urethral and anal sphincters in the cat. *Brain* 110:1323, 1987. [[PubMed: 3676703](#)]
- 
- Hornby PJ: Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Medicine* 111(8a):106s, 2001.
- 
- Hughes TA, Wiles CM: Neurogenic dysphagia: The role of the neurologist. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:569, 1998. [[PubMed: 9598667](#)]
- 
- Iorio R, Lucchinetti CF, Lennon VA, et al: Intractable nausea and vomiting from autoantibodies against a brain water channel. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11:240, 2013. [[PubMed: 23211959](#)]
- 
- Jansen SP, Sguyen XV, Karpitsky V, et al: Central command neurons of the sympathetic nervous system: Basis of the fight-or-flight response. *Science* 270:644, 1995. [[PubMed: 7570024](#)]
- 
- Keane JR: Oculosympathetic paresis: Analysis of 100 hospitalized patients. *Arch Neurol* 36:13, 1979. [[PubMed: 420595](#)]
- 
- Kirby R, Fowler CV, Gosling JA, et al: Bladder dysfunction in distal autonomic neuropathy of acute onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:762, 1985. [[PubMed: 4031928](#)]
- 
- Krane RJ, Siroky MD (eds): *Clinical Neurourology*, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1991.
-

Low PA: *Clinical Autonomic Disorders*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 2008.

Low PA, Dyck PJ: Splanchnic preganglionic neurons in man: II. Morphometry of myelinated fibers of T7 ventral spinal root. *Acta Neuropathol* 40:219, 1977. [PubMed: 602685]

Low PA, Dyck PJ, Lambert EH: Acute panautonomic neuropathy. *Ann Neurol* 13:412, 1983. [PubMed: 6301359]

Lumsden T: Observations on the respiratory centers. *J Physiol* 57:354, 1923. [PubMed: 16993579]

Mann G, Hankey GJ, Cameron D: Swallowing function after stroke: Prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 30:744, 1999. [PubMed: 10187872]

Mannen T, Iwata M, Toyokura Y, Nagashima K: Preservation of a certain motoneuron group of the sacral cord in amyotrophic lateral sclerosis: Its clinical significance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40:464, 1977. [PubMed: 894318]

Maskill D, Murphy K, Mier A, et al: Motor cortical representation of the diaphragm in man. *J Physiol* 443:105, 1991. [PubMed: 1822523]

McLeod JG, Tuck RR: Disorders of the autonomic nervous system. Part I: Pathophysiology and clinical features. Part II: Investigation and treatment. *Ann Neurol* 21:419, 519, 1987.

Meadows JC: Dysphagia in unilateral cerebral lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 36:853, 1973. [PubMed: 4753882]

Munschauer FE, Mador MJ, Ahuja A, Jacobs L: Selective paralysis of voluntary but not limbically influenced automatic respiration. *Arch Neurol* 48:1190, 1991. [PubMed: 1953408]

Nathan PW, Smith MC: The location of descending fibers to sympathetic neurons supplying the eye and sudomotor neurons supplying the head and neck. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:187, 1986. [PubMed: 3950636]

Newsom Davis J: An experimental study of hiccup. *Brain* 39:851, 1970.

Onufrowicz B: On the arrangement and function of cell groups of the sacral region of the spinal cord of man. *Arch Neurol Psychopathol* 3:387, 1900.

Oppenheimer D: Neuropathology of autonomic failure. In: Bannister R (ed): *Autonomic Failure*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1988, pp 451-463.

Park MH, Kim BJ, Koh SB, et al: Lesional location of lateral medullary infarction presenting hiccups (singultus). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:95, 2005.

Penfield W, Jasper H: *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston, Little, Brown, 1954, p 414.

Petito CK, Black IB: Ultrastructure and biochemistry of sympathetic ganglia in idiopathic orthostatic hypotension. *Ann Neurol* 4:6, 1978. [PubMed: 211929]

Phillips JR, Eldridge FL: Respiratory myoclonus (Leeuwenhoek's disease). *N Engl J Med* 289:1390, 1973. [PubMed: 4753939]

Pick J: *The Autonomic Nervous System*. Philadelphia, Lippincott, 1970.

Plum F: Cerebral lymphoma and central hyperventilation. *Arch Neurol* 47:10, 1990. [PubMed: 2294883]

Polinsky RJ, Kopin IJ, Ebert MH, Weise V: Pharmacologic distinction of different orthostatic hypotension syndromes. *Neurology* 31:1, 1981. [PubMed: 7192816]

- Polkey MI, Lyall RA, Moxham J, Leigh PN: Respiratory aspects of neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:5, 1999. [PubMed: 9886443]
- Porter JM, Rivers SP, Anderson CS, Baur GM: Evaluation and management of patients with Raynaud's syndrome. *Am J Surg* 142:183, 1981. [PubMed: 7258525]
- Rhodes RH, Wightman HR: Nucleus of the tractus solitarius metastasis: Relationships to respiratory arrest? *Can J Neurol Sci* 27:328, 2000. [PubMed: 11097526]
- Robinson B, Johnson R, Abernethy D, Holloway L: Familial distal dysautonomia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:1281, 1989. [PubMed: 2592970]
- Ropper AH: Acute autonomic emergencies and autonomic storm. In: Low PA (ed): *Clinical Autonomic Disorders*, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1997, pp 791–801.
- Ropper AH, Wijdicks WFM, Truax BT: *Guillain-Barré Syndrome*. Philadelphia, Davis, 1991, pp 109–112.
- Ruch T: The urinary bladder. In: Ruch TC, Patton HD (eds): *Physiology and Biophysics*. Vol 2: *Circulation, Respiration, and Fluid Balance*. Philadelphia, Saunders, 1974, pp 525–546.
- Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, et al: Micturitional disturbance and the pontine tegmental lesion: Urodynamic and MRI analyses of vascular cases. *J Neurol Sci* 141:105, 1996. [PubMed: 8880701]
- Samuels MA: The brain heart connection. *Circulation* 116:77, 2007. [PubMed: 17606855]
- Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, et al: Preeclampsia—a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med* 335:1480, 1996. [PubMed: 8890098]
- Schroeder C, Vervino S, Birkenfeld A, et al: Plasma exchange for primary autoimmune autonomic failure. *N Engl J Med* 353:1585, 2005. [PubMed: 16221781]
- Selye H: The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol Metab* 6:117, 1946. [PubMed: 21025115]
- Shannon JR, Flatem, NL, Jordan J, et al: Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N Engl J Med* 342:541, 2005.
- Shannon DC, Marsland DW, Gould JB, et al: Central hypoventilation during quiet sleep in two infants. *Pediatrics* 57:342, 1976. [PubMed: 1256944]
- Shy GM, Drager GA: A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: A clinical-pathologic study. *Arch Neurol* 2:511, 1960. [PubMed: 14446364]
- Spokes EGS, Bannister R, Oppenheimer DR: Multiple system atrophy with autonomic failure. *J Neurol Sci* 43:59, 1979. [PubMed: 521829]
- Stewart JD, Nguyen DM, Abrahamowicz M: Quantitative sweat testing using acetylcholine for direct and axon reflex mediated stimulation with silicone mold recording; controls versus neuropathic diabetics. *Muscle Nerve* 17:1370, 1994. [PubMed: 7969237]
- Tansey EM: Chemical neurotransmission in the autonomic nervous system: Sir Henry Dale and acetylcholine. *Clin Auton Res* 1:63, 1991. [PubMed: 1668257]
- Vernino S, Low PA, Fealey RD, et al: Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med* 343:847, 2000. [PubMed: 10995864]
- Weiss HD: The physiology of human penile erection. *Ann Intern Med* 76:792, 1972.

---

Wigley FM: Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 347:1001, 2002. [[PubMed: 12324557](#)]

---

Wiles CM: Neurogenic dysphagia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:1037, 1991. [[PubMed: 1783912](#)]

---

Young RR, Asbury AK, Corbett JL, Adams RD: Pure pandysautonomia with recovery: Description and discussion of diagnostic criteria. *Brain* 98:613, 1975. [[PubMed: 1218370](#)]

---

Ziegler MG, Lake R, Kopin IJ: The sympathetic nervous system defect in primary orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 296:293, 1977. [[PubMed: 831126](#)]

---

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 26: Hipotálamo y trastornos neuroendocrinos

### INTRODUCCIÓN

El hipotálamo desempeña una función triple en las acciones del sistema nervioso. La primera, como “ganglio encefálico” del sistema nervioso autónomo, se describió en el capítulo anterior; la segunda, como reloj circadiano y estacional para las funciones de la conducta del sueño y la vigilia, se consideró en el [capítulo 18](#) en relación con el sueño, y la tercera como centro del control nervioso del sistema endocrino, que se revisa en este capítulo. En el hipotálamo, estos sistemas están integrados entre sí, al igual que las influencias neocorticales, límbicas y espinales. En conjunto, conservan la homeostasis y proporcionan la subestructura de la emoción y la conducta afectiva.

El concepto de neurosecreción surgió tal vez de las observaciones de [1919 de Speidel](#), quien señaló que algunas de las neuronas del hipotálamo poseían las características morfológicas de células glandulares. Su propuesta de que estas células podrían secretar hormonas hacia la sangre fue tan novedosa, que la mayoría de los biólogos de esa época la rechazó. El desarrollo de los conocimientos de la neuroendocrinología durante el último siglo es uno de los logros más importantes en neurobiología. Se ha confirmado ya que las neuronas, además de transmitir impulsos eléctricos, pueden sintetizar y descargar moléculas complejas de forma local y hacia la circulación general y que éstas pueden activar o inhibir a las células endocrinas, renales y vasculares en sitios distantes.

Después de las observaciones de [Spiedel, Euler y Gaddum](#) advirtieron en 1931 que ciertos péptidos, secretados por neuronas en los sistemas nerviosos central y periférico, se hallaban también en células glandulares de páncreas, intestino y corazón. Estos autores aislaron una sustancia del intestino que actuaba en el músculo de fibra lisa y que llamaron “P” (de *powder*, polvo); sin embargo, debieron transcurrir 35 años para que [Leeman et al.](#) purificaran el péptido de 11 aminoácidos que ahora ha recibido el mismo nombre, sustancia P ([Aronin et al.](#)). Después se descubrieron seis mediadores hipotalámicos de la secreción hormonal hipofisaria anterior: la hormona liberadora de tirotropina (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*), la [somatostatina](#), la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*), la hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) y la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*). En todo este tiempo se supo siempre que la [dopamina](#) actuaba como inhibidor de la secreción hormonal hipofisaria. Más tarde se descubrieron varios neuropéptidos más, incluidos la encefalina, el neuropéptido Y y la orexina, como se explica en el [capítulo 18](#).

### HIPOTÁLAMO

#### Anatomía

El hipotálamo comprende el espacio a cada lado del tercer ventrículo y se continúa a través del piso de éste. Está limitado por detrás por los cuerpos mamilares, por delante por el quiasma óptico y la lámina terminal, por arriba por los surcos hipotalámicos, a los lados por los haces ópticos y en el inferior la hipófisis. Comprende tres grupos principales de núcleos: 1) el grupo anterior que abarca los núcleos preóptico, supraóptico y paraventricular; 2) el grupo medio que incluye los núcleos tuberal, arqueado, ventromedial y dorsomedial, y 3) el grupo posterior en el que se encuentran los núcleos mamilar e hipotalámico posterior.

De acuerdo con el sistema que propusieron [Nauta y Haymaker](#), los componentes del hipotálamo se agrupan también con base en su posición en el plano sagital. La *porción lateral* se halla junto a cada trígono cerebral; tiene escasas neuronas y sus grupos celulares están atravesados por la formación reticular tegmentaria y el fascículo prosencefálico medial, integrado por fibras finas ascendentes y descendentes, mielínicas y amielínicas, proyectadas hacia y desde los núcleos septales de ubicación rostral, la sustancia innominada, el núcleo accumbens o auditivo, la amígdala y la corteza piriforme. El hipotálamo *medial* es rico en células, algunas de las cuales son las células neurosecretoras para la regulación de la hipófisis y el control visceral. Contiene dos sistemas de fibras eferentes principales: el fascículo mamilotegmentario y el fascículo mamilotalámico de Vicq d’Azyr (llamado así en honor del médico de Luis XV y Luis XVI, amante de María Antonieta), que conecta los núcleos mamilares con el núcleo talámico anterior. Estructuras adicionales de importancia son la estría terminal, que discurre desde la amígdala hasta el núcleo hipotalámico ventromedial, y el trígono

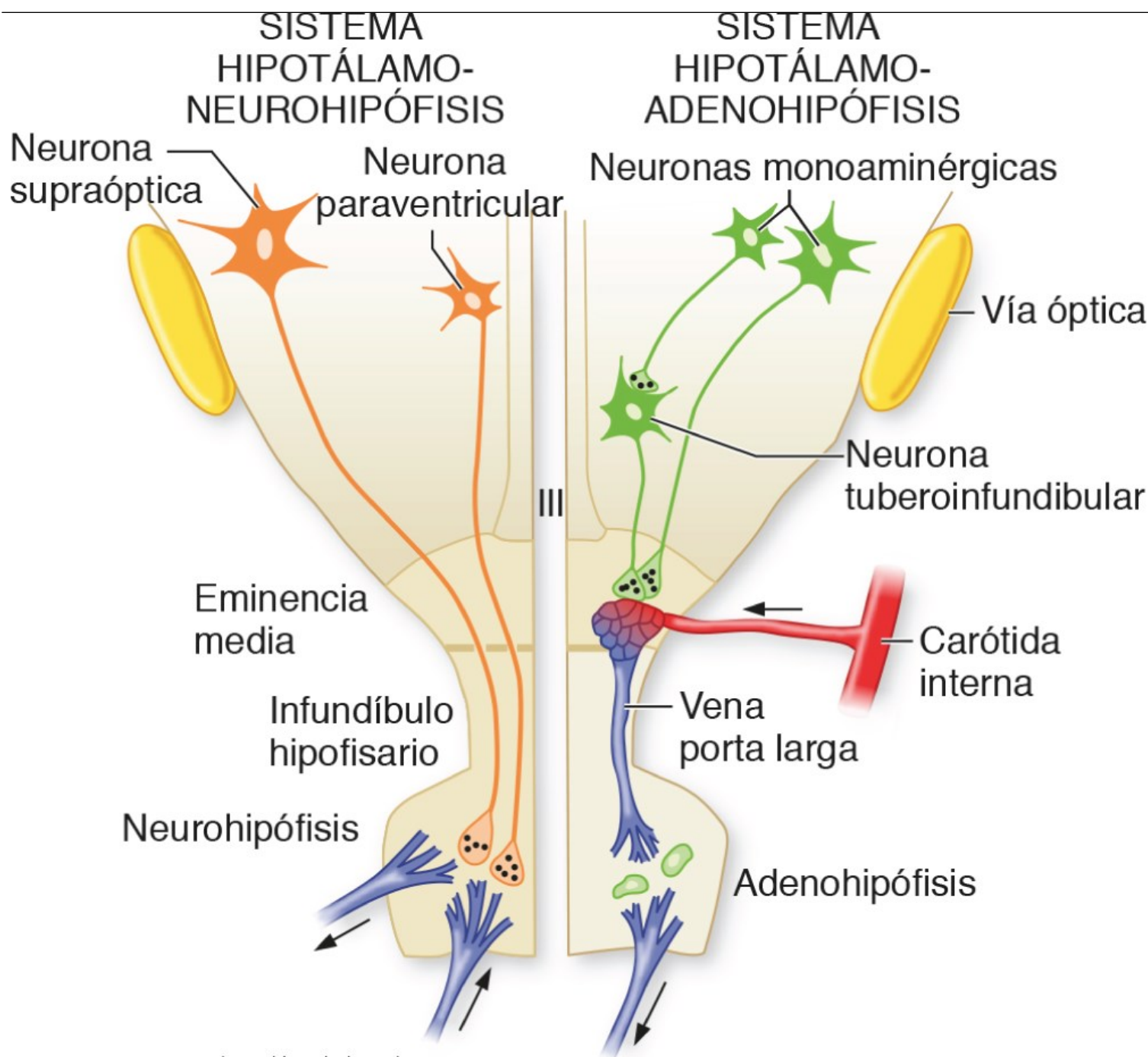
cerebral, que conecta el hipocampo con el cuerpo mamilar, los núcleos septales y las partes periventriculares del hipotálamo. Las porciones lateral y medial del hipotálamo están conectadas entre sí y sus funciones integradas.

El *tuber cinereum* (tubérculo ceniciente) corresponde a la superficie inferior del hipotálamo y se abulta en sentido inferior desde el suelo del tercer ventrículo y da origen al infundíbulo. Dentro de la eminencia media, proyecciones procedentes del infundíbulo se hallan en estrecha relación con los vasos del *sistema porta*, que irrigan el lóbulo anterior de la hipófisis; esta red de abundantes capilares se origina en la arteria hipofisaria superior, rama de la arteria carótida interna (fig. 26-1). Estas hormonas liberadas del hipotálamo pasan por tanto de forma directa a sus células objetivo en la adenohipófisis. Dicho sistema es el cauce final para las vías que convergen del encéfalo al eje hipofisario.

Figura 26-1.

Esquema del eje hipotálamo-hipófisis. A la izquierda se indica el sistema hipotálamo-neurohipófisis, constituido por neuronas supraópticas y paraventriculares, cuyos axones terminan en los vasos sanguíneos de la hipófisis posterior (neurohipófisis). A la derecha se representa el sistema hipotálamo-adenohipófisis. Las neuronas tuberoinfundibulares, que son las productoras de las hormonas hipotalámicas reguladoras, terminan en el plexo capilar en la eminencia media. (Cortesía del Dr. J.B. Martin.)





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor: Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El infundíbulo tiene otra función; contiene fibras que se extienden a la neurohipófisis y posee vasopresina y **oxitocina**. El principal riego de esa parte de la hipófisis procede de la arteria hipofisaria inferior, rama de la porción cavernosa de la arteria carótida interna.

La abundante irrigación sanguínea del hipotálamo (proveniente de diversas arterias) tiene importancia para los neurocirujanos al intentar obliterar los aneurismas derivados de los vasos adyacentes. Muchas radículas que se originan en las arterias carótidas, arterias comunicantes posterior y anterior, y las porciones proximales de las arterias cerebrales anterior y posterior forman una red tan redundante que hace infrecuente el infarto del hipotálamo. El drenaje venoso del sistema porta también llega al seno petroso, donde pueden medirse las concentraciones hormonales.

Los lectores interesados en los aspectos anatómicos y otros diversos del hipotálamo pueden consultar los dos volúmenes del *Manual de neurología clínica* de [Swaab](#) sobre este tema y la monografía de [Martin](#) y [Reichlin](#).

## Hormonas liberadoras hipotalámicas

El sistema regulador de las hormonas hipotalámicas liberadoras es complejo ([cuadro 26-1](#)). Los factores liberadores tienen funciones superpuestas y los núcleos hipotalámicos actúan sobre diversas estructuras del encéfalo, además de la hipófisis. Y a la inversa, numerosas estructuras del encéfalo influyen sobre el eje hipotalámico-hipofisario a través de la acción de neurotransmisores y moduladores (incluidas catecolaminas, [acetilcolina](#), serotonina y [dopamina](#)). Existe control de retroalimentación entre cada una de las partes del hipotálamo y los elementos endocrinos sobre los que actúa. [Reichlin](#) ha revisado con detalle los factores que modifican las neuronas hipotalámicas. Algunas de estas relaciones se describen en capítulos posteriores, en particular las que se vinculan con las enfermedades conductuales y psiquiátricas.

Cuadro 26-1

### HORMONAS HIPOFISARIAS ANTERIORES

HORMONA	GLÁNDULA BLANCO	DESIGNACIÓN DE CÉLULA SECRETORA	AMINOÁCIDOS	INTERVALO NORMAL
Hormona del crecimiento (GH)	Hígado, otros órganos	Somatotropa	191	< 0.5 mcg/L en 24 h
ACTH <sup>a</sup>	Suprarrenales	Corticotropa	39	4–22 pg/L
Prolactina (PRL)	Mamas, otros tejidos	Lactotropa	199	Varón: < 15 mcg/L Mujer: < 20 mcg/L
Hormona estimulante de la tiroides (TSH)	Tiroides	Tirotropa	211	0.1–0.5 mU/L
FSH y LH <sup>b</sup>	Ovarios, testículos	Gonadotropa	210; 201	Varón: 5–20 IU/L Mujer: 2–20 IU/L (valor basal)

<sup>a</sup>Hormona adrenocorticotrópica.

<sup>b</sup>Hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH).

IU, unidades internacionales.

Para las pruebas de capacidad hipofisaria, véanse [Cuadro 30-4](#) y Melmed S, Jameson JL: Disorders of the anterior pituitary and hypothalamus. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, Table 339-3, p. 2881.

Tiene importancia particular la función del hipotálamo en la integración de los sistemas endocrino y nervioso autónomo periférico y central. El ejemplo mejor conocido de esta interacción es la médula suprarrenal, como se indica en el [capítulo 25](#). De manera semejante, el aparato yuxtglomerular del riñón y los islotes de Langerhans del páncreas funcionan como transductores neuroendocrinos, ya que convierten un estímulo nervioso (es decir, adrenérgico) en una señal endocrina (la renina desde el riñón, y el [glucagon](#) y la insulina desde las células insulares).

### Hormona liberadora de tiotropina

Fue la primera de las hormonas hipotalámicas liberadoras identificada; su estructura tripeptídica se reconoció en 1968. La elaboran las neuronas periventriculares anteriores, paraventriculares, arqueadas, ventromediales y dorsomediales, pero no las de los núcleos hipotalámicos o talámicos posteriores. Estimula la liberación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) por la hipófisis. La TSH, a su vez, intensifica todas las fases de la síntesis de la hormona tiroidea y estimula la liberación de tiroxina (T<sub>4</sub>) y triyodotironina (T<sub>3</sub>). Existe una

retroalimentación inhibitoria de la  $T_3$  sobre la TSH y la TRH. La TRH estimula también a las células hipofisarias para que liberen [dopamina](#) y [somatostatina](#) en escasa cantidad; esto último ejerce un efecto inhibitorio en la TSH. Además de las funciones descritas, debe señalarse que más de 50% de la TRH se encuentra fuera del hipotálamo, esto es, en núcleos del rafe del tronco del encéfalo, el fascículo solitario y las células de las astas anterior y lateral de la médula espinal, lo cual sugiere que la TRH puede funcionar como un regulador central del sistema nervioso autónomo, además de su participación en la estimulación de la producción de hormonas tiroideas.

### Hormona liberadora de hormona del crecimiento

Las neuronas tuberoinfundibulares especializadas secretan esta hormona y la [somatostatina](#) y las liberan en la circulación hipofisaria portal, por la cual se transportan hacia células específicas secretoras de hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*) de la hipófisis anterior (somatotrofas). La coloración inmunohistoquímica revela que las fuentes de GHRH y [somatostatina](#) son neuronas de la porción posterior de los núcleos arqueado y ventromediano y de otras neuronas de la eminencia media y la región premamilar.

La [somatostatina](#), un péptido de 14 aminoácidos también conocido como hormona inhibitoria de la liberación de la hormona del crecimiento, se produce en neuronas localizadas en un punto más anterior, en el área periventricular y en la sección de células pequeñas del núcleo paraventricular. Inhibe la liberación de GH y se opone a los efectos de GHRH. Además, inhibe la liberación de TSH y prolactina. Las células  $\delta$  del antro pilórico, el duodeno y los islotes pancreáticos secretan [somatostatina](#), que lentifica el vaciamiento gástrico al suprimir la producción de hormonas como la gastrina y la secretina.

La somatomedina C, péptido básico sintetizado en el hígado, ejerce control de retroalimentación sobre la GH al inhibir a los somatotropos hipofisarios y estimular la descarga de [somatostatina](#). Además, se ha demostrado que las cuatro aminas biógenas ([dopamina](#), noradrenalina, adrenalina y serotonina) influyen en la regulación de la GH, como lo hace la [acetilcolina](#), ya sea por acción directa de las células somatotrópicas hipofisarias o por neuronas hipotalámicas reguladoras. La TRH incrementa también la GH de los somatotropos. Están bien descritas las fluctuaciones de GH y [somatostatina](#) inducidas por el sueño y el estrés y se relacionan con proyecciones de la amígdala, el hipocampo y otras estructuras límbicas hacia los núcleos arqueados a través del fascículo corticohipotalámico medial (en la estría terminal).

La GH favorece el crecimiento del esqueleto al estimular la proliferación de cartílago y el crecimiento del músculo. También regula la lipólisis, estimula la captación de aminoácidos por las células y tiene efectos contra la insulina. Las concentraciones sanguíneas de GH fluctúan entre 1 o 2 ng/ml hasta más de 60 ng/ml y alcanzan su máximo en los primeros 60 a 120 min después de comenzar el sueño.

### Hormona liberadora de corticotropina

Esta hormona, un péptido de 41 aminoácidos, actúa de manera sinérgica con la vasopresina para descargar hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*) desde las células basófilas de la hipófisis. La ACTH estimula la síntesis y la descarga de hormonas de la [corteza suprarrenal](#), sobre todo glucocorticoides (cortisol o [hidrocortisona](#)), pero también mineralocorticoides (aldosterona) y androcorticoides (que en los tejidos se convierten en [testosterona](#)). Las neuronas de origen de la CRH (*corticotropin-releasing hormone*) se ubican en un sitio particular del núcleo paraventricular, en el cual las otras células constituyen el fascículo paraventricular-supraóptico hipofisario (neurohipófisis) y elaboran vasopresina y [oxitocina](#), así como diversas sustancias (neurotensina, dinorfina, péptido intestinal vasoactivo). Las células secretoras de CRH en el núcleo paraventricular reciben innumerables estímulos de múltiples regiones del sistema nervioso, sobre todo por vías noradrenérgicas (de neuronas reticulares en el bulbo raquídeo y de las del locus cerúleo y el fascículo solitario), y de estructuras límbicas. Al parecer, estas conexiones extrahipotalámicas representan el mecanismo por medio del cual el estrés y el dolor activan la secreción de ACTH y cortisol. La propia CRH se distribuye con amplitud por todo el encéfalo. Interviene también en el parto y la placenta la sintetiza. Existe un control de retroalimentación de la CRH y la ACTH por medio de receptores de glucocorticoides en el hipotálamo y en el lóbulo anterior de la hipófisis. La serotonina y la [acetilcolina](#) incrementan la secreción de ACTH, en tanto que las catecolaminas la inhiben.

### Hormona liberadora de gonadotropina

Este péptido de 44 aminoácidos se origina en el núcleo arqueado y se halla en su concentración más alta cerca de la eminencia media. Desencadena la liberación de las dos hormonas gonadotrópicas: hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) y hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*). El ovario y el testículo, al secretar esteroides y un péptido denominado *inhibina*, son capaces de suprimir la FSH. La GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) se encuentra bajo la influencia de otros sistemas neuronales modulados por las catecolaminas, serotonina,

**acetilcolina** y **dopamina**. La pubertad, la menstruación, la ovulación, la lactancia y la menopausia se relacionan con los efectos de GnRH, FSH y LH sobre ovarios, útero, mamas y testículos. Las concentraciones sanguíneas normales de FSH son de 2.5 a 4.9 ng/ml antes de la pubertad y de 7.5 a 11 ng/ml durante la vida adulta; las concentraciones sanguíneas de LH son de 2.8 a 9.6 ng/ml durante la etapa anterior a la pubertad y de 10 a 18 ng/ml en la persona adulta.

### Inhibición de la prolactina (dopamina)

A diferencia de otras hormonas segregadas por el hipotálamo que estimulan la liberación de hormonas hipofisarias, la **dopamina** hipotalámica en realidad *inhibe* la producción de prolactina de las células lactotropas de la adenohipófisis. La **dopamina** proviene de neuronas del núcleo arqueado en el sistema porta hipofisario de la eminencia media. Reacciona a estímulos sensitivos de los pezones por vías en la médula espinal y el tronco del encéfalo, lo cual explica el efecto de la succión en la producción de leche. La estimulación del pezón también es una influencia importante en la secreción de **oxitocina**, como se describe más adelante. Las concentraciones normales de prolactina son de 5 a 25 ng/ml.

Las neoplasias que comprimen el tallo hipofisario modifican la acción inhibitoria de la **dopamina** en la secreción de prolactina, lo que explica las manifestaciones clínicas como la galactorrea y las disfunciones de la reproducción. Este mecanismo también explica la galactorrea posterior a la administración de fármacos antagonistas de la **dopamina**, como el **haloperidol**.

### Neurohipófisis: vasopresina y oxitocina

Los oligopéptidos **vasopresina** y **oxitocina** se elaboran en las células de los núcleos supraóptico y paraventricular, y se transportan a través de sus axones, a lo largo del tallo hipofisario hasta el lóbulo posterior, donde se almacenan. Juntos, estos elementos constituyen la neurohipófisis (hipófisis posterior), la cual se desarrolla como una evaginación del piso del tercer ventrículo. Algunas de las terminaciones nerviosas que contienen vasopresina concluyen también en células cuyo origen es el sistema nervioso autónomo y sobre el plexo capilar de la circulación hipofisaria portal, a través de la cual modifican la secreción de CRH y GH. Las partes peptídicas de la vasopresina y la **oxitocina**, cuya estructura identificó **DuVigneaud**, son casi idénticas y difieren entre sí sólo por dos aminoácidos.

La **vasopresina**, al actuar en los receptores V2 de los túbulos renales, se desempeña como hormona antidiurética (ADH, *antidiuretic hormone*) y, al complementarse mediante los mecanismos de la sed, conserva la osmolalidad de la sangre. La osmolalidad plasmática modifica la secreción de vasopresina al actuar directamente sobre las neuronas supraópticas y paraventriculares y en osmorreceptores separados en el hipotálamo. Si la osmolalidad sérica decrece por debajo de 280 mosm/L, la liberación de ADH se inhibe por completo. El efecto antidiurético es máximo cuando los niveles de vasopresina plasmática llegan a 5 pg/ml. Este sistema es más efectivo para conservar la homeostasis cuando la osmolalidad sérica se halla entre 280 y 295 mosm/L.

Las alteraciones del volumen y la presión de la sangre afectan también la descarga de vasopresina por mecanismos nerviosos originados en barorreceptores y mecanorreceptores del cayado aórtico, el seno carotídeo y la aurícula derecha. Las señales aferentes provenientes de estas regiones se transmiten por medio del vago y el glossofaríngeo, que hacen sinapsis en el núcleo del fascículo solitario; empero, no ha sido posible identificar las vías precisas hacia el hipotálamo. En caso de hipotensión grave, prosigue la descarga de ADH a pesar de la osmolalidad sérica baja; esto es, la presión predomina sobre la osmolaridad como estímulo. Factores no osmóticos alteran también la secreción de vasopresina. La náusea, por ejemplo, constituye un estímulo poderoso e incrementa las concentraciones de la hormona unas 100 veces. La hipoglucemia ejerce un efecto menos profundo. Hay sustancias, como **morfina**, **nicotina**, alcohol y ciertos agentes quimioterapéuticos (**ciclofosfamida**), que producen asimismo descarga del péptido almacenado. Se considera desde hace mucho que el dolor, el estrés emocional y el ejercicio activan la liberación de vasopresina, pero no está claro si éste es un efecto directo o mediado por hipotensión o náusea.

La **oxitocina** inicia la contracción uterina y precipita un efecto para expulsar la leche. Su descarga se estimula a través de distensión del cuello uterino, trabajo de parto, amamantamiento y estrógenos. El alcohol inhibe los efectos de la **oxitocina**.

### Función del hipotálamo en el desarrollo sexual

El hipotálamo desempeña también una función esencial en el desarrollo de la sexualidad humana y su expresión, tema revisado en el siguiente capítulo (véase también el **cap. 27**). El núcleo supraquiasmático y las diversas neuronas que contiene son mucho más grandes en el varón que en la mujer, un dimorfismo que se expresa durante el desarrollo posnatal. Los estudios de **LeVay** han sugerido que el núcleo intersticial del hipotálamo en varones homosexuales es más pequeño que el de los heterosexuales, aunque la evidencia biológica ha sido muy rebatida (**Byne**) y se necesitan más

investigaciones para conocer las consecuencias de esta relación. Estos aspectos se exponen en la sección de desarrollo sexual del [capítulo 27](#).

Las relaciones estrechas del hipotálamo con el desarrollo sexual las ejemplifica la aparición puberal de neuronas hipertróficas en el área infundibular, que poseen abundantes receptores de estrógeno; se ha propuesto también que algunas de las manifestaciones de la menarca son programadas y mediadas por el perfil específico de expresión genética en las neuronas hipotalámicas ([Karapanou](#)). Al envejecer la persona, y en mayor grado en casos de enfermedad de Alzheimer, disminuye de forma notable el número de neuronas de esta región; se han atribuido a esa pérdida neuronal las perturbaciones del sueño de la senectud y algunos aspectos del síndrome de confusión y delirio que aparecen al anochecer.

## Regulación de las actividades simpática y parasimpática

Por último, debe destacarse la participación central del hipotálamo en la regulación de las actividades simpáticas y parasimpáticas. Este aspecto de la función hipotalámica se revisa en el capítulo anterior.

## Glándula pineal y melatonina

El cuerpo pineal es una pequeña estructura glandular (~9 mm de diámetro) que se proyecta desde la parte dorsal del diencefalo y yace en un plano posterior al tercer ventrículo. En el pasado, la glándula pineal ocupó un lugar destacado en los escritos filosóficos y religiosos; para Descartes era el asiento del alma. Cuando se desacreditó esta noción, la glándula se relegó al estado de órgano vestigial. La identificación de la [melatonina](#) (la hormona pineal), seguida por el reconocimiento de su función para conservar los ritmos biológicos del ciclo circadiano, reavivó el interés científico por esta estructura.

Al parecer, la secreción cíclica de la [melatonina](#) es la actividad más importante de la glándula pineal. No obstante, dicha secreción se considera más una manifestación vinculada con el ciclo circadiano que su mecanismo de control. Se presupone que el elemento celular principal de la glándula, el pinealocito, se deriva de los fotorreceptores nerviosos en los vertebrados inferiores. Estas últimas células, análogas desde el punto de vista estructural a los conos retinianos, convierten directamente la luz en impulsos nerviosos y constituyen uno de los mecanismos para el funcionamiento circadiano de los ritmos hormonales. En los seres humanos, la glándula pineal ha perdido la capacidad de transducción directa de la luz. Empero, retiene influencia sobre el ciclo circadiano de luz-oscuridad a través de una vía que se origina en la retina, hace sinapsis en el núcleo supraquiasmático, pasa a través de los fascículos simpáticos descendentes hasta las columnas celulares intermediolaterales y ganglios cervicales superiores y asciende entonces hasta inervar las terminaciones noradrenérgicas en los pinealocitos. Las células especiales de los ganglios retinianos que contienen melanopsina son intrínsecamente fotosensibles (se denominan ipRGCs); poseen grandes campos receptores y propiedades de reacción fisiológica que las tornan idóneas para detectar niveles globales de luz ambiental ([Berson](#)). La oscuridad activa la liberación de noradrenalina de los fotorreceptores, lo cual estimula la síntesis y la liberación de [melatonina](#). Con la luz del día, las células fotorreceptoras retinianas están hiperpolarizadas, se inhibe la liberación de noradrenalina y hay escasa producción de [melatonina](#). La concentración máxima de la hormona ocurre entre las 2:00 y 4:00 a.m. y a partir de entonces decrece de manera gradual. En la oscuridad continua, se conserva un ritmo circadiano muy similar de liberación de [melatonina](#). En seres humanos es difícil separar los cambios que sobrevienen por lesiones del núcleo supraquiasmático de los que ocurren por lesiones de la glándula pineal.

Al igual que otras células neuroendocrinas, los pinealocitos descargan péptidos producidos en el aparato de Golgi y empacados en gránulos secretorios. No está claro si la secreción es el mecanismo principal de la descarga de [melatonina](#) dado que estas células pueden utilizar un tipo endimario alternativo de secreción vacuolar. Toda la glándula está dotada de una vasculatura rica con el fin de recibir el péptido descargado (en algunos mamíferos, el flujo de sangre por gramo de tejido pineal sólo lo rebasa el flujo del riñón). [Brzezinski](#) ha revisado con detenimiento la bioquímica y la fisiología de la [melatonina](#).

En los seres humanos, un signo regular de alteraciones de la glándula pineal es la acumulación de depósitos calcáreos en estructuras llamadas *acervuli* ("arenas cerebrales"); su composición es más compleja que la del calcio simple: en realidad están formadas por [hidroxiapatita](#) que contiene carbonato ligado al calcio y otros metales. [Haymaker y Adams](#) han revisado la mineralización de la glándula pineal. Estas concreciones se forman en el interior de vacuolas de los pinealocitos y se liberan hacia el espacio extracelular. La mineralización del cuerpo pineal constituye un marcador conveniente de su posición en radiografías simples y en diversos estudios de imágenes.

Es de importancia que los tumores pineales no secreten [melatonina](#), pero la pérdida de esta hormona se utiliza como un marcador de la totalidad de la pinealectomía quirúrgica. Con anterioridad se concedió más interés a la [melatonina](#) como agente soporífero y su potencial para restablecer los ritmos del sueño. Su concentración en las enfermedades depresivas, en especial en la ancianidad, también está atenuada. El tema de los tumores pineales se



describe más adelante y se incluye en el [capítulo 31](#), junto con otros tumores cerebrales.

## SÍNDROMES HIPOTALÁMICOS

Los síndromes hipotalámicos pueden ser globales, en los que están trastornadas todas o muchas funciones hipotalámicas, a menudo en combinación con signos patológicos en estructuras contiguas, o parciales, en los cuales hay pérdida selectiva de la función hipotalámica-hipofisaria por una lesión circunscrita en el hipotálamo que causa deficiencia o hiperproducción de una sola hormona.

### Síndromes hipotalámicos globales

Una diversidad de lesiones puede invadir y destruir todo o una gran parte del hipotálamo. Éstas incluyen trastornos inflamatorios como la sarcoidosis y cuadros neoplásicos. El hipotálamo interviene en cerca de 5% de los casos de sarcoidosis, algunas veces como la manifestación primaria de la enfermedad, con más frecuencia en combinación con parálisis facial y linfadenopatía hiliar ([fig. 31-2](#)). La infundibuloneurohipofisitis es una inflamación criptógena de la neurohipófisis y el tallo hipofisario, con engrosamiento de estas regiones por infiltrados de linfocitos y células plasmáticas ([Imura et al.](#)). La histiocitosis X (un grupo de padecimientos que comprende la enfermedad de Letterer-Siwe, la enfermedad de Hand-Schüller-Christian y el granuloma eosinófilo) abarca muchos órganos, incluidos el hipotálamo, los elementos adyacentes y las leptomeninges. El tipo celular es un histiocito proliferante. La enfermedad de Erdheim-Chester, un trastorno infiltrante e inflamatorio poco conocido, también afecta en ocasiones a esta región con proptosis, pero se trata de manera primaria de una anomalía ósea.

Los tumores que afectan el eje hipotálamo-hipófisis incluyen carcinoma metastásico, linfoma, craneofaringioma y diversos tumores de células germinales. Estos últimos (revisados por [Jennings et al.](#)) incluyen germinomas, teratomas, carcinoma embrionario y coriocarcinoma. Aparecen durante la infancia, tienden a invadir el hipotálamo posterior y en algunos casos se acompañan de un incremento de la fetoproteína  $\alpha$  sérica o la subunidad  $\beta$  de la gonadotropina coriónica. Un hamartoma del hipotálamo causó un síndrome singular de epilepsia gelástica ([cap. 15](#)). La radioterapia contra tumores en la región hipotalámica también contribuye a la disfunción homónima ([Mechanick](#)).

## Trastornos de la homeostasis de sodio y líquidos

### Diabetes insípida

Es un estado de poliuria con orina diluida que se origina por la pérdida de la acción de la hormona antidiurética. Ya en 1913, Farini, de Venecia, y von den Velden, de Dusseldorf (citados por [Martin y Reichlin](#)), descubrieron de manera independiente que la diabetes insípida (DI) guardaba relación con lesiones destructivas del hipotálamo. Más aún, demostraron que en los pacientes con este trastorno la poliuria podía corregirse mediante inyecciones de extractos de hipófisis posterior. [Ranson](#) precisó la anatomía de la neurohipófisis y [Scharers](#) rastreó la secreción de la hipófisis posterior hasta gránulos en las células de los núcleos supraópticos y paraventriculares y siguió su paso hacia terminaciones axónicas en el lóbulo posterior de la hipófisis. Como se mencionó en la introducción, [DuVigneaud et al.](#) identificaron la estructura química de los dos péptidos neurohipofisarios, vasopresina y [oxitocina](#), de los cuales estaban compuestos estos gránulos.

Como ya se mencionó, la causa habitual de la DI es una falta de vasopresina (ADH) como efecto de una lesión de la neurohipófisis. Esto disminuye la absorción de agua por los túbulos renales. Como resultado de esta carencia, se experimenta diuresis de orina de osmolalidad baja (poliuria), reducción del volumen sanguíneo y aumento de la sed y la ingestión de agua (polidipsia) en un intento por conservar la osmolalidad. Una anomalía congénita del epitelio tubular renal o la destrucción de este epitelio tiene un efecto semejante, la denominada DI nefrógena. La DI también es interesante para el neurólogo porque surge algunas veces en casos de toxicidad por [litio](#).

Entre las causas establecidas de la *DI central* adquirida, las más relevantes son tumores cerebrales, enfermedades granulomatosas infiltrantes, traumatismos craneoencefálicos y traumatismo quirúrgico intracraneal (que se ha vuelto menos frecuente gracias al acceso transesfenoidal para tratar los tumores hipofisarios). En una serie de 135 casos de DI persistente que [Moses y Stretten](#) notificaron, 25% fue idiopático, 15% correspondió a tumores encefálicos primarios complicados, 24% a casos posoperatorios (sobre todo después de hipofisectomía o intervención quirúrgica por craneofaringioma), 18% a traumatismo craneoencefálico y <10% se relacionó con histiocitosis intracraneal, cáncer metastásico, sarcoidosis y aneurisma roto. Causas más frecuentes de DI en pacientes jóvenes son infiltración granulomatosa de la base del encéfalo por sarcoide, granuloma eosinófilo, enfermedad de Letterer-Siwe o enfermedad de Hand-Schüller-Christian. De los tumores primarios, son causas notables glioma, hamartoma y craneofaringioma, tumor de células granulosas (coristoma), grandes adenomas cromóforos y pinealoma. Los tumores primarios



pueden manifestarse exclusivamente por DI, en tanto que los procesos granulomatosos infiltrantes expresan en general otras manifestaciones antes que aparezcan polidipsia y poliuria. Los tumores metastásicos originados en pulmón o mama o la infiltración leucémica y linfomatosa pueden provocar DI, algunas veces junto con trastornos hipofisarios y de la visión. La disfunción hipotalámica global leve, que suele aparecer después de radiar el encéfalo por un glioma, en ocasiones incluye como uno de sus componentes la DI. Los casos más extremos de destrucción hipotalámica aparecen en casos de muerte cerebral, en la cual la DI es un componente común, si bien no siempre se manifiesta sólo horas después de que se pierden los reflejos del tronco del encéfalo o puede no manifestarse del todo.

Los tumores hipofisarios se acompañan con muy poca frecuencia de DI, a menos que su tamaño se vuelva masivo e invadan el pedículo de la hipófisis y el infundíbulo. Esto se ha comprobado en los cortes quirúrgicos del pedículo hipofisario por carcinoma metastásico, cuyo resultado es la DI sólo si el corte es alto, lo suficiente para causar degeneración de las neuronas supraópticas.

Entre las formas idiopáticas de DI también existe un *tipo congénito de DI hipotalámica*, del cual se ha descrito sólo un pequeño número de casos familiares. Este trastorno surge en la infancia, persiste toda la vida y se debe a una alteración del desarrollo de los núcleos supraóptico y paraventricular y a la pequeñez del lóbulo posterior de la hipófisis. En algunos casos, esta anomalía se relaciona con una mutación puntual en el gen de la vasopresina-neurofisiina-glucopéptido. Se puede combinar con otros trastornos genéticos, como diabetes mellitus, atrofia óptica e hipoacusia (síndrome de Wolfram) y ataxia de Friedreich.

La *DI adquirida idiopática* puede surgir en cualquier edad, más a menudo en la infancia o la vida adulta temprana y las más de las veces en varones, en ocasiones sin una causa aparente. En 80% de estos pacientes no se reconocen otros signos de padecimiento hipotalámico o hipofisario, pero deben tomarse medidas para excluir otras enfermedades mediante la repetición periódica de estudios endocrinos y radiográficos. En algunos casos de DI idiopática existen anticuerpos séricos que reaccionan con neuronas supraópticas, lo cual da lugar a la posibilidad de un trastorno autoinmunitario. En algunos de estos casos, el estudio *post mortem* descubre reducción del número de neuronas en los núcleos supraóptico y paraventricular. Además, la anorexia nerviosa suele vincularse con DI leve.

Por último, algunos fármacos administrados en neurología, como la **carbamazepina**, pueden ser causa de DI reversible (aunque la secreción excesiva de ADH es la más común en relación con este medicamento) y, como ya se mencionó, el **litio** causa por lo regular DI a concentraciones séricas por encima de las terapéuticas o, algunas veces, dentro del intervalo terapéutico superior.

En todos estos trastornos, la gravedad y la permanencia de la DI dependen de la naturaleza de la lesión. En los casos de inicio agudo se han descrito tres etapas: la primera se caracteriza por DI grave que dura días; luego, conforme se degenera la neurohipófisis, disminuye la gravedad de la DI o incluso la hiponatremia por la descarga de la ADH almacenada y, por último, un patrón persistente, casi siempre por toda la vida. Los axones neurohipofisarios pueden regenerarse, lo cual permite cierto grado de recuperación, incluso después de transcurridos algunos meses o años.

#### Diagnóstico de diabetes insípida

Lo sugiere la micción de grandes cantidades de orina diluida, así como la polidipsia y la poliuria durante toda la noche. El mecanismo de la sed y la ingestión de agua suelen impedir la deshidratación y la hipovolemia, pero si el paciente se halla en estado de estupor o el mecanismo de la sed está alterado, puede experimentar deshidratación e hipernatremia graves que conducen al coma, convulsiones y muerte. Si el paciente no reacciona es necesario medir con cuidado los ingresos y los egresos de líquidos para detectar el trastorno.

En la DI se identifican hipoosmolalidad de la orina y menor densidad, junto con hiperosmolalidad sérica y concentraciones altas de sodio. La deshidratación osmótica como causa del síndrome de polidipsia-poliuria, tal y como ocurre con la glucosuria de la diabetes mellitus es, por supuesto, una entidad patológica que debe descartarse. El periodo de 6 a 8 h de deshidratación incrementa la osmolalidad de la orina en una persona con riñones y neurohipófisis normales; dicho cambio de la concentración de la orina es el dato más útil en el diagnóstico diferencial de poliuria, en particular para diferenciar entre la compulsión de bebedores de agua y los enfermos de DI; en la intoxicación por agua, la deshidratación determina que el volumen de orina y los electrolitos séricos se normalicen. Se logra corroborar que la persona tiene DI de causa central y no falta de reactividad nefrótica a la vasopresina si se inyectan 5 U de la hormona por vía subcutánea; esta sustancia disminuye la producción de orina e intensifica la osmolalidad cuando la DI es de origen central. El diagnóstico se facilita por un radioinmunoanálisis de ADH plasmático; la hormona suele disminuir a <1.0 pg/ml en individuos con diabetes insípida de origen central (normal, 1.4 a 2.7 pg/ml).

#### Tratamiento de la diabetes insípida

Para controlar la DI crónica, el tratamiento más común es la administración del análogo de la vasopresina de arginina de acción prolongada (**desmopresina** [DDAVP]) por insuflación nasal (10 a 20 mg o 0.1 a 0.2 ml). También se han usado el tannato de vasopresina oleoso y la vasopresina sintética en nebulización nasal. Por lo regular se prefiere la forma nasal de DDAVP a causa de su acción antidiurética prolongada y sus escasos efectos adversos. En pacientes inconscientes, la vasopresina acuosa es eficaz a dosis de 5 a 10 U por vía subcutánea durante tres a seis horas; la administración de DDAVP a dosis de 1 a 4 mg por vía subcutánea tiene eficacia por 12 a 24 h (estos fármacos se administran por vía intravenosa en situaciones graves). La brevedad de acción de estos fármacos tiene ventajas en los estados posoperatorios y después de los traumatismos craneoencefálicos, dado que permite reconocer la recuperación de la función neurohipofisaria y evitar la intoxicación con agua. En el paciente inconsciente debe tenerse cuidado durante las etapas agudas para restituir el líquido perdido por la orina, pero no al punto de la intoxicación con agua. Estos problemas se pueden evitar si se compara la cantidad de líquidos suministrados por vía intravenosa con el volumen urinario y la valoración de las osmolalidades sérica y urinaria cada 8 a 12 h. En los pacientes con preservación parcial de la función de la ADH se puede utilizar **clorpropamida**, **clofibrato** o **carbamazepina** para cuantificar la descarga de la hormona.

### Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

Como se mencionó, el volumen y la osmolalidad de la sangre se conservan en condiciones normales dentro de límites estrechos gracias a la secreción de ADH y al mecanismo de la sed. La reducción de la osmolalidad de tan sólo 1% estimula a los osmorreceptores del hipotálamo para atenuar la secreción de ADH y suprimir el mecanismo de la sed y la ingestión de agua; el aumento de la osmolalidad y el menor volumen de la sangre precipitan lo contrario. En condiciones normales, la osmolalidad de la sangre se aproxima a 282 mmol/kg y se conserva dentro de límites muy estrechos. Comienza la liberación de ADH cuando la osmolalidad llega a 287 mmol/kg (umbral osmótico). En ese momento, las concentraciones plasmáticas de ADH son de 2 pg/ml y aumentan con rapidez conforme lo hace la osmolalidad. La reacción de la secreción de ADH a la hiperosmolalidad no es la misma para todos los solutos plasmáticos; en contraste con la hipernatremia, por ejemplo, la hiperosmolalidad provocada por los incrementos del nitrógeno ureico o la glucosa endógena genera aumentos mínimos o nulos de la ADH.

En diversas circunstancias clínicas en que la ADH plasmática excede las concentraciones normales, o es inadecuadamente normal a pesar de la hipoosmolalidad plasmática, se altera este mecanismo regulado con precisión y asume la forma de hiponatremia por dilución y retención de agua sin edema. **Schwartz y Bartter** aplicaron el término *secreción inapropiada de hormona antidiurética* (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) a este síndrome por su semejanza con el observado en animales tras la administración prolongada de hormona antidiurética. Este mismo síndrome quizá se deba a la producción ectópica de la hormona por tejidos tumorales. En estos casos no está inhibido el mecanismo de la sed a causa de la osmolalidad disminuida, y la ingestión sostenida de agua incrementa más aún el volumen sanguíneo y reduce su concentración de solutos; se observa que los valores de ADH están altos de manera persistente. Las piedras angulares fisiológicas de este trastorno son orina concentrada, casi siempre con una osmolalidad > 300 mosm/L, y osmolalidad y concentraciones séricas de sodio bajas. A causa de los efectos dilucionales, el nitrógeno ureico y el ácido úrico se reducen en la sangre y sirven como marcadores del agua corporal total excesiva. No se identifica edema tisular, ya que la secreción de sodio en la orina se conserva por la supresión del sistema renina-angiotensina y el aumento de la secreción del péptido natriurético auricular (véase más adelante).

Con frecuencia se observa SIADH en diversas lesiones cerebrales (infartos, tumores, hemorragia, meningitis, encefalitis) que no afectan de manera directa al hipotálamo, lo mismo que en muchos tipos de enfermedad hipotalámica local (traumatismos, daños quirúrgicos, lesiones vasculares). En la mayor parte de los casos, esto tiende a ser un aspecto transitorio de la afección subyacente. La disautonomía aguda del síndrome de Guillain-Barré es causa neurológica frecuente de SIADH y sin duda alguna es consecuencia de la neuropatía que afecta a los nervios aferentes, desde los receptores volumétricos en la aurícula derecha y las venas yugulares. Hay gran predisposición a que surja hiponatremia en los pacientes de ese tipo conectados a un respirador que trabaja a presión positiva porque la elevación de la presión torácica promueve el SIADH. Las crisis porfíricas agudas tienen el mismo efecto. Las neoplasias, en particular los tumores microcíticos, y algunas veces las lesiones inflamatorias de los pulmones, como la sarcoidosis, pueden sintetizar una sustancia similar a la ADH y producir el síndrome; asimismo, ciertos fármacos (como **carbamazepina**, **clorpromazina**, **clorotiazida**, **clorpropamida**, **clofibrato**, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y **vincristina**) estimulan la liberación de ADH y en ocasiones causan hiponatremia. En algunos casos es imposible dilucidar una causa o una enfermedad relacionadas.

Por lo general, un decremento súbito del sodio sérico hasta de 125 meq/L no tiene efectos clínicos aparentes, aunque pueden empeorar los síntomas de una anomalía neurológica concomitante, como una apoplejía previa o un hematoma subdural. Los valores de sodio < 120 meq/L se manifiestan como náusea y vómito, pérdida de la atención, somnolencia, estupor y convulsiones generalizadas. Puede ocurrir asterixis. Como es característico de la mayor parte de las encefalopatías metabólicas, cuanto más rápido decline el valor sérico de sodio, más probable es la aparición de síntomas

neurológicos acompañantes.

### Tratamiento del SIADH

La restitución rápida de la natremia a valores normales o supranormales después de varios días o mayor duración conlleva el peligro de ocasionar desmielinización de tipo osmótico (la llamada también mielinólisis protuberancial central; [cap. 40](#)). El procedimiento habitual de los autores en pacientes con concentraciones séricas de sodio de 117 a 125 meq/L consiste en corregir lentamente la concentración de sodio mediante la restricción de agua a 400 a 800 ml/día y confirmar la pérdida urinaria deseable de agua al revisar el peso del individuo y el sodio sérico hasta que alcance alrededor de 130 meq/L. Si hay somnolencia, confusión o convulsiones no atribuibles con seguridad a la enfermedad neurológica subyacente, o si el sodio sérico se halla en los límites de 100 a 115 meq/L, debe suministrarse solución isotónica o al 3% con NaCl durante 3 a 4 h y se administran 20 a 40 mg de [furosemida](#) para evitar la sobrecarga de líquido. Una regla clínica segura consiste en incrementar el sodio sérico en no más de 12 meq/L durante las primeras 24 h y en no más de 20 meq/L en 48 h para prevenir la desmielinización osmótica.

### Pérdida neurógena de sodio (cerebral) (síndrome de Nelson)

Es frecuente la disminución moderada de la concentración sérica de sodio en personas que experimentan enfermedades intracraneales agudas y en el periodo posoperatorio en los pacientes neuroquirúrgicos. [Peters et al.](#) lo designaron originalmente como síndrome “cerebral de pérdida de sal.” Más tarde se identificó erróneamente como SIADH, aunque después se regresó al concepto de natriuresis y no a la retención hídrica causada por la secreción de ADH. Como demostraron [Nelson et al.](#) hace muchos años, los pacientes neuroquirúrgicos con hiponatremia tienen hipovolemia, lo cual sugiere pérdida de sodio, más que retención de agua. Esta distinción tiene implicaciones clínicas relevantes, dado que la restricción de líquidos para tratar la SIADH puede tener resultados desastrosos si existe un estado de contracción del volumen por pérdida de sal.

Una hipótesis importante relacionada con el mecanismo de la hiponatremia en estos casos señala la secreción de otro oligopéptido, el factor natriurético auricular (ANF, *atrial natriuretic factor*), que se encuentra de manera preponderante en las paredes de las aurículas del corazón, pero también en las neuronas que rodean al tercer ventrículo en la región anteroventral del hipotálamo. La actividad fisiológica del ANF causa natriuresis y se opone a la de la ADH en los túbulos renales y también ejerce un efecto inhibitorio poderoso sobre la descarga de ADH desde el hipotálamo (véase la revisión de [Samson](#)). El ANF, al igual que algunos otros péptidos neurales, puede secretarse en descargas y la natriuresis es manifiesta sólo si se mide el contenido urinario total de sodio por varias horas o un día completo.

La función del ANF en la hiponatremia observada después de una hemorragia subaracnoidea es aún motivo de controversia (véanse las revisiones opuestas de [Wijdicks et al.](#) y [Diringer et al.](#)), pero en la experiencia de los autores la hiponatremia obedece sobre todo a la pérdida de sal, no tanto a la retención de agua. Como la restricción de líquidos en este caso puede causar isquemia cerebral por vasoespismo, el criterio apropiado es conservar el volumen intravascular con líquidos intravenosos y corregir la hiponatremia mediante la administración de solución salina isotónica.

Además de presentarse después de traumatismo craneoencefálico, la pérdida de sal también se ha informado en caso de tumores cerebrales, después de cirugías hipofisarias y en la disautonomía del síndrome de Guillain-Barré, circunstancias que asimismo se relacionan de manera habitual con el SIADH. Como se mencionó ya, en cada uno de estos trastornos, si el sujeto se encuentra hiponatrémico, es esencial determinar el volumen intravascular y la excreción urinaria de sodio antes de instituir tratamiento.

### Otras anomalías de la hormona antidiurética y la sed

Se han descrito alteraciones en las cuales el control del osmorreceptor de la ADH y la sed parecen estar disociados. Según [Hayes et al.](#), son pocos los pacientes que han manifestado de forma repetida hipernatremia grave (con concentraciones hasta de 180 a 190 meq/L), momentos en los cuales presentan confusión y estupor. El individuo comunicado era capaz de iniciar la descarga de ADH, pero su mecanismo de la sed no funcionaba. Sólo cuando el paciente se vio impelido a beber agua a intervalos regulares, se redujo la concentración sérica de sodio. [Robertson](#) y otros han descrito casos similares con anomalías de la sed causantes de un tipo de hipernatremia “central” o “esencial”.

### Trastornos del desarrollo sexual vinculados con disfunción hipotalámica

#### Pubertad precoz

Este término se refiere al inicio anormalmente temprano de la secreción de andrógenos y la espermatogénesis en varones, y de la producción de

estrógenos, y en ocasiones la secreción ovárica cíclica en niñas (véase también el [cap. 27](#)). Se acompaña del desarrollo anticipado de los caracteres sexuales secundarios. La aparición de la pubertad precoz exige siempre investigación neurológica y endocrina. En el varón se buscan pruebas de un teratoma de la glándula pineal o del mediastino o de un tumor androgénico de testículos o glándulas suprarrenales. En la mujer con desarrollo temprano de los caracteres sexuales secundarios y menstruación hay que identificar otras pruebas de enfermedad hipotalámica o un tumor ovárico secretor de estrógenos.

La causa principal de la pubertad prematura en niños y niñas es el hamartoma del hipotálamo. Estas lesiones pueden aparecer con la neurofibromatosis de tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen o la displasia fibrosa poliostótica del síndrome de McCune-Albright). La presentación clínica de estas afecciones puede incluir las llamadas *crisis gelásticas* con episodios de risa involuntaria ([Brenningstall](#), véase “Crisis epilépticas parciales complejas” en el [cap. 15](#)).

### Ausencia de pubertad

Varios trastornos genéticos pueden conducir a la falta de desarrollo de la pubertad. El *síndrome de Kallman* es un tipo de hipogonadismo hipogonadotrópico acompañado de anosmia. Las neuronas secretoras de GnRH formadas en la placoda olfatoria migran a través de la lámina cribiforme hacia el bulbo olfatorio y al final se localizan en el hipotálamo. En el síndrome de Kallman, el bulbo olfatorio no se desarrolla con normalidad, lo que lleva a la pérdida de control hipotalámico de la liberación de FSH y LH. Se han descubierto varias mutaciones genéticas causales ligadas al cromosoma X y autosómicas dominantes.

El *síndrome de Prader-Willi*, descrito en el [capítulo 37](#), incluye hipogonadismo y desarrollo sexual incompleto, junto con otras alteraciones endocrinas que afectan el crecimiento y la saciedad. El *síndrome de Bardet-Biedl* es un trastorno heterogéneo que afecta a múltiples sistemas orgánicos. Incluye retraso variable del crecimiento, obesidad y diabetes mellitus, además de hipogonadismo y anosmia. Las mutaciones causales modifican la función ciliar en varios puntos.

### Distrofia adiposogenital (síndrome de Froehlich)

Con este nombre, [Froehlich](#) describió por primera vez, en 1901, una relación entre la obesidad y el hipodesarrollo gonadal, al vincular el trastorno con un tumor hipofisario. Empero, unos cuantos años después, [Erdheim](#) reconoció que el mismo síndrome podría ser manifestación de una lesión que afecta al hipotálamo o se restringe a éste. En algunos pacientes, el cuadro clínico se caracteriza por amaurosis, agresividad, abulia, apatía y menor expresión verbal. La DI puede ser otra expresión clínica. Las causas ordinarias del síndrome de Froehlich son craneofaringioma y glioma, pero se han informado también otros muchos tumores (adenoma hipofisario, colesteatoma, lipoma, meningioma, angiosarcoma y cordoma). El padecimiento muestra semejanzas clínicas con el síndrome de Prader-Willi, como se revisa en el [capítulo 37](#).

### Trastornos hipotalámicos vinculados con alteraciones del peso

Estudios neuroanatómicos localizaron un centro de la saciedad en el núcleo ventromedial del hipotálamo y un centro del apetito en el núcleo ventrolateral. Las lesiones en el hipotálamo lateral pueden provocar deficiencia de la alimentación y, en el recién nacido, incapacidad para desarrollarse; las lesiones en el hipotálamo medial inducen un exceso de alimentación y obesidad. [Bray y Gallagher](#), quienes analizaron ocho casos de este último tipo, concluyeron que la lesión más importante era la destrucción bilateral de las regiones ventromediales del hipotálamo. La mayor parte de los casos informados de esta clase se debió a tumores, en particular el craneofaringioma, y algunos a traumatismos, enfermedades inflamatorias e hidrocefalia ([Suzuki et al.](#)). [Reeves y Plum](#) describieron un caso de hiperfagia notoria en el cual un hamartoma había destruido la eminencia media y los núcleos ventromediales de modo bilateral, sin afectación del hipotálamo lateral. Es evidente que sólo en una pequeña fracción de las personas obesas el problema se genera a partir de una lesión hipotalámica. De primordial importancia son los factores genéticos, como el número de lipocitos heredados y su capacidad para almacenar grasa.

El principal signo clínico del *síndrome diencefálico*, un trastorno de la infancia, es una emaciación progresiva y al final letal (incapacidad para desarrollarse), a pesar de una ingestión alimenticia normal, o casi normal, en niños por lo demás alegres y alertas. Casi siempre se demuestra que la lesión es un astrocitoma de baja malignidad de la porción anterior del hipotálamo o del nervio óptico ([Burr et al.](#)).

Las áreas extrahipotalámicas del cerebro, si se afectan, también se pueden relacionar con incremento de la conducta de búsqueda de alimento, ingestión de comida y aumento de peso. Los ejemplos incluyen las estructuras límbicas, como en el síndrome de Klüver-Bucy, y las lesiones de la cara basal del lóbulo frontal que llevan a la gula. En efecto, en una revisión de casos que publicaron [Uher y Treasure](#), se ha objetado la prioridad de las

lesiones hipotalámicas como causas de incremento patológico de peso.

## Anorexia nerviosa y bulimia

Los síndromes de *anorexia nerviosa* y *bulimia* son difíciles de clasificar y se mencionan en este capítulo sólo porque se vinculan con alteraciones de varias funciones hipotalámicas, entre ellas el apetito, el control de la temperatura y la menstruación. Con toda probabilidad, estas irregularidades no son el resultado de una disfunción primaria de los núcleos hipotalámicos, sino efectos de la reducción de peso extrema, la cual es la característica primaria de la afectación. Sin embargo, se ha sugerido de manera preliminar un vínculo causal entre estas enfermedades idiopáticas y la disfunción hipotalámica en escasos pacientes con anorexia nerviosa en quienes más adelante se identificaron tumores hipotalámicos ([Bhanji y Mattingly](#); [Berek et al.](#) y [Lewin et al.](#)).

Quizá sea mejor considerar la anorexia nerviosa y la bulimia como trastornos de la conducta, en este caso a causa de una obsesión por la delgadez; por consiguiente, éstos se describen en el apartado de trastornos psiquiátricos (véase [Anderson](#) y el [cap. 47](#)). No obstante, la naturaleza evolutiva de esta anomalía (originada al principio en la adolescencia), su virtual ausencia en varones y las alteraciones hipotalámicas ya descritas no permiten descartarla como un padecimiento primario de los centros cerebrales del apetito (Scheithauser).

## Anomalías del crecimiento

Algunos casos de retraso del crecimiento se relacionan con una deficiencia de GHRH o GH. En el *síndrome de Prader-Willi* (obesidad, hipogonadismo, hipotonía, retraso mental y talla corta), [Bray y Gallagher](#) encontraron una deficiencia de GHRH. En ciertas afecciones congénitas y del desarrollo, el hipotálamo parece ser incapaz de liberar GH. Éste puede ser el caso en la malformación cerebral septoóptica de Morsier (hendidura facial mediana, cavidad del *septum pellucidum*, defecto óptico), en el que [Stewart et al.](#) reconocieron una deficiencia aislada de GH. En niños con hipopituitarismo idiopático, en quienes el raquíptico crecimiento se vincula con otras alteraciones endocrinas, es probable que la deficiencia se encuentre en la síntesis o la liberación de GHRH ([Brazeau](#)). En algunas acondroplasias (enanismo de Laron, enanismo con cara de pájaro de Seckel), hay concentraciones demasiado altas de GH circulante, lo cual sugiere una alteración de la molécula de esta hormona o una falta de respuesta de los órganos de actuación. Muchos pacientes con las formas más graves de retraso mental tienen talla y peso subnormales, pero no se cuenta con una explicación exacta para ello. No todo se reduce sólo a los cambios de concentración de GHRH o GH.

Desde luego, la mayoría de los niños demasiado pequeños, por lo demás saludables, no muestra alteraciones reconocibles de la GH o la GHRH. Con frecuencia sus padres son de talla baja. El uso terapéutico de la GH en dichos niños es un tema controvertido. La hormona induce una aceleración del crecimiento durante el primer año de su administración, pero aún sigue bajo investigación si modifica el crecimiento en grado considerable a largo plazo. Existe preocupación acerca del riesgo de transmitir enfermedades por priones o virales con el suministro de una hormona de origen biológico; este problema puede resolverse si se usara una hormona producida con medios genéticos.

En el *gigantismo*, la mayor parte de los casos comunicados se debe a adenomas hipofisarios que secretan GH en exceso. Esto ocurre antes del cierre de las epífisis. La hipersecreción de GH después del cierre de las éstas produce *acromegalia*. [Asa et al.](#), quienes describieron a seis pacientes con gangliocitomas hipotalámicos productores de GHRH, se inclinan por una forma de gigantismo o acromegalia puramente hipotalámica (acromegalia hipotalámica). También se considera la posibilidad de una fuente ectópica de GH. En los individuos con retraso mental y gigantismo que notificaron [Sotos et al.](#) no se identificaron anomalías de la GHRH, la GH o la somatomedina.

## Efectos sistémicos y otras alteraciones de las enfermedades hipotalámicas

### Trastornos de la regulación de la temperatura

Las lesiones bilaterales en la porción anterior del hipotálamo, de manera específica en las neuronas sensibles a la temperatura en el área preóptica, pueden ocasionar *hipertermia*. Se alteran los mecanismos corporales disipadores de calor, sobre todo la vasodilatación y la diaforesis. Este efecto se presenta después de operaciones u otros traumatismos en el piso del tercer ventrículo, pero se observa con más frecuencia después de la rotura masiva de un aneurisma de la arteria comunicante anterior. La temperatura se incrementa hasta 41°C o más y se mantiene en ese punto hasta que sobreviene la muerte o se reduce de manera súbita con la recuperación. El ácido acetilsalicílico tiene escaso efecto sobre la hipertermia central; la única forma de controlarla es el enfriamiento activo por evaporación del cuerpo mientras se aplica sedación. Un ejemplo menos notable de la pérdida de los patrones circadianos naturales de la temperatura se reconoce en personas con daño posoperatorio en el área supraquiasmática ([Cohen y](#)

Albers) y metástasis supraquiasmática (Schwartz et al.). Estos tipos de lesiones poseen un nexo de manera invariable con otros trastornos del ritmo intrínseco, lo cual incluye el sueño y la conducta. Empero, debe resaltarse que los casos de “fiebre central” son raros y la fiebre inexplicable de intensidad moderada no se debe atribuir a una posible lesión cerebral a menos que se valoren otras causas.

La hipertermia también es parte del síndrome de *hipertermia maligna*, en el cual ocurren hipertermia grave y rigidez muscular en respuesta a anestésicos por inhalación y relajantes de músculos de fibra estriada (como se revisa en el [cap. 45](#)). En estos cuantos pacientes se ha observado que la causa corresponde a una mutación en el gen que codifica al receptor de rianodina. El perfil hereditario típico es autosómico dominante, pero la penetrancia es incompleta; algunos enfermos pueden presentar miopatía congénita del núcleo central. El llamado *síndrome maligno neuroléptico* es un cuadro clínico similar efecto de la reacción idiosincrásica a los neurolépticos ([cap. 41](#)). Wolff et al. describieron un síndrome de *hipertermia periódica* vinculado con vómito, hipertensión y reducción de peso, además de una excreción excesiva de glucocorticoides; los síntomas no tenían una explicación aparente, aunque se presentó una respuesta sintomática a la clorpromazina.

Las lesiones en la porción posterior del hipotálamo ejercen un efecto diferente, es decir, suelen inducir *hipotermia* (temperatura persistente de 35°C o menor) o *poiquilothermia* (igualación de las temperaturas corporal y ambiental). Esta última puede pasar inadvertida a menos que se mida la temperatura del individuo después de disminuir e incrementar la temperatura de la habitación. Este problema puede acompañarse de somnolencia, confusión e hipotensión. Se ha encontrado *hipotermia periódica espontánea*, que tal vez Gowers describió por primera vez, como acompañante del colesteatoma del tercer ventrículo (Penfield) y de agenesia del cuerpo calloso (Noel et al.). Se producen crisis sintomáticas de trastornos vegetativos, como salivación, náusea y vómito, vasodilatación, diaforesis, lagrimeo y bradicardia; la temperatura rectal puede descender hasta 30°C y en muchos casos sobrevienen convulsiones. Entre las crisis, que duran unos cuantos minutos a 1 o 2 h, casi nunca es posible distinguir las anomalías neurológicas y es normal la regulación de la temperatura.

La *hipotermia crónica* es un estado más común que la hipertermia y se registra en casos de hipotiroidismo, hipoglucemia y uremia, después de la inmersión en agua fría o la exposición al frío de manera prolongada y en casos de intoxicación con barbitúricos, fenotiazinas o alcohol. Tiende a ser más frecuente en los ancianos, en quienes se observa a menudo un mecanismo termorregulador inadecuado.

### Trastornos cardiovasculares con lesiones hipotalámicas

Ranson demostró diversos efectos neurovegetativos en la estimulación del hipotálamo en una serie de experimentos con macacos. Con posterioridad, Byer et al. describieron grandes ondas T rectas y los intervalos QT prolongados en pacientes con accidente cerebrovascular, y desde entonces se ha reconocido que las lesiones agudas del cerebro (en particular la hemorragia subaracnoidea y el traumatismo craneoencefálico) pueden acompañarse de cambios en el electrocardiograma (ECG), así como de taquicardia supraventricular, latidos ventriculares ectópicos y fibrilación ventricular. Cropp y Manning encontraron que los cambios observados en el ECG, en especial “las ondas T cerebrales” y otras alteraciones reversibles de la repolarización, pueden surgir casi de manera instantánea (demasiado rápido para atribuirlos a factores circulantes) durante la intervención de un aneurisma cerebral. La mayor parte de los mismos efectos puede surgir a causa de las concentraciones muy elevadas de noradrenalina y corticoesteroides circulantes. Los estados emocionales extremos también pueden provocar arritmias y otros cambios en el ECG. El hipotálamo, con sus conexiones límbicas y capacidad de precipitar una descarga simpática suprarrenal masiva, es la fuente probable de estos cambios vegetativos.

### Complicaciones gástricas de la disfunción hipotalámica

En experimentos con animales, las lesiones ubicadas en los núcleos tuberosos o cerca de ellos inducen erosiones o ulceraciones superficiales de la mucosa gástrica en ausencia de hiperacidez (úlceras de Cushing). En individuos con varios tipos de enfermedad intracraneal aguda (en especial el hematoma subdural y otros efectos del traumatismo craneal, hemorragias cerebrales y tumores), se identifican lesiones gástricas de un tipo similar. Al buscar lesiones causales en estos pacientes, por ejemplo aquellos que han sufrido traumatismos craneoencefálicos o hemorragia subaracnoidea, no se reconoce lesión alguna en los núcleos hipotalámicos. Pese a ello, se sospecha un trastorno orgánico en esa región.

### Edema pulmonar neurógeno

Después de las observaciones originales de Maire y Patton en seres humanos, se han descrito numerosos casos de edema pulmonar masivo, a menudo letal, en relación con lesiones intracraneales muy graves; algunas de las más comunes son traumatismo craneal, hemorragias subaracnoidea e intracerebral, meningitis bacteriana o estado epiléptico. En la mayor parte de los casos ocurre una elevación súbita de la presión intracraneal, casi siempre acompañada de un brote breve de hipertensión generalizada extrema, pero *sin* insuficiencia ventricular izquierda, razón por la cual al edema



pulmonar se le atribuye una causa “neurógena” más que una cardiógena. También se ha demostrado que las lesiones experimentales en el hipotálamo caudal son capaces de producir este tipo de edema pulmonar, si bien casi siempre en el contexto de una hipertensión generalizada breve y extrema.

El edema pulmonar y la respuesta hipertensiva se pueden evitar por medio de bloqueo simpático, lo cual sugiere que la descarga adrenérgica y la hipertensión que causa son esenciales para que surja el edema pulmonar. El incremento rápido de la resistencia vascular y la presión arterial general son semejantes a la reacción presora obtenida al destruir el núcleo del fascículo solitario, como se describió en el [capítulo 25](#), y así se pueden entender los pocos casos de edema neurógeno que surgen después de lesiones agudas en el techo bulbar ([Brown](#)). El punto por dilucidar es si el hipotálamo ejerce una influencia simpática directa en los vasos pulmonares y permite la salida de líquido de edema con abundantes proteínas, o si el edema es consecuencia de la sobrecarga repentina y masiva de la circulación pulmonar al desplazar líquido desde los vasos sistémicos. Hoy día, los especialistas se inclinan por esta última teoría, esencialmente de insuficiencia momentánea de las cavidades derechas del corazón, pero no explica todos los aspectos del síndrome. De forma semejante, aún no se dilucida del todo la participación de las catecolaminas circulantes y los esteroides suprarrenales. [Ropper et al.](#) revisan estos puntos en su libro de métodos de cuidados intensivos en neurología.

### Trastornos del estado de consciencia y personalidad

Desde el trabajo experimental original de Ranson se considera que las lesiones agudas en las porciones posteriores y laterales del hipotálamo se vinculan de alguna forma con estupor, aunque es difícil determinar las estructuras precisas afectadas. Es posible estar seguro de que sobreviene el coma permanente a causa de lesiones pequeñas del diencefalo (tálamo) en ausencia de cualquier cambio en el hipotálamo y, a la inversa, que las lesiones hipotalámicas crónicas se pueden acompañar tan sólo de somnolencia, confusión o incluso de ningún cambio mental.

Entre los ejemplos observados por los autores de cambios adquiridos de la personalidad y de los patrones del sueño por enfermedad hipotalámica ventral, unos cuantos eran impresionantes a causa de su tendencia al estado hipomaniaco e hipervigilante con insomnio, que duró muchos días antes de terminar, y de impulsividad y desinhibición, indicativos de afección de las conexiones frontales con el hipotálamo. En un paciente que atendieron en fecha reciente y que exploraron después de extirpar un craneofaringioma, surgió un estado de agitación y delirio que duró tres semanas durante el cual resultó imposible captar toda la atención de la persona. Éstos y otros trastornos cognitivos con lesiones hipotalámicas son difíciles de interpretar y de manera habitual son transitorios. Muchas veces las lesiones son agudas o posquirúrgicas y dañan áreas adyacentes, lo cual hace imposible atribuir las sólo al hipotálamo.

### Somnolencia periódica y bulimia (síndrome de Kleine-Levin)

Kleine en 1925 y Levin en 1936 describieron un trastorno episódico reconocible por somnolencia e ingestión excesiva de alimentos. Los pacientes, casi todos varones adolescentes, dormían 18 h diarias o más durante días o semanas y despertaban sólo lo suficiente para comer y efectuar sus necesidades sanitarias. Se veían embotados, a menudo confundidos e inquietos y, en ocasiones, agobiados por alucinaciones. Se ha referido que el hipotálamo se halla en la base de estos síntomas, pero no existe ninguna confirmación histopatológica definitiva. En el [capítulo 18](#) se revisa de forma adicional.

### Insuficiencia hipofisaria secundaria

La pérdida de la función de la porción anterior de la glándula hipófisis puede ser efecto de una enfermedad de la misma hipófisis o de un trastorno hipotalámico. En cualquier caso, provoca diferentes anomalías clínicas, cada una de las cuales tiene como base la deficiencia de una o más hormonas que dependen de los factores tróficos hipofisarios ya descritos. El *panhipopituitarismo* representa la enfermedad más grave en la que se requiere un régimen terapéutico sustitutivo con hormonas múltiples. El hipopituitarismo puede aparecer en la infancia, ya sea como un proceso hereditario que afecta a hormonas individuales o múltiples o como un trastorno secundario debido a una lesión destructiva de la hipófisis o el hipotálamo por un tumor, como el craneofaringioma. En etapas ulteriores de la vida las causas varían, pero las más frecuentes son operaciones de la hipófisis, infarto de la glándula por un adenoma de crecimiento rápido (*accidente cerebrovascular hipofisario [apoplejía hipofisaria]*; [cap. 30](#)); cambios involutivos al final del embarazo (síndrome de Sheehan), radiación craneal por tumores cerebrales diferentes de los que están en la silla turca, hipofisitis linfocítica e invasión granulomatosa y neoplásica.

Las características clínicas de la insuficiencia hipofisaria son variables, pero los trastornos de la función tiroidea tienden a ser más notables que los de la insuficiencia suprarrenal. Los acompañantes neurológicos de la insuficiencia hipofisaria dependen de la causa subyacente; [Lamberts et al.](#)

revisaron los aspectos endocrinos y puede consultarse una descripción detallada en *Principios de medicina interna de Harrison*.

## Síndromes neuroendocrinos relacionados con glándulas suprarrenales

### Enfermedad y síndrome de Cushing

Las características clínicas de la enfermedad de Cushing, descritas por primera vez en su monografía clásica de 1932, son ahora familiares para todos los clínicos: obesidad del tronco con estrías cutáneas rojo púrpura sobre el abdomen y otras partes; resequedad y pigmentación de la piel y fragilidad de los vasos cutáneos; exceso de pelo facial y calvicie; cianosis y moteado de la piel de las extremidades; osteoporosis y cifosis torácica; debilidad muscular generalizada; hipertensión, glucosuria y diferentes trastornos psicológicos (véase también el [cap. 30](#)). La hiperplasia suprarrenal secundaria a un adenoma basófilo de la hipófisis ([Cushing](#) empleó el término *basofilia hipofisaria*) fue la afección establecida en los casos de Cushing. Se aplicó el término *enfermedad de Cushing* a la forma hipofisaria del hipersuprarrenalismo.

Sin embargo, la misma combinación de anomalías se relaciona con el incremento crónico de la producción de cortisol de un tumor suprarrenal primario, la producción ectópica de ACTH por un carcinoma de pulmón o carcinomas menos comunes y, lo que es más frecuente, la administración prolongada de glucocorticoides ([prednisona](#), [metilprednisolona](#) o ACTH). Para todas estas anomalías, excepto la última, vinculada con hiperplasia suprarrenal secundaria, es apropiado el término *síndrome de Cushing*. Algunos componentes del síndrome pueden faltar o ser menos notables respecto de la forma florida de la anomalía; entonces se facilita el diagnóstico mediante la medición de ACTH y cortisol en sangre y orina. El síndrome de Cushing de tipo ectópico tiende a mostrar diferencias clínicas con la enfermedad de Cushing hipofisaria primaria en aspectos como su aparición y evolución más rápida, e intensidades mayores de debilidad de extremidades proximales, pigmentación cutánea, hipopotasemia, hipertensión y glucosuria. Las concentraciones plasmáticas de ACTH suelen ser > 20 pg/ml (y alguna vez > 50 pg/ml) en el tipo ectópico y no se suprimen con la [dexametasona](#). En la revisión de [Orth](#) de 630 casos de síndrome de Cushing de causa endógena, 65% se debió a hiperpituitarismo (enfermedad de Cushing), 12% a la producción ectópica de ACTH, 10% a un adenoma suprarrenal y 8% a un carcinoma suprarrenal.

En la *enfermedad de Cushing*, la hiperplasia de las células hipofisarias o un adenoma basófilo o cromóforo producen ACTH en exceso, lo que estimula a las suprarrenales. Los adenomas de tipo corticotrópico (basófilo) son por lo general microadenomas (<1 cm) y agrandan la silla en sólo 20% de los casos. Sin embargo, mediante MRI o CT de alta resolución a través de la silla turca ahora se advierte que los microadenomas o macroadenomas constituyen la causa de casi 80% de los casos, más de lo que se indicó en la serie de [Orth](#). Se conocen sólo unos cuantos casos en que un tumor hipotalámico como el gangliocitoma produjo el síndrome de Cushing.

Con propósitos diagnósticos, la medición de la excreción de cortisol de 24 h en la orina es la prueba más confiable y superior a la prueba sérica debido a fluctuaciones en los valores sanguíneos de ACTH. Si no es factible la recolección de orina en 24 h, se recomienda obtener dos o tres determinaciones diarias, ya que los valores pueden variar con el día en el síndrome de Cushing. El valor normal de la excreción urinaria de cortisol es de 12 a 40 mg en 24 h, pero algunas pruebas que miden los metabolitos adicionales de la hormona pueden permitir valores normales hasta de 100 mg. Después está indicada una prueba de supresión de [dexametasona](#) de baja o alta dosis. Un análisis que emplea altas dosis de [dexametasona](#) (2 mg cada 6 h por vía oral, dos días, o una sola dosis de 8 mg a medianoche) es el método de valoración más confiable para distinguir la enfermedad de Cushing de la secreción ectópica de ACTH. Como ya se mencionó, en esta última, la excreción urinaria de cortisol no se anula con el suministro de [dexametasona](#), mientras que se observa una reducción de 90% de la excreción urinaria en 60 a 70% de los individuos con enfermedad de Cushing.

El *tratamiento* depende de la causa del síndrome. En circunstancias óptimas, el adenoma hipofisario que no se extiende más allá de la silla turca ni comprime el quiasma óptico (microadenoma) se trata con microcirugía transesfenoidal, como se expone en el [capítulo 31](#). La alternativa es la aplicación de un haz focalizado de protones o radiación  $\gamma$ , pero la prolongada latencia de respuesta de estas formas terapéuticas, de seis meses o más, las hace menos deseables. Si se recurre a estos métodos de tratamiento indirecto, se puede suprimir el hipercortisolismo de forma provisional mediante inhibidores de las enzimas suprarrenales, como cetoconazol, metapirona o [aminoglutetimida](#). La tasa de curación para el microadenoma hipofisario por acceso quirúrgico transesfenoidal se aproxima a 80%, aunque las complicaciones quirúrgicas (derrame de LCR, DI transitoria, anomalías visuales, meningitis) aparecen hasta en 10% de los pacientes. En cerca de 20% de ellos, la remoción del tumor es incompleta y los síntomas persisten o recurren. En tales circunstancias, muchas veces se vuelve a realizar la operación, con la extirpación total de la glándula y, en varios casos, el consecuente requerimiento de una intensiva restitución hormonal. Como alternativa, se instituye radioterapia después de que la intervención quirúrgica falla. Si hay necesidad urgente de suprimir los efectos del hipercortisolismo, la suprarrenalectomía bilateral es eficaz, pero tiene limitaciones obvias.

Según sea el estado funcional de la hipófisis después de cualquier forma de tratamiento exitoso, es necesario el régimen sustitutivo por un periodo variable o durante el resto de la vida del paciente.

### Insuficiencia suprarrenocortical (enfermedad de Addison)

La forma típica de la insuficiencia suprarrenal, que describió Addison en el siglo XIX, se debe a la enfermedad primaria de las suprarrenales. Se distingue por pigmentación de la piel y membranas mucosas, náusea, vómito y pérdida de peso, así como debilidad muscular, languidez y una tendencia al desmayo. Desde la época de Addison se reconocieron como importantes características de laboratorio la hipotensión, la hiperpotasemia, la hiponatremia y la baja concentración sérica de cortisol.

En el pasado, la causa más común de la enfermedad suprarrenal primaria era la tuberculosis. Hoy día, casi todos los casos se consideran idiopáticos y se piensa que representan un trastorno autoinmunitario, a menudo relacionado con la tiroiditis de Hashimoto y la diabetes mellitus, y rara vez con otros padecimientos endocrinos autoinmunitarios poliglandulares. Una causa menos frecuente es una metabolopatía congénita de las suprarrenales, en combinación con enfermedad desmielinizante del cerebro, la médula espinal y los nervios, y que afecta de modo predominante a varones (suprarrenoleucodistrofia; [cap. 37](#)). En la enfermedad suprarrenal primaria, las concentraciones plasmáticas de cortisol son bajas, en respuesta a lo cual la concentración de ACTH se incrementa. La insuficiencia suprarrenal de cualquier origen es una alteración que pone en riesgo la vida; siempre existe un peligro de colapso e incluso muerte, en particular en periodos de infección, tratamientos quirúrgicos y lesiones graves. Por lo general se requiere un tratamiento sustitutivo de por vida con glucocorticoides (cortisona, 25 a 50 mg, o [prednisona](#), 7.5 a 15 mg/día) y un mineralocorticoide como el acetato de [fludrocortisona](#), en dosis de 0.05 a 0.2 mg/día.

Cuando la insuficiencia suprarrenal es consecutiva a una enfermedad de la hipófisis, el valor de ACTH es bajo o nulo y la secreción de cortisol está muy reducida, pero las concentraciones de aldosterona se mantienen. Es notoria la ausencia de hiperpigmentación; el aumento de ACTH causa melanodermia, como la que presentan los pacientes con suprarrenalectomía bilateral. Las lesiones hipotalámicas, sobre todo las que afectan los núcleos paraventriculares, también provocan insuficiencia suprarrenal, pero con menos frecuencia que las lesiones hipofisarias.

## REFERENCIAS

Anderson AE: *Practical Comprehensive Treatment of Anorexia Nervosa and Bulimia*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1985.

Aronin N, DiFiglea M, Leeman SE: Substance P. In: Krieger DT, Brownstein NJ, Martin JB (eds): *Brain Peptides*. New York, Wiley, 1983, pp 783–804.

Asa SL, Scheithauer BW, Bilbao J, et al: A case of hypothalamic acromegaly: A clinico-pathologic study of 6 patients with hypothalamus gangliocytomas producing growth hormone releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 58:796, 1984. [[PubMed: 6423659](#)]

Berek K, Aichner F, Schmutzhard E, et al: Intracranial germ cell tumour mimicking anorexia nervosa. *Klin Wochenschr* 69:440, 1991. [[PubMed: 1942956](#)]

Berson DM, Dunn FA, Takao M: Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 295:1070, 2002. [[PubMed: 11834835](#)]

Bhanji S, Mattingly D: *Medical Aspects of Anorexia Nervosa*. London, Wright, 1988.

Bray GA, Gallagher TF Jr: Manifestations of hypothalamic obesity in man: A comprehensive investigation of eight patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 54:301, 1975. [[PubMed: 1152672](#)]

Brazeau P, Vale W, Bargin R, et al: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 179:77, 1973. [[PubMed: 4682131](#)]

Breningstall GN: Gelastic seizures, precocious puberty and hypothalamic hamartoma. *Neurology* 35:1180, 1985. [[PubMed: 4022351](#)]

Brown RH, Beyerl BD, Iseke R, Lavyne MH: Medulla oblongata edema associated with neurogenic pulmonary edema. *J Neurosurg* 64:494, 1986. [[PubMed: 3950726](#)]

- hr/>
- Brzezinski A: Melatonin in humans. *N Engl J Med* 336:186, 1997. [PubMed: 8988899]
- 
- Burr IM, Slonim AE, Danish RK: Diencephalic syndrome revisited. *J Pediatr* 88:429, 1976.
- 
- Byer E, Ashman R, Toth LA: Electrocardiogram with large upright T-wave and long Q-T intervals. *Am Heart J* 33:796, 1947. [PubMed: 20242366]
- 
- Byne W: The biological evidence challenged. In: The Editors of Scientific American Magazine (eds): *The Scientific American Book of the Brain*. New York, Lyons Press, 1999, pp 181–194.
- 
- Cohen RA, Albers HE: Disruption of human circadian and cognitive regulation following a discrete hypothalamic lesion: A case study. *Neurology* 41:726, 1991. [PubMed: 2027490]
- 
- Cropp CF, Manning GW: Electrocardiographic change simulating myocardial ischemia and infarction associated with spontaneous intracranial hemorrhage. *Circulation* 22:24, 1960.
- 
- Cushing H: Basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilia). *Bull Johns Hopkins Hosp* 50:137, 1932.
- 
- Diringer M, Ladenson PW, Stern BJ, et al: Plasma atrial natriuretic factor and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 19:1119, 1988. [PubMed: 2970702]
- 
- DuVigneaud V: Hormones of the posterior pituitary gland: Oxytocin and vasopressin. *Harvey Lect* 50:1, 1954–1955.
- 
- Erdheim J: Über Hypophysengangs Geschwülste und Hirn Cholesteatome. Sitzungs DK Akad d Wissensch. *Math Natur WC Wien* 113:537, 1904.
- 
- Euler US, Gaddum JH: An unidentified depressor substance in certain tissue abstracts. *J Physiol* 612:74, 1931.
- 
- Gowers WR: The borderland of epilepsy: faints, vagal attacks, vertigo, migraine, sleep symptoms, and their treatment. Philadelphia: Blackiston's, p. 18, 1907.
- 
- Froehlich A: Ein Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie. *Wien Klin Wochenschr* 15:883, 1901.
- 
- Hayes R, McHugh PR, Williams H: Absence of thirst in hydrocephalus. *N Engl J Med* 269:277, 1963. [PubMed: 13987402]
- 
- Haymaker W, Adams RD: The pineal gland, in *Histology and Histopathology of the Nervous System*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1982, pp 1801–2023.
- 
- Imura H, Nakoa K, Shimatsu A, et al: Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med* 329:683, 1993. [PubMed: 8345854]
- 
- Jennings MT, Gelman R, Hochberg FH: Intracranial germ-cell tumors: Natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 63:155, 1985. [PubMed: 2991485]
- 
- Karapanou O, Papadimitriou A: Determinants of menarche. *Reprod Biol Endocrinol* 8:115, 2010. [PubMed: 20920296]
- 
- Lamberts SWJ, DeHerder WW, Van der Lely AJ: Pituitary insufficiency. *Lancet* 352:127, 1998. [PubMed: 9672293]
- 
- Leeman SE, Mroz EA: Substance P. *Life Sci* 15:2033, 1974. [PubMed: 4621245]
- 
- LeVay S: A difference in the hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 253:1034, 1991. [PubMed: 1887219]
- 
- Lewin K, Mattingly D, Mills RR: Anorexia nervosa associated with hypothalamic tumour. *Br Med J* 2:629, 1972. [PubMed: 5031690]
-

Martin JB, Reichlin S: *Clinical Neuroendocrinology*, 2nd ed. Philadelphia, Davis, 1987.

Mechanick JI, Hochberg FH, LaRocque A: Hypothalamic dysfunction following whole-brain radiation. *J Neurosurg* 65:490, 1986. [[PubMed: 3760958](#)]

Maire FW, Patton HD. Neural structures involved in the genesis of preoptic pulmonary edema, gastric erosions, and behavior changes. *Am J Physiol*. 1956;184:345–350. [[PubMed: 13302423](#)]

Moses AM, Stetten DHP: Disorders of the neurohypophysis. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. New York, McGraw-Hill, 1998, p 1924.

Nauta WJH, Haymaker W: Hypothalamic nuclei and fiber connections. In: Haymaker W, Anderson E, Nauta WJH (eds): *The Hypothalamus*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1969, pp 136–209.

Nelson PB, Seif SM, Maroon JC, Robinson AG: Hyponatremia in intracranial disease: Perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg* 55:938, 1981. [[PubMed: 7299468](#)]

Noel P, Hubert JP, Ectors M, et al: Agenesis of the corpus callosum associated with relapsing hypothermia. *Brain* 96:359, 1973. [[PubMed: 4715189](#)]

Orth DN: Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 332:791, 1995. [[PubMed: 7862184](#)]

Penfield W: Diencephalic autonomic epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry* 22:358, 1929.

Peters JP, Welt LG, Sims EAH, et al: A salt wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians* 63:57, 1950. [[PubMed: 14855556](#)]

Ranson SW: Somnolence caused by hypothalamic lesions in the monkey. *Arch Neurol Psychiatry* 41:1, 1939.

Reeves AG, Plum F: Hyperphagia, rage and dementia accompanying a ventromedial hypothalamic neoplasm. *Arch Neurol* 20:616, 1969. [[PubMed: 5769839](#)]

Reichlin S: Neuroendocrinology. In: Wilson JD, Foster DW (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 1992, pp 135–219.

Robertson GL: Posterior pituitary. In: Selig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA (eds): *Endocrinology and Metabolism*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1987, pp 338–385.

Ropper AH, Gress DR, Diringer MN, et al: Pulmonary aspects of neurological intensive care, cardiovascular aspects of neurological intensive care. In: Ropper AH (ed): *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 52–104.

Samson WK: Atrial natriuretic factor and the central nervous system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 16:145, 1987. [[PubMed: 2962863](#)]

Scheithauer BW, Kovacs KT, Jariwala LK, et al: Anorexia nervosa: An immunohistochemical study of the pituitary gland. *Mayo Clin Proc* 63:23, 1988. [[PubMed: 3336238](#)]

Schwartz WB, Bartter FC: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 42:790, 1967. [[PubMed: 5337379](#)]

Schwartz WJ, Busis NA, Hedley-Whyte T: A discrete lesion of the ventral hypothalamus and optic chiasm that disrupted the daily temperature rhythm. *J Neurol* 233:1, 1986. [[PubMed: 3950658](#)]

Sotos JF, Dodge PR, Muirhead D, et al: Cerebral gigantism in childhood. *N Engl J Med* 271:109, 1964. [[PubMed: 14148233](#)]

Speidel CC: Gland-cells of internal secretion in the spinal cord of the skates. *Papers from the Department of Marine Biology of the Carnegie Institution*

Downloaded 2020-10-12 2:33 P Your IP is 190.106.194.175

---

*of Washington* 13:1–31, 1919.

---

Stewart C, Castro-Magana M, Sherman J, et al: Septo-optic dysplasia and median cleft face syndrome in a patient with isolated growth hormone deficiency and hyperprolactinemia. *Am J Dis Child* 137:484, 1983. [[PubMed: 6846278](#)]

---

Suzuki N, Shinonaga M, Hirata K, et al: Hypothalamic obesity due to hydrocephalus caused by aqueductal stenosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:1102, 1990. [[PubMed: 2292705](#)]

---

Swaab DF: The human hypothalamus: Basic and clinical aspects. Part I, Nuclei of the human hypothalamus; Part II, Neuropathology of the human hypothalamus and adjacent structures. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF (eds): *Handbook of Clinical Neurology*, Volumes 79 and 80, Series 3. Amsterdam, Elsevier, 2003.

---

Uher R, Treasure J: Brain lesions and eating disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:852, 2005. [[PubMed: 15897510](#)]

---

Wijdicks EF, Ropper AH, Hunnicutt EJ, et al: Atrial natriuretic factor and salt wasting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 22:1519, 1991. [[PubMed: 1835809](#)]

---

Wolff SM, Adler RC, Buskirk ER, et al: A syndrome of periodic hypothalamic discharge. *Am J Med* 36:956, 1964. [[PubMed: 14162900](#)]

---



Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 27: Desarrollo normal y anormal del sistema nervioso

### INTRODUCCIÓN

En este capítulo y en el siguiente sobre envejecimiento, se analizarán los efectos del crecimiento, la maduración y la senectud en el sistema nervioso. Estos se revisan con detalle porque algunos aspectos de las enfermedades del sistema nervioso adquieren significado sólo cuando se les mira con el trasfondo de estos cambios naturales propios del envejecimiento. Las enfermedades del desarrollo del sistema nervioso, como malformaciones, defectos genéticos y otras formas de daño que se adquieren durante la vida intrauterina, se abordan en el [cap. 37](#).

### ETAPAS DEL DESARROLLO NORMAL

Para establecer una escala biológica del tiempo del desarrollo humano es indispensable observar a un gran número de personas normales de edades conocidas y someterlas a pruebas para medir aspectos de sus conductas. Debido a que en un mismo individuo varía el ritmo de desarrollo, también es importante estudiar el crecimiento y desarrollo de un solo sujeto durante un tiempo prolongado. Si se desea establecer una relación entre dichas observaciones y las etapas del desarrollo neuroanatómico, los datos clínicos y morfológicos tienen que expresarse en unidades equivalentes. En las etapas iniciales de la vida es difícil asignar periodos muy precisos de edad, por la dificultad de fijar el momento de la concepción. El periodo promedio de gestación humana es de 40 semanas (280 días), pero el nacimiento con sobrevivencia puede ocurrir desde la semana 24 o hasta la 49 (un intervalo de casi cinco meses), y el grado de desarrollo del sistema nervioso varía con cada caso.

Después del nacimiento, cualquier aspecto particular de la conducta o diferenciación estructural debe tener siempre dos puntos de referencia: 1) una parte específica de la conducta que ya se ha logrado y 2) unidades del tiempo cronológico o duración de la vida del organismo. La escala cronológica o biológica adquiere importancia especial durante el principio de la vida prenatal. Durante ese periodo, el desarrollo prosigue a un ritmo tan rápido que cualquier cantidad mínima de tiempo importa y el organismo parece cambiar literalmente día con día. Durante la lactancia, el ritmo del desarrollo se hace un poco lento, pero sigue siendo muy rápido si se compara con la infancia.

Para el neurólogo es conveniente organizar los conocimientos del desarrollo normal y las enfermedades en torno a la secuencia cronológica del crecimiento y desarrollo humanos que se indican en los [cuadros 27-1 y 27-2](#). Además, en la última década ha habido avances asombrosos en el conocimiento de la genética y control molecular del desarrollo neural. Este tema se aborda en el [capítulo 37](#).

Cuadro 27-1

**CRONOLOGÍA DE LAS ETAPAS DEL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO HUMANO**

PERIODO DEL CRECIMIENTO	EDAD APROXIMADA
Prenatal	De cero a 280 días
Huevo	De cero a 14 días
Embrión	De 14 días a 9 semanas
Feto	De 9 semanas al nacimiento
Lactante prematuro	De 27 a 37 semanas
Nacimiento	Promedio de 280 días
Recién nacido	Primeras 4 semanas después del nacimiento
Lactancia	Primer año
Primera infancia (prescolar)	De 1 a 6 años
Segunda infancia (prepúber)	De 6 a 10 años
Adolescencia	Niñas, de 8 o 10 a 18 años
	Niños, de 10 o 12 a 20 años
Pubertad (promedio)	Niñas, 13 años
	Niños, 15 años

Fuente: Reproducido con autorización de Lowrey GH, *Growth and Development of Children*, 8a ed. Chicago, Year Book, 1986.

Cuadro 27-2

**CRONOLOGÍA DEL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO EN EL EMBRIÓN Y EL FETO NORMALES**

EDAD, DÍAS	TAMAÑO (LONGITUD ENTRE CRÁNEO Y NALGAS), mm	DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO
18	1.5	Surco y tubo neurales
21	3.0	Vesículas ópticas
26	3.0	Cierre del neuroporo anterior
27	3.3	Cierre del neuroporo posterior; aparecen las células del asta anterior
31	4.3	Raíces anteriores y posteriores
35	5.0	Cinco vesículas cerebrales
42	13.0	Primordio del cerebelo
56	25.0	Diferenciación de la corteza cerebral y las meninges
150	225.0	Aparecen las fisuras cerebrales primarias
180	230.0	Aparecen en el encéfalo los surcos cerebrales secundarios y la primera mielinización
8-9 meses	240.0	Mielinización y crecimiento ulteriores del encéfalo (véase el texto)

**Bases neuroanatómicas del desarrollo normal**

Se ha acumulado una gran cantidad de conocimientos relacionados con el estado funcional y estructural del sistema nervioso durante cada periodo de la vida. En el [cuadro 27-2](#) y en los párrafos siguientes se revisan con brevedad dichos conocimientos. Debe recordarse que el desarrollo del sistema nervioso no procede de manera gradual de un periodo al siguiente, sino de manera continua desde el nacimiento hasta la madurez. La secuencia del desarrollo es muy similar en todos los lactantes, aunque su ritmo puede variar un poco. Toda función del comportamiento, para poder expresarse, debe esperar el desarrollo de su sustrato nervioso. En cualquier momento del desarrollo aparecen en paralelo diversas funciones conmensurables, y a menudo es su disociación la que adquiere relevancia clínica.

**Periodos embrionario y fetal**

Los conocimientos actuales sobre el sistema nervioso en sus periodos germinativo y embrionario se obtuvieron del estudio anatómico de fetos. En las tres primeras semanas de la vida embrionaria ya están bien establecidas la diferenciación neuroblástica, la migración y la multiplicación neuronal. El control de cada una de esas etapas (y, más tarde, de la conectividad de las neuronas) está determinado por el genoma del organismo. Las células primitivas destinadas a convertirse en neuronas se originan en el neuroepitelio del tubo neural o cerca de él. Estas células proliferan a una tasa asombrosamente rápida (250 000/min, según [Cowan](#)) durante un periodo de varios días o algunas semanas. Luego se transforman en neuroblastos bipolares que emigran en una serie de ondas hacia el borde marginal de lo que va a convertirse en la corteza de los hemisferios cerebrales. También aparecen muy pronto las primeras células gliales, que suministran el andamiaje sobre el cual se moverán los neuroblastos. Cada etapa de la diferenciación y la migración de los neuroblastos se efectúa de manera ordenada y una etapa progresa hacia la siguiente con precisión notable. Según los estudios clásicos de [Conel](#) y [Rabinowicz](#), el proceso de migración neuronal termina en gran medida hacia el final del quinto mes de la vida fetal,

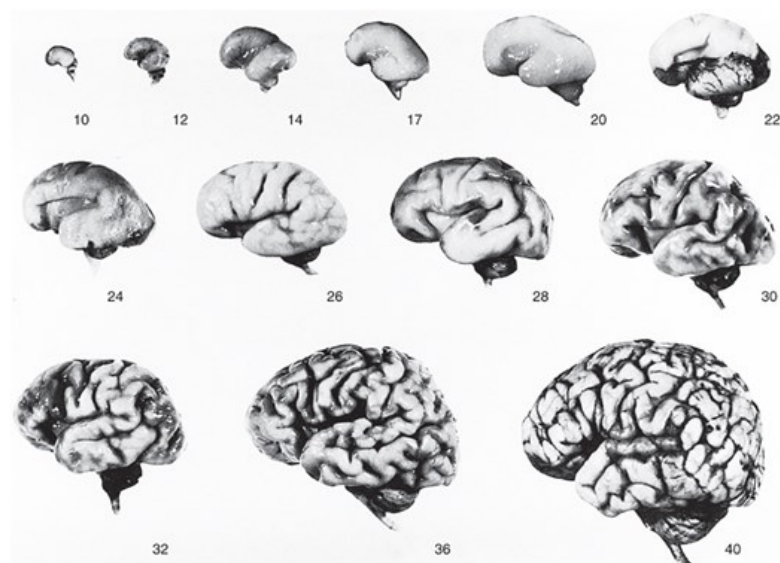
pero prosigue a un ritmo mucho más lento hasta la semana 40 de gestación. Como casi todas las neuronas que emigran son células posmitóticas, se cree que en estos momentos la corteza cerebral ha adquirido ya su complemento total de células nerviosas, calculadas en miles de millones. Este concepto se revisó en años recientes después de saber que las células madre activas del encéfalo del adulto generan neuronas en la formación hipocámpica y en las zonas de matriz subventriculares, con lo que evidentemente dan origen a las neuronas olfativas del encéfalo del adulto, aunque también a otras células del sistema nervioso (consúltese [Alvarez-Buylla y García-Verdugo](#), [Kempermann](#) y [Bond et al.](#)).

A pesar de la aceptación casi unánime de la existencia de la neurogénesis en el encéfalo humano, la metodología que lo demuestra es compleja (véase el resumen de [Kuhn et al.](#)) y ha sido cuestionada por autoridades como [Rakic](#), cuyos criterios deben de consultarse para una revisión completa del tema. En realidad, se tiene una idea muy vaga del número de células nerviosas en las cortezas cerebral y cerebelosa en diferentes edades. Se forman muchas más de las que sobreviven, dado que la muerte celular programada (apoptosis) constituye un componente importante del desarrollo.

En los primeros meses de la vida fetal el cerebro, que inició como un órgano bihemisférico pequeño, apenas con indicios de indentaciones en su superficie, evoluciona hasta convertirse en una estructura con surcos profundos. Cada paso en la formación de pliegues de la superficie para crear cisuras y surcos sigue un patrón temporal de precisión tal que basta, por sí solo, para estimar con exactitud razonable la vida fetal. Las grandes cisuras como las de Silvio, Rolando y calcarina asumen la configuración propia del adulto desde el quinto mes de la vida fetal; los surcos secundarios se forman en el sexto y séptimo meses, y los terciarios, cuyo sitio varía muy poco de una persona a otra, en el octavo y en el noveno meses ([fig. 27-1](#) y [cuadro 27-2](#)).

FIGURA 27-1.

Vistas laterales del encéfalo fetal, desde la semana 10 hasta la 40 de la edad gestacional. (Reproducida con autorización de [Feess-Higgins y Larroche](#).)



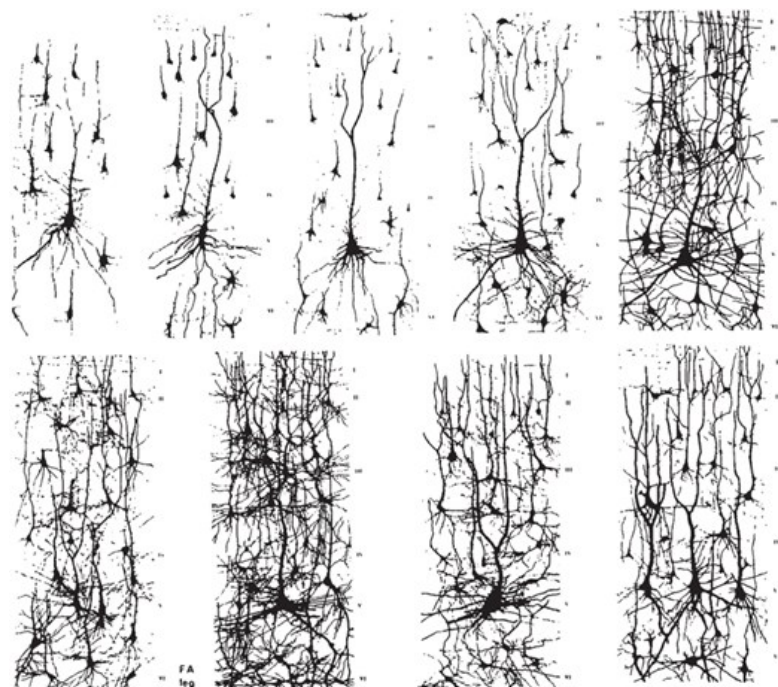
Fuente: A.H. Roper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Al mismo tiempo, tienen lugar cambios sutiles en la organización neuronal de la corteza cerebral y las masas ganglionares centrales. En ellos participan los procesos de sinaptogénesis y establecimiento de las trayectorias axónicas. Las neuronas quedan más separadas conforme prosigue la diferenciación, debido al aumento de tamaño, la complejidad de las dendritas y axones y la ampliación de las superficies sinápticas ([fig. 27-2](#)). Desde la trigésima semana de vida fetal se definen los patrones citoarquitectónicos que separan una parte de la corteza cerebral de otra (como se describió en el [cap. 21](#)), y asumen su forma definitiva a las 40 semanas de la gestación y en meses siguientes. A medida que continúa el proceso de maduración de las neuronas corticales, siguen cambiando los patrones de organización neuronal en las diferentes regiones del encéfalo (corteza motora, premotora, sensitiva y estriada, áreas de Broca y Wernicke).

FIGURA 27-2.

Preparados de Cox-Golgi de la zona de la corteza motora (área 4) correspondiente a la pierna. *Fila superior, de izquierda a derecha*: prematuro de un mes (ocho semanas de gestación); recién nacido de término; lactante de un mes; tres meses, y seis meses. *Fila de abajo, de izquierda a derecha*: 15

meses; dos años; cuatro años, y seis años. En todos los casos y con fines didácticos el corte de las dendritas apicales de las células de Betz se encuentra a la misma altura. (Cortesía de [T. Rabinowicz](#), *University of Lausanne*.)

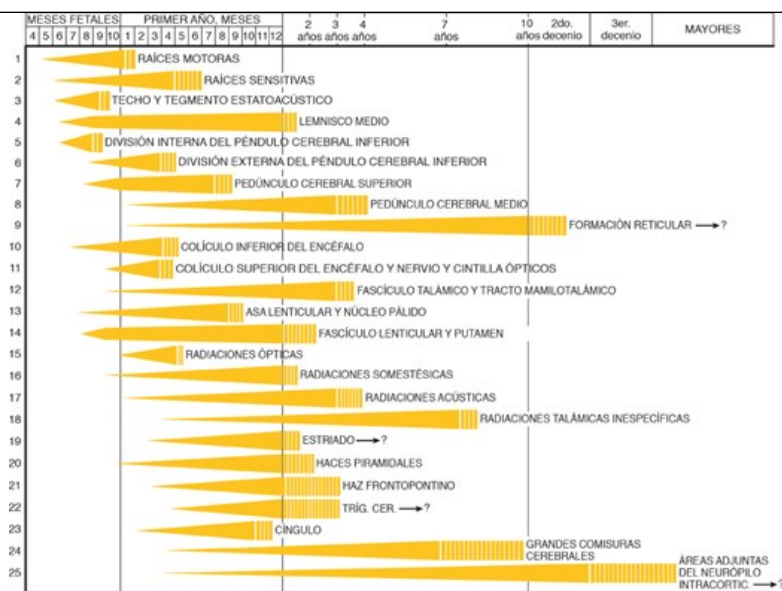


Fuente: A.H. Rizzo, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e.  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La mielinización constituye otro índice correspondiente de desarrollo y maduración del sistema nervioso y al parecer guarda relación con la actividad funcional de los sistemas de fibras. La coordinación y la precisión de estas vías de conexión son tan precisas y cronometradas como el desarrollo de las neuronas (véase el ciclo mielinógeno de Flechsig, [fig. 27-3](#)). La adquisición de vainas de mielina por los nervios y las raíces espinales, hacia la semana 10 de la vida fetal, se acompaña del inicio de las actividades motoras reflejas. Poco después los sistemas de fibras segmentarios e intersegmentarios en la médula espinal se mielinizan, seguidos de las fibras ascendentes y descendentes, hacia y desde el tronco del encéfalo (reticuloespinales, vestibuloespinales). Los sistemas acústico y laberíntico destacan con claridad singular en las preparaciones teñidas para mielina hacia las semanas 28 a 30, y los sistemas espinocerebeloso y dentadorrúbrico, en la semana 37.

**FIGURA 27-3.**

Cronología mielogénica. (Tomada de [Yakovlev y Lecours](#).)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Periodo neonatal y lactancia

Después del nacimiento, el encéfalo sigue creciendo de manera impresionante: de un peso promedio de 375 a 400 g al momento del nacimiento (semana 40), alcanza uno cercano a 1 000 g hacia el final del primer año de vida posnatal. Durante los seis primeros meses de ésta continúa la división y multiplicación de las células gliales (oligodendrocitos y astrocitos) derivadas de las zonas de matriz. Alrededor de la semana 40, el sistema visual empieza un ciclo de mielinización que avanza con rapidez y hasta estar casi completo unos cuantos meses después del nacimiento. Los fascículos corticoespinales no están totalmente mielinizados hasta la mitad del segundo año de la vida posnatal. La mayor parte de los fascículos principales se encuentra mielinizada cerca del final de este periodo. En el cerebro, la primera mielina se observa en la semana 40, en la parte posterior de los lóbulos posterior frontal y parietal, y poco después se mielinizan los lóbulos occipitales (fascículos geniculocalcarinos). Durante el primer año de vida posnatal tiene lugar la mielinización de los lóbulos anteriores frontales y temporales. Dicha mielinización del cerebro es casi total hacia el final del segundo año (fig. 27-3). Las etapas mencionadas en la mielinización pueden ser vigiladas por medio de imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), en la cual se observa que su incremento origina hiperintensidad progresiva en T1 e hipointensidad de la sustancia blanca, en T2. A pesar de estas observaciones anatómicas cuidadosas, aún no se ha precisado su relación con los datos clínicos y electroencefalográficos del desarrollo.

## Infancia, pubertad y adolescencia

El crecimiento del encéfalo continúa a un ritmo mucho menor que antes, hasta los 12 a 15 años de edad, época en la cual alcanza su peso de individuo adulto promedio de 1 230 a 1 275 g en la mujer y 1 350 a 1 410 g en el varón. La mielinización también prosigue con lentitud durante ese periodo. Yakovlev y Lecours, quienes reexaminaron los datos clásicos de Flechsig sobre la ontogenia de la mielinización (el término *ciclo mielinógeno de Flechsig* todavía está en uso), vigilaron la mielinización progresiva del pedúnculo cerebeloso medio, la radiación acústica y el haz de Viciq d'Azyr (fascículo mamilotalámico) después del tercer año de vida posnatal; las radiaciones talámicas inespecíficas continúan mielinizándose después del séptimo año, y las fibras de la formación reticular, las grandes comisuras cerebrales y las neuronas intracorticales de asociación, cuando menos hasta el décimo año de vida (fig. 27-3). Los investigadores observaron que era cada vez mayor la complejidad de los sistemas de fibras durante la infancia tardía y la adolescencia, y quizá hasta la parte intermedia de la vida adulta. De manera semejante, en los estudios clásicos de Conel y Rabinowicz, en los que se ilustró la estructura cortical durante cada año desde la parte media de la vida fetal hasta el segundo decenio de vida, se observó que las arborizaciones dendríticas y las conexiones corticales interneuronales eran cada vez más complejas, lo que reducía “el empaque denso” de neuronas; es decir, el número de neuronas en un volumen determinado de tejido aumenta hasta la edad aproximada de 15 meses y luego disminuye (fig. 27-2).

Sería interesante saber si las neuronas empiezan a funcionar sólo cuando sus axones han adquirido la vaina de mielina; si la mielinización está controlada por el cuerpo celular, el axón o ambos, y si la típica coloración de la mielina arroja información suficiente sobre el tiempo de inicio y grado del proceso de mielinización. En el mejor de los casos, estas correlaciones sólo pueden ser aproximadas. Es probable que los sistemas de neuronas



comiencen a funcionar antes de que aparezca por primera vez la mielina, cuando menos hasta donde lo muestran las tinciones habituales de dicha sustancia. Indudablemente habrá que estudiar con mayor detalle dichas correlaciones con mediciones más delicadas de la función, y técnicas más precisas de tinción, otras de bioquímica cuantitativa, microscopia de fase y electrónica, y métodos nuevos de conectividad e imagenología de red.

## Desarrollo fisiológico y psicológico

### Desarrollo neural del feto

El feto humano puede efectuar una compleja serie de actividades reflejas, algunas de las cuales aparecen ya en la quinta semana de edad intrauterina. Los estímulos cutáneos y propioceptivos inducen una configuración de movimientos lentos y generalizados de cabeza, tronco y extremidades. Al parecer, los movimientos más definidos se diferencian de estas actividades generalizadas. Durante la parte tardía de la vida fetal se pueden desencadenar los reflejos encargados del parpadeo, succión, empuñadura y funciones viscerales, lo mismo que los tendinosos y plantares. Aparentemente se desarrollan, junto con la mielinización de los nervios periféricos, las raíces espinales, la médula espinal y el tronco del encéfalo. Para la semana 24 de gestación, el aparato nervioso funciona bien, lo suficiente para dar al feto alguna probabilidad de supervivencia si naciera en ese momento. Sin embargo, la mayoría de los lactantes no sobrevive si nace a esta edad, lo que se debe casi siempre a la inmadurez de la función pulmonar. En consecuencia, el equipo nervioso básico madura tan rápido que hacia la semana 30 es relativamente frecuente la viabilidad posnatal. Parece como si la naturaleza preparara al feto para la contingencia del nacimiento prematuro al acelerar el establecimiento de las funciones vitales necesarias para la existencia extrauterina.

Es en el último trimestre del embarazo cuando sería más valiosa la secuencia cronológica completa de movimientos, postura y reflejos fetales, puesto que es principalmente en ese periodo cuando surge la necesidad de una valoración clínica completa. Está claro que existen diferencias reconocibles entre lactantes nacidos en el sexto, séptimo, octavo y noveno meses de vida fetal, según lo comprobó [Saint-Anne Dargassies](#), quien aplicó las pruebas neurológicas ideadas con anterioridad por [André-Thomas](#) y por ella misma. Las observaciones de dicha investigadora corroboran las posturas prevalentes; el control y la posición de cabeza, cuello y extremidades; el tono muscular, así como reflejos de prensión y succión. Estos datos son de interés y podrían servir para determinar con exactitud la edad, pero antes de su aceptación plena se necesitan más observaciones con pruebas de vigilancia sobre las etapas posteriores del crecimiento. Parte de la dificultad en este tema, es la variabilidad de las funciones neurológicas del lactante prematuro, que pueden cambiar de una hora a otra. Incluso a término se observa variabilidad de las funciones neurológicas de un día a otro. Esta variabilidad refleja en parte los efectos del parto y de los fármacos que recibió la gestante, y también la imposibilidad de conocer con exactitud la fecha de la concepción, así como los cambios rápidos del desarrollo cerebral.

### Desarrollo en los periodos neonatal, lactancia y niñez temprana

En el *producto de término* están presentes ya de manera eficaz las reacciones de succión, búsqueda (puntos cardinales) y prensión. Los pequeños pueden deglutir y llorar y es posible desencadenar en ellos la reacción de sobresalto (como el reflejo de Moro, descrito más adelante) con sonidos intensos y la extensión repentina del cuello. También es posible demostrar movimientos de apoyo y deambulación si se lo coloca sobre sus pies, y de encorvamiento del tronco si se le acaricia un lado del dorso. También está presente al nacer la reacción de acomodación, que consiste en que el pie o la mano, al ponerlos pasivamente en contacto con el borde de la mesa, se levantan automáticamente y se colocan sobre la superficie plana. Estos automatismos neonatales dependen, en esencia, del funcionamiento de la médula espinal, tronco del encéfalo y, posiblemente, diencéfalo y globo pálido. La *calificación de Apgar*, un índice de uso universal pero un poco impreciso acerca del bienestar del recién nacido, es en realidad una calificación numérica de la eficacia de los mecanismos del tronco del encéfalo y la médula espinal (respiración, pulso, color de la piel, tono y capacidad de respuesta) ([cuadro 27-3](#)).

Cuadro 27-3

SISTEMA DE CALIFICACIÓN DE APGAR

Frecuencia cardiaca	
0	Sin frecuencia cardiaca
1	Menos de 100 latidos por minuto (lpm): el recién nacido no responde bien
2	Más de 100 lpm: la energía del recién nacido es evidente
Respiración	
0	No respira
1	Llanto débil; puede parecer como soplido o gruñido
2	Buen llanto fuerte
Tono muscular	
0	Flacido
1	Cierta flexión (doblamiento) de brazos y piernas
2	Movimiento activo
Respuesta refleja	
0	No responde a la aspiración de vías respiratorias
1	Gesticula durante la aspiración
2	Gesticula y tose o estornuda durante la aspiración
Color	
0	Todo el cuerpo del niño es completamente azul o pálido
1	Buen color del cuerpo con manos o pies azules
2	Completamente rosa o buen color

Los estudios del metabolismo local de la glucosa por medio de la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) han proporcionado información muy interesante acerca de la maduración funcional del encéfalo. Al respecto, existen diferencias notorias entre el recién nacido y el individuo maduro: los valores neonatales ajustados para el peso del encéfalo son sólo un tercio de los del adulto; excepto por la corteza primaria sensitivomotora, están confinados al tronco del encéfalo, cerebelo y tálamo. Durante la lactancia se da una maduración progresiva del metabolismo de la glucosa en las cortezas parietal, temporal, estriada, occipito dorsolateral y frontal, en ese orden. Sólo al final del primer año de vida el metabolismo de la glucosa es similar al de un joven adulto normal (Chugani).

La conducta durante la *lactancia* y la *primera infancia* también ha sido tema de numerosas publicaciones a las que han contribuido más los psicólogos que los neurólogos. En particular han explorado el funcionamiento sensitivomotor durante el primer año y el lenguaje y desarrollo social durante la primera infancia. Durante los seis primeros años de vida, el lactante y el niño pequeño experimentan un desarrollo como no volverán a tenerlo durante otro periodo semejante. Desde el estado neonatal, momento en que el lactante muestra algunos reflejos primitivos de alimentación y posturales, se adquieren, en plazo de unos cuantos meses, la sonrisa y el control de la cabeza y la mano-ojo; hacia los seis meses, alcanza la capacidad para sentarse; a los 10 meses tiene fuerza de empuñadura en la mano; cerca de los 12 meses cuenta con la coordinación muscular para caminar; a los dos años es capaz de correr y aproximadamente a los seis años domina los rudimentos de un juego de baseball o de una habilidad musical. Respecto de la percepción, en menos de tres meses el recién nacido progresa de un estado en el que el control ocular es vacilante y se produce desviación tónica de los ojos sólo como reacción a la estimulación laberíntica, a otro estado en el que es capaz de fijar la vista y seguir un objeto con ella. (Este último fenómeno corresponde al desarrollo de la mácula.) Después, el niño es capaz de distinguir bien entre colores, formas y tamaños. Gesell resume de manera clara la variedad y el desarrollo de la conducta de un niño:

*Cuando nace, el niño sujeta de modo reflejo el dedo del examinador y sus ojos vagan erráticamente o se quedan fijos sin ninguna expresión... para el sexto año, explora de manera adaptativa el perímetro de un cuadrado o un triángulo y reproduce cada forma con un lápiz de color. El llanto del nacimiento, con poca modulación y significado social, señala el comienzo incipiente del lenguaje, que en dos años pasa de los balbuceos a la formación de palabras que pronto se integran en una estructura oracional, y a los seis años a un habla sintáctica compleja con preguntas e incluso ideas primitivas respecto de la causalidad. En cuanto a la constitución de la personalidad ... el niño que empieza en la escuela ya está en estos momentos tan organizado, en términos sociales y biológicos, que presagia la clase de individuo que será en unos años.*

Los estudios de Gesell y otros representan intentos por establecer los estándares del desarrollo de la conducta relacionados con la edad, pero es muy difícil emplear esas escalas de puntuación. Es probable que los componentes de la conducta que se han elegido como marco de referencia para el desarrollo neurológico carezcan de valor fisiológico uniforme o de complejidad equivalente, y rara vez se han estandarizado en poblaciones grandes extraídas de culturas diferentes. Además, los exámenes en edades específicas son valoraciones representativas que ofrecen una idea limitada de la dinámica del desarrollo de la conducta. Como se señaló con anterioridad, los patrones temporales de la conducta revelan un grado extraordinario de variación en su aparición, incremento y decremento, así como entre un individuo y otro.

De hecho, el valor predictivo de la evaluación del desarrollo ha sido objeto de disputas. Gesell adoptó la postura de que la observación cuidadosa de un gran número de lactantes, con el registro exacto de la edad a la cual adquieren las diversas capacidades, permite establecer normas o promedios. Con base en dicho marco es posible determinar el nivel de logros del desarrollo, expresados en la forma de cociente del desarrollo ([DQ, *development quotient*] = edad propia del desarrollo/edad cronológica) y de este modo definir si un niño particular tiene progreso superior, promedio o inferior. Además, después de estudiar 10 000 lactantes en 40 años, Gesell concluyó que “el crecimiento alcanzado es un indicador de procesos del crecimiento anterior y puede anticipar el crecimiento que todavía se va a lograr”. En otras palabras, el cociente de desarrollo puede predecir los posibles progresos en el desarrollo.

La otra postura, asumida por Anderson y otros, es que los logros o progresos del desarrollo carecen de utilidad real para conocer anticipadamente el nivel de inteligencia, pero son medidas de funciones totalmente diferentes. Illingworth y la mayoría de los médicos, incluidos los autores de este texto, han adoptado una posición intermedia, es decir, que la escala de desarrollo en los comienzos de la vida es una fuente útil de información, pero que hay que combinarlos con la valoración clínica completa. Cuando se hace esto, el médico tiene un medio bastante certero para detectar retrasos en el desarrollo cognitivo y otras formas de deterioro neurológico.

La trayectoria del crecimiento y maduración rápidos prosigue durante la infancia tardía y la adolescencia, aunque a un ritmo más lento que antes. Las habilidades motoras alcanzan su precisión máxima en el rendimiento de deportistas, artistas y músicos, en quienes el desarrollo máximo ocurre durante la madurez (entre los 18 y 21 años de edad). En casi todas las personas, solamente en la adolescencia y etapas ulteriores se logran los niveles de inteligencia y la capacidad reflexiva, así como la manipulación de símbolos matemáticos. El control emocional, precario durante la edad escolar y toda la adolescencia, se estabiliza durante la edad adulta. Por lo general se piensa que todos estos fenómenos se logran gracias a las tensiones de las relaciones humanas, condicionadas y habituadas por las poderosas influencias de la aprobación social. En esta interacción extensa y generalizada entre la persona y su entorno, que constituye el elemento de preocupación del psiquiatra infantil, habría que recordar que los procesos de organización extrínseca e intrínseca pueden separarse sólo con fines de debate analítico; siempre habrá una interdependencia entre ambos.

## Desarrollo motor

Como se indica antes y en el [cuadro 27-4](#), la gran variedad de movimientos en apariencia aleatorios del recién nacido sano están muy bien organizados, desde el momento del nacimiento y en lapso de días, en patrones reflejos instintivos denominados *automatismos*. Los automatismos de mayor utilidad para la realización de pruebas son el parpadeo como reacción a la luz, desviación tónica de los ojos en respuesta a la estimulación laberíntica (girar la cabeza), movimientos de prensión y succión de los labios como reacción al contacto labial, deglución, movimientos de evitación de la cabeza y cuello, reacción de sobresalto (véase adelante, reflejo de Moro) ante ruidos intensos o al dejar caer la cabeza hacia la posición extendida, reflejos de empuñadura y movimientos de apoyo, marcha y acomodación. Dicho repertorio de movimientos, como se mencionó antes, depende de reflejos que se organizan primordialmente a niveles medulares y del tronco del encéfalo. Sólo se consideran dependientes de las conexiones corticales las reacciones de acomodación, fijación ocular y movimientos de búsqueda (estos últimos se han establecido hacia el tercer mes), pero incluso esto es discutible. En el periodo neonatal, en que sólo algunas porciones del cerebro han comenzado a funcionar, las lesiones cerebrales extensas pueden perturbar poco la función motora y pasar inadvertidas, salvo que se utilicen métodos especiales de estudio (potenciales sensitivos evocados, electroencefalografía [EEG], tomografía computarizada [CT, *computed tomography*] y resonancia magnética). De los fenómenos neurológicos que se pueden someter a prueba durante el periodo neonatal, los que ofrecen los indicios más confiables de la presencia de enfermedad neurológica son los trastornos de los movimientos oculares, convulsiones, temblor de los brazos y trastorno de las reacciones de excitación y del tono muscular, todos los cuales guardan relación con los mecanismos de la parte alta del tronco del encéfalo y el diencefalo. [Prechtl y Beintema](#) ratificaron la importancia de los trastornos de estas funciones neurológicas en esta edad temprana como factores predictivos de retraso del desarrollo.

Cuadro 27-4

**FUNCIONES Y PERTURBACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO EN LA LACTANCIA Y LA NIÑEZ TEMPRANA**

EDAD	FUNCIONES NORMALES	SIGNOS PATOLÓGICOS
Periodo neonatal	Parpadeo, desviación tónica de los ojos al volver la cabeza, succión, búsqueda, deglución, bostezos, empuñadura, extensión breve del cuello en la posición prona, reacción de encorvamiento, reflejo de Moro, posturas de flexión de las extremidades Existen los reflejos bicipitales y los demás son variables; tipo infantil del reflejo flexor plantar; temperatura, respiraciones y presión arterial estables; periodos de sueño y vigilia; llanto vigoroso	No se puede despertar (estupor o coma) Llanto agudo o débil Reacción de Moro anormal (incompleta o ausente) Opistótonos Flacidez o hipertonía Convulsiones Extremidades trémulas Falla de la desviación tónica de los ojos en los movimientos pasivos de la cabeza o de ésta y el cuerpo
2-3 meses	Sostiene la cabeza Sonríe Emite sonidos de letras vocales Adopta posturas tónicas asimétricas del cuello (reflejos <a href="#">tónicos</a> del cuello) Gran amplitud de movimientos de las extremidades, suele haber reflejos tendinosos Fija y sigue con la mirada un juguete que se balancea Succiona con vigor Periodos de sueño perfectamente diferenciados de los periodos de vigilia No se apoya ni camina Suspensión vertical: piernas en flexión, cabeza hacia arriba Se puede desencadenar nistagmo optocinético	Ausencia de cualquiera de las funciones normales o de todas ellas Convulsiones Hipotonía o hipertonía del cuello y las extremidades Suspensión vertical: las piernas se extienden y colocan en aducción
4 meses	Buen apoyo de la cabeza, retraso mínimo del movimiento de la cabeza Balbuceos y sonrisas	Apoyo nulo de la cabeza Déficit motores Hipertonía

	<p>Se observa las manos</p> <p>Tono de las extremidades moderado o disminuido</p> <p>Se vuelve hacia los sonidos</p> <p>Gira de la posición prona a la supina</p> <p>Reflejos de empuñadura, succión y tónico del cuello sometidos a la voluntad</p>	<p>Ausencia de reacciones sociales</p> <p>Presencia de reflejos <b>tónicos</b> del cuello</p> <p>Signo intenso de Moro Ausencia de actitudes simétricas</p>
5-6 meses	<p>Balbucesos</p> <p>Estira los brazos y sujeta objetos</p> <p>Vocaliza en juegos sociales</p> <p>Distingue entre los familiares y los extraños</p> <p>Desaparecen los reflejos de Moro y de empuñadura</p> <p>Trata de recuperar el objeto perdido</p> <p>Empieza a sentarse; no se queda atrás la cabeza cuando se lo tira de los brazos para sentarlo</p> <p>Reacción de apoyo positivo</p> <p>Han desaparecido los reflejos <b>tónicos</b> del cuello</p> <p>Reacción de Landau (sostiene la cabeza por arriba del plano horizontal, se arquea hacia atrás cuando se sostiene en posición horizontal)</p> <p>Empieza a empuñar objetos con una mano; sostiene el biberón</p>	<p>Tono alterado</p> <p>Posturas obligatorias</p> <p>No se puede sentar ni rodar</p> <p>Hipotonía o hipertonía</p> <p>Persistencia de las reacciones de Moro y de empuñadura</p> <p>Reflejos <b>tónicos</b> del cuello persistentes</p> <p>No hay reacción de Landau</p>
9 meses	<p>Gatea y se sujeta de muebles para levantarse; se conserva de pie y se sostiene</p> <p>Se sienta con seguridad</p> <p>Balbucesos "mamá", "papá" o palabras equivalentes</p> <p>Sociable; juega a "hacer tortitas", trata de llamar la atención</p> <p>Bebe de una taza</p> <p>Reacción de Landau presente</p> <p>Reacción de paracaídas presente</p> <p>Sujeta entre pulgar y dedo índice</p>	<p>No logra estos adelantos motores, verbales y sociales importantes</p> <p>Persistencia de automatismos y reflejos <b>tónicos</b> del cuello o hipotonía o hipertonía</p>
12 meses	<p>Se pone de pie solo</p> <p>Puede caminar o camina si se lo conduce</p> <p>Trata de comer solo</p> <p>Puede decir varias palabras sencillas, imita los sonidos</p> <p>Reflejos plantares definitivamente flexores</p> <p>Lanza objetos</p>	<p>No logra los adelantos motores de los 12 meses</p> <p>Persistencia de automatismos</p>
15 meses	<p>Camina solo (9-16 meses), cae con facilidad</p> <p>Mueve los brazos con seguridad</p> <p>Dice varias palabras; hace garabatos con un crayón</p> <p>Solicita cosas señalándolas</p> <p>Se interesa por sonidos, música, imágenes y juguetes con forma de animales</p>	<p>Retraso para alcanzar los adelantos esperados en esta edad</p> <p>Anomalías persistentes del tono y la postura</p> <p>Discriminaciones sensoriales defectuosas</p>
18 meses	<p>Dice por lo menos 6 palabras</p> <p>Come solo; utiliza bien la cuchara</p> <p>Puede obedecer órdenes</p> <p>Corre con rigidez; se sienta solo en la silla</p> <p>Aparición de la mano dominante</p> <p>Lanza pelotas</p> <p>Interviene en diversos juegos</p> <p>Imita el uso de herramientas sencillas</p>	<p>No puede caminar</p> <p>No dice ninguna palabra</p>

	Se quita los zapatos y los calcetines Señala dos o tres partes del cuerpo, objetos ordinarios e imágenes en los libros	
24 meses	Dice frases de 2 o 3 palabras Garabatea Corre bien; sube los peldaños uno a la vez Se inclina y levanta los objetos del suelo Patea la pelota; gira las perillas de las puertas Juegos organizados Construye torres de 6 cubos En ocasiones ya tiene adiestramiento de esfínteres	Hay retraso en todas las capacidades motoras, lingüísticas y sociales adaptativas

Fuente: con autorización del Gesell Institute of Child Development.

Durante la lactancia temprana el sistema motor experimenta una variedad de cambios a medida que se desarrollan los mecanismos visuales, auditivos, táctiles y motores: las posturas corporales se modifican para ajustarse a esas adquisiciones sensitivomotoras complejas. En el lactante normal, estas diferenciaciones motoras en evolución siguen un calendario fijado por la maduración de las conexiones nerviosas. La normalidad se expresa por la edad del organismo en la cual aparece cada uno de esos aspectos, como se ilustra en el [cuadro 27-4](#). También es evidente en dicho cuadro que las actividades motoras instintivas y reflejas constituyen los medios más fidedignos de evaluar la etapa inicial del desarrollo. Además, en el lactante con un desarrollo normal algunas de esas actividades desaparecen en tanto que aparecen otras. Por ejemplo, se vuelven menos frecuentes, y por lo general ya no pueden desencadenarse hacia el sexto mes de la vida posnatal, fenómenos como el reflejo de prensión, extensión de las extremidades sin etapa flexora, reacción de Moro, reflejos [tónicos](#) del cuello y aducción cruzada como reacción al provocar el reflejo rotuliano. La *ausencia de estos reflejos en los primeros meses de vida y, por lo contrario, su persistencia después de ese lapso, denotan un defecto en el desarrollo cerebral*, como se describe en detalle más adelante en el apartado de “Retraso del desarrollo motor”. Por el contrario, los reflejos de enderezamiento del cuello, reacciones de apoyo, la reacción de Landau (extensión del cuello y las piernas cuando se coloca al lactante en posición prona), maniobra del paracaídas y sujeción de objetos con los dedos a manera de pinzas, que no se observan durante los seis primeros meses, empiezan a aparecer entre el séptimo y octavo meses y se encuentran en todos los lactantes normales hacia el duodécimo mes de vida posnatal.

Puesto que muchas funciones que se consideran “mentales” en un periodo ulterior de la vida tienen bases anatómicas distintas de las funciones motoras, no es sorprendente que los primeros logros motores no guarden una relación cercana con la inteligencia del lactante. Sin embargo, lo contrario no se aplica; el retraso en la adquisición de estas habilidades motoras a menudo se relaciona con retraso del desarrollo. En otras palabras, *casi todos los niños con retraso cognitivo se sientan, se ponen de pie, caminan y corren a edad más tardía que los niños normales* y se observan desviaciones de tal norma más bien en cuadros especiales como el autismo.

En los comienzos de la niñez, no son útiles las actividades reflejas e instintivas para evaluar el desarrollo cerebral; el médico debe recurrir a la exploración de las funciones de lenguaje, así como a las capacidades sensitivas y motoras aprendidas, que se mencionan en los [cuadros 27-5](#) y [27-6](#).



Cuadro 27-5

**LOGROS DEL DESARROLLO DEL NIÑO PRESCOLAR NORMAL**

EDAD	LOGROS OBSERVADOS	PRUEBAS CLÍNICAS DE UTILIDAD
2 años	<p>Corre bien</p> <p>Sube y baja escaleras, un escalón a la vez</p> <p>Se sube sobre los muebles</p> <p>Abre puertas</p> <p>Ayuda a desvestirse</p> <p>Se alimenta bien con cuchara</p> <p>Emite 3 palabras juntas</p> <p>Presta atención a los cuentos con imágenes</p>	<p>Prueba de lápiz y papel: garabatea, copia líneas horizontales</p> <p>Dobla el papel una vez</p> <p>Construye torres de 6 cubos</p>
2.5 años	<p>Salta sobre ambos pies; camina sobre las puntas de los dedos de los pies si se le pide</p> <p>Conoce su nombre completo; formula preguntas</p> <p>Se refiere a sí mismo como "yo"</p> <p>Ayuda a separar los juguetes y las prendas de ropa</p> <p>Nombra a los animales del libro que se le enseña, conoce 1 a 3 colores</p> <p>Puede completar tableros de piezas de 3 formas</p>	<p>Prueba de papel y lápiz: copia líneas horizontales y verticales</p> <p>Construye torres de 8 cubos</p>
3 años	<p>Sube escaleras, alternando los pies</p> <p>Habla constantemente; repite rimas y canciones del jardín de niños</p> <p>Anda en triciclo</p> <p>Se sostiene sobre un pie momentáneamente</p> <p>Participa en juegos simples</p> <p>Ayuda a vestirse</p> <p>Se lava las manos</p> <p>Identifica 5 colores</p>	<p>Construye una torre de 9 cubos</p> <p>Construye un puente con 3 cubos</p> <p>Copia un círculo y una cruz con el lápiz</p>
4 años	<p>Trepa bien; da pequeños saltos y pasos sobre un solo pie; lanza la pelota con la mano; pateo la pelota</p> <p>Corta imágenes con tijeras</p> <p>Cuenta 4 monedas</p> <p>Cuenta un cuento; juega con otros niños</p> <p>Va al sanitario solo</p>	<p>Copia una cruz y un círculo</p> <p>Construye una puerta con 5 cubos</p> <p>Elabora un puente a partir de un modelo</p> <p>Dibuja una figura humana con 2 a 4 partes distintas, además de la cabeza</p> <p>Distingue entre una línea corta y una larga</p>
5 años	<p>Nombra 4 colores; cuenta 10 monedas</p> <p>Se viste y se desviste</p> <p>Formula preguntas sobre el significado de las palabras</p>	<p>Copia cuadros y triángulos</p> <p>Distingue el más pesado de 2 objetos</p> <p>Dibuja con más detalle una figura humana</p>

Cuadro 27-6

PRUEBAS PSICOMÉTRICAS DE UTILIDAD PARA VALORAR EL APRENDIZAJE Y DISCAPACIDADES CONDUCTUALES EN NIÑOS<sup>a</sup>

DÉFICIT	PRUEBA
Desarrollo	<i>Denver Developmental Test</i> (prueba de Denver del desarrollo); <i>Vineland Social Maturity Test</i> (prueba de Vineland de la madurez social); <i>Leiter International Performance Scale</i> (Escala internacional de Leiter del rendimiento); <i>Otis Group Intelligence Test</i> (prueba de Otis de la inteligencia de grupo)
Logros	<i>Wide Range Achievement Test</i> (prueba de logros de gran alcance); <i>Gates Primary Reading Test</i> (prueba de Gates de lectura primaria)
Atención	<i>Dehoit Test of hearing aptitude</i> (prueba de Dehoit de la aptitud auditiva)
Cálculos	<i>Key Math Diagnostic Arithmetic Test</i> (prueba diagnóstica aritmética de matemáticas clave)
Vocabulario	<i>Peabody Picture Vocabulary</i> (Vocabulario de Peabody de figuras)
Síndrome de Gerstmann del desarrollo (agnosia de los dedos desorientación entre derecha e izquierda)	<i>Finger Order Tests</i> (pruebas del orden de los dedos); <i>Benton Right-Left Discrimination Test</i> (prueba de Benton de distinción entre derecha e izquierda)
Copia de figuras	<i>Visual-Motor Integration Test</i> (prueba de integración visuomotora)
Memoria visual	<i>Benton Visual Retention Test</i> (prueba de Benton de la retención visual)
Patrones de los errores	<i>Boder Test of Reading-Spelling Patterns</i> (prueba de Boder de los patrones de lectura y ortografía)
Impulsividad	<i>Matching Familiar Figures Test</i> (prueba para hacer coincidir figuras familiares)

<sup>a</sup>Véase [Kinsbourne, 1995](#), para descripciones de las pruebas individuales

Muy al margen de la etapa temprana del desarrollo motor, se observa durante la infancia tardía y durante la adolescencia una variación importante de los niveles de actividad, fuerza y coordinación musculares. Las adquisiciones motoras de etapas ulteriores de la niñez, como jugar a la pata coja, patear una pelota, brincar la cuerda, caminar de manera agraciada, bailar y algunas habilidades deportivas, dependen de la edad del niño, pero existe enorme variabilidad en la destreza con la que se practican. [Ozeretskii](#) combinó estos elementos en una escala que supuestamente descubre obstáculos en el desarrollo motor del individuo con retraso del desarrollo. Además, en la infancia tardía se ponen de manifiesto precocidad para aprender habilidades motoras complejas, capacidad para aprender juegos e interés por todo lo relacionado con la actividad deportiva. En la adolescencia se dan logros físicos individuales significativos. En el otro extremo del espectro se encuentran casos de adquisición motora deficiente, ineptitud y torpeza intrínseca; un niño con esas características se reconoce con facilidad y es calificado como “torpe”. Debe distinguirse claramente entre esta ineptitud motora y el deterioro motor ocasionado por diversas enfermedades cerebrales.

## Desarrollo sensitivo

En circunstancias normales, el desarrollo sensitivo va de la mano con el desarrollo motor y a cada edad se manifiestan las interacciones sensitivomotoras. Sin embargo, esto puede no suceder bajo condiciones de enfermedad; es decir, el desarrollo motor puede conservarse relativamente normal en caso de un defecto sensitivo o viceversa. Los órganos de los sentidos están totalmente formados al nacer. El recién nacido se percata burdamente de los estímulos visuales, auditivos, táctiles y olfatorios, que desencadenan sólo reacciones reflejas de baja intensidad. Además,

cualquier reacción a un estímulo sucede sólo ante la situación inmediata; no hay datos de que la experiencia previa con el estímulo influya en la respuesta, es decir, que el recién nacido pueda aprender y recordar. La capacidad para reaccionar a un estímulo, esto es, fijarse en él durante cierto periodo, también aparece después. De hecho, el tiempo de fijación es un índice cuantificable del desarrollo perceptual en la lactancia.

Se dispone de información acerca del momento en que el lactante tiene las primeras reacciones específicas a cada uno de los diferentes modos de estimulación. En el recién nacido, los sentidos que están desarrollados casi por completo son los del tacto y el dolor. Una serie de pinchazos le producen malestar, mientras que una erosión cutánea parece no hacerlo. El sentido del tacto, sin duda, es esencial en la conducta de alimentación. Los recién nacidos reaccionan con vigor a olores repulsivos como el del [amoniaco](#) y el ácido acético, pero la discriminación entre los estímulos olfatorios se hace patente mucho tiempo después. Las soluciones de azúcar activan y conservan la succión a partir del nacimiento en adelante, en tanto que rara vez lo hacen las soluciones de quinina (sabor amargo); este último estímulo desencadena una conducta de rechazo. La audición es manifiesta en los primeros días de la vida posnatal. Los ruidos estridentes y rápidos provocan parpadeo y, en ocasiones, reacción de sobresalto; en algunos lactantes la voz humana parece inducir reacciones semejantes hacia la segunda semana. Las luces intensas y los objetos sostenidos frente a la cara también provocan reacciones; más tarde, la búsqueda visual es un factor de integración en la mayor parte de las actividades motoras proyectadas.

La función sensitiva del recién nacido debe valorarse en gran medida por sus reacciones motoras, porque al parecer, el desarrollo sensitivo y el motor evolucionan de modo correspondiente y paralelo, aunque ello pudiera ser cierto sólo en parte. No obstante, hay fases discernibles de la maduración que constituyen signos sensoriales determinantes, por así decirlo. Esto es más evidente en el sistema visual, que se estudia con mayor facilidad que los demás sentidos. En el lactante a término, incluso en el prematuro, se observa la fijación ocular sostenida en un objeto; a esa edad se trata, en esencia, de una reacción fototrópica refleja. Se ha observado que el recién nacido mirará en forma constante a la fuente de algunos estímulos, con mayor frecuencia que a otros, lo cual sugiere, según Fantz, que desde esta fase temprana existen ya algunos elementos de percepción y diferenciación. Más adelante aparece la fijación voluntaria (p. ej., seguir un objeto en movimiento). A los 50 días de vida, en promedio, se observa el seguimiento horizontal; el vertical, a los 55 días; a los 75 días el lactante sigue un objeto que se mueve en círculo. [Staples](#) identificó la preferencia del lactante por un estímulo de color sobre otro de color gris hacia el final del tercer mes. A los seis meses el lactante distingue entre los colores y a los 30 puede identificar los tonos saturados. La percepción de la forma, según lo que se ha percibido por el tiempo que el lactante dedica a mirar diferentes presentaciones visuales, es evidente a los 2 o 3 meses de edad ([Fantz](#)). A esa edad los lactantes se ven atraídos más por ciertos patrones que por los colores. A los tres meses la mayoría ha descubierto sus manos y pasa un tiempo considerable mirándolas moverse. Las edades a las que empiezan a observar el color, tamaño, forma y números se pueden determinar por medio de las pruebas de inteligencia de Terman-Merrill y Stutzman (véase [Gibson y Olum](#)). La percepción del tamaño se torna cada vez más exacta durante los años preescolares. A los 18 meses de edad el niño distingue entre las imágenes de animales que le son familiares y las reconoce aunque estén vueltas de cabeza.

La *discriminación visual* se refleja en reacciones manuales, del mismo modo que la discriminación auditiva repercute en las reacciones vocales. Gran parte del desarrollo inicial (primer año) consiste en reconocer los objetos, juzgar su posición, alcanzarlos con la mano, asirlos y manipularlos. Nunca es más evidente la inseparabilidad de las funciones sensitiva y motora. La privación sensitiva impide no sólo que el niño se percate de su entorno en una secuencia natural de percepción, sino también que desarrolle todas las actividades motoras. La *discriminación auditiva*, que se refleja en vocalizaciones como balbuceos y, más tarde, formación de palabras, se describe más a fondo en relación con el desarrollo del lenguaje.

## Desarrollo de la inteligencia

En el [capítulo 20](#) se abordaron los temas de la dotación intelectual y el desarrollo de las pruebas de inteligencia (Véase también [cap. 20](#)). Se ha señalado que si bien la inteligencia puede modificarse con el adiestramiento, la práctica y la enseñanza escolar, en realidad es producto de las dotes intrínsecas y no simplemente de una situación ambiental y de generar estímulos para el aprendizaje, aunque son factores importantes. En los comienzos de la vida se puede advertir que algunas personas tendrán una inteligencia superior; también, sin duda, conservan tal diferenciación durante toda su vida, y en otras personas es válida la situación contraria.

Gran parte de la incertidumbre sobre la influencia relativa de la herencia y el entorno proviene de los criterios imprecisos sobre lo que constituye la inteligencia. Los autores de este texto tienden a coincidir con los expertos que consideran que la inteligencia es una capacidad mental general que abarca habilidades primarias: la capacidad o facultad de entender ideas complejas, aprender de la experiencia, pensar en forma abstracta, razonar, planear, extraer analogías y resolver problemas. Por esa razón, la inteligencia abarca muchas capacidades, lo cual quizá explica la falta de consenso en cuanto a sus mecanismos. La experiencia cotidiana nos enseña que no siempre son las tareas abstractas las que se afectan más cuando hay deterioro de la inteligencia. Sobre esta base, es posible también que la abstracción no constituya una función unitaria. Los teóricos, como [Carl Spearman](#),

pensaban que la inteligencia abarcaba un factor general (*g*) o central y otra serie de factores especiales (*special*) (*s*). A diferencia de él, [Thurstone](#) concebía la inteligencia como un mosaico de factores que incluían los impulsos y la curiosidad, las capacidades verbales y aritméticas, la memoria, la facultad del pensamiento abstracto, capacidades prácticas para manipular objetos, sentido geográfico o espacial y capacidad deportiva y musical (y cada uno al parecer depende en gran medida de factores genéticos). Éstas y otras teorías acerca de la inteligencia, como la de Eysenck y la de Gardner, y en particular las de [Piaget](#), en lo que corresponde al desarrollo intelectual de los niños, se revisaron en el [cap. 20](#), que debe leerse junto con éste.

Es difícil discernir el comienzo del desarrollo de la inteligencia. Se le puede evaluar con facilidad entre los ocho y los nueve meses de vida cuando el pequeño comienza a gatear y explorar. En esa fase el aprendizaje es rápido, porque el adulto nombra objetos y auxilia al pequeño a manipularlos. Poco a poco adquiere capacidad verbal (aprende lo que significan las palabras), memoria, percepción de los colores y las dimensiones, el concepto de número y empleo práctico de herramientas, cada aspecto en un momento particular determinado principalmente por el estado de maduración del encéfalo. No obstante, en estos primeros logros los individuos difieren de manera considerable, lo que refleja hasta cierto grado la influencia de sus padres y de su entorno. Asimismo, el niño de corta edad presenta modos elementales de pensamiento, pero es muy sugestionable y a veces no es capaz de separar la imaginación de la realidad.

Los neurólogos que necesitan un método rápido y práctico para verificar si un lactante o un niño preescolar se encuentra dentro de los estándares normales para su edad, encuentran útiles los datos que se incluyen en el [cuadro 27-4](#). Los aspectos principales se obtienen con las pruebas de Gesell y Amatruda y con la *Denver Developmental Test* (Prueba del Desarrollo de Denver). Además, se han diseñado diversas pruebas de inteligencia para medir las capacidades especiales de los niños y los avances cada vez mayores para aprender de acuerdo con su edad (listados en el [cuadro 27-5](#)). A partir de los seis a siete años y hasta los 13, aproximadamente, tiene lugar una mejoría sostenida de las puntuaciones que corre paralela con la edad cronológica; a continuación, la tasa de progreso decrece. Entre los 16 y 17 años el rendimiento llega a una meseta, pero éste es probablemente un artificio de las pruebas empleadas con frecuencia que tienen como finalidad predecir los buenos resultados escolares. Sólo en fechas tardías de la vida comienzan a disminuir las puntuaciones de la prueba, con características que se expondrán en el próximo capítulo sobre envejecimiento. Los individuos con cocientes intelectuales (IQ, *intelligence quotient*) altos o bajos a los seis años de edad tienden a conservar sus puntuaciones a los 10, 15 y 20 años, a menos que las calificaciones iniciales se hayan trastornado por ansiedad, poca motivación o falta de oportunidades para adquirir las habilidades que se necesitan para someterse a esas pruebas (capacidades del lenguaje, en particular). Incluso en esa situación, las tareas de ejecución o rendimiento, que en gran medida eliminan las capacidades verbales y matemáticas, revelarán muchas diferencias individuales.

Se ha discutido acaloradamente durante muchos años la confiabilidad de las pruebas de la inteligencia y su validez como medidas de predicción de buenos resultados escolares, laborales y económicos. Este aspecto del tema se aborda en la sección sobre inteligencia del [cap. 21](#) y no es necesario repetirlo aquí. El argumento más persuasivo de que dichas pruebas pueden servir como una medida de algún tipo de capacidad innata, es que el individuo separado de un entorno bastante homogéneo, tiende a conservar la misma calificación en la escala de inteligencia durante toda su vida. Si bien los talentos innatos pueden fijar algunos límites en el aprendizaje y los logros, las oportunidades, los rasgos de la personalidad y otros factores, determinan, sin duda, en qué medida se alcanza todo el potencial de la persona.

## Desarrollo del lenguaje

La adquisición del lenguaje está muy ligada al desarrollo de la inteligencia. De hecho, la facilidad con el lenguaje es uno de los mejores índices de la inteligencia ([Lenneberg](#)). Diversos investigadores eminentes han observado de manera metódica la adquisición del habla y del lenguaje por parte del lactante y del niño y sus observaciones proporcionan las bases para la comprensión de diversos trastornos del desarrollo de esas funciones ([Ingram](#); [Rutter y Martin](#)).

Las verbalizaciones tempranas comprenden la fase protofonémica indiferenciada, la *gutural amorfa* y la *delalación* o *balbuceo*; en ellas el pequeño de unas cuantas semanas de vida emite diversos sonidos guturales, y a los seis meses comienza a emitir protofonemas en la forma de combinaciones de vocales y consonantes (labiales y nasoguturales). Después, el balbuceo se entremezcla con pausas, inflexiones y entonaciones obtenidas de lo que escucha el lactante. Al principio, ésta parece ser una actividad iniciada por el propio lactante y es igual en los lactantes normales y los sordos. Sin embargo, el estudio de estos últimos demuestra que se inician modificaciones auditivas dentro de un periodo de dos a tres meses; sin sentido de la audición, los lactantes que balbucean no producen la variedad de sonidos que un lactante normal, ni comienzan a imitar los sonidos que escuchan de su madre o cuidador. En consecuencia, el habla motora se estimula y refuerza sobre todo por las sensaciones auditivas, que quedan enlazadas con las cinestésicas originadas por la musculatura del habla. No está claro si la capacidad para oír y comprender las palabras precede a la primera habla motora u ocurre después de ella. Es probable que varíe de un lactante a otro, pero es innegable que el desarrollo del habla motora depende de la audición. En la mayoría de los lactantes la comprensión parece posterior a las primeras pronunciaciones verbales.

Pronto el balbuceo se fusiona con el *habla de eco*, en la cual el lactante repite sonidos cortos como si fuera un loro; poco a poco, a medida que se desarrolla la praxis del aparato del habla, logra repetir correctamente grupos más largos de sílabas. Como regla general, las primeras palabras reconocibles aparecen hacia el final de los 12 meses de edad. Al principio se aplican directamente a personas y objetos y luego se emplean cada vez más para designar objetos. La palabra se convierte, entonces, en un símbolo y esta sustitución permite en gran medida hablar y luego pensar en las personas y los objetos. Primero se aprenden los sujetos, a continuación los verbos y otras partes de la oración. El contacto con los padres y los hermanos y la corrección que ellos hacen van dando forma al comportamiento vocal, que incluye la aparición de un acento peculiar y duradero que coincide con el del grupo social en que es criado el pequeño.

En el segundo año de vida, el menor empieza a combinar palabras; forma las llamadas proposiciones o designaciones que según Hughlings Jackson, son la esencia del lenguaje (idea que aceptan los lingüistas modernos, como se señala en el [cap. 22](#)). En general, a los 18 meses el niño puede combinar un promedio de una palabra y media; a los dos años combina dos palabras; a los dos años y medio, tres palabras, y a los tres años, cuatro palabras. La pronunciación de las palabras experimenta un progreso similar; 90% de los niños puede articular todos los sonidos vocales hacia los tres años de edad. A una edad un poco posterior enuncian las consonantes *p, b, m, j, w, d, n, ñ, t y k*; a los cuatro años de edad enuncian los diptongos *ie, ue, ua*; entre los cinco y los seis años, los sonidos *r, f, s, ll, z, y, c* (con *e, ñ*), y a los siete años, los pares de consonantes *fl, pl, bl, cl, gl, br, fr, pr, cr, tr, dr, rr* sonidos *sh, ch y s*. Las niñas tienden a adquirir facilidad articulatoria un poco antes que los niños. El vocabulario se incrementa, de modo que a los 18 meses el niño conoce seis a 20 palabras; a los 24 meses domina 50 a 200, y a los tres años, 200 a 400. Cuando ha cumplido cuatro años es capaz de contar cuentos, pero con poca distinción entre los hechos y la fantasía. Hacia los seis años el niño promedio conoce varios cientos de palabras. También a esa edad puede indicar las relaciones espaciales y temporales y empezar a inquirir sobre la causalidad. La comprensión del lenguaje hablado supera siempre el vocabulario del niño; es decir, la mayoría de los niños comprende más de lo que puede decir.

La siguiente etapa del desarrollo del lenguaje es la lectura. En ella debe existir una relación entre los símbolos gráficos y las imágenes auditivas, visuales y cinestésicas de las palabras ya adquiridas. Por lo regular, para aprender la palabra escrita se establece un nexo con la palabra hablada, no tanto con el objeto visualizado. Es esencial para el establecimiento de estas asociaciones modales cruzadas la integridad de la circunvolución del lóbulo temporal (área de Wernicke) y las áreas parietooccipitales contiguas del hemisferio dominante. Poco después de aprender a leer se aprende a escribir, cuando los símbolos auditivos y visuales de las palabras se enlazan con los movimientos oblicuos de la mano. La tradición de comenzar los ciclos escolares a los cinco o seis años se basa no en decisiones arbitrarias, sino en la edad, calculada empíricamente, en la cual el sistema nervioso de un niño promedio está listo para aprender y ejecutar las tareas de lectura, escritura y, poco después, cálculo.

Una vez que se adquiere por completo el lenguaje, se integra en todos los aspectos de las actividades complejas y la conducta. Los movimientos de tipo voluntario se activan mediante una orden hablada o cuando el individuo pronuncia en su interior una acción intencional. Todo plan para la solución de un problema debe convertirse en lenguaje y el resultado final se analiza en términos verbales. Pensamiento y lenguaje son, por tanto, indisolubles.

Los antropólogos ven en todo esto un esquema de grandeza en el cual el individuo recapitula el desarrollo del lenguaje del género humano. Señalan que en los hombres primitivos el lenguaje consistía en gestos y pronunciación de sonidos simples que expresaban las emociones y que, con el paso del tiempo, los movimientos y los sonidos se convirtieron en las señas y símbolos verbales convencionales de los objetos. Después esos sonidos se aplicaron para designar las cualidades abstractas de los objetos. Desde el punto de vista histórico, las señas y el lenguaje hablado fueron el primer medio de comunicación humana; los registros gráficos aparecieron mucho después. Los indígenas estadounidenses, por ejemplo, nunca desarrollaron el lenguaje silábico escrito. La escritura comenzó como una representación pictórica y sólo mucho después en la evolución se elaboraron los alfabetos. La lectura y la escritura de palabras son logros relativamente tardíos. Puede consultarse la monografía de [Minifie y Lloyd](#) para mayores detalles en cuanto a las capacidades comunicativas y cognitivas y los métodos de valoración.

## Desarrollo sexual

Los términos *sexual* y *sexualidad* tienen varios significados en los artículos médicos y de otro tipo. El más evidente de ellos se relaciona con las funciones de los órganos sexuales masculinos y femeninos, a través de las cuales ocurre la procreación y se asegura la supervivencia de las especies, y con las conductas que sirven para atraer al sexo opuesto y que al final llevan a la formación de una pareja. Los términos se refieren también a la preocupación de una persona por el sexo o sus deseos y actividades eróticas. Algunos psicólogos proponen un significado más ambiguo y consideran que el término abarca todo el crecimiento y desarrollo, la experiencia del placer y la sobrevivencia.

Gran parte de las teorías psicoanalíticas de Freud, ahora en descrédito, sobre el desarrollo sexual del niño, y con base en observaciones

cuestionables, abrazan la idea de que los principales orígenes de la neurosis y tal vez de la psicosis sean la represión del impulso sexual y los conflictos psíquicos que resultan de ella.

Las siguientes son las etapas cronológicas principales del desarrollo sexual, tomadas de las observaciones de [Gesell et al.](#) y citadas en la monografía de [Ajuriaguerra](#). El momento de la menarca y otros aspectos del desarrollo sexual son muy variables. Si no se permite la expresión natural de la sexualidad, a menudo se convierte en motivo de preocupación. Los trastornos de la función psicosexual son otro tema del todo distinto y no se consideran aquí.

## Homosexualidad

El término denota la atracción erótica preferente por personas del mismo sexo. La mayoría de los psiquiatras excluye de la definición de homosexualidad los patrones de conducta que no son motivados por un deseo preferencial específico, como la homosexualidad incidental de los adolescentes y la homosexualidad circunstancial de los prisioneros.

Es difícil obtener cifras precisas sobre la incidencia. Según los informes iniciales de [Kinsey et al.](#), cerca del 4% de los varones estadounidenses es exclusivamente homosexual y 8% ha sido “más o menos exclusivamente homosexual durante al menos tres años entre los 16 y los 65 años de edad”. En las mujeres la incidencia es más baja, quizá la mitad de la observada en los varones. Se estimó, con base en la investigación de un gran número de personal militar durante la Segunda Guerra Mundial, que 1% a 2% de los soldados era homosexual de manera exclusiva o predominante. Las estimaciones más recientes, tanto en varones como en mujeres, oscilan entre 1 y 5% (véase [LeVay y Hamer](#)). Estas cifras tan variables tienen el mismo problema que todos los cálculos derivados de las encuestas y cuestionarios: no pueden contar a las personas que no desean ser contadas.

Los orígenes de la homosexualidad son inciertos. Los autores de este texto se inclinan por la hipótesis de que las diferencias o las variaciones en la modelación del sistema nervioso por factores genéticos (posiblemente en el hipotálamo), sientan las bases de la predilección sexual durante el comienzo de la vida. Al respecto, son importantes diversos estudios morfológicos del hipotálamo. [Swaab y Hofman](#) notificaron que la zona preóptica es tres veces más grande en los varones heterosexuales que en las mujeres, pero es casi del mismo tamaño en los varones homosexuales y las mujeres. Como ya se mencionó en el [capítulo 26](#), [LeVay](#) encontró un grupo de neuronas en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo que es dos a tres veces más grande en los varones heterosexuales que en las mujeres, y también dos y tres veces mayor en los varones heterosexuales que en varones homosexuales. Si se confirmaran los datos anteriores, que han sido rebatidos por [Byne et al.](#), reforzarían la idea de que la homosexualidad tiene bases biológicas. Los estudios genéticos se orientan en la misma dirección. Los datos combinados de cinco estudios en varones indicaron que en cerca del 57% de los gemelos idénticos (y 13% de los hermanos) de varones homosexuales también lo son. Las cifras para las lesbianas son muy similares. En la mayoría de los estudios, el patrón hereditario de la homosexualidad masculina proviene de la línea materna e implica a un gen en el cromosoma X ([LeVay y Hamer](#)), pero sugerir que se trata de una sencilla conexión genética es simplificarlo demasiado.

Las explicaciones psicoanalíticas de la homosexualidad nunca fueron comprobadas. Los intentos por demostrar con bases endocrinas la homosexualidad también han fracasado. El criterio actual más difundido es que la homosexualidad no constituye un trastorno mental ni de la personalidad, aunque a veces ocasiona perturbaciones secundarias de tipo reactivo. Los estudios de [Kinsey et al.](#) indican que la orientación homosexual no puede rastrearse hasta una sola raíz social o psicológica; más bien, como se señaló antes, parece originarse en una predisposición profunda, quizá de origen biológico y tan arraigada como la heterosexualidad. No se ha podido definir el origen del estado de bisexualidad.

## Desarrollo de la personalidad y adaptación social

*Personalidad*, el más amplio de todos los términos psicológicos, comprende todos los rasgos psicológicos que distinguen a un individuo de cualquier otro (Véase también [cap. 50](#)). Un principio básico de la biología establece que las características físicas de un individuo dependen de la herencia; para confirmarlo no hace falta más que observar los parecidos entre los padres y los hijos. Así como una persona no es idéntica físicamente a otra, ni siquiera los gemelos monocigotos, tampoco lo son en ninguna otra característica que el investigador busque medir, particularmente las que determinan la conducta y las formas de pensar. En términos estrictos, el sujeto normal es tanto una abstracción como un ejemplo típico de cualquier enfermedad.

Es en los atributos no físicos que los individuos muestran las máximas diferencias. En este caso, se hace alusión a un nivel variable de energía, capacidad para el trabajo eficaz, sensibilidad, temperamento, capacidad de respuesta emocional, agresividad o pasividad, capacidad de asumir riesgos, sentido ético, flexibilidad y tolerancia a los cambios y al estrés. El conjunto de estas cualidades constituye la personalidad o el carácter de la persona. El modelo actual de estructura de la personalidad identifica cinco dimensiones que explicarían la variación coexistente de muchos rasgos de



la personalidad: 1) neurotismo frente a estabilidad emocional; 2) extraversión frente a introversión; 3) actitud abierta a la experiencia frente a aversión al cambio; 4) afabilidad frente a irascibilidad, y 5) escrupulosidad frente a inescrupulosidad. Las cinco dimensiones son hereditarias, como se expone en el [cap. 50](#).

El temperamento básico desempeña con toda seguridad una parte esencial en la formación de la personalidad, sobre todo en los aspectos relacionados con los sentimientos y la sensibilidad emocional. Por naturaleza, algunos niños parecen ser desde un principio felices, cariñosos y despreocupados por las frustraciones inmediatas; en otros sucede lo contrario. [Birch y Belmont](#) reconocieron, aproximadamente durante el tercer mes de vida extrauterina, diferencias individuales en actividad y pasividad, regularidad e irregularidad, intensidad de acción, acercamiento y retracción, adaptabilidad e inadaptabilidad, umbral (elevado o bajo) de reacción a la estimulación, humor (positivo o negativo), selectividad y tendencia a la distracción (elevada o baja). Se observó que las calificaciones obtenidas en esta edad temprana guardaban relación con los resultados de los exámenes efectuados a los cinco años de edad. [Kagan y Moss](#) reconocieron el rasgo de la timidez desde los seis meses de edad y observaron que persiste durante toda la vida.

Se presupone que los aspectos más comunes de la personalidad se establecen de manera genética, por ejemplo, ansiedad o serenidad, timidez o arrojo, poder de los impulsos instintivos y necesidad de satisfacción, simpatía por los demás, sensibilidad a las críticas y grado de desorganización como resultado de las circunstancias adversas. Los gemelos idénticos criados por separado son muy parecidos en estos y otros muchos rasgos de la personalidad y tienen el mismo coeficiente intelectual, con diferencia de pocos puntos. [Scarr et al.](#) demostraron también la poderosa influencia genética en el desarrollo de la personalidad. El tema afín del desarrollo de un sentido moral que pueda afirmarse que es inherente a la personalidad de un individuo ha sido objeto de varias teorías opuestas. Se remite al lector interesado al resumen de [Damon](#) sobre este tema.

Los trastornos de la personalidad y la predisposición genética para determinados rasgos de ella se revisan más adelante en el [capítulo 50](#).

La *conducta social*, al igual que otras funciones neurológicas y psicológicas en general, depende en buena medida del desarrollo y la maduración del encéfalo. También intervienen factores genéticos y ambientales, puesto que no es posible adaptarse a la sociedad salvo en presencia de otras personas; es decir, se necesita la interacción social para que surjan muchos de los diversos rasgos biológicos básicos. Las raíces de la conducta social se pueden buscar en ciertos patrones instintivos que se elaboran de manera progresiva con las reacciones emocionales condicionadas. En la larga serie de interacciones humanas (primero con los padres y después con los hermanos y con otros niños, y por último con un círculo cada vez más amplio de individuos en el salón de clases y la comunidad), la capacidad para colaborar, para someter las propias necesidades egocéntricas a las del grupo y para dirigir o dejarse dirigir, parecen ser modos secundarios de reacción (es decir, son secundarios a algunos de los impulsos básicos de ira, miedo, autoprotección, amor y placer). Los orígenes de estas reacciones sociales son incluso más vagos que los del temperamento, el carácter y la inteligencia.

En los niños, la dificultad para la adaptación social tiende a manifestarse primero por la imposibilidad de ocupar sus lugares en el salón de clases. Sin embargo, es probable que las demandas y las frustraciones más grandes del desarrollo social tengan lugar al final de la infancia y en la adolescencia. El desarrollo de la función gonadal del adulto y la evolución ulterior de los impulsos psicosexuales dan lugar a una serie abrumadora de nuevas dificultades para la adaptación social. Estos tipos de adaptación social prosiguen durante toda la vida. A medida que cambian los roles sociales y que las capacidades intelectuales y físicas primero progresan y luego disminuyen, los nuevos desafíos exigen nuevas adaptaciones.

## RETRASOS Y FRACASOS DEL DESARROLLO NEUROLÓGICO NORMAL

### Retraso del desarrollo motor

El retraso del desarrollo motor a menudo se acompaña del retraso del desarrollo cognitivo, en cuyo caso ambos forman parte del atraso o inmadurez del desarrollo de todo el cerebro. Las formas más graves de retraso del desarrollo motor, las que se acompañan de espasticidad y atetosis, por lo general son manifestaciones de enfermedades particulares del encéfalo, en fases prenatal y perinatal, englobadas bajo el término de parálisis cerebral; dichas formas se exponen en el [capítulo 37](#).

Para valorar las anomalías del desarrollo del sistema motor en el recién nacido y el lactante, resultan de gran utilidad las siguientes maniobras que desencadenan algunas posturas y movimientos reflejos de ciertos tipos:

1. El *reflejo de Moro* es la reacción del lactante al sobresalto. Para inducirlo, se retira de manera repentina el apoyo de la cabeza y se permite la extensión del cuello. Un ruido intenso, un golpe sobre la cama o la sacudida de una pierna tienen el mismo efecto: elevación y abducción de los

brazos, seguidos de un movimiento de abrazo hacia la línea media. Esta respuesta se observa en los recién nacidos y lactantes, desaparece después de los dos meses y ya no puede provocarse después de los cinco meses de edad, aproximadamente; su ausencia antes de esa edad o su persistencia posterior indica un trastorno del sistema motor. La ausencia o insuficiencia unilateral de la respuesta de Moro se observa en lactantes con hemiplejía, parálisis del plexo braquial o fractura clavicular. La persistencia del reflejo de Moro después de los cuatro o cinco meses de edad sólo se observa en lactantes con defectos neurológicos graves.

2. El *reflejo tónico del cuello* consiste en la extensión del brazo y la pierna del lado al cual se gira la cabeza de manera pasiva, con flexión de las extremidades contrarias; cuando es obligatorio y sostenido, a cualquier edad es signo de una anomalía motora piramidal o extrapiramidal. Barlow informa que ha obtenido este reflejo en 25% de los lactantes con retraso del desarrollo a los nueve a 10 meses de edad. Se pueden desencadenar fragmentos de este reflejo, como extensión breve de un brazo, en 60% de los lactantes normales de uno a dos meses de edad y los puede adoptar en forma espontánea el lactante hasta los seis meses. Igual que con la respuesta de Moro, la persistencia de este reflejo después de esta edad indica mal funcionamiento del sistema nervioso.
3. La *reacción de colocación*, en la que el pie o la mano que se aproximan al borde de una mesa se levantan automáticamente y se sitúan en la superficie plana, se encuentra en todos los recién nacidos normales. Su ausencia o su asimetría en niños menores de seis meses indican una anomalía motora.
4. En la *maniobra de Landau*, el lactante, si se lo suspende en la posición prona horizontal, extiende el cuello y el tronco, e interrumpe la extensión del tronco cuando se flexiona pasivamente el cuello. Esta reacción aparece a los seis meses de edad; cuando se retrasa en un niño hipotónico indica un aparato motor deficiente.
5. Si un lactante se sostiene en decúbito ventral y a continuación se le deja caer sobre la cama, se produce extensión de los brazos, como si quisiera contener la caída. Ésta es la llamada *reacción de paracaídas* y se produce en casi todos los lactantes de nueve meses. Si es asimétrica, indica anomalía motora unilateral.

Las pruebas de los reflejos tendinosos y plantares son poco útiles para identificar retrasos o anomalías francas del desarrollo motor en el periodo neonatal o durante la primera infancia. Esto se debe a que los reflejos de los brazos siempre son difíciles de obtener en los lactantes y el recién nacido normal puede tener clono aquileo. Asimismo, la reacción plantar tiende a ser variable y con un patrón incierto. Sin embargo, la extensión sostenida del dedo gordo y la separación en abanico de los demás dedos cuando se estimula la planta del pie es anormal a cualquier edad.

La identificación oportuna de parálisis cerebral se ve obstaculizada porque el fascículo corticoespinal está mielinizado por completo hasta los 18 meses de edad, lo que sólo posibilita movimientos semivoluntarios hasta ese momento. Por ello, quizá la *hemiparesia congénita* se manifieste muchos meses después del nacimiento. Aun así, se hace patente sólo mediante signos sutiles, como sostener la mano en empuñadura o alcanzar los objetos y cambiarlos de una mano a otra con torpeza. Después se observa que la pierna es menos activa cuando el lactante gatea, da los primeros pasos y coloca los pies en el suelo. El dominio temprano de una mano siempre debe despertar la sospecha de un defecto motor en el lado contrario. En la extremidad superior es más evidente la resistencia repentina (que luego cede) de la espasticidad en abducción pasiva del brazo, la extensión del codo, la dorsiflexión de la muñeca y la supinación del antebrazo; en la pierna se detecta mejor el cambio de tono mediante la flexión pasiva de la rodilla. Sin embargo, el momento de aparición y grado de espasticidad varían de un niño a otro. Los reflejos de estiramiento son hiperactivos y el reflejo plantar puede ser extensor en el lado afectado. En caso de hemiplejía bilateral se identifican las mismas anomalías, pero hay mayor probabilidad de manifestaciones pseudobulbares, con retraso en el habla y mala articulación.

Más adelante es posible que haya deficiencia de la inteligencia (en 40% de las hemiplejías y 70% de las hemiplejías bilaterales). En la *diparesia* o *diplejía*, la hipotonía abre paso a la espasticidad y el mismo retraso del desarrollo motor, salvo que predomina en las piernas. Además de las paroplejías espásticas hereditarias, que pueden ser notorias durante el segundo y tercer años de vida, las causas frecuentes de piernas espásticas débiles son premadurez y hemorragias uterinas. Estas diversas formas de parálisis cerebral se describen en el [capítulo 37](#).

El retraso motor que surge durante el desarrollo y otras anomalías aparece en una gran proporción de pequeños con *hipotonía*. Cuando el lactante “blando” se levanta y se manipulan de manera pasiva sus extremidades, hay poca reactividad muscular. En posición supina, la debilidad y laxitud dan lugar a una postura de “piernas de rana”, junto con una mayor movilidad de los tobillos y caderas. La hipotonía, si es generalizada y se acompaña de arreflexia tendinosa, por lo general es consecuencia de la enfermedad de Werdnig-Hoffmann (desaparición temprana de neuronas del asta anterior, un tipo de atrofia de músculos espinales), aunque es grande la posibilidad de otros diagnósticos e incluye enfermedades de músculos, nervios y del sistema nervioso central ([capítulos 37 y 47](#)). Las otras causas de este tipo de hipotonía neonatal e infantil (distrofias musculares y miopatías

congénitas, miastenia grave materna, polineuropatías, síndrome de Down, síndrome de Prader-Willi y lesiones de la médula espinal) se describen en los capítulos correspondientes. Como se señala en el [cap. 47](#), la hipotonía que se presenta *in utero* puede acompañarse de contracturas fijas congénitas de las caderas, llamadas *artrogriposis*.

Los lactantes que muestran más tarde un defecto motor central se pueden reconocer en ocasiones por la viveza de sus reflejos tendinosos y las posturas que adoptan cuando se los levanta. En el lactante normal las piernas se encuentran en flexión y giradas un poco hacia afuera, y esta reacción se acompaña de movimientos vigorosos de pateo. El lactante hipotónico con un defecto de las vías motoras de proyección puede extender las piernas o girarlas en sentido interno, con dorsiflexión de los pies y dedos. En ocasiones excepcionales, las piernas están firmemente flexionadas, pero en cada caso se efectúan relativamente muy pocos movimientos.

Cuando la hipotonía anuncia un trastorno motor extrapiramidal (p. ej., atetosis doble, otro tipo de parálisis cerebral), el primer indicio de anomalía puede ser una postura en opistótonos de la cabeza y el cuello. Sin embargo, por lo general no aparecen movimientos coreicos involuntarios en las extremidades superiores antes de los cinco o seis meses de edad y a menudo son tan leves que pasan inadvertidos; luego empeoran conforme madura el lactante y hacia los 12 meses adquieren un carácter más atetósico, muchas veces acompañados de temblor. En estos momentos el tono de las extremidades afectadas está incrementado, pero se puede detener con manipulación pasiva.

La hipotonía también puede ser el preámbulo de un defecto motor cerebelar. La ataxia se vuelve evidente cuando el lactante hace los primeros movimientos para alcanzar objetos. También se observan movimientos trémulos irregulares del tronco y la cabeza cuando intenta sentarse sin apoyo. Un poco después, al intentar erguirse, expresa inestabilidad de todo el cuerpo.

A diferencia de los déficits manifiestos del desarrollo motor descritos, hay un grupo peculiar de niños de corta edad que tienen sólo anomalías leves del tono muscular, torpeza o posturas poco comunes o movimientos rítmicos de manos, temblores y ataxia (“déficit motor fino”) o “trastornos de la coordinación durante el desarrollo”. En el niño un poco mayor, esas torpezas se denominan “signos leves” y fueron descritas por [Gubbay et al.](#) en lo que llamaron “el niño desmañado”. Al igual que el retraso del habla y la dislexia, son más frecuentes las deficiencias de la motricidad fina en los varones. [Tirosh](#) observó que los problemas intranatales tenían más prevalencia entre los niños con deficiencias de la motricidad fina (en comparación con aquéllos que padecían deficiencias de la motricidad gruesa), al igual que las anomalías físicas menores y las crisis convulsivas.

Las enfermedades sistémicas de la lactancia plantean problemas especiales para la valoración del sistema motor. El desarrollo de ese sistema se retrasa por enfermedades como cardiopatía congénita (en especial las formas cianóticas), fibrosis quística, enfermedades renales y hepáticas, infecciones y procedimientos quirúrgicos. En estas condiciones, lo más conveniente es atender las enfermedades inmediatas y diferir los pronunciamientos acerca del estado de la función cerebral. El encéfalo resulta afectado en 25% de los pacientes con cardiopatía congénita y en una proporción aún mayor de sujetos con infecciones por el virus de la rubeola y el virus coxsackie B. En un padecimiento como la fibrosis quística, en la que no está afectado el encéfalo, es aconsejable basarse más en el análisis del desarrollo del lenguaje que en la locomoción, ya que la actividad muscular puede estar generalmente debilitada.

## Retraso del desarrollo sensorial

Los defectos sensoriales que más afectan a los lactantes y los niños son los de la visión y audición. Cuando *ambos* sentidos están afectados, la causa casi siempre es un defecto cerebral grave; sólo a una edad ulterior, cuando el niño coopera más con las pruebas, se pone de manifiesto que el problema no se halla en el sistema sensorial periférico, sino en los mecanismos integradores centrales del encéfalo.

La falta de desarrollo de la función visual por lo general se manifiesta por estrabismo y por trastornos de los movimientos oculares, como se describió en el [capítulo 12](#). Cualquier defecto del aparato de refracción o la agudeza de las vías visuales centrales tiene como resultado movimientos errantes y sacudidas de los ojos. Los discos ópticos pueden estar atróficos, pero debe señalarse que los discos de los lactantes tienden a ser, de manera natural, más pálidos que los del niño mayor. En caso de hipoplasia congénita de los nervios ópticos, las cabezas de los nervios son muy pequeñas. Se pueden percibir mediante fundoscopia defectos en la retina y la coroides. La visión deficiente se hace cada vez más notoria en los niños más grandes cuando no aparecen las secuencias normales de inspección de las manos y coordinación visuomanual. La retención de los reflejos pupilares a la luz en un niño ciego indica un defecto de los fascículos geniculocalcarinos o de los lóbulos occipitales, trastornos que se pueden confirmar con imágenes por MRI y pruebas visuales de potenciales evocados.

En cuanto a la audición, también es difícil valorarla en el lactante. En circunstancias normales, después de unas semanas de vida, los padres vigilantes observan que el niño se despierta súbitamente cuando oye ruidos estridentes y también reacciona a otros sonidos. La campanilla que se hace sonar

por detrás del lactante induce con frecuencia una reacción de atención o giro de la cabeza y búsqueda visual del objeto; la falta de esas reacciones hace pensar en los defectos más graves de la audición. Para identificar grados leves de hipoacusia, suficientes para interferir en el aprendizaje auditivo, se necesitan pruebas especiales. Para agravar aún más el problema, tanto los trastornos periféricos como los centrales pueden estar presentes en algunas enfermedades, como el ahora infrecuente kernícterus. Las respuestas auditivas evocadas del tronco del encéfalo permiten confirmar las anomalías periféricas (cocleares y del VIII par craneal) en el lactante y el niño pequeño. Después de los primeros meses, el defecto auditivo se vuelve más evidente e interfiere en el desarrollo del lenguaje, como se describe más adelante. Resulta interesante que la identificación y solución de los defectos auditivos tempranos (en los lactantes) mediante exámenes de detección conduzca a calificaciones más altas en las pruebas de lenguaje después en la infancia, pero no a una mejoría en el habla, según un estudio de [Kennedy et al.](#)

## ANOMALÍAS CON RESTRICCIÓN DEL DESARROLLO

Una parte considerable de la práctica neuropediátrica se dedica al diagnóstico y tratamiento de niños con dificultades del aprendizaje. Por lo general, estos problemas quedan de manifiesto en el niño en edad escolar (de ahí el término *disfunción escolar*), cuya aptitud para el aprendizaje en el aula es menor que su inteligencia general. La referencia con el médico puede ser solicitada por uno de los padres, el profesor o un psicólogo. La finalidad del médico es determinar, mediante la anamnesis y la exploración física, si hay: 1) alguna anomalía general congénita del desarrollo que dañe la inteligencia; 2) un déficit específico de la lectura, escritura, aritmética o atención que pueda interferir en la capacidad del niño para aprender; 3) un defecto sensorial primario, en particular en la audición, o 4) ninguno de los anteriores, por ejemplo, un trastorno de la conducta o situación en la casa que interfiera en la enseñanza.

Una vez establecido el diagnóstico, la finalidad del tratamiento, que se lleva a cabo de manera conjunta entre psicólogos y educadores, es establecer un programa de ejercicios que remedie la situación y lleve al máximo las capacidades del niño, de acuerdo con su talento y aptitudes, y restaure la confianza en sí mismo.

### Trastornos del desarrollo del habla y del lenguaje

Desde la edad pediátrica y hasta la vida adulta, el médico encuentra una serie interesante de trastornos del desarrollo del habla y el lenguaje. Muchos individuos con esos padecimientos provienen de familias en las que también son comunes los defectos del habla, así como ser ambidiestros o zurdos. Predominan en los varones; en algunas series se han informado relaciones varón-mujer hasta de 10:1.

Las alteraciones del desarrollo del habla y el lenguaje son mucho más frecuentes que los trastornos adquiridos (como la afasia). Las primeras incluyen retraso del desarrollo del habla, hipoacusia congénita con retraso del habla, agnosia auditiva verbal, dislexia (en especial, incapacidad para leer), habla desordenada, infantilismos del habla y tartamudez, así como trastornos mecánicos como el habla del paladar hendido. En estas anomalías no se alcanzan a menudo las diversas etapas del desarrollo del lenguaje (descritas en una sección previa de este capítulo) a la edad ordinaria, y quizá no se logren incluso al llegar a la edad adulta. Los trastornos de este tipo, en particular los limitados a áreas de lenguaje del cerebro, más a menudo son consecuencia de lentitud de los procesos normales de maduración, y no de alguna enfermedad adquirida. Con la posible excepción de la dislexia propia del desarrollo (consúltense párrafos siguientes), no se han descrito en estos casos lesiones cerebrales, si bien hay que destacar que sólo un pequeño número de encéfalos de las personas en cuestión han sido estudiados de manera minuciosa y con métodos apropiados.

En el análisis de los trastornos del desarrollo del habla y el lenguaje, los autores han adoptado una clasificación convencional. En general, no se incluyen en dicha clasificación las muchas peculiaridades insustanciales del habla y el lenguaje que por lo general se aceptan sin comentarios: falta de fluidez, imposibilidad de decir oraciones completas de manera ininterrumpida, así como una mala entonación, inflexión y melodía del habla (disprosodia).

### Retraso del desarrollo del habla

Cerca de dos terceras partes de los niños pronuncian sus primeras palabras entre los nueve y 12 meses de edad y articulan su primera combinación de palabras antes del segundo año; cuando no sucede así, esto se convierte en un motivo de preocupación para los padres. Los niños que no alcanzan estos avances del desarrollo en el momento esperado se agrupan en dos categorías generales. En un grupo no hay evidencia clara de retraso cognitivo o alteración de las funciones neurológica o auditiva. En un segundo grupo, el retraso del lenguaje tiene un origen patológico manifiesto.

El primer grupo está constituido por *niños por lo demás normales que empiezan a hablar tarde* y es el más difícil de estudiar. Es casi imposible

predecir si el habla de estos niños acabará por ser normal en todos los aspectos y en qué momento ocurrirá. El habla previa al lenguaje prosigue hasta el periodo en el que normalmente se emplean palabras y frases en el habla propositiva. Las combinaciones de sonidos se acercan al estándar de las combinaciones normales de vocales y consonantes entre el primer y segundo años de edad y pueden acabar por articularse en una oración. Aun así, a medida que pasa el tiempo el niño sólo puede pronunciar unas cuantas palabras ininteligibles, incluso cuando ha cumplido tres o cuatro años. De los pacientes en cuestión, tres de cada cuatro serán varones y a menudo se identifica el antecedente familiar de retraso en la adquisición del habla. Cuando finalmente el niño comienza a hablar, puede saltarse las etapas tempranas del lenguaje hablado y progresar rápidamente (en semanas o meses) hasta expresarse con frases completas y desarrollar un habla y lenguaje fluidos. Es habitual que durante el periodo de retraso del habla se desarrollen la comprensión de las palabras y la inteligencia en general, y puede ser notablemente fácil la comunicación mediante gestos. En estos niños el retraso motor del habla no presagia deficiencias mentales. (Se dice que Albert Einstein habló a los cuatro años de edad y que a los nueve carecía de fluidez del habla.)

De cualquier manera, la adquisición final del habla fluida no garantiza la normalidad ([Rutter y Martin](#)). Muchos de estos niños sí tienen dificultades después en la escuela, sobre todo a causa de dislexia y disgrafia, combinación que algunas veces se hereda como rasgo autosómico dominante, algo también más frecuente en los varones (véase más adelante). En un subgrupo más pequeño, la articulación se conserva infantil y el contenido del habla está empobrecido desde los puntos de vista semántico y sintáctico. Otros más, conforme comienzan a hablar, se expresan con fluidez, pero con distorsiones, omisiones y atropellamiento de palabras, pero con el desarrollo dichas personas terminan por tener características normales del habla.

Un segundo grupo amplio de niños con retraso del habla o desarrollo lento del habla (no emite ninguna palabra a los 18 meses, no formula frases a los 30 meses) comprende a aquellos en los que hay una base patológica evidente. En las clínicas donde se estudia de manera sistemática a este último grupo de niños, el 35% a 50% de los casos se compone de pacientes con retraso global del desarrollo o “parálisis cerebral”. El déficit auditivo explica muchos de los demás casos, como se explica más adelante, y unos cuantos representan lo que parece ser una falta específica de maduración de las áreas motoras del lenguaje o una lesión adquirida de estas regiones. Sólo en este último y pequeño grupo es apropiado referirse al trastorno del lenguaje como afasia, es decir, alteración o pérdida del lenguaje a causa de una lesión cerebral. Cuando ocurre como efecto de una lesión adquirida (vascular, traumática), la afasia es, en esencia, motora, y dura sólo unos cuantos meses en niños. Se puede acompañar de hemiplejía del lado derecho. [Landau y Kleffner](#) han descrito un tipo interesante de afasia adquirida, tal vez encefalítica, que se acompaña de crisis epilépticas y descargas focales bitemporales en la EEG (consultar Crisis que aparecen en los comienzos de la niñez” en el [cap. 15](#)).

### Hipoacusia congénita

El retraso del habla por hipoacusia congénita, ya sea periférica (pérdida de la agudeza de tonos puros) o central (umbral de tonos puros normal según el audiograma), es una condición sumamente importante pero puede ser difícil de identificar al principio. Se sospecha que la audición deficiente es causal cuando hay antecedentes de sordomudez en la familia, rubeola congénita, eritroblastosis fetal, meningitis, infecciones crónicas de ambos oídos o consumo de fármacos ototóxicos por la madre embarazada o el recién nacido; éstos son los antecedentes reconocidos de hipoacusia. Se calcula que alrededor de tres millones de niños estadounidenses tienen defectos de la audición; 0.1% de los sujetos de la población escolar es sordo y 1.5% padece hipoacusia parcial. Se puede advertir a los padres la posibilidad de un defecto de la audición cuando el lactante no escucha los ruidos estridentes, no vuelve los ojos hacia la fuente del sonido fuera de los campos visuales inmediatos y no reacciona a la música; pero en otros casos, es el retraso del habla lo que atrae la atención hacia la hipoacusia.

Como se mencionó, el niño sordo hace la transición que va del llanto a la fase gutural y protofonémica indiferenciadas a la edad habitual de tres a cinco meses. Sin embargo, después del sexto mes se vuelve mucho más tranquilo y el repertorio común de balbuceos se torna estereotipado y monótono, aunque aún se emite con voz placentera. Un poco después sobreviene una falla más notable, cuando el balbuceo no abre camino a la formación de palabras. Si la sordera se desarrolla dentro de los primeros años de la vida, el niño pierde poco a poco el habla, de la misma forma como la había adquirido, pero puede aprenderla de nueva cuenta con el método de lectura de labios. No obstante, el habla es áspera, mal modulada y desagradable, y se acompaña de numerosos chillidos y ruidos peculiares semejantes a ronquidos o gruñidos. Las habilidades sociales y otros logros aparecen a la edad esperada en el niño con hipoacusia congénita, a diferencia del niño con retraso del desarrollo. El niño sordo parece ansioso por comunicarse y hace saber sus necesidades con gestos o pantomimas, a menudo muy ingeniosos. Puede llamar la atención mediante expresiones faciales vívidas, movimiento de los labios e inclinaciones o sacudidas de la cabeza. La escala de Leiter del funcionamiento, que no utiliza sonidos, muestra que la inteligencia del niño es normal. Se puede demostrar la sordera a una edad temprana mediante observación cuidadosa de las reacciones del niño a los amigos y con la audiometría de campo libre, pero no se pueden comprobar de manera exacta el campo auditivo completo antes de los tres o cuatro años de edad. Pueden ser útiles técnicas como registrar los potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo y los

estudios de los laberintos, que a menudo no reaccionan en los sordomudos. El diagnóstico oportuno es importante para colocar una prótesis auditiva en el niño y que comience la rehabilitación foniátrica adecuada.

A diferencia del niño en el que la hipoacusia es la única anomalía, el que tiene retraso del desarrollo casi siempre habla poco, pero puede manifestar una personalidad desbordante. Los niños autistas también pueden ser mudos; si hablan, es notoria la ecolalia y no utilizan el “yo” personal. Los niños ciegos de inteligencia normal tienden a hablar con lentitud y no pueden incorporar gestos de imitación.

### Sordera congénita para las palabras

Este trastorno, conocido también como *disfasia receptiva del desarrollo*, *agnosia auditiva verbal* o *hipoacusia central*, es raro y puede ser difícil de distinguir de la hipoacusia periférica. Por lo general, los padres observan que el niño sordo para las palabras reacciona a ruidos estridentes y a la música, pero esto no garantiza la audición perfecta, en particular la de tonos altos. El niño sordo para las palabras no comprende lo que se le dice y el retraso y la deformación del habla son evidentes en él.

Al parecer, en esta anomalía los elementos auditivos receptores de la corteza temporal dominante no distinguen los patrones acústicos complejos de las palabras ni logran asociarlos a las imágenes visuales de personas y objetos. Pese a que la audición de tonos puros se conserva intacta, el niño no parece oír bien los patrones de las palabras y no puede reproducirlas en el habla natural. Por lo demás, el niño puede ser brillante, aunque a menudo esta falta de percepción auditiva se acompaña de hiperactividad, falta de atención, conducta extraña u otros defectos perceptuales relacionados con lesión encefálica focal, en particular de los lóbulos temporales. Los niños sordos pueden hablar sin cesar y con frecuencia adoptan un lenguaje que ellos mismos crean y que los padres acaban por comprender. Este tipo peculiar de habla se conoce como *idioglosia*, y se observa también en niños con defectos articulatorios notables.

La rehabilitación del habla del niño sordo y brillante, debe ser similar que la del que está sordo de manera congénita. Este niño aprende a leer los labios con rapidez y es muy ingenioso para expresar sus propias ideas.

### Inarticulación congénita

En este defecto del desarrollo el paciente parece incapaz de coordinar los aparatos vocal, articulatorio y la musculatura respiratoria con la finalidad de hablar. También afecta más a los varones que a las niñas y por lo general se encuentran antecedentes familiares del trastorno, aunque a menudo los datos son insuficientes para establecer el tipo de herencia. La incidencia es de uno por cada 200 niños. Los logros motores, sensoriales, emocionales y sociales corresponden a las normas para la edad; sin embargo, en algunos casos (una minoría en opinión de los autores) ha habido indicios de anomalías de los pares craneales en los primeros meses de vida (ptosis, asimetría facial, llanto neonatal extraño y trastornos de la fonación).

En los niños con inarticulación congénita, los sonidos previos al lenguaje quizá sean anormales, pero este aspecto del trastorno del habla no se ha estudiado a fondo. El balbuceo tiende a ser deficiente; durante el segundo año, cuando el niño intenta decir algo, emite ruidos que no suenan en lo absoluto como lenguaje; en este sentido, el niño es diferente del que se tarda en hablar ya descrito antes. También en estos casos la comprensión del lenguaje es completamente normal; la comprensión del vocabulario es adecuada para la edad y el individuo puede comprender la sintaxis, a juzgar por sus respuestas correctas a las preguntas, afirmar con la cabeza o sacudirla y ejecutar órdenes habladas complejas. Estos pacientes por lo general son tímidos, aunque por lo demás son rápidos para responder, cariñosos y no tienen trastornos de la conducta. A veces algunos son brillantes, pero también es común que muestren una combinación de inarticulación congénita y torpeza mental leve. Si mucho de lo que el niño pronuncia de manera espontánea es inteligible, habrá que intentar la corrección del habla por un foniatra preparado. No obstante, si el niño no emite sonidos que se asemejen a palabras, habrá que orientar los intentos terapéuticos a un programa escolar modificado, y se intentará la rehabilitación del habla hasta que el niño domine algunas palabras.

No se dispone de estudios de los cerebros de pacientes de esta clase, y en todo caso hay dudas de que las técnicas habituales de examen neuropatológico permitan descubrir alguna anomalía; en ocasiones los cambios focales del EEG o un ensanchamiento ligero del asta temporal del ventrículo izquierdo son motivo de sospecha de una lesión. Toda forma de retraso del habla a menudo se atribuye a que el niño tiene “anquiloglosia”; es decir, a la presencia de frenillo lingual corto, pero esta idea ahora parece anticuada. También, los psicólogos han atribuido el desarrollo incompleto del habla a la sobreprotección o a la presión excesiva de los padres, pero indudablemente éstas son el resultado, más que la causa del retraso.

En la obra *The Child with Delayed Speech*, editada por [Rutter y Martin](#), se encuentra una revisión más completa de este tema.



## Tartamudeo o balbuceo

Estas dificultades se observan en cerca de 1% a 2% de la población escolar. Es común que desaparezcan al final de la infancia y en la adolescencia; para la vida adulta, sólo cerca de uno por cada 300 individuos sufre un tartamudeo o balbuceo persistente. En cierta medida se cultivan grados leves que permiten hacer una pausa al hablar para ordenar los pensamientos, y al parecer el balbuceo es una extravagancia que se observa en algunos círculos sociales, como lo fue entre los ingleses cultos (y en algunos estadounidenses).

El tartamudeo y balbuceo son difíciles de clasificar. En ciertos aspectos pertenecen a los trastornos del desarrollo del lenguaje y por lo general se incluyen en ellos, pero difieren en que están muy centrados en la articulación. No hay una razón válida para distinguir entre estas dos formas de defecto de la articulación, ya que están entremezcladas y ahora los términos *balbuceo* y *tartamudeo* se usan como sinónimos. En esencia, representan una alteración del ritmo (una prolongación involuntaria y repetitiva del habla) secundaria a un *espasmo de los músculos de la articulación* que no se puede suprimir. El espasmo puede ser tónico y provoca el bloqueo completo del habla (en algún momento referido como tartamudeo), o clónico, es decir, como una serie rápida de espasmos que interrumpe la emisión de las consonantes, casi siempre la primera letra o sílaba de una palabra (balbuceo). Ciertos sonidos, en particular la *p* y la *b*, causan mayor dificultad que otros: *población* se convierte en *popo-blaba-ción*. El problema suele pasar inadvertido cuando se articulan palabras sueltas, y las trabas tienden a empeorar al inicio de una frase o una idea. La gravedad del tartamudeo se incrementa con la emoción y el estrés y cuando se habla delante de otros; se atenúa con la relajación, el aislamiento y cuando se canta en coro. Cuando es grave, los espasmos pueden extenderse a otros grupos musculares, sobre todo los de cara, cuello e incluso brazos. Aquellos músculos que intervienen en el tartamudeo no muestran defectos en las acciones más que durante el habla, y todos los aspectos cognitivos y semánticos de la recepción de lenguaje se mantienen intactos.

El tartamudeo afecta a los varones cuatro veces más que a las mujeres. Por lo general aparece en dos periodos de la vida: entre los dos y cuatro años de edad, cuando se desarrollan el habla y lenguaje, y entre los seis y ocho años, cuando esas funciones se expresan en la recitación y la lectura en voz alta en el salón de clases. No obstante, es posible una aparición tardía. Muchos niños afectados tienen además dificultad para la lectura y la escritura. Si el tartamudeo es moderado, tiende a desarrollarse o se presenta sólo durante periodos de estrés emocional; en cuatro de cinco niños desaparece por completo o casi en forma total durante la adolescencia o en los primeros años de la vida adulta (Andrews y Harris). Si es grave, persiste toda la vida a pesar de los tratamientos, pero tiende a mejorar con la edad.

Son muchas las teorías de causalidad, y ello denota que no existe una explicación real. Entre las explicaciones más difundidas, que Orton y Travis apoyan, están el desarrollo lento de la preferencia manual y ocular, el ambidextrismo o la imposición de usar la mano derecha en lugar de la izquierda. De acuerdo con esta teoría, el tartamudeo se origina por una falta de control unilateral necesario en la sincronización de los mecanismos del habla inervados de manera bilateral. Fox et al. sostienen la teoría de la deficiencia de la dominancia del hemisferio izquierdo. Mediante estudios de PET, al tiempo que el sujeto leía, observaron que las áreas auditivas y motoras del hemisferio derecho se activaban y no las del izquierdo. Sin embargo, estas explicaciones sólo se aplican a una minoría de los tartamudos (Hécaen y Ajuriaguerra). Resulta de interés que los tartamudos activan en forma prematura la corteza motora cuando leen palabras en voz alta y, como lo señalan Sandak y Fiez, parecen iniciar programas motores antes de que esté preparado el código articulatorio. En fecha reciente, varios grupos publicaron anomalías estructurales sutiles en la sustancia gris de la región perisilviana, pero no se han alcanzado acuerdos y otros se muestran escépticos en cuanto a estos hallazgos (véase editorial, por Packman y Onslow). En la literatura sobre este tema se comenta que la producción del habla es un sistema altamente distribuido y que los mecanismos compensadores que utilizan los tartamudos pueden confundir la interpretación de los estudios de imágenes funcionales. Es posible que las anomalías estructurales de los ganglios basales y de las vías talamocorticales perturben las fases de inicio y terminación de la articulación verbal, y es interesante que la estimulación encefálica profunda influya, para bien o para mal, en la intensidad del tartamudeo (Craig-McQuaide et al.)

La desaparición del tartamudeo leve con la maduración se atribuye en forma incorrecta a toda clase de tratamiento (hipnosis, relajación progresiva, hablar con ritmos, etc.) que se utilizan para apoyar teorías particulares sobre su origen. Puesto que el tartamudeo puede reaparecer en momentos de tensión emocional, se ha propuesto una psicogénesis, aunque como lo señalaron Orton y Baker et al., si hay algún problema psicológico en el tartamudo, éste es secundario más que primario. Se ha observado que muchos tartamudos, quizá por este impedimento para la interacción social libre, sí se vuelven cada vez más temerosos de hablar y pueden cohibirse mucho. Para cuando la persona pasa por la adolescencia y llega a la edad adulta los factores emocionales son tan importantes, que muchos médicos siguen confundiendo el tartamudeo con algún trastorno psicógeno. Son escasas las pruebas (o no existen) de que alguna desviación de la personalidad anteceda al tartamudeo, y la psicoterapia no ha producido ningún efecto importante en el defecto básico. (El eminente Dr. Stanley Cobb se sometió a psicoanálisis junguiano infructuosamente, por el trastorno diagnosticado por R.D. Adams.) En muchos casos, un irrefutable antecedente familiar y la dominancia masculina señalan un origen genético, pero la herencia no sigue un patrón tan reconocible.

El tartamudeo no se vincula con ninguna debilidad o ataxia detectable de la musculatura del habla. Los músculos de la fonación entran en espasmo sólo cuando desarrollan el acto específico del habla. Los espasmos no son efecto de otras acciones (que pueden no ser tan complejas o voluntarias como el habla) y difieren en este sentido de una apraxia y del espasmo de intención de la atetosis. Además, la palilalia es una alteración distinta en que una palabra o frase, casi siempre la última de una oración, se repite muchas veces con un volumen decreciente. Los autores se inclinan por la idea experimental de que el tartamudeo representa una categoría especial de trastorno del movimiento distónico extrapiramidal, muy parecido al calambre del escritor.

Rara vez, sea en adultos o niños, el tartamudeo se adquiere como resultado de una lesión en las áreas motoras del habla. Se debe trazar una diferencia entre el tartamudeo del desarrollo y el adquirido. Se dice que este último interfiere en la enunciación de cualquier sílaba de una palabra (no sólo la primera), para favorecer palabras sustantivas, y no se acompaña de ansiedad ni gesticulaciones faciales. Es probable que dichas diferencias sean ilusorias. Los sitios de lesión informados en el tartamudeo adquirido son tan variados (frontal derecho, estriado, temporal izquierdo, parietal izquierdo), que impiden la reconciliación de las teorías propuestas para el tartamudeo del desarrollo (véase [Fleet y Heilman](#)).

Otra forma de tartamudeo adquirido aparece como la expresión de un trastorno extrapiramidal. En este caso se observa repetición prolongada de sílabas (vocal y consonante) que el paciente no puede interrumpir con facilidad. La anomalía supone aclarar la voz y emitir otras vocalizaciones, algo parecido a lo que ocurre en los trastornos de tics.

### Tratamiento

Es difícil valorar la terapéutica del tartamudeo y, en conjunto, el tratamiento de trastornos de la fluidez del lenguaje ha sido una tarea frustrante. Como ya se señaló, todas estas perturbaciones pueden ser modificadas por circunstancias ambientales. Por eso, algunos tartamudos atenúan el defecto en ciertas condiciones, como cuando leen en voz alta; en otros aumenta. De nuevo, la gran mayoría de los tartamudos empeora cuando habla por teléfono, y los menos mejoran en esa situación; en algunos tartamudos mejora la dicción bajo una ligera intoxicación alcohólica; casi todos los tartamudos dejan de serlo cuando cantan. Los esquemas como el del reforzamiento de los movimientos musculares (“colocar un lápiz bajo la lengua” y otros) y la adopción de un método “teatral” para hablar han tenido algunos partidarios. Todos estos métodos tienen la misma dificultad de llevar al ambiente natural del habla los logros alcanzados; la relajación progresiva, hipnosis, retraso de la retroalimentación auditiva, los ruidos intensos que enmascaran los sonidos del habla y muchas otras medidas auxiliares pueden ayudar sólo de manera temporal. [Canevini et al.](#) observaron la interesante mejoría del tartamudeo en un epiléptico tratado con [levetiracetam](#), y [Rosenberger](#) comentó otros tratamientos farmacológicos.

### Lenguaje farfullado o desordenado

Se trata de otro trastorno especial del desarrollo. Se caracteriza por una velocidad incontrolable del habla, lo cual resulta en expresiones truncadas, arrítmicas y a menudo incoherentes. Hay omisiones de consonantes, elisiones, frases impropias y entonación inadecuada. Es como si un niño tuviera tanta prisa que olvidara pronunciar con cuidado cada palabra y componer oraciones. El lenguaje farfullante se vincula muchas veces con otros trastornos motores del habla. La terapia del habla (elocutiva) y la maduración por lo general tienen como resultado la restauración de ritmos más normales.

### Otros defectos articulatorios

En los preescolares son frecuentes defectos leves del habla, y tienen una incidencia incluso de 15%. Se conocen diversas variantes. Una se denomina *ceceo*, en la que el fonema *s* se sustituye por el *z*, por ejemplo, *zimple* en vez de *simple* (se pronuncia la *s* con articulación igual o semejante a la de la *c* ante *e*, *i*, o a la de la *z*). Otro trastorno común, llamado *lalación* o *dislalia*, se distingue por sustituciones u omisiones múltiples de consonantes. Los grados poco intensos incluyen dificultad para pronunciar una o dos consonantes, lo cual da la impresión de “habla añiñada” conocida como “infantilismo”. Por ejemplo, la letra *r* puede pronunciarse incorrectamente como *l* o *i*; de este modo, la frase *ratón solitario* se convierte en *latón solitalio* o *iatón solitaio*. En las formas graves el habla puede ser casi ininteligible. El niño parece no percatarse de que su expresión es distinta de la de los demás y se angustia porque no lo comprenden. Es más importante el hecho de que en más del 90% de los casos esas anomalías desaparecen hacia los ocho años de edad, ya sea de modo espontáneo o gracias a la logopedia; esta última por lo general se comienza si persisten los trastornos para cuando el niño tiene cinco años. Es posible que sólo se haya retrasado y no detenido el ciclo natural de la adquisición motora del habla. Sin embargo, tales alteraciones son más frecuentes en los niños con retraso del desarrollo que en los sanos; en los defectos cognitivos en general, muchas consonantes se pronuncian mal de manera persistente.

[Worster-Drought](#) describieron una forma congénita de habla espástica bulbar en la cual las palabras se pronuncian con lentitud, con movimientos labiales y linguales rígidos, reflejos mandibulares y faciales hiperactivos y en ocasiones disfagia y disfonía leves. Las extremidades pueden estar indemnes, a diferencia de la parálisis cerebral.

El cuadro de habla mecánica que es consecuencia de *paladar hendido*, se identifica fácilmente. Muchos de estos pacientes también tienen labio hendido; la presencia de ambas anomalías interfiere en la succión y después en la articulación de las consonantes labiales y guturales. La voz tiene nasalidad desagradable; con frecuencia, si el defecto es grave, se produce un audible escape de aire por la nariz.

Las anomalías del desarrollo del habla mencionadas se acompañan a veces de trastornos del procesamiento del lenguaje de orden superior. [Rapin y Allen](#) han descrito diversos trastornos de esta clase. En uno de ellos, que llamaron “síndrome pragmático semántico”, la incapacidad para comprender frases y oraciones complejas se combina con habla fluida y oraciones bien formadas que carecen de contenido. El síndrome es similar a la afasia de Wernicke o sensitiva transcortical ([cap. 22](#)). En otro trastorno llamado “síndrome de organización de la recuperación semántica”, hay una anomia grave que bloquea la capacidad para encontrar palabras en el habla espontánea. Un trastorno mixto expresivo-receptivo también puede ser considerado como anomalía del desarrollo; contiene muchos de los elementos de la afasia de Broca adquirida ([cap. 22](#)). En fecha reciente se creó una categoría de “deficiencia específica del lenguaje” que abarca todos los casos en que no se logra destreza en el lenguaje a pesar de que la persona tiene inteligencia normal.

En el [capítulo 22](#) se menciona la participación de algunos genes, en particular *FOXP2*, en la génesis y el desarrollo del lenguaje que resumen también [Konopka y Roberts](#). En este apartado se destaca que existe una dispraxia verbal propia del desarrollo aislada y que causada por la mutación puntual en dicho gen, pero el análisis genético no ha esclarecido otros trastornos como la dislexia, que se expondrá más adelante. Sin embargo, [Vernes et al.](#) observaron que *FOXP2* reduce un gen (*CNTNAP2*) que codifica la neurexina en la corteza que está en desarrollo. Hay polimorfismos del gen en niños con varios defectos del lenguaje específicos, pero al parecer no relacionados. Estos investigadores proponen que se trata de un vínculo mecanicista entre distintos síndromes del desarrollo del lenguaje.

### Dislexia del desarrollo (ceguera congénita para las palabras)

Este trastorno, que [Hinshelwood](#) describió en 1896 por primera vez, se manifiesta en un niño mayor que carece de aptitud para una o más habilidades específicas necesarias para encontrar el significado de las palabras escritas. Se define también como una discrepancia considerable entre la “inteligencia medida” y los “logros de la lectura” ([Hynd et al.](#)) y se observa en 3% a 6% de todos los niños en edad escolar. En el siglo pasado se publicaron algunos trabajos excelentes sobre el tema, al que se remite al lector para obtener una descripción más detallada ([Orton](#); [Crichtley y Crichtley](#); [Rutter y Martin](#); [Shaywitz](#); [Rosenberger](#)).

El problema principal es la incapacidad para leer las palabras, deletrearlas y escribirlas, a pesar de la capacidad para ver y reconocer las letras. No hay pérdida de la habilidad para reconocer el significado de objetos, imágenes y esquemas. De acuerdo con [Shaywitz](#), estos niños ignoran que las palabras se pueden descomponer en unidades fonéticas y que cada segmento del sonido se representa por una o varias letras. Ello se ha resumido como un problema en el “procesamiento fonológico”, refiriéndose a la unidad más pequeña del lenguaje hablado, el fonema, y la incapacidad de los individuos disléxicos para apreciar una correspondencia entre fonemas y su representación escrita (grafemas). Se cree que esto puede ser resultado de un defecto en la decodificación de señales acústicas. Además del defecto visuoperceptual esencial, algunos individuos son incapaces de seguir un orden o secuencia y también muestran alteración del procesamiento cognitivo del lenguaje. [De Renzi y Luchelli](#) han identificado un déficit de la memoria verbal y visual en algunos niños afectados, como luego será señalado.

Gran parte de lo que se sabe de la dislexia es válido para los angloparlantes, en mayor grado de lo que se podría aplicar a quienes hablan lenguas romances. Desde el punto de vista fonético el inglés es más complejo que otras lenguas; por ejemplo, utiliza 1 120 grafemas para representar 40 fonemas, a diferencia del italiano que utiliza 33 grafemas para representar 22 fonemas (véase [Paulesu et al.](#)). Los niños con lenguas maternas ortográficas, como el chino y el japonés, aparentemente tienen una incidencia mucho más baja de dislexia.

A menudo, antes de que los niños entren a la escuela se pueden anticipar los defectos de la lectura si se detecta retraso de la atención a las palabras habladas, dificultad para los juegos de rimas y habla caracterizada por una pronunciación errática frecuente que se acentúa por titubeos y falta de fluidez (que también puede deberse a un retraso del aprendizaje para hablar o conseguir una articulación clara). En los primeros años de la escuela se observa dificultad para copiar, nombrar los colores y formar los conceptos numéricos, así como la inversión persistente de las letras. La escritura del niño refleja la percepción deficiente de la forma y una especie de apraxia constructiva y direccional. Suele haber también imprecisión en cuanto al

orden seriado de letras del alfabeto y de meses del año, así como dificultad con los números (acalculia) e incapacidad para deletrear y para leer música. En un pequeño número de los niños en cuestión se identifica el complejo de dislexia, discalculia, agnosia de los dedos y confusión entre lo derecho y lo izquierdo y se ha interpretado como la forma del síndrome de Gerstmann propia del desarrollo, descrita en el [capítulo 21](#).

En un gran segmento de la población escolar hay grados menores de dislexia y son más frecuentes que los graves. En promedio, según algunas encuestas, 10% de los escolares tiene dicho grado de la discapacidad. Este trastorno es estable y persistente; sin embargo, gracias a métodos efectivos de entrenamiento, sólo unos cuantos niños no pueden leer nada después de muchos años en la escuela.

Esta forma de trastorno del lenguaje que no se acompaña de otros signos neurológicos, es predominantemente familiar, y en algunas series muestra una casi concordancia o conformidad con un perfil dominante autosómico o recesivo ligado al sexo. Se ha dicho que participan los loci en los cromosomas 6 y 15, dato que no ha sido confirmado. Se observa una incidencia mayor de sujetos zurdos entre dichas personas y en miembros de su familia. [Shaywitz et al.](#) sugieren que la predominancia de trastornos de la lectura en niños (relación varón-mujer de 2:1 a 5:1) representa un sesgo en la selección de los sujetos, ya que se identifican muchos más niños que niñas debido a una hiperactividad relacionada y otros problemas de conducta; aunque esto no respresenta una explicación adecuada para los autores. La experiencia clínica de los autores sugiere que sí hay una preponderancia genuina e importante en varones. Sin embargo, se calcula que 12% a 24% de los niños disléxicos tendrá también un trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD, *attention-deficit hyperactivity disorder*; véase adelante).

Al estudiar a niños disléxicos y disgráficos, se corroboró la existencia de otras anomalías al parecer congénitas, propias del desarrollo, como sería la percepción inadecuada del espacio y la forma (mal desempeño en tableros con formas y en tareas que obligaban a la construcción); percepción inadecuada del tamaño, la distancia y las secuencias cronológicas y ritmos, incapacidad de imitar series de movimientos con gracia, así como ligeros grados de torpeza y menor eficiencia en todas las tareas motoras y juegos (el *síndrome de niño torpe*, descrito por [Gubbay et al.](#) y también por [Denckla et al.](#), como se menciona al comienzo del capítulo, en “Retraso del desarrollo motor”). Estos trastornos también pueden ocurrir en niños con lesión encefálica, lo que explica la enorme dificultad para distinguir entre el retraso simple o interrupción del desarrollo y un proceso patológico en el encéfalo. Sin embargo, en la mayoría de los niños disléxicos no existen esas características adicionales o son tan sutiles que no se necesitan pruebas especiales de detección.

Unos cuantos estudios morfométricos cuidadosos proporcionaron información sobre la base del trastorno. [Galaburda et al.](#) estudiaron los encéfalos de cuatro varones (de 14 a 32 años de edad) con dislexia del desarrollo. En cada paciente se detectaron anomalías de la corteza cerebral que consistieron en ectopias neuronales menores y displasias arquitectónicas, situadas más bien en las regiones perisilvianas del hemisferio izquierdo. Todos los encéfalos, más en concordancia con los estudios de imagen señalados adelante, se caracterizaron por simetría relativa del plano temporal, a diferencia del perfil habitual de asimetría cerebral que favorece el plano temporal del lado izquierdo. Se describieron cambios similares en tres mujeres con dislexia propia del desarrollo ([Humphreys et al.](#)). En la CT y la MRI de un gran número de sujetos disléxicos (también en algunos individuos con autismo y retraso del desarrollo del habla), se ha demostrado una mayor prevalencia de simetría relativa (asimetría inversa o “atípica”), de los planos temporales de los dos hemisferios ([Rosenberger](#); Hynd et al.). Sin embargo, hay que destacar que no todos los sujetos con dislexia del desarrollo muestran dicha asimetría anatómica anómala ([Rumsey et al.](#)). En otros estudios se observaron algunas alteraciones variables de la organización cortical, de las cuales la más notable es un crecimiento de las minicolumnas en la corteza temporal ([Casanova et al.](#)). (Se encontró una alteración del desarrollo similar en el encéfalo de pacientes con síndrome de Down y con autismo.)

[Leonard et al.](#) demostraron mediante MRI otras anomalías de las circunvoluciones en los sujetos disléxicos. En el plano temporal y el opérculo parietal vecino de ambos hemisferios observaron que faltaban algunas circunvoluciones y que otras estaban duplicadas. Además, en individuos disléxicos los potenciales evocados al estímulo rápido de bajo contraste están disminuidos; esta anomalía se ha vinculado con un déficit de neuronas grandes en los cuerpos geniculados laterales (consultar el trabajo de [Livingstone et al.](#)).

Es probable que la *dificultad para deletrear* sea un trastorno del desarrollo del lenguaje distinto de la dislexia.

Otros datos fisiológicos de estudios de imágenes funcionales apoyan la existencia de una corteza temporoparietal anormal en disléxicos. Estas regiones (en particular la porción posterior de las circunvoluciones temporal superior, angular y supramarginal) se activan de manera selectiva durante la lectura en algunas personas normales pero no en disléxicos, en quienes se activan regiones muy restringidas del hemisferio cerebral, sobre todo el área de Broca. Además, reclutan otras áreas que normalmente no se activan durante la lectura, como las regiones frontales inferiores. Un aspecto por destacar es que [Simos et al.](#) mostraron que dichos patrones aberrantes (por medio de la MRI funcional) se normalizaron semanas después de capacitación intensiva. Cuando menos, esos hallazgos validan la localización del problema funcional en el área temporoparietal

dominante y apoyan la opinión de que la dislexia del desarrollo puede mejorar si se proporciona la capacitación apropiada.

### Tratamiento

La deficiencia se puede superar poco a poco con el repaso constante durante muchas horas por semana en un niño colaborador y motivado, impartido por un maestro hábil durante un periodo prolongado; así, el niño por lo demás inteligente puede leer de acuerdo con su grado escolar y cumplir con el programa de educación. El método fonológico de Orton es el que se ha usado de manera generalizada durante años (para conocer los detalles, refiérase a Rosenberg). Los estudiantes de nivel medio y superior con déficit de lectura pueden recurrir provechosamente a grabadoras de cinta, tutoriales y computadoras portátiles para revisar el material después de clase.

### Disgrafía del desarrollo

Los trastornos del desarrollo de la escritura difieren de la dislexia porque tienen un componente lingüístico y otro motor (ortográfico). Como se indicó antes, las disgrafias se presentan en muchos niños disléxicos y se pueden combinar con dificultades para el cálculo (el llamado síndrome de Gerstmann del desarrollo). Se han diferenciado dos formas de disgrafia. En la primera se advierte escritura manual espontánea y satisfactoria y formación de letras y espacios, pero registro equivocado de palabras dictadas (*disgrafia lingüística*). En la segunda, la persona invierte letras y el orden en que están y la alineación es deficiente (*disgrafia mecánica*); en opinión de los autores esta última constituye la disgrafia genuina, o al menos, la más pura.

### Discalculia del desarrollo

Este padecimiento, al igual que la dislexia, por lo general se manifiesta durante los primeros años de la vida escolar, cuando el niño se enfrenta a las tareas de sumar y restar y más tarde multiplicar y dividir. En algunos casos se advierte un trastorno manifiesto en la disposición espacial de números, situación que ha sido llamada “anaritmética”, como se destacó en el [capítulo 21](#) (supuestamente por una deficiencia del hemisferio derecho). En otros casos surge una anomalía léxica-gráfica (dar nombres y leer los nombres de los números) similar a la afasia.

Es probable que mucho de lo que se ha expuesto en relación con el tratamiento de la dislexia propia del desarrollo sea válido para la *acalculia* y la *agrafia*. El tipo habitual de trabajo en el aula convencional es de poca ayuda para aumentar la competencia del niño en la escritura y la aritmética, pero la tutoría y entrenamiento especiales ayudan en cierta medida al estudiante. Es probable que todas estas alteraciones se relacionen con hiperactividad y defectos de la atención, como se describe más adelante ([Denckla et al.](#)).

### Lectura y cálculo precoces

A diferencia de los trastornos descritos antes, también se han identificado capacidades precoces para la lectura y el cálculo. Un niño de dos o tres años de edad puede leer con la habilidad de un adulto promedio. La facilidad extraordinaria con los números (prodigios matemáticos) y la capacidad de memorización (imágenes eidéticas) son características similares. Es posible observar una de estas habilidades especiales en un niño con una forma leve de autismo (síndrome de [Asperger](#), [cap. 37](#)). Estos niños tienen una gran habilidad para realizar trucos matemáticos particulares, pero son incapaces de resolver problemas aritméticos sencillos o de comprender el significado de los números (“idiota sabio”). En el niño con *síndrome de Williams*, el lenguaje y a veces las habilidades musicales no son tan precoces, sino relativamente normales en comparación con la deficiencia mental general, lo que indica que no todas las formas de retraso cognitivo afectan las habilidades del lenguaje.

### Amusia congénita

Podría esperarse que existan para la música deficiencias del desarrollo similares a las que se encuentran en el lenguaje. Este padecimiento poco común, que se conoce como *sordera de tonos*, apenas se estudió en fechas recientes. Según los estudios cuidadosos de [Ayotte et al.](#), se advierten déficit no sólo en la apreciación de las variaciones de la altura del sonido, sino también en la memorización de la música, el canto y el ritmo. Los autores en cuestión proponen que la base de las demás anomalías es la deficiente percepción de la altura de los sonidos. También resulta de interés que la amusia ocurre sin alterar el procesamiento del habla y el lenguaje; de manera particular, se preservan la prosodia y la interpretación prosódica. (Véase en el [cap. 21](#) un comentario de las formas adquiridas de defectos musicales.)

Se desconoce en gran medida el origen del *oído absoluto* (perfecto) en el cual la persona identifica o genera un sonido con una frecuencia exacta, sin elementos de referencia. Tal capacidad peculiar al parecer es de orden genético y el análisis de ligamiento a nivel del genoma ha señalado la

participación de algunos loci ([Theusch et al.](#)). El oído absoluto es más común entre quienes hablan idiomas tonales y en quienes no han tenido aprendizaje musical ([Moulton](#)).

## Trastorno de hiperactividad y déficit de atención

Otra gran área de la neurología pediátrica ambulatoria atiende a niños que fracasan en la escuela debido a hiperactividad, impulsividad y falta de atención. La pregunta que se formula en estos casos es si tienen una enfermedad cerebral identificable. Según [Barlow](#), cuando se analiza un gran número de esos casos, se observa que un total de 85% no tiene signos importantes de enfermedad del sistema nervioso. Es posible que 5% muestre subnormalidad mental y otro 5% a 10% tenga algunas manifestaciones de un trastorno cerebral mínimo. Muchos son torpes. En el grupo más grande sin signos neurológicos, el coeficiente intelectual (IQ) es normal, aunque también se sabe de personas con inteligencia en los límites de lo normal. Más a menudo se observa que los varones muestran hiperactividad y falta de atención, con mayor frecuencia que las mujeres, y también tienen más problemas para aprender a leer y escribir. Como ya se señaló, muchas veces se agrega dislexia. Las niñas con ADHD tienden a experimentar más problemas con los números y la aritmética.

Los lactantes manifiestan diferencias asombrosas respecto del grado de actividad casi desde los primeros días de vida. Algunos están en movimiento constante, tienen mucha fuerza y es difícil sostenerlos en brazos; en cambio, otros son plácidos y están tan relajados como un saco de granos. [Irwin](#), quien estudió la motilidad en el recién nacido, observó entre los más y los menos activos una diferencia de 290 movimientos durante 24 h.

Una vez que se inician la marcha y la capacidad para correr, los niños entran en un periodo de extrema actividad, mucho más que durante cualquier otro periodo de la vida. La intensidad de la actividad, que también varía de manera significativa entre individuos, no parece guardar relación con la edad para lograr los objetivos motores o con la capacidad motora en una fecha ulterior.

Una vez más, desde los comienzos de la vida se pueden identificar dos grupos de niños hiperactivos. En uno los lactantes son hiperactivos desde el nacimiento, duermen menos y se alimentan mal; hacia los dos años de edad el síndrome es muy notorio. En el otro grupo, la incapacidad para mantenerse sentado y tranquilo sólo es evidente durante la edad preescolar (cuatro a seis años). Rara vez estos niños conservan una posición durante más de unos cuantos segundos, inclusive cuando ven televisión. Se les considera como inquietos, en movimiento incesante y algo alocados en sitios públicos como restaurantes. No pueden mantener la atención en ninguna tarea, de donde surge el término *trastorno de hiperactividad y déficit de atención*. Como regla, también hay impulsividad anormal y con frecuencia intolerancia a todas las medidas disciplinarias.

Se han definido tres subsíndromes clínicos: 1) combinación de hiperactividad, impulsividad y desatención, que describiría en promedio a 80% de los niños afectados; 2) un síndrome en que predomina la desatención, y 3) un grupo pequeño que presenta sólo hiperactividad. También es importante señalar que un síndrome con la mayoría de las características del ADHD puede incluirse en varias formas de retraso cognitivo y del desarrollo global, incluso en niños con rasgos autistas. Esto adquiere relevancia particular en la exploración de una base genética para el trastorno por déficit de atención, como se indica más adelante.

Una vez que el niño comienza su enseñanza escolar, el déficit de la atención se torna un problema práctico más difícil. Ahora estos niños tienen que sentarse y quedarse quietos, mirar y escuchar al maestro cuando habla a otro menor y no reaccionar a estímulos que distraen. No pueden permanecer en su sitio, no esperan su turno para hablar, no están tranquilos, ni controlan su impulsividad. Para el maestro es difícil disciplinarlos y las autoridades escolares por lo general insisten que los padres deben solicitar la consulta médica para su hijo. Unos pocos están tan hiperactivos que no pueden acudir con regularidad a clases. Su conducta está al borde de la "impulsividad orgánica" que se ha observado en los niños cuyos encéfalos se han lesionado a causa de encefalitis. En ciertas familias el trastorno puede ser hereditario ([Biederman et al.](#)). En más o menos la mitad de los pacientes la hiperactividad cede paulatinamente en la pubertad o poco después, pero el resto de los síntomas persiste con modificaciones hasta la vida adulta ([Weiss et al.](#)).

También está claro que hay un gran número de niños que tienen dificultades para mantener la concentración pero no muestran hiperactividad o conductas que revelen déficit de la atención. Se presupone que comparten un problema central similar con los niños hipercinéticos y se ha observado que se les puede ayudar en el estudio y desempeño escolar mediante la administración de los fármacos estimulantes utilizados para las formas más manifiestas del ADHD. No se ha identificado una relación precisa entre la hiperactividad motora y la imposibilidad de concentrarse y de conservar la atención en una serie de tareas. Parecería que son dos aspectos distintos del mismo trastorno fundamental de impulso y atención, pero se sabe que hay personas que muestran dificultad para concentrarse, pero que no son manifiestamente hiperactivas. Ello se torna un problema particular en adultos con ADHD ostensible que piensan que siempre han tenido problemas para concentrarse, como se expone más adelante.



Durante varios años hubo la tendencia a pensar que los niños con el síndrome hiperactivo tenían una forma de enfermedad cerebral mínima. Se dijo que eran más frecuentes en ellos los “signos neurológicos blandos”, como confusión entre derecha e izquierda, movimientos en espejo, inestabilidad “coreica” mínima, torpeza, agnosia de los dedos, temblor e hiperreflexia limitrofe. Los trastornos leves de la coordinación, propios del desarrollo, tienen su propia validez independientemente de ADHD. Desde hace más de 100 años se conoce este tipo de torpeza, la cual fue calificada de *debilidad motora* por Dupre. Sin embargo, la relación con ADHD se advierte en la descripción de Anell (incluida en la revisión de Kirby y Sugden) “...torpeza de movimientos, malo en los juegos, incapacidad para la danza y la gimnasia, ineficiencia en la escritura y deficiencia en la comunicación. La persona no está atenta, no puede permanecer quieta, deja sin anudar las agujetas de su calzado, las abotonaduras las coloca equivocadamente, tropieza con los muebles, rompe los vasos, se resbala de la silla, se golpea las piernas contra el escritorio y quizá lee mal”. Existe dislexia en cerca del 20% y se sabe que hay una torpeza similar en muchos trastornos del desarrollo y formas de retraso cognitivo. Sin embargo, los signos en cuestión son tan frecuentes en los niños normales que no es válido atribuirlos a enfermedad. En consecuencia, Schain y otros autores lo sustituyeron por el término *disfunción cerebral mínima*, que no es más exacto y plantea simplemente el problema desde otro ángulo y, además, en muchas situaciones no es exacto.

Faltan por igual datos de correlaciones clínicoanatómicas y clínicopatológicas, aunque se cuenta con algunos datos morfológicos y fisiológicos. Hynd et al., en el estudio hecho con MRI de 10 niños con déficit de atención e hiperactividad, observaron que el ancho del lóbulo frontal derecho era menor de lo normal y que con bastante constancia también había disminución del volumen de las regiones dorsolateral del cíngulo y del cuerpo estriado. A diferencia de los disléxicos, en quienes el plano temporal tiende a ser igual en los dos hemisferios, el plano izquierdo fue más grande en los casos de déficit de la atención, como sucede en las personas normales. Asimismo, estudios de imagen funcionales han sugerido que es posible que las modificaciones del cuerpo estriado sean el origen de la incapacidad de tales niños para bloquear reacciones impulsivas y la mejoría que muestran con el uso del metilfenidato. Cabría esperar que en el síndrome de desinhibición mencionado intervendría la corteza prefrontal, pero los datos obtenidos han sido complejos y difíciles de interpretar.

Otro método empleado para comprender el proceso ha sido el estudio de una cepa de ratones genéticamente alterados para eliminar un gen transportador de dopamina. Estos animales muestran síntomas conductuales que al parecer replican los del ADHD en niños y también responden a estimulantes. Estas observaciones implican una anomalía de la dopamina y serotonina; es una idea sugestiva debido a los diversos estudios de vínculos genéticos que señalan un nexo entre el ADHD y un polimorfismo de los genes que codifican el mismo gen transportador de dopamina. Además, las variaciones en el número de copias de genes relacionados con el desarrollo, un fértil campo de estudio en el autismo, dan origen a formas globales de retraso cognitivo que muestran características prominentes de ADHD. La mayoría son duplicaciones o deleciones que se congregan en los cromosomas 15 y 16.

Aparte de los reportes de padres y maestros, y de la observación del niño, la psicometría ayuda al diagnóstico del ADHD (y otras dificultades de aprendizaje). Cuando un psicólogo observador realiza las pruebas de inteligencia nota la tendencia a la distracción y la dificultad para mantener cualquier actividad. También es característico el desempeño errático que no es resultado de un defecto en la comprensión. La *Vanderbilt Assessment Scale* es una lista de verificación que se completa con los padres o maestros.

#### Tratamiento del ADHD

El tratamiento del niño hiperactivo puede avanzar de manera razonable sólo después que las valoraciones médica y psicológica aclaran el contexto en el que ocurre la hiperactividad. Si el niño es hiperactivo y desatento sobre todo en la escuela, y un poco menos en un ambiente no estructurado, pudiera ser que un retraso leve del desarrollo, una deficiencia cognitiva o dislexia específicas, que impiden el éxito escolar, sea la fuente de la frustración y el aburrimiento. El niño, entonces, se ocupa de otras actividades que perturban la disciplina del salón de clase. Quizá el niño hiperactivo no ha adquirido el autocontrol a causa de una vida hogareña desorganizada y su hiperactividad puede no ser más que una manifestación de ansiedad o intolerancia a las medidas limitantes. Está claro que problemas como éstos exigen la modificación del programa educacional.

En el caso de niños hiperactivos, con inteligencia normal, que no pueden controlar sus impulsos, que en todo momento tienen energía inagotable, que duermen poco tiempo, que muestran una inquietud inacabable (“el síndrome coreiforme” de Prectl y Stemmer) cuya actividad exploradora es incesante y los coloca muchas veces en situaciones comprometedoras, incluso contra su propia voluntad, está justificado el tratamiento médico. Aunque resulta paradójico, los estimulantes tienen un efecto tranquilizador en estos niños, en tanto que los sedantes tienen el efecto contrario.

El metilfenidato es el fármaco más utilizado, y varios estudios han corroborado su utilidad. El esquema posológico incluye, para niños que pesan menos de 30 kg, 5 mg en los días en que acuden a la escuela, durante dos semanas; después de ese lapso pueden aumentarse las dosis a 5 mg por las mañanas y 5 mg por las tardes. Los menores que pesan más de la cifra mencionada, pueden tomar una sola tableta de 20 mg de liberación sostenida

todas las mañanas. Si el [metilfenidato](#) es ineficaz después de varias semanas o el pequeño no lo tolera, entre los sustitutivos adecuados están la dextroanfetamina en dosis de 2.5 a 5 mg tres veces al día, o la combinación de ella con anfetamina. También es eficaz la [atomoxetina](#), inhibidor de la noradrenalina y no se le clasifica como estimulante, pero ha originado en algunas ocasiones insuficiencia hepática. Si con estos fármacos se controla la actividad y mejora el rendimiento escolar (su uso se puede continuar durante años), no hay necesidad de modificar el programa escolar del niño. No se sabe si la hipertensión deba ser una preocupación en el largo plazo, pero en términos generales no se mide la presión arterial a intervalos frecuentes. Si son ineficaces los estimulantes, cabe probar los antidepresivos tricíclicos, en particular la desipramina. Se debe evitar la administración de múltiples fármacos. A veces se necesitan por lapsos breves las técnicas de condicionamiento conductual en el propio salón de clases y la psicoterapia, pero no son tan eficaces como la farmacoterapia. Las medidas correctoras en la escuela se reservan para casos recalcitrantes.

[Biederman y Faraone](#) han resumido los datos de los tratamientos en la actualidad.

## Trastorno de déficit de atención del adulto

Sin duda esta enfermedad es un problema permanente para algunos niños, si bien se sabe que muchos de ellos con el paso del tiempo terminarán por superar la hiperactividad y el déficit de la atención. [Hill y Schoener](#) estiman que por cada cinco años que transcurren en la vida del menor disminuye 50% la prevalencia. Otras autoridades plantean que el problema persiste en 80% de los casos. Además del niño con ADHD que llega a la vida adulta con problemas persistentes, en fecha reciente se ha insistido en que hay un grupo de adultos que acuden por primera vez al médico con signos de dificultad para centrar su atención o concentrarse, y que el médico atribuye a ADHD. Por lo común no existe el componente de hiperactividad y quizá no existió en la niñez, de tal forma que no hay certeza de la validez del diagnóstico en los adultos que de niños no fueron clasificados dentro del ADHD. Un estudio de [Kessler et al.](#) sugiere que 4.4% de los adultos en Estados Unidos muestran el problema. Los investigadores europeos aplican criterios más restrictivos para el diagnóstico y han observado frecuencias mucho menores en niños y adultos, y como consecuencia, administran menos estimulantes.

[McCanny Roy-Byrne](#) han planteado una estrategia para exámenes de detección en adultos. Estos adultos terminan por percatarse, muy a menudo, de que han tenido toda su vida un problema semejante a la inquietud motora y desatención que culminaron en el diagnóstico de ADHD en sus propios hijos. Se desconoce con certidumbre la eficacia y la inocuidad de los estimulantes en el grupo de adultos, pero según muchos pacientes probaron este tipo de fármacos y obtuvieron algún beneficio. Han surgido datos de que los riesgos cardiovasculares son mayores en adultos que en niños; en los primeros que consumen fármacos, son más frecuentes los informes de ansiedad, palpitaciones y de incremento de la presión arterial.

Muchas de estas personas tienen inteligencia por arriba del promedio y han alcanzado grandes logros profesionales, tal vez gracias a estrategias creadas implícitamente con los años, como tomar notas, usar organizadores, recordatorios mentales para concentrarse, y otras más. Los mismos ajustes pueden ser muy útiles para otros individuos que luchan contra el trastorno, al grado que la farmacoterapia no constituye la única alternativa para superar el problema cognitivo. En relación con la persistencia de rasgos de ADHD desde la niñez, algunos psiquiatras han señalado que en los adolescentes con este problema puede haber una mayor frecuencia de dependencia de drogas y alcohol ([Zametkin y Ernst](#)), con una representación levemente mayor de problemas de tics como el síndrome de Gilles de la Tourette. En la mayor parte de los niños comentados, la experiencia clínica general de los autores sugiere que no surgen dichos problemas adicionales. Datos de estudios recientes han sido tranquilizantes en este sentido, pero subsiste la preocupación por los tics.

## Enuresis

El control voluntario de esfínteres se desarrolla según una escala de tiempo predeterminedada. Por lo general, los niños normales primero aprenden a ir al baño para defecar y después para orinar, y el control diurno precede al nocturno. Algunos niños están listos para el control total de esfínteres en su segundo cumpleaños, pero muchos no lo logran sino hasta el cuarto año de edad. El goteo constante de orina por lo general indica espina bífida, que es otra forma de la disrafia o compresión medular, pero en el niño también hay que investigar si hay obstrucción del cuello vesical y en la niña un uréter ectópico que desemboque en la vagina.

Cuando el niño tiene cinco años de edad o más y aún moja la cama casi todas las noches, pero se mantiene seco durante el día, se dice que padece *enuresis nocturna*. Este trastorno afecta a cerca del 10% de los niños de cuatro a 14 años de edad, con mayor frecuencia a los varones que a las mujeres, y en muchos casos sigue siendo un problema incluso durante la adolescencia y la vida adulta. Aunque los niños con retraso del desarrollo tardan mucho en adquirir el control de los esfínteres (algunos nunca lo logran), la mayoría de las personas con enuresis son normales en otros aspectos.

La causa de este trastorno está en discusión. A menudo existe un antecedente familiar. Algunos psiquiatras insisten en que los padres demasiado exigentes “presionan” al niño hasta que desarrolla un “complejo” acerca de la enuresis; esto es muy dudoso. La mayoría de los neurólogos cree que el trastorno subyacente es un retraso de la maduración de los centros superiores de control de los reflejos espinales durante el sueño. Estas y otras alteraciones de la función vesical en el niño con enuresis, así como su tratamiento, también se describen en el [capítulo 18](#) en relación con el sueño.

## Sociopatía

Los componentes básicos de un tipo de trastorno de la personalidad son extremos de egocentrismo, incompreensión de los sentimientos, necesidades y actos de los demás, e imposibilidad de juzgar las propias fortalezas y debilidades. Los problemas en cuestión casi siempre se manifiestan en la adolescencia. También en esa etapa de la vida y a veces desde finales de la niñez se expresan plenamente situaciones como el desapego total del niño sociópata; la amoralidad del sociópata constitucional, las perturbaciones graves de pensamiento del esquizofrénico y los cambios de humor del niño bipolar. El clínico en tales casos afronta un grave problema psiquiátrico: la magnitud con la cual la sociopatía proviene de rasgos de personalidad regidos por mecanismos genéticos, o de perturbaciones de la vida afectiva y social del individuo, como resultado de haber estado en un entorno nocivo. Es imposible dar soluciones finales a tales dilemas, pero muchos médicos piensan que los factores genéticos son más importantes que los ambientales. Un ejemplo extremo pero aleccionador de una relación genética es el descubrimiento de que los varones demasiado altos con acné vulgar intenso y comportamiento sociopático agresivo pueden tener un cariotipo de cromosomas XYY. Otro ejemplo sería el de individuos con síndrome de [Turner](#) en los cuales la adaptación social competente guarda una relación cercana con el cromosoma X de origen paterno. Además, no hay pruebas definitivas que indiquen que la sociopatía se pudo haber evitado por la modificación deliberada con medidas familiares y del entorno social, que ahora gozan de gran aceptación.

Es a finales de la niñez y la adolescencia, cuando la personalidad está en evolución y pasa por una etapa menos estable, que son más frecuentes los síntomas transitorios que simulan los estados psicopatológicos de la vida adulta y es más difícil interpretarlos. Algunos de los trastornos constituyen los signos tempranos de esquizofrenia o enfermedad bipolar y otros son precursores de sociopatía. Sin embargo, muchos de los rasgos terminan por desaparecer ya en la vida adulta, por lo que solo puede suponerse que representan un retraso de la maduración en el logro de un comportamiento social maduro o que fueron expresiones de inestabilidad de la adolescencia o la situación llamada “reacción de ajuste del adolescente”.

Muchos de los temas abordados en los comentarios anteriores se analizan con mayor detalle en la sección de trastornos psiquiátricos (en particular el [cap. 50](#)).

## DISCAPACIDAD INTELECTUAL Y DEL DESARROLLO

Un complejo sintomático de desarrollo incompleto de las capacidades cognitivas globales y ciertos cambios conductuales relacionados combina muchas de las anomalías del desarrollo ya descritas (Véase también el [cap. 37](#)). Lo que antes se llamaba retraso mental, y ahora se conoce como retraso intelectual y del desarrollo, representa el trastorno neuropsiquiátrico más amplio en toda sociedad industrializada. Por consideración al cambio de actitud hacia el término “retraso mental” que se usaba antes, en este texto se utilizan nombres alternativos. No es posible establecer la frecuencia general precisa del problema, pero las estimaciones generales indican que entre los niños de nueve a 14 años de edad, cerca del 2% o un poco más no podrá aprovechar la educación convencional ni adaptarse a la sociedad, y cuando crezcan, no podrán llevar una vida independiente.

Con base en uno de varios índices de retraso social y cognitivo, se reconocen dos grupos con cierta superposición: 1) el *sujeto con alteración leve* (IQ 45 a 70) y 2) el *sujeto con daño grave*, que tiene un IQ menor de 45. El segundo grupo, considerado con *retraso patológico*, representa cerca del 10% de la población con este retraso. El primer grupo que tiene un daño más leve incluye un subgrupo con *retraso familiar del desarrollo* y es mucho más grande.

Entre los individuos con retraso más grave existen varios grados. Debido a las implicaciones ofensivas de los términos usados antes *idiot*, *imbécil* y *tonto*, las personas con retraso del desarrollo pueden agruparse ahora en cuatro categorías: 1) los que tienen una *deficiencia profunda*, incapaces para el cuidado personal (IQ menor de 25); 2) los que tienen *deficiencia grave*, incapaces de llevar una vida independiente y de recibir entrenamiento (IQ de 25 a 39); 3) los que tienen *deficiencia moderada*, que pueden recibir cierto entrenamiento (IQ de 40 a 54); y 4) los que tienen *deficiencia leve*, con carencias pero susceptibles de entrenamiento y educables en cierta medida. Aunque estos términos se usan con frecuencia, no satisfacen ni a neurólogos ni a psicólogos por su generalidad, ya que no abarcan deficiencias de desempeño en otros ámbitos. Además, sólo expresan un aspecto de la disfunción mental, el cognitivo, e ignoran el desarrollo inadecuado de la personalidad, adaptación social y conducta. Se obtiene una noción más integral si se valoran las capacidades de adaptación del individuo junto con las habilidades conceptuales, sociales y prácticas que permiten elaborar

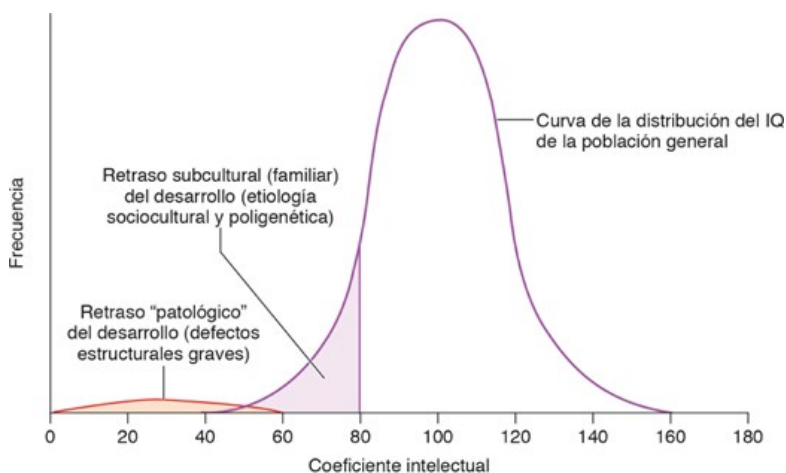
una estrategia que aumente al máximo la independencia y productividad.

Cuando se examina el encéfalo de las personas con daño grave mediante métodos convencionales, se encuentran lesiones macroscópicas en casi 90% de los casos. Igual de notable es el hecho de que en el 10% restante de sujetos con retraso grave, el cerebro resulta normal al examen macroscópico y microscópico. A pesar del reciente descubrimiento de muchas mutaciones que pueden causar retraso del desarrollo cognitivo, sólo en una pequeña proporción de los que tienen la deficiencia más leve puede identificarse alguna de las anomalías congénitas del desarrollo que se describen en el [capítulo 37](#); la gran mayoría de los individuos con retraso menos grave también carece de alguna anomalía hística identificable y no muestran ninguno de los signos convencionales de enfermedad cerebral.

En opinión de los autores, una idea más aceptable del grupo con daño leve es que representan la proporción de la población que está en el extremo inferior de la curva de Gauss de inteligencia; es decir, representan el grupo que cae entre dos y tres desviaciones estándar (SD, *standard deviation*) por debajo de la media ([fig. 27-4](#)) y son lo opuesto, en este respecto, al genio. [Lewis](#) fue uno de los primeros en llamar la atención hacia este extenso grupo de personas con retraso leve y se refirió a ellas con el ambiguo término *subcultural*. Antes se aplicaba el término *retraso familiar* a este grupo porque en algunas de las familias, los integrantes de una misma generación y de generaciones previas, tienen capacidad cognitiva reducida.

FIGURA 27-4.

Curva de Gauss, o en forma de campana, de la inteligencia y su distribución en el grupo de individuos con retraso mental y enfermedades encefálicas. Las zonas sombreadas señalan los dos grupos de personas con retraso del desarrollo. La población del extremo izquierdo abarca en su mayor parte a quienes muestran alteraciones cerebrales manifiestas e ilustra un mínimo traslape con individuos cuya inteligencia se sitúa en el extremo inferior de la distribución normal. Se considera que este último grupo no tiene una base anatomopatológica de la menor inteligencia, denominada anteriormente retraso “subcultural”, señalada en el texto y en el [cap. 37](#).



Un avance importante en la comprensión del retraso del desarrollo surgió de estudios genéticos cuidadosos que identificaron loci específicos en los que las deleciones o duplicaciones producen discapacidad intelectual. Algunos de estos rasgos se expresan en síndromes particulares, como el retraso cognitivo con autismo o epilepsia. Sin embargo, es posible encontrar los mismos cambios genéticos entre personas que sólo tienen autismo o esquizofrenia. Aunque aún debe identificarse una explicación unificadora para estos trastornos dispares, es probable que tengan cambios subcelulares y sinápticos en común, como resumen [Mefford, Batshaw y Hoffman](#) en su revisión, la cual se recomienda al lector.

En el [capítulo 37](#) se describe tanto las formas más leves como las más graves de retraso del desarrollo que se acompañan de anomalías físicas y enfermedades cerebrales, así como las formas no dismórficas y genéticas del retraso del desarrollo.

## REFERENCIAS

Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM: Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci* 22:629, 2002. [[PubMed: 11826091](#)]

Anderson LD: The predictive value of infancy tests in relation to intelligence at five years. *Child Dev* 10:203, 1939.

Downloaded 2020-10-12 2:35 P Your IP is 190.106.194.175

André-Thomas JM, Chesni Y, Dargassies Saint-Annes S: *The Neurological Examination of the Infant*. London, Medical Advisory Committee, National Spastics Society, 1960.

Andrews G, Harris M: *Clinics in Developmental Medicine: No 17. The Syndrome of Stuttering*. London, Heinemann, 1964.

Asperger H: Die "Autistischen Psychopathie" im Kindesalter. *Arch Psychiatr Nervenkr* 117:76, 1944.

Ayotte J, Peretz I, Hyde K: Congenital amusia. A group of adults afflicted with a music-specific disorder. *Brain* 1125:238, 2002.

Baker L, Cantwell DP, Mattison RE: Behavior problems in children with pure speech disorders and in children with combined speech and language disorders. *J Abnorm Child Psychol* 8:245, 1980. [[PubMed: 7400469](#)]

Barlow C: *Mental Retardation and Related Disorders*. Philadelphia, Davis, 1978.

Bailey H: Comparisons of mental and motor test scores for age 1–15 months by sex, birth order, race, geographic location and education of parents. *Child Dev* 36:379, 1965. [[PubMed: 14300861](#)]

Bender L: *A Visual-Motor Gestalt Test and Its Use*. New York, American Orthopsychiatric Association, 1938.

Benton AL: Right-left discrimination. *Pediatr Clin North Am* 15:747, 1968. [[PubMed: 4174928](#)]

Benton AL: *Revised Visual Retention Test*. New York, Psychological Corporation, 1974.

Biederman J, Faraone SV: Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 366:237, 2005. [[PubMed: 16023516](#)]

Biederman J, Munir K, Knee D, et al: A family study of patients with attention deficit disorder and normal controls. *J Psychiatr Res* 20:263, 1986. [[PubMed: 3806422](#)]

Birch HG, Belmont L: Auditory-visual integration in normal and retarded readers. *Am J Orthopsychiatry* 34:852, 1964. [[PubMed: 14220514](#)]

Bond AM, Ming GL, Song H: Adult mammalian neural stem cells and neurogenesis: Five decades later. *Cell Stem Cell*. 17:385, 2015. [[PubMed: 26431181](#)]

Byne W: The biological evidence challenged: A scientific American article. In: *The Scientific American Book of the Brain*. New York, Lyons Press, 1999, pp 181–194.

Canevini MP, Chifari R, Piazzini A: Improvement of a patient with stuttering on [levetiracetam](#). *Neurology* 59:1288, 2002.

Capute AJ, Accardo PJ: *Developmental Disabilities in Infancy and Childhood*. Baltimore, MD, Brookes, 1996.

Casanova MF, Buxhoeveden DP, Cohen M, et al: Minicolumnar pathology in dyslexia. *Ann Neurol* 52:108, 2002. [[PubMed: 12112057](#)]

Chugani HT: Functional brain imaging in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 39:777, 1992. [[PubMed: 1635806](#)]

Conel J: *The Postnatal Development of the Human Cerebral Cortex*. Vols 1–8. Cambridge, MA, Harvard University Press, pp 1939–1967.

Cowan WM: The development of the brain. *Sci Am* 241:112, 1979.

Craig-McQuaide A, Akram H, Zrinzo L, Tripoliti E: A review of brain circuitries involved in stuttering. *Front Hum Neurosci* 8:884, 2014. [[PubMed: 25452719](#)]

Critchley M, Critchley EA: *Dyslexia Defined*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1978.

Damon W: The moral development of children. *Sci Am* 281:72, 1999. [PubMed: 10443038]

De Ajuriaguerra J: *Manuel de psychiatrie de l'enfant*, 2nd ed. Paris, Masson, 1974.

Denckla MB, Rudel RG, Chapman C, et al: Motor proficiency in dyslexic children with and without attentional disorders. *Arch Neurol* 42:228, 1985. [PubMed: 3977652]

De Renzi E, Luchelli F: Developmental dysmnnesia in a poor reader. *Brain* 113:1337, 1990. [PubMed: 2245300]

Fantz RL: The origin of form perception. *Sci Am* 204:66, 1961. [PubMed: 13698138]

Feess-Higgins A, Larroche J-C: *Development of the Human Fetal Brain*. Paris, Masson, 1987.

Fleet WS, Heilman KM: Acquired stuttering from a right hemisphere lesion in a right hander. *Neurology* 35:1343, 1985. [PubMed: 4022383]

Fox P, Ingham R, Ingham JC, et al: Brain correlates of stuttering and syllable production. A PET performance-correlation analysis. *Brain* 123:1985, 2000. [PubMed: 11004117]

Galaburda AM, Sherman CF, Rosen GD, et al: Developmental dyslexia: Four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol* 18:222, 1985. [PubMed: 4037763]

Gesell A (ed): *The First Five Years of Life: A Guide to the Study of the Pre-School Child*. New York, Harper & Row, 1940.

Gibson EJ, Olum V: Experimental methods of studying perception in children. In: Mussen P (ed): *Handbook of Research Methods in Child Development*. New York, Wiley, 1960, pp 311–373.

Gubbay SS, Ellis E, Walter JN, Court SDM: Clumsy children: A study of apraxic and agnosic defects in 21 children. *Brain* 88:295, 1965. [PubMed: 5828905]

Hécaen N, De Ajuriaguerra J: *Left-Handedness*. New York, Grune & Stratton, 1964.

Hill JC, Schoener EP: Age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 153:1143, 1996. [PubMed: 8780416]

Hinshelwood J: A case of dyslexia—a peculiar form of word blindness. *Lancet* 2:1454, 1896.

Humphreys P, Kaufmann WE, Galaburda AM: Developmental dyslexia in women: Neuropathological findings in three patients. *Ann Neurol* 28:727, 1990. [PubMed: 2285260]

Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, et al: Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyper-activity. *Arch Neurol* 47:919, 1990. [PubMed: 2375699]

Illingworth RS: *The Development of the Infant and Young Child, Normal and Abnormal*, 3rd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1966.

Ingram TTS: Developmental disorders of speech. In: Vinken PJ, Bruyn W (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 4: Disorders of Speech, Perception and Symbolic Behavior. Amsterdam, North-Holland, 1969, pp 407–442.

Irwin OC: Can infants have IQ's? *Psychol Rev* 49:69, 1942.

Kagan J, Moss HA: *Birth to Maturity: A Study of Psychological Development*. New York, Wiley, 1962.



Kanner I: Early infantile autism. *J Pediatr* 25:211, 1944.

Kempermann G: Adult neurogenesis: An evolutionary perspective. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 8:a018986, 2016.

Kennedy CR, McCann DC, Campbell MJ, et al: Language ability after early detection of permanent childhood hearing impairment. *N Engl J Med* 354:2131, 2006. [[PubMed: 16707750](#)]

Kessler RC, Adler L, Barkley R, et al: The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 163:716, 2006. [[PubMed: 16585449](#)]

Kinsbourne M: Developmental Gerstmann's syndrome: A disorder of sequencing. *Pediatr Clin North Am* 15:771, 1968. [[PubMed: 4174929](#)]

Kinsbourne M: Disorders of mental development. In: Menkes JH (ed): *Textbook of Child Neurology*, 5th ed. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1995, pp 924–964.

Kinsey A, Pomeroy W, Martin C, Gebhard P: *Sexual Behavior in the Human Female*. Philadelphia, Saunders, 1948.

Kirby A, Sugden DA: Children with developmental coordination disorders. *J R Soc Med* 100:182, 2007. [[PubMed: 17404341](#)]

Konopka G, Roberts TF: Insights into the neural and genetic basis of vocal communication. *Cell* 164:1259, 2016.

Kuhn HG, Eisch AJ, Spalding K, Peterson DA: Detection and phenotypic characterization of adult neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 8;a025981, 2016. [[PubMed: 26931327](#)]

Landau WM, Kleffner FR: Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 7:523, 1957. [[PubMed: 13451887](#)]

Lenneberg EH: *Biological Foundations of Language*. New York, Wiley, 1967.

Leonard CM, Voeller KKS, Lombardino LJ, et al: Anomalous cerebral structure in dyslexia revealed with magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 50:461, 1993. [[PubMed: 8489401](#)]

LeVay S: A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 253:1034, 1991. [[PubMed: 1887219](#)]

LeVay S, Hamer DH: Evidence for a biological influence in male homosexuality. *Sci Am* 270:44, 1994. [[PubMed: 8197444](#)]

Lewis EO: Types of mental differences and their social significance. *J Ment Sci* 79:298, 1933.

Livingstone MS, Rosen GD, Drislane FW, Galaburda AM: Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:7943, 1991. [[PubMed: 1896444](#)]

McCann BS, Roy-Byrne P: Screening and diagnostic utility of self-report attention deficit hyperactivity disorder scales in adults. *Compr Psychiatry* 45:175, 2004. [[PubMed: 15124147](#)]

Mefford HC, Batshaw ML, Hoffman EP: Genomics, intellectual disability, and autism. *N Engl J Med* 366:733, 2012. [[PubMed: 22356326](#)]

Minifie FD, Lloyd LL: *Communicative and Cognitive Abilities—Early Behavioral Assessment*. Baltimore, MD, University Park Press, 1978.

Moulton C: Perfect pitch reconsidered. *Clin Med* 14:517, 2014.

Orton ST: *Reading, Writing and Speech Problems in Children*. New York, Norton, 1937.

Ozeretskii NI: Technique of investigating motor function. In: Gurevich M, Ozeretskii NI (eds): *Psychomotor Function*. Moscow, 1930. Quoted by Luria

Downloaded 2020-10-12 2:35 P Your IP is 190.106.194.175

AR: *Higher Cortical Functions in Man*. New York, Basic Books, 1966.

Packman A, Onslow M: Searching for the cause of stuttering. *Lancet* 360:655, 2002. [PubMed: 12241868]

Paulesu E, Demonet J-F, Fazio F, et al: Dyslexia; cultural diversity and biological unity. *Science* 291:2165, 2001. [PubMed: 11251124]

Piaget J: *The Psychology of Intelligence*. London, Routledge & Kegan Paul, 1950.

Prechtl HFR, Beintema D: *The Neurological Examination of the Full Term Newborn Infant*. Little Club Clinics in Developmental Medicine, no 12. London, Heinemann, 1964.

Prechtl HFR, Stemmer CJ: The choreiform syndrome in children. *Dev Med Child Neurol* 4:119, 1962. [PubMed: 14488567]

Rabinowicz T: The differential maturation of the cerebral cortex. In: Falkner F, Tanner JM (eds): *Human Growth*. New York, Plenum Press, 1986.

Rakic P: Neurogenesis in adult primate neocortex: An evaluation of the evidence. *Nat Rev Neurosci* 3:55, 2002.

Rapin I, Allen DA: Developmental language disorders: Nosologic considerations. In: Kirk U (ed): *Neuropsychology of Language, Reading and Spelling*. New York, Academic Press, 1983, pp 155–184.

Rosenberger PB: Morphological cerebral asymmetries and dyslexia. In: Pavlidis GT (ed): *Perspectives on Dyslexia*. Vol 1. New York, Wiley, 1990, pp 93–107.

Rosenberger PB: Learning disorders. In: Berg B (ed): *Principles of Child Neurology*. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 335–369.

Rumsey JM, Donohue BC, Brady DR, et al: A magnetic resonance imaging study of planum temporale asymmetry in men with developmental dyslexia. *Arch Neurol* 54:1481, 1997. [PubMed: 9400357]

Rutter M, Martin JAM (eds): *Clinics in Developmental Medicine*. No 43. The Child with Delayed Speech. London, Heinemann, 1972, pp 48–51.

Saint-Anne Dargassies S: *Neurological Development in the Full-Term and Premature Neonate*. New York, Excerpta Medica, 1977.

Sandak R, Fiez JA: Stuttering: A view from neuroimaging. *Lancet* 356:445, 2000. [PubMed: 10981883]

Scarr S, Webber RA, Weinberg RA, Wittig MA: Personality resemblance among adolescents and their parents in biologically related and adoptive families. *Prog Clin Biol Res* 69:99, 1981. [PubMed: 7199180]

Schain RJ: *Neurology of Childhood Learning Disorders*, 2nd ed. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1977.

Shaywitz SE: Dyslexia. *N Engl J Med* 338:307, 1998. [PubMed: 9445412]

Shaywitz SE, Shaywitz BA, Fletcher JM, et al: Prevalence of reading disabilities in boys and girls. *JAMA* 264:998, 1990. [PubMed: 2376893]

Simos PG, Fletcher JM, Bergman G, et al: Dyslexia-specific brain deterioration profile becomes normal following remedial training. *Neurology* 58:1203, 2002. [PubMed: 11971088]

Spearman C: *Psychology Down the Ages*. London, Macmillan, 1937.

Staples R: Responses of infants to color. *J Exp Psychol* 15:119, 1932.

Swaab DF, Hofman MA: An enlarged suprachiasmatic nucleus in homosexual men. *Brain Res* 537:141, 1990. [PubMed: 2085769]

Theusch E, Basu A, Gitschier J: Genome-wide study of families with absolute pitch reveals linkage to 8q24.21 and locus heterogeneity. *Am J Human Genetics* 85:112, 2009.

Thurstone LL: *The Vectors of the Mind*. Chicago, University of Chicago Press, 1953.

Tirosh E: Fine motor deficit: An etiologically distinct entity. *Pediatr Neurol* 10:213, 1994. [PubMed: 7520242]

Travis LE: *Speech Therapy*. New York, Appleton-Century, 1931.

Turner G, Turner B, Collins E: X-linked mental retardation without physical abnormality: Renpenning's syndrome. *Dev Med Child Neurol* 13:71, 1971. [PubMed: 4929082]

Vernes SC, Newbury DF, Abrahams BS, et al: A functional genetic link between distinct developmental language disorders. *N Engl J Med* 359:2337, 2008. [PubMed: 18987363]

Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T: Psychiatric status of hyperactives as adults: A controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 24:211, 1985.

Worster-Drought C: Congenital suprabulbar paresis. *J Laryngol Otol* 70:453, 1956. [PubMed: 13357872]

Yakovlev PI, Lecours AR: The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: Minkowski A (ed): *Regional Development of the Brain in Early Life*. Oxford, UK, Blackwell, 1967, pp 3–70.

Zametkin AJ, Ernst M: Problems in the management of attention-deficit hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 340:40, 1999. [PubMed: 9878644]

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 28: Neurología del envejecimiento

### INTRODUCCIÓN

Como se indicó en el capítulo anterior, los estándares de crecimiento, desarrollo y maduración proporcionan un marco de referencia contra el cual se deben comparar todos los procesos patológicos al principio de la vida. Sin embargo, en ocasiones se ha perdido de vista que en el otro extremo de la vida los déficits neurológicos deben juzgarse de igual manera, bajo un contexto de cambios normales del envejecimiento. Los más tempranos de estos cambios se inician mucho antes del periodo reconocido de la senectud y prosiguen durante el resto de la vida. La mayoría de los autores utiliza los términos *envejecimiento* y *senectud* como sinónimos, pero algunos hacen una diferenciación semántica sutil entre el proceso puramente pasivo y cronológico de envejecimiento y el conjunto de cambios corporales que caracterizan a este proceso (senectud).

Los biólogos han medido varios de estos cambios. En el [cuadro 28-1](#) se señalan las estimaciones de la decadencia estructural y funcional que acompaña al envejecimiento entre los 30 y 80 años de edad. Parece ser que en ese proceso participan todas las estructuras y todas las funciones. Algunas personas superan los estragos del envejecimiento mucho mejor que otras y al parecer esta resistencia es familiar. Se puede decir que dichas alteraciones no guardan relación con la enfermedad de Alzheimer ni otros trastornos degenerativos y que en general los cambios del envejecimiento reducen la capacidad para recuperarse de casi cualquier enfermedad o traumatismo. Se ha considerado que la “debilidad” es una entidad que engloba la suma del deterioro de múltiples órganos y sistemas como resultado de las etapas tardías del envejecimiento. En lo referente al sistema nervioso, comprende disminución de la masa muscular, de la fuerza y la resistencia, inapetencia, adelgazamiento involuntario y decremento de la movilidad y del equilibrio, a lo que se puede agregar deterioro de la visión y la audición, en grados diversos en los ancianos. La definición funcional de debilidad fue propuesta por [Fried](#) y se resume en el [cuadro 28-2](#). En épocas pasadas se le denominaba “decrepitud”, término emparentado con el de retraso del crecimiento utilizado en pediatría. La *British Geriatrics Society* planteó un esquema simplificado. Sus componentes identificados son lentificación de la marcha, en la cual el sujeto no puede recorrer 4 m en menos de 5 s; incapacidad de levantarse de una silla, caminar 3 m y sentarse de nuevo, en menos de 10 s; puntuación de 3 o mayor en el cuestionario llamado PRISMA 7, que destaca aspectos como tener más de 85 años, problemas de salud que obligan a la persona a no salir de su hogar, y la necesidad de usar bastones, una caminadora o una silla de ruedas. Para ampliar el tema se recomienda consultar la declaración de la Sociedad mencionada y la revisión de [Clegg y et al.](#)

Cuadro 28-1

## DETERIORO FISIOLÓGICO Y ANATÓMICO A LOS 80 AÑOS DE EDAD

	PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN
Peso del encéfalo	10-15
Flujo sanguíneo hacia el encéfalo	20
Rapidez de la recuperación de la acidez sanguínea hacia el equilibrio después del ejercicio	83
Gasto cardíaco en reposo	35
Número de glomérulos renales	44
Tasa de filtración glomerular	31
Número de fibras en los nervios	37
Velocidad de conducción nerviosa	10
Número de papilas gustativas	64
Utilización máxima de O <sub>2</sub> con el ejercicio	60
Volumen corriente máximo	47
Capacidad respiratoria máxima	44
Fuerza de la empuñadura	45
Tasa de trabajo máximo	30
Metabolismo basal	16
Contenido corporal de agua	18
Peso corporal (varones)	12

Fuente: adaptado con autorización de Shock MW: System integration. En: Masoro EJ, Austad SN (eds): *Handbook of the Biology of Aging*. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2006.

Cuadro 28-2

CRITERIOS PARA DIAGNOSTICAR LA FRAGILIDAD (PARA DEFINIRLA PUEDE USARSE LA PRESENCIA O DE 3 O MÁS DE LAS 5 CARACTERÍSTICAS)

VARONES		MUJERES	
1. Pérdida de peso			
Mayor de 4.5 kg o 5% en el año previo			
2. Tiempo de marcha de 4.5 m			
Talla ≤173 cm	≥7 s	Talla ≤159 cm	≥7 s
Talla >173 cm	≥6 s	Talla >159 cm	≥6 s
3. Fuerza de prensión (libras)			
BMI ≤24	≤29	BMI ≤23	≤17
BMI 24.1–26	≤30	BMI 23.1–26	≤17.3
BMI 26.1–28	≤30	BMI 26.1–29	≤18
BMI >28	≤32	BMI >29	≤21
4. Actividad física			
<383 kcal/semana		<270 kcal/semana	
5 Agotamiento			
Una puntuación de 2 o 3 en cualquier pregunta del CES-D			

BMI, Índice de masa corporal (*body mass index*); CES-D, Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*).

Fuente: con autorización de [Fried](#).

## Efectos del envejecimiento sobre el sistema nervioso

De todos los cambios vinculados con la edad, tienen relevancia capital los del sistema nervioso. Los actores representan a las personas ancianas como personas débiles, apesadumbradas, obstinadas y proclives a las reminiscencias, con manos temblorosas, voces quebradas, postura encorvada y pasos lentos y arrastrados. Al hacerlo así, han seleccionado algunos de los efectos más manifiestos del envejecimiento del sistema nervioso. El observador ordinario, lo mismo que el médico, por lo general habla de los cambios de la edad avanzada como una clase de segunda infancia. Aristófanes dijo que “los ancianos son niños una vez más”.

[Critchley](#), en 1931 y 1956, llamó la atención sobre cierto número de anomalías neurológicas que había observado en octogenarios y para las cuales no pudo identificar otras causas salvo los propios efectos del envejecimiento. Después se publicaron algunas revisiones del tema (en particular las de [Jenkynt et al.](#), [Benassi et al.](#) y [Kokmen \[1977\] et al.](#)). Los rasgos neurológicos más constantes del envejecimiento son los siguientes:



- *Signos neurooftálmicos*: pequeñez progresiva de las pupilas, reacciones disminuidas a la luz y la acomodación, hiperopía causada por trastornos de la acomodación (presbiopía), insuficiencia de la convergencia, límites restringidos de la mirada conjugada hacia arriba, pérdida frecuente del fenómeno de Bell, disminución de la adaptación a la oscuridad y aumento de la sensibilidad a los resplandores.
- La *disminución progresiva de la capacidad auditiva* (presbiacusia), en particular sonidos altos y el deterioro correspondiente en la discriminación de palabras habladas. En buena medida, estos cambios se deben al menor número de células vellosas en el órgano de Corti.
- *Disminución del sentido del olfato* y, en menor extensión, del gusto (véase [cap. 11](#)).
- *Signos motores*: reducción en la velocidad y cantidad de actividad motora, tiempo prolongado de reacción, alteración de la coordinación fina y agilidad, potencia muscular disminuida (más en las piernas que en los brazos, más en músculos proximales que en los distales) y delgadez de los músculos (sarcopenia), sobre todo de los músculos interóseos dorsales, tenares y tibiar anterior. La disminución progresiva en el número de células del asta anterior es la causa parcial de estos cambios, como se describe más adelante.
- *Cambios en los reflejos tendinosos y frontales*: las personas de más de 70 años de edad experimentan mayor depresión de los reflejos tendinosos en los talones que en las rodillas; en personas de más de 80 años también se observa pérdida del reflejo del tendón de Aquiles. Un dato frecuente en los ancianos es el reflejo palmomentoniano, cuya forma leve se puede identificar en una proporción pequeña de adultos sanos (hasta en la mitad de los sujetos normales mayores de 60 años de edad, según [Olney](#)). Sin embargo, si son sobresalientes otros signos, llamados de liberación cortical, como los reflejos de succión y prensión, denotan daño del lóbulo frontal, aunque a veces son simplemente consecuencia del envejecimiento.
- *Trastornos del sentido de vibración* en los dedos de los pies y en tobillos. Sin embargo, la propiocepción no se altera, o en todo caso muy poco. Los umbrales para la percepción de los estímulos cutáneos aumentan con el paso de la edad, pero requieren métodos depurados de prueba para su identificación. Estos cambios se relacionan con la pérdida de fibras sensitivas en la biopsia de nervio sural, menor amplitud de los potenciales de acción de nervios sensitivos, quizá como resultado de la pérdida de células del ganglio de la raíz dorsal.
- En el [capítulo 6](#) y más adelante en este mismo apartado, se analizan con mayor detalle los principales cambios del envejecimiento, que son los de *bipedación, postura y marcha*.

[Jenkyn et al.](#), con base en el estudio de 2 029 personas de 50 a 93 años, han calculado la incidencia de algunos de los signos neurológicos frecuentes en el envejecimiento. Un hecho notable, una vez más, fue la frecuencia elevada de respuestas de “hociqueo” (búsqueda) y glabellar, así como la capacidad restringida para mirar hacia arriba y abajo en casi un tercio de las personas mayores de 80 años. Estos datos se resumen en el [cuadro 28-3](#).

Cuadro 28-3

## FRECUENCIA DE SIGNOS NEUROLÓGICOS EN EL ENVEJECIMIENTO NO COMPLICADO (EN PORCENTAJE)

SIGNO	EDAD (EN AÑOS)			
	65-69	70-74	75-79	>80
Signo glabellar (incapacidad para inhibir el parpadeo)	10	15	27	37
Respuesta de búsqueda	3	8	7	26
Mirada limitada hacia arriba	6	15	27	29
Mirada limitada hacia abajo	8	15	26	34
Seguimiento visual anormal	8	18	22	32
Rigidez paratónica	6	10	12	21
Incapacidad para recordar 3 palabras	24	28	25	55
Incapacidad para deletrear "mundo" al revés	10	12	18	21

Fuente: datos de [Jenkyn et al.](#)

Respecto a la población de "ancianos más afortunados", mayores de 85 o 90 años de edad, [Kaye et al.](#) publicaron que los déficits en el equilibrio, el olfato y seguimiento visual son mayores que en los ancianos más jóvenes. Asimismo, es interesante la observación de [van Exel et al.](#) de que las mujeres de ese grupo de edad obtienen mejores resultados en pruebas cognitivas que los varones.

Una de las debilidades de los estudios en ancianos consiste en la selección de los pacientes, ya que muchos se han efectuado en cohortes de individuos que residen en casas de asistencia. Estudios de ancianos funcionalmente intactos de edad similar y que vivían de manera independiente, como los realizados por [Kokmen](#) (1977) y los de [Benassi et al.](#), indicaron menos déficit que consistía más bien en olvido de nombres, miosis, restricciones de la convergencia visual y la mirada conjugada hacia arriba; disminución del reflejo del tendón de Aquiles y del sentido de la vibración en los pies; postura en que la mitad superior del cuerpo está agachada hacia adelante y deficiencias del equilibrio, la agilidad y la marcha (como se menciona en párrafos anteriores y en los siguientes).

## Efectos del envejecimiento sobre la memoria y otras funciones cognitivas

Es probable que la información más detallada en cuanto a los efectos de la edad sobre el sistema nervioso se derive de la medición de las funciones cognitivas. Durante la estandarización de la *Wechsler-Bellevue Intelligence Scale* (Escala original de Wechsler-Bellevue de Inteligencia) (1955) los datos de estudio transversales de grandes muestras de la población señalaron que había un deterioro constante en la función cognitiva que comenzaba a los 30 años de vida y evolucionaba hasta llegar a la senectud. Según se estudió, se reducen todas las variantes de la función cognitiva, aunque ciertos elementos de la escala verbal (vocabulario, fondo de información y comprensión) soportan mejor los efectos del envejecimiento que los de la escala de rendimiento (diseño de bloques, inversión de dígitos, arreglo de imágenes, armado de objetos y tareas simbólicas con números).

Sin embargo, el concepto de regresión lineal de la función cognitiva con el envejecimiento se ha modificado a la luz de los estudios longitudinales subsecuentes. A juzgar por las pruebas de la función verbal, si se examina al mismo individuo durante un periodo de muchos años, la disminución del rendimiento hasta los 60 años de edad es casi inexistente. Después de esa edad la inteligencia verbal disminuye pero con mucha lentitud, en un promedio de menos de 5% durante el séptimo decenio y menos de 10% durante el octavo ([Schaie y Hertzog](#)). Asimismo, en una serie de 460 personas de la comunidad (55 a 95 años de edad) estudiadas por [Smith et al.](#) (1992), no se advirtió deterioro importante con el envejecimiento, en aspectos

como la memoria verbal y en el registro-atención; Peterson *et al.* obtuvieron resultados similares en 161 sujetos normales de la comunidad, de 62 a 100 años de vida. Los efectos más definidos de la edad fueron asignados al aprendizaje y la memoria, lo mismo que a la solución de problemas, estos es, trastornos cognitivos atribuibles quizá a la reducción progresiva en la velocidad de procesamiento de la información. Estos últimos se pueden reflejar al medir los potenciales evocados relacionados con sucesos y mediante ciertas pruebas psicológicas especiales (véase Verhaeghen *et al.*).

Respecto a estas funciones cognitivas, la capacidad para memorizar, adquirir y retener nueva información; recordar nombres y evitar distracciones una vez iniciada una acción, disminuyen conforme aumenta la edad, sobre todo en los mayores de 70 años. Aún más, la función de la memoria puede deteriorarse en la forma mencionada, a pesar de la conservación relativa de otras capacidades intelectuales. Por lo regular, se experimenta dificultad para recordar un nombre o la fecha específica de una experiencia (memoria “episódica”), aunque se preserve la memoria de la propia experiencia o de muchos aspectos de una persona cuyo nombre escapa momentáneamente al recuerdo (“síndrome de la punta de la lengua”). También es característica la recuperación variable del nombre o la información perdidos. Sin embargo, se ha observado que si se permite a los ancianos aprender nuevo material, en la mejor forma, hasta no hacer errores, olvidan dicha información con un ritmo similar al que muestran personas de más jóvenes.

Kral, el primero en publicar un informe sobre este tipo de trastorno en la memoria hace 50 años, se refirió a él como *tendencia al olvido senil benigna*. Señaló que este trastorno de la memoria, a diferencia de lo que ocurre con la enfermedad de Alzheimer, empeora muy poco o nada durante muchos años y no interfiere de manera considerable con el rendimiento en el trabajo o las actividades de la vida diaria. Crook *et al.* han refinado los criterios diagnósticos respecto a la desmemoria (carácter olvidadizo) de la senectud y han planteado un nuevo término: *deficiencia de la memoria propia de la senectud* (AAMI, *age-associated memory impairment*). Los criterios diagnósticos para definir AAMI incluyen tener 50 años o más; una sensación subjetiva de deterioro de la memoria; menor rendimiento en las pruebas corrientes de función de la memoria (como mínimo una desviación estándar [SD, *standard deviation*] por debajo de la media) y ausencia de otros signos de demencia senil. El término actual sería *deficiencia cognitiva mínima*, pero se ha aceptado cada vez más que quizá no fue exacta la idea original de Kral de que se trataba de un cuadro benigno y que el deterioro de la función cognitiva en años posteriores pudiera ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Para juzgar el grado de deterioro cognitivo se han desarrollado varias pruebas abreviadas del estado mental que tienen valor práctico (Kokmen *et al.*, 1991; Folstein *et al.*), ya que pueden aplicarse en el consultorio o en la cama del paciente en cinco a 10 minutos. Aspectos como la repetición de términos hablados, del tipo de series de dígitos, orientación en espacial y temporal, capacidad de aprender y retener algunos puntos; pruebas de aritmética y cálculo (concentración) y valoraciones específicas de la memoria (en particular métodos para evaluar la recordación tardía o la desmemoria) permiten diferenciar el rendimiento de personas con envejecimiento normal respecto de las que padecen enfermedad de Alzheimer (Larrabee *et al.*). Respecto al desempeño en el *Mini-Mental Status Examination* (MMSE, con un rango de 0 a 30 en el que un puntaje más alto corresponde a un desempeño mejor), un estudio realizado por Crum *et al.* en una población urbana grande encontró una calificación mediana de 19 a 20 para individuos mayores de 80 años con educación hasta cuarto grado y de 27 para aquellos con estudios universitarios (la calificación máxima era 30). En años recientes ha tenido gran difusión la Valoración Montreal Cognoscitiva (MOCA, con límites de 0 a 30, en que los índices altos son los mejores). Se han elaborado otras escalas que detectan el deterioro cognoscitivo con el envejecimiento, muchas destinadas a la investigación clínica, pero poco usadas en la práctica diaria.

Estos efectos de la edad sobre las habilidades mentales son en extremo variables. Algunos sujetos de 70 años obtienen mejores resultados durante las pruebas psicológicas que algunas personas “normales” de 20 años. Además, unos cuantos conservan un poder mental excepcional y continúan con el trabajo creativo hasta la parte tardía de su vida. Verdi, por ejemplo, compuso *Otelo* a los 73 años de edad y *Falstaff* a los 79. Humboldt escribió los cinco volúmenes de su obra *Cosmos* entre los 76 y 89 años; Goethe creó la segunda parte del *Fausto* cuando tenía más de 70 años de edad; Galileo, Laplace y Sherrington hicieron contribuciones científicas cuando tenían 80 años o más y Picasso aún pintaba a los 90. Sin embargo, debe señalarse que esos logros fueron, en esencia, continuaciones de líneas de trabajo iniciadas al principio de la edad adulta. De hecho, después de los 50 años es poco lo nuevo y original que se empieza. La inteligencia superior, hábitos de trabajo bien organizados y juicio firme compensan muchas de las deficiencias progresivas de la senectud.

### Cambios de la personalidad en los ancianos

Se miden con menor facilidad que las funciones cognitivas, pero de cualquier modo se observan ciertas tendencias que pueden trastornar la vida de los ancianos y de quienes los rodean. Muchas de las personas se vuelven más obstinadas, repetitivas, centradas en sí mismas, rígidas y conservadoras en su pensamiento; en otras se observan las cualidades opuestas: flexibilidad excesiva, vacilación y aceptación poco crítica de ideas. A menudo esos cambios se pueden describir como acentuación de rasgos de la personalidad de toda la vida. Los ancianos tienden a volverse cada vez más precavidos; muchos de ellos parecen carecer de confianza en sí mismos, por lo que para emprender ciertas tareas requieren una alta probabilidad de buenos

resultados. Estos cambios pueden trastornar su rendimiento en las pruebas psicológicas. Los estudios de [Kallman](#) de gemelos monogécigos ancianos sugieren que son más importantes los factores genéticos que los ambientales en el moldeamiento de estos rasgos.

## Efectos del envejecimiento sobre la bipedación y la marcha y alteraciones motoras relacionadas

En estos aspectos se dan las manifestaciones más notables del proceso de envejecimiento (Véase también [cap. 6](#)). La agilidad motora comienza a declinar en la vida adulta temprana, incluso a los 30 años, al parecer debido a una reducción gradual del control neuromuscular y a cambios de las articulaciones y otras estructuras. La realidad de esta disminución motora se observa mejor en los atletas profesionales, quienes se retiran alrededor de los 35 años debido a que sus piernas se agotan y no se pueden restablecer hasta su condición máxima mediante el entrenamiento. No pueden correr tan bien como los atletas más jóvenes, aunque conservan la fuerza y coordinación de sus brazos, si se valoran de manera independiente de otras funciones. Son características generales del envejecimiento cambios más tenues de la postura y marcha que evolucionan de manera casi imperceptible ([cap. 6](#)). Poco a poco los pasos se acortan, la marcha se torna más lenta y existe una tendencia a encorvarse. El anciano pierde confianza y es más cauteloso en la marcha y por lo común se apoya en los barandales al descender escaleras, para evitar un paso en falso.

Se deben distinguir los cambios generales y tenues de la marcha en la población anciana “normal” del deterioro excesivo y rápido de la marcha que afecta a una pequeña proporción de la población longeva, que en cambio se mantiene relativamente competente en otras áreas. Es muy posible que este último trastorno constituya un cuadro degenerativo cerebral propio del envejecimiento, ya que muchos casos tarde o temprano se acompañan de cambios psíquicos. El origen de este trastorno de la marcha tal vez sea una combinación de degeneración de ganglios basales-lóbulo frontal, aunque el sustrato anatómico nunca se ha esclarecido del todo, como se expone en “Trastorno de la marcha originado en el lóbulo frontal” en el [cap. 6](#). Sin embargo, muchos de los pacientes observados por los autores carecían de atrofia desproporcionada o reducción del flujo sanguíneo en los lóbulos frontales, lo que vuelve aún más indefinida la causa del trastorno. Se ha postulado que las alteraciones en la sustancia negra relacionadas con la edad son la causa del aspecto parkinsoniano de la marcha de las personas de edad avanzada, pero éste no responde a la administración de L-dopa ni a ninguna otra medida terapéutica. La principal consideración diagnóstica diferencial es *hidrocefalia de presión normal*, corregible con una derivación ventrículo-peritoneal, que explica el trastorno de la marcha de un grupo considerable de estos pacientes, como se comenta en los [capítulos 6 y 29](#). Otra causa posible es la enfermedad de Parkinson, aún más factible de corregirse. Por último, la parálisis supranuclear progresiva es un proceso degenerativo que afecta temprano y con rigor la marcha y la estabilidad.

La incontinencia urinaria, definida como un estado en el cual la salida involuntaria de orina es un problema social o higiénico que se demuestra de manera objetiva, es otro suceso común en el anciano ([Wells](#) y [Diokno](#)). Sin lugar a dudas, este complejo de anormalidades de esfínteres se debe a las pérdidas neuronales antes mencionadas de la médula espinal, cerebelo y encéfalo y a factores motrices.

### Caídas en el anciano

Entre las personas seniles sin una enfermedad neurológica evidente, las caídas son un problema de salud considerable. En una comunidad, cerca de 30% sufre una o más caídas cada año, cifra que se eleva hasta 40% entre mayores de 80 años y a más de 50% entre personas ancianas que viven en instituciones de asistencia. Según [Tinetti](#) y [Speechly](#), 10% a 15% de esas caídas genera fracturas y otras lesiones graves y son la causa subyacente de cerca de 9 500 muertes por año en Estados Unidos.

Algunos de los factores mencionados con anterioridad respecto al deterioro de la marcha también son la causa de la alta incidencia de caídas. Otro factor que influye en este tipo de accidentes es la alteración de la función visual (en particular de la vestibular) que ocurre durante el envejecimiento normal. En un grupo de 34 pacientes de edad avanzada sin afección neurológica, hipotensión postural ni deformaciones de las piernas, [Weiner et al.](#) encontraron un grado moderado o grave de deterioro del reflejo postural en dos tercios de ellos. La incapacidad para realizar ajustes posturales rápidos, producto sólo del envejecimiento, explica la ocurrencia de caídas en el curso de las actividades habituales, como caminar, cambiar de posición o bajar escaleras. La hipotensión ortostática, a menudo causada por fármacos hipotensores y el uso de sedantes, es otra causa considerable de las caídas en los ancianos.

Por supuesto que la caída es un hecho aun más prominente en ciertas enfermedades relacionadas con el envejecimiento: accidente vascular cerebral, enfermedad de Parkinson, hidrocefalia de presión normal y parálisis supranuclear progresiva, entre otras.

### Otras anormalidades motoras restringidas en el anciano

Estas alteraciones son demasiado numerosas, sólo pueden catalogarse. Reflejan las múltiples formas en que el sistema motor puede deteriorarse. Los

más frecuentes son los movimientos repetitivos compulsivos: movimientos de la boca, gestos estereotipados, protrusión de la lengua, temblor de la cabeza de un lado al otro o hacia adelante y atrás, vocalizaciones raras como estornudos, ronquidos y quejidos. En algunos aspectos, estos trastornos parecen tics (movimientos cuasivoluntarios para aliviar la tensión), pero la observación cuidadosa muestra que en realidad no son voluntarios. El **haloperidol**, la **tetrabenazina** y otros fármacos de esta clase tienen un efecto terapéutico impredecible, a veces parecen beneficiar al paciente quizá parcialmente al superponer una rigidez inducida por el fármaco.

Siempre se piensa que la edad avanzada conlleva susceptibilidad al temblor y de hecho es frecuente dicho nexo. La cabeza, mandíbula o manos tiemblan y la voz es trémula, aunque no es la habitual lentitud y escasez de movimiento, impasividad facial o postura flexionada de la enfermedad de Parkinson. Algunos casos son claramente familiares y aparecen o empeoran sólo hasta la fase tardía de la vida. En todo caso, la relación del temblor con la senilidad siempre es dudosa. Charcot, en una revisión de más de 2 000 ancianos atendidos en el Hospital Salpêtrière, sólo detectó unos 30 con temblor. Algunos casos quizá representan la exageración o el surgimiento de temblor esencial, pero muchos de ellos no se explican de ese modo. En el **capítulo 4** se expone lo referente a la disfonía espástica o espasmódica, trastorno en las etapas media y tardía de la vida, caracterizado por espasmo de todos los músculos de la laringe cuando se intenta el habla.

También hay que dar importancia a las limitaciones cinéticas y locomotoras que son consecuencia de trastornos ortopédicos degenerativos propios del envejecimiento, predominantemente limitaciones del arco de movimiento de las caderas, las rodillas y la columna, todo lo cual contribuye al aspecto global del control del tronco y las extremidades de los ancianos. Algunos aspectos peculiares que han llamado la atención porque simulan trastornos neurológicos, incluyen el síndrome del “hombre alto”, en el cual el paciente es incapaz de levantarse de una silla porque no puede flexionar sus rodillas adecuadamente para apoyarse en sus pies y que estos queden en un plano detrás del tronco, e impulsarse para asumir la bipediación.

## Cambios morfológicos y fisiológicos en el sistema nervioso del anciano

A partir del tercer decenio de vida y hasta el inicio del décimo, la disminución promedio del peso del cerebro del varón es de 1 394 a 1 161 g, lo que equivale a una pérdida de 233 g. La magnitud de ese cambio, muy gradual al principio, se acelera durante el sexto o séptimo decenio. Se supone que la disminución del peso cerebral, que tiene una relación general con el crecimiento de los ventrículos laterales y ensanchamiento de los surcos, es resultado de la degeneración neuronal con remplazo por gliosis. La cuenta de neuronas corticales cerebrales está plagada de dificultades técnicas, incluso con las pruebas automatizadas asistidas por computadora (véase la revisión crítica de los estudios de recuento de neuronas de **Coleman** y **Flood**). La mayor parte de los estudios indica agotamiento de la población neuronal de la neocorteza, más evidente durante el séptimo, octavo y noveno decenios de la vida.

La pérdida de células en el sistema límbico (hipocampo, circunvoluciones parahipocámpicas y del cíngulo) tiene interés especial en lo que a la memoria se refiere. Ball, quien midió la pérdida neuronal en el hipocampo, registró una reducción lineal de 27% entre los 45 y 95 años de edad. Por su parte, Dam informó un grado semejante de pérdida de células y gliosis de restitución. Estos cambios parecen no estar relacionados con los cambios neurofibrilares del Alzheimer y las placas seniles (**Kemper**). Sin embargo, investigaciones morfológicas recientes, resumidas por **Morrison** y **Hof**, sugieren que la desaparición de neuronas cerebrales con el envejecimiento es menos intensa de lo que se pensaba. Además, como lo señala Morrison, es posible que en el hipocampo la pérdida celular sólo sea mínima y que ello se deba, en parte, a la neurogénesis en esa región. El encogimiento del cerebro se explica por la reducción del tamaño de las neuronas grandes, no por su desaparición. En cambio, la disminución del número de neuronas es más importante en la sustancia negra, el locus cerúleo y los núcleos basales del cerebro anterior. Es posible diferenciar el envejecimiento normal, de enfermedades de la porción medial del lóbulo temporal, al distinguir entre la desaparición neuronal en regiones específicas (consúltese **Small et al.**), pero se necesitan técnicas nuevas.

**Mueller et al.** utilizaron técnicas de imágenes cuantitativas por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) volumétrica para estudiar una cohorte de 46 ancianos sin demencia senil. Encontraron relaciones pequeñas y constantes entre pérdida del volumen cerebral y la edad. Además, la proporción de pérdida de volumen en los últimos decenios de vida no fue mayor que la registrada en décadas inmediatas precedentes, lo que sugiere que los grandes cambios del volumen cerebral en el anciano resultan de las enfermedades demenciales comunes en este periodo de edad. **Rusinek et al.** observaron que los datos de resonancia magnética seriada en ancianos, permitían conocer anticipadamente a las personas que terminarían por mostrar atrofia y demencia desproporcionadas. En particular, la atrofia hipocámpica aumenta a un ritmo menor de 2% anual en personas sanas de edad avanzada, en comparación con 4% a 8% al año en la enfermedad de Alzheimer temprana. Este método de estudio longitudinal es más sensible que los estudios transversales.

De las células del asta anterior del segmento lumbosacro, las ganglionares sensoriales y las del putamen y de Purkinje, una pérdida neuronal

constituye cerca de 25% entre la juventud y la senectud. No todos los grupos neuronales son igual de susceptibles. Por ejemplo, el locus cerúleo y la sustancia negra pierden cerca de 35% de sus neuronas, en tanto que los núcleos vestibulares y las olivas inferiores conservan un número constante de células durante toda la vida. Morrison ha demostrado de manera convincente una pérdida muy sutil, decenio por decenio, de los sistemas principales de células nerviosas y fibras mielínicas de la médula espinal, que se acelera después de los 60 años de edad (Tomlinson e Irving).

Como se describió, en el envejecimiento normal hay una declinación gradual de la memoria y ciertas funciones cognitivas. Con base en los estudios antes citados, ya no se considera que esas alteraciones puedan atribuirse sólo a pérdida neuronal. Más bien probablemente son causadas, cuando menos en parte, por alteraciones de la conectividad sináptica dentro de estructuras importantísimas de la corteza.

Scheibel *et al.* han descrito pérdida de dendritas neuronales en el encéfalo que envejece, sobre todo de las dendritas horizontales de la tercera y quinta capas de la neocorteza. Sin embargo, el método de Golgi que se emplea en estos estudios es difícil de interpretar a causa de las interferencias por artefactos. Los estudios morfométricos de Buell y Coleman demuestran que las neuronas sobrevivientes emiten árboles dendríticos ampliados, lo que sugiere que incluso las neuronas envejecidas tienen la capacidad de reaccionar a la pérdida celular mediante la generación de nuevas sinapsis. Con el paso de la edad se observa propensión creciente a la formación de placas neuríticas (amiloides y neurofibrilares) en los encéfalos de los individuos no dementes. Al principio aparecen en el hipocampo y parahipocampo, pero más tarde se diseminan. Se trata de agregados laxos de material argentófilo amorfo que contiene amiloide; se producen cantidades crecientes con el paso de la edad y hacia el final del noveno decenio de vida son pocos los cerebros que carecen de ellos. Sin embargo, como demostraron Tomlinson *et al.* (1968 y 1970), las placas encontradas en los encéfalos de ancianos mentalmente intactos son relativamente pocas en contraste con los grandes números observados en sujetos con enfermedad de Alzheimer (Roth *et al.*). Todavía más impresionante es la correlación de las marañas neurofibrilares y la enfermedad de Alzheimer. Muy pocas de ellas se identifican en el cerebro de personas mentalmente sanas y las que se detectan se circunscriben esencialmente al hipocampo y la corteza entorrinal vecina. A diferencia de ello, las marañas neurofibrilares son más abundantes y distribuidas de manera difusa en personas con enfermedad de Alzheimer.

Es común considerar que las placas neuríticas y los cambios neurofibrilares del tipo Alzheimer sólo representan una aceleración del proceso natural del envejecimiento del encéfalo. La mayor parte de los investigadores se inclinan más por la idea de que indican una *enfermedad adquirida relacionada con la edad*, análoga en este sentido a ciertas afecciones vasculares cerebrales y osteoartritis. Diversas observaciones se inclinan en favor de este último criterio. En primer lugar, el *Homo sapiens* es la única especie animal en la que se reconocen con regularidad los cambios neurofibrilares y las placas neuríticas del Alzheimer en el cerebro que envejece; sólo en algunos perros y macacos ancianos se han observado unas cuantas estructuras del tipo de las placas (pero no cambios neurofibrilares) y nunca se han descrito en ratones ni ratas. Parece contrario a los principios de la biología que el envejecimiento del ser humano difiera del de las demás especies animales. En segundo lugar, algunas de las formas más graves de enfermedad de Alzheimer se manifiestan en la etapa media de la vida adulta, mucho antes de que la persona llegue a la ancianidad. En tercer lugar, estos cambios histopatológicos ocurren en proporción variable en otras enfermedades no relacionadas con el envejecimiento, como demencia pugilística (estado de “aturdimiento por golpes” [punch-drunk]), síndrome de Down, enfermedad de Parkinson posencefálica y parálisis supranuclear progresiva. En cuarto lugar, se pueden reproducir las marañas neurofibrilares en el animal de experimentación mediante toxinas como aluminio, vincristina, vinblastina y colquicina. Por último, una proporción pequeña de casos de enfermedad de Alzheimer es definitivamente de tipo familiar, como se describe en el capítulo 38.

Casi toda estructura molecular dentro de las células está sujeta a modificaciones bioquímicas relacionadas con la edad, como formación de proteínas de carbonilo, glucosilación de azúcares y cambios oxidativos en los lípidos. Algunos de estos fenómenos subcelulares contribuyen al proceso de envejecimiento (consúltese Mrak *et al.*), al igual que la acumulación de mutaciones del ácido desoxirribonucleico de mitocondrias y acortamiento de la longitud de las telómeros. Una de las alteraciones bioquímicas visibles es el hacinamiento cada vez mayor de gránulos de lipofusina en el citoplasma de las neuronas, en ocasiones extremo. También hay acumulación neuronal de hierro y otros cuerpos de pigmento relacionados. Un hallazgo regular en hipocampos en envejecimiento son las alteraciones granulovacuolares, sin que en ello influya el estado mental del individuo. La acumulación de concreciones de glucógeno (cuerpos amiláceos) alrededor de las raíces nerviosas y de manera difusa en el espacio subpial es otro efecto del envejecimiento sin correlación clínica conocida.

Por supuesto que la aterosclerosis cerebral es un hallazgo frecuente en el anciano, pero su avance no tiene un paralelismo preciso con el envejecimiento, es grave en algunas personas de 30 a 40 años de edad y casi ausente en algunos octogenarios. En el individuo normotenso tiende a aparecer en placas dispersas y aisladas, sobre todo en la aorta y las arterias cervicales (bifurcación carotídea y segmentos superiores), arterias cerebrales medias proximales, en la unión vertebrobasilar y en las porciones basilares del sistema arterial cerebral. En el paciente hipertenso y el diabético es más difusa y se extiende a las ramas más finas de las arterias cerebrales y cerebelosas. En casi 25% de todas las personas mayores de 70



años examinadas con cuidado en la necropsia se encuentran uno o más infartos cerebrales. Además de la enfermedad aterosclerótica, en personas de edad avanzada las arterias basales se tornan un poco más largas, tortuosas y opacas.

También se ha investigado con amplitud el flujo sanguíneo cerebral en la población anciana. La mayor parte de los estudios demuestran que el flujo disminuye con el paso de la edad al mismo tiempo que la tasa metabólica cerebral. Existe también un incremento de la resistencia vascular cerebral. Las disminuciones del flujo son un poco mayores en la corteza y menores en la sustancia blanca y son todavía más notorias en las regiones prefrontales que en otras partes de los hemisferios. Obrist demostró una reducción de 28% del flujo sanguíneo cerebral hacia los 80 años de edad. No obstante, cada cohorte de ancianos sometidos a prueba contenía una proporción considerable de sujetos cuyo flujo sanguíneo cerebral era equivalente al de los testigos jóvenes. De hecho, en un grupo de varones de 72 años de edad seleccionados con rigor porque carecían de enfermedades, Sokoloff demostró que el flujo sanguíneo y el consumo de **oxígeno** cerebrales no diferían de los observados en varones normales de 22 años de edad. Sin embargo, en todos los ancianos hay disminución del metabolismo cerebral de la glucosa.

Con la senectud se advierte una tendencia general a que surja lentificación del ritmo  $\alpha$  en el electroencefalograma (EEG), incremento de la actividad  $\beta$ , disminución del porcentaje del sueño de ondas lentas y una intrusión cada vez mayor de ritmos  $\theta$ , en particular en los lóbulos temporales, si bien se advierten grandes diferencias de una persona a otra.

Respecto a los neurotransmisores es una convención que las concentraciones de **acetilcolina**, noradrenalina y **dopamina** disminuyen con el envejecimiento normal. También se ha demostrado que desciende la concentración de ácido aminobutírico y (GABA, *gamma-aminobutyric acid*), sobre todo en la corteza frontal (Spokes *et al.*). Los análisis de necropsia de encéfalos humanos y animales no han podido demostrar una disminución de la concentración de serotonina o sus metabolitos relacionada con el paso del tiempo (McEntee y Crook). La valoración precisa de otros neurotransmisores ha sido difícil a causa de su notable labilidad en el material de necropsia. Los datos obtenidos en experimentos efectuados con ratas sugieren que el contenido de glutamato del encéfalo y el número de receptores de N-metil D-aspartato (NMDA) se reducen con el paso de la edad, pero aún falta definir el significado funcional de esa observación. A diferencia de lo que ocurre en la enfermedad de Alzheimer, el envejecimiento normal se acompaña sólo de anomalías ligeras e inconstantes de la innervación colinérgica del hipocampo y la corteza. Esto sucede también con el contenido de **acetilcolina** y la actividad de la acetiltransferasa de la colina (enzima sintetizadora de **acetilcolina**) en estas regiones y en las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert (sustancia innominada) y en otros núcleos del prosencéfalo basal (Decker). También en estos casos es difícil juzgar la importancia de tales cambios, ya que pueden reflejar tan sólo la pérdida de células que se produce con el envejecimiento. McEntee y Crook han revisado de manera crítica los temas de la función colinérgica y glutamatérgica en el encéfalo senescente.

## Cambios de los músculos y nervios durante el envejecimiento

Con la edad, los músculos esqueléticos pierden células (fibras) y experimentan reducción gradual de su peso, similar a lo que ocurre en el encéfalo. La atrofia de los músculos y la disminución de la fuerza y el rendimiento máximos son expresiones clínicas de estos cambios. Muchos procesos contribuyen a esta pérdida de masa muscular magra descrita como *sarcopenia*. Incluyen disminución de la actividad física; menor apetito relacionado con pérdida del olfato y concentraciones elevadas de colecistocinina, una hormona de la saciedad; otras alteraciones endocrinas, como disminución de los valores de hormona del crecimiento y andrógenos y (igual que en el cerebro) acumulación de defectos subcelulares, como las mutaciones del ADN mitocondrial y nuclear comentadas. Además, con el envejecimiento la pérdida lenta de neuronas motoras genera cierta atrofia por deservación. Las propias observaciones de los autores junto con el Dr. R. D. Adams del material neuropatológico indican que la atrofia implica varios procesos, algunos de predominio miopático y otros derivados del desuso o deservación por la pérdida de neuronas motoras. En este material se encontró la atrofia por deservación de los músculos gastrocnemios en 80% de las personas mayores de 70 años de edad. También descubrieron que las fibras musculares perdidas se sustituyen poco a poco por tejido conjuntivo endomisial y células adiposas. Las fibras sobrevivientes por lo común son más delgadas de lo normal (tal vez por atrofia por desuso), pero algunas se engruesan y como resultado, el límite del calibre de las fibras es mayor de lo normal. Los grupos de fibras que se encuentran en la misma etapa de atrofia se relacionan, sin lugar a dudas, con pérdida de la innervación motora. La reducción de la velocidad de conducción y de la amplitud de los potenciales de los nervios motores y en mayor extensión de los nervios sensitivos, puede considerarse otro índice de pérdida de axones motores y sensitivos. Todos estos cambios son más notorios en las piernas que en otros sitios. Sin embargo, cuando Roos *et al.* examinaron la velocidad contráctil y las tasas de descarga del músculo cuádriceps en varones jóvenes y las compararon con las de varones cercanos a los 80 años de edad, hallaron poca diferencia a pesar de una reducción de 50% de la fuerza de contracción voluntaria máxima desarrollada por los músculos en los ancianos.

En ocasiones repetidas se observa que la edad es un factor pronóstico importante en un gran número de enfermedades humanas, como en la polineuropatía de Guillain-Barré, cuya recuperación se vuelve lenta e incompleta en los grupos de edad geriátrica en comparación con la de los

jóvenes. Al respecto, se presume que los cambios estructurales del envejecimiento en los nervios periféricos limitan la regeneración de la mielina y reducen el umbral por deficiencias de la transmisión eléctrica.

## NEUROLOGÍA GERONTOLÓGICA

La *gerontología* se define como el estudio del envejecimiento y la *geriátrica* como el estudio de los efectos del envejecimiento tanto de éste propiamente dicho, como de las enfermedades relacionadas con la edad. La neurología geriátrica ha surgido como una subespecialidad enfocada en los trastornos del sistema nervioso relacionados con la vejez (véase la revisión de Stanton sobre este campo). Estas disciplinas no han generado mucho interés en comparación con la neurología pediátrica, pese a que muchos pacientes atendidos en la práctica neurológica son ancianos, sobre todo si se incluyen a aquellos con enfermedades vasculares del cerebro. Además, muchas de sus enfermedades son prevenibles o controlables con tratamiento, como la hipertensión, fibrilación auricular e hipercolesterolemia como causa del accidente vascular cerebral. Algunos de los trastornos nutricionales y endocrinos relacionados con la edad (p. ej., deficiencias de vitamina B, diabetes mellitus) y muchos de los cambios involutivos restringidos (p. ej., presbiopía) pueden corregirse. Además, existe una necesidad constante de asesorar a los pacientes geriátricos sobre temas referentes a la salud y las actividades diarias. Esto se apreciaba ya incluso en la época de Cicerón, que en su obra *De Senectute* instaba a la práctica de la moderación en el ejercicio y a prestar la atención debida a la mente, que debe mantenerse activa porque de lo contrario, como una lámpara a la que no se agrega aceite, se atenuará.

Conforme la ciencia médica y las medidas de salud pública han logrado el control de las enfermedades del envejecimiento y otras, el número de ancianos ha aumentado y continuará en ascenso.

El U. S. Census Bureau señaló que entre 2000 y 2010 hubo un incremento de 18.5% del número de personas de 60 años y mayores (de 45.8 a 57.1 millones) y de 9.0% en el de personas de 70 años y mayores (de 25.5 a 27.8 millones). Al aumentar el número de ancianos, la necesidad de cuidados en ellos absorberá una cantidad cada vez mayor de energía de médicos y de los recursos de la sociedad en su conjunto.

## REFERENCIAS

Ball MJ: Neuronal loss, neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in the hippocampus with aging and dementia. *Acta Neuropathol* 27:111, 1977.

Benassi G, D'Alessandro R, Gallassi R, et al: Neurological examination in subjects over 65 years: An epidemiological survey. *Neuroepidemiology* 9:27, 1990. [PubMed: 2330069]

British Geriatrics Society. Fit for frailty. Consensus best practices guidelines for the care of older people living with frailty in community and outpatient settings. London. British Geriatrics Society, 2014. <https://www.bgs.org.uk/resources/resource-series/fit-for-frailty>. Accessed November 19, 2018.

Buell SJ, Coleman PD: Dendritic growth in the aged human brain and failure of growth in senile dementia. *Science* 206:854, 1979. [PubMed: 493989]

Clegg A: The frailty syndrome. *Clin Med (Lond)* 11:72, 2011. [PubMed: 21404792]

Coleman PD, Flood DG: Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 8:521, 1987. [PubMed: 3323927]

Critchley M: The neurology of old age. *Lancet* 1:1221, 1931.

Critchley M: Neurologic changes in the aged. *J Chronic Dis* 3:459, 1956. [PubMed: 13306753]

Crook T, Bartus RT, Ferris SH, et al: Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change—report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol* 2:261, 1986.

Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF: Population-based norms for the mini-mental status examination by age and educational level. *JAMA* 18:2386, 1993.

Downloaded 2020-10-12 2:36 P Your IP is 190.106.205.238

Dam AM: The density of neurons in the human hippocampus. *Neuropathol Appl Neurobiol* 5:249, 1979. [[PubMed: 481699](#)]

Decker MW: The effects of aging on hippocampal and cortical projections of the forebrain cholinergic system. *Brain Res* 434:423, 1987. [[PubMed: 3319050](#)]

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189, 1975. [[PubMed: 1202204](#)]

Fried LP: Frailty. In: Cassel C, Liepzig R, Cohen H, et al (eds): *Geriatric Medicine*. New York, Springer-Verlag, 2003, pp 1067–1074.

Jenkyn LR, Reeves AG, Warren T, et al: Neurologic signs in senescence. *Arch Neurol* 42:1154, 1985. [[PubMed: 4062613](#)]

Kallman FJ: Genetic factors in aging: Comparative and longitudinal observations on a senescent twin population. In: Hoch PH, Zubin J (eds): *Psychopathology of Aging*. New York, Grune & Stratton, 1961.

Kaye JA, Oken BS, Howieson DB, et al: Neurologic evaluation of the optimally healthy oldest old. *Arch Neurol* 51:1205, 1994. [[PubMed: 7986175](#)]

Kemper TL: Neuroanatomical and neuropathological changes during aging and dementia. In: Albert ML, Knoefel JE (eds): *Clinical Neurology of Aging*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1994, pp 3–67.

Kokmen E, Bossemeyer RW Jr, Barney J, Williams WJ: Neurologic manifestations of aging. *J Gerontol* 32:411, 1977. [[PubMed: 864205](#)]

Kokmen E, Smith GE, Petersen RC, et al: The short test of mental status: Correlations with standardized psychometric testing. *Arch Neurol* 48:725, 1991. [[PubMed: 1859300](#)]

Kral VA: Senescent forgetfulness: Benign and malignant. *Can Med Assoc J* 86:257, 1962. [[PubMed: 14459267](#)]

Larrabee GH, Levin HS, High WM: Senescent forgetfulness: A quantitative study. *Dev Neuropsychol* 2:373, 1986.

McEntee WJ, Crook TH: Serotonin, memory, and the aging brain. *Psychopharmacology (Berl)* 103:143, 1991. [[PubMed: 2027916](#)]

Morrison JH, Hof RP: Life and death of neurons in the aging brain. *Science* 278:412, 1997. [[PubMed: 9334292](#)]

Morrison LR: *The Effect of Advancing Age upon the Human Spinal Cord*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1959.

Mrak RE, Griffin ST, Graham DI: Aging-associated changes in human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 56:1269, 1997. [[PubMed: 9413275](#)]

Mueller EA, Moore MM, Kerr DC, et al: Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade. *Neurology* 51:1555, 1998. [[PubMed: 9855501](#)]

Obirst WD: Cerebral circulatory changes in normal aging and dementia. In: Hoffmeister F, Muller C (eds): *Brain Function in Old Age*. Berlin, Springer-Verlag, 1979, pp 278–287.

Olney RK: The neurology of aging. In: Aminoff MJ (ed): *Neurology and General Medicine*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 2001, pp 939–952.

Petersen RC, Smith GE, Kokmen E, et al: Memory function in normal aging. *Neurology* 42:396, 1992. [[PubMed: 1736173](#)]

Roos MR, Rice CL, Connelly DM, Vandervoort AA: Quadriceps muscle strength, contractile properties, and motor unit firing rates in young and old men. *Muscle Nerve* 22:1094, 1999. [[PubMed: 10417793](#)]

Roth M, Tomlinson BE, Blessed G: Correlation between scores for dementia and counts of senile plaques in cerebral grey matter of elderly subjects.

*Nature* 209:109, 1966. [PubMed: 5927229]

Rusinek H, De Santi S, Frid D, et al: Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline: 6-year longitudinal MRI imaging study of normal aging. *Radiology* 229:691, 2003. [PubMed: 14657306]

Schaie KW, Hertzog C: Fourteen-year cohort-sequential analyses of adult intellectual development. *Dev Psychol* 19:531, 1983.

Scheibel M, Lindsay RD, Tomiyasu U, Scheibel AB: Progressive dendritic changes in aging human cortex. *Exp Neurol* 47:392, 1975. [PubMed: 48474]

Small SA, Tsai WY, DeLaPaz R, et al: Imaging hippocampal function across the human life span: Is memory decline normal or not? *Ann Neurol* 51:290, 2002. [PubMed: 11891823]

Smith GE, Malec JF, Ivnik RJ: Validity of the construct of nonverbal memory: A factor-analytic study in a normal elderly sample. *J Clin Exp Neuropsychol* 14:211, 1992. [PubMed: 1572945]

Sokoloff L: Effects of normal aging on cerebral circulation and energy metabolism. In: Hoffmeister F, Muller C (eds): *Brain Function in Old Age*. Berlin, Springer-Verlag, 1979, pp 367–380.

Spokes EGS, Garrett NJ, Rossor MN, et al: Distribution of GABA in postmortem brain tissue from control, psychotic, and Huntington's chorea subjects. *J Neurol Sci* 48:303, 1980. [PubMed: 6449563]

Stanton BR: The neurology of old age. *Clin Med (Lond)* 11:54, 2011. [PubMed: 21404786]

Tinetti ME, Speechley M: Prevention of falls among the elderly. *N Engl J Med* 320:1055, 1989. [PubMed: 2648154]

Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF: Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 319:1701, 1988. [PubMed: 3205267]

Tomlinson BE, Blessed G, Roth M: Observations on the brains of non-demented old people. *J Neurol Sci* 7:331, 1968. [PubMed: 5707082]

Tomlinson BE, Blessed G, Roth M: Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 11:205, 1970. [PubMed: 5505685]

Tomlinson BE, Irving D: The numbers of limb motor neurons in the human lumbosacral spinal cord throughout life. *J Neurol Sci* 34:213, 1977. [PubMed: 925710]

Van Exel E, Gussekloo J, De Craen AJ, et al: Cognitive function in the oldest old: Women perform better than men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:29, 2001. [PubMed: 11413258]

Verhaeghen P, Marcoen A, Goossens L: Facts and fiction about memory aging: A quantitative integration of research findings. *J Gerontol* 48:157, 1993.

Weiner WJ, Nora LM, Glantz RH: Elderly inpatients: Postural reflex impairment. *Neurology* 34:945, 1984. [PubMed: 6539869]

Wells TJ, Diokno AC: Urinary incontinence in the elderly. *Semin Neurol* 9:60, 1989. [PubMed: 2756254]

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 29: Trastornos del líquido cefalorraquídeo, incluidos hidrocefalia, seudotumor cerebral y síndromes de presión baja

### INTRODUCCIÓN

En los siguientes capítulos se hace referencia a las maneras en que los cambios en el líquido cefalorraquídeo (LCR) reflejan los procesos patológicos básicos en diversas enfermedades inflamatorias, infecciosas, neoplásicas, desmielinizantes y degenerativas. Las alteraciones del LCR en estas circunstancias generan tantos problemas relevantes que se considera justificada una revisión particular de los mecanismos implicados en la formación, circulación y absorción del LCR, sobre todo porque conciernen a las alteraciones en la presión intracraneal (ICP, *intracranial pressure*). Como resultado, también se exponen los trastornos por perturbaciones de dichos mecanismos, en particular la hidrocefalia, el seudotumor cerebral y los síndromes por hipotensión en el compartimiento del LCR. En el [capítulo 34](#) se incluye más información sobre el tratamiento del aumento en la ICP en el contexto de la lesión cerebral traumática. El examen del LCR como auxiliar diagnóstico en la neurología se discutió en el [capítulo 2](#), y las reacciones inflamatorias infecciosas y no infecciosas primarias de la piamadre y aracnoides (leptomeninges) y el epéndimo de los ventrículos se consideran en el [capítulo 31](#).

Unos cuantos hechos históricos recuerdan que el conocimiento de la fisiología, química y citología del LCR es resultado de una innovación técnica conocida desde hace más de un siglo. Aunque Quincke introdujo la punción lumbar en 1891, no fue sino hasta 1912 que Mestrezat estableció correlaciones entre los procesos patológicos y los cambios celulares y químicos en el LCR. En 1937, [Merritt](#) y [Fremont-Smith](#) publicaron su monografía sobre los cambios en el LCR en una amplia variedad de enfermedades. El conocimiento de la citología del LCR ha crecido desde finales de los años 1950, cuando se introdujeron las técnicas de filtración por membrana (sobre todo el filtro de éster de celulosa o Millipore). Los estudios de [Dandy](#) (1919) y [Weed](#) (1935) proporcionaron las bases del conocimiento sobre la formación, circulación y absorción del LCR. Siguieron los relevantes estudios de los grupos de [Pappenheimer et al.](#), y [Ames et al.](#), y luego las monografías de los grupos de [Fishman](#) y [Davson et al.](#), que son contribuciones modernas importantes. (Véase el [cap. 2](#) para referencia). Los conceptos recientes para analizar los linfocitos y las fracciones proteínicas en el LCR con fines diagnósticos en el cáncer, las enfermedades inmunitarias como la esclerosis múltiple y diversas infecciones han ampliado la tecnología moderna surgida en el contexto de la hematología.

### FISIOLOGÍA DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

La función principal del LCR parece ser mecánica; sirve como un tipo de cubierta hidráulica para la médula espinal y el cerebro, los protege contra golpes a la columna vertebral y el cráneo que pueden ser peligrosos y de cambios agudos en la presión venosa. Además, proporciona flotabilidad al cerebro. Como señaló Fishman, el cerebro de 1 500 g, cuyo contenido de agua se aproxima al 80%, pesa sólo 50 g cuando se suspende en el LCR, por lo que prácticamente flota en este fluido. La finalidad de muchos de los mecanismos fisiológicos descritos a continuación es mantener relaciones relativamente constantes entre el volumen y la presión del LCR. Además, como el cerebro y la médula espinal no tienen conductos linfáticos, el LCR tiene un “efecto de vertedero” y sirve para eliminar productos de desecho del metabolismo cerebral, los principales son CO<sub>2</sub>, lactato y iones hidrógeno. La composición del LCR se mantiene dentro de límites estrechos, a pesar de grandes cambios en la sangre; por lo tanto, la otra función principal del LCR, junto con el líquido intercelular del cerebro, es conservar un entorno químico estable para las neuronas, astrocitos y fibras mielinizadas. Sin embargo, no hay razón para pensar que el LCR tiene una participación activa en el metabolismo de las células del cerebro y la médula espinal.

En el adulto, el volumen intracraneal promedio es de 1 700 ml; el volumen del cerebro va de 1 200 a 1 400 ml, el del LCR varía entre 70 y 160 ml (media, 104 ml), y el de la sangre se aproxima a 150 ml. Además, el espacio subaracnoideo raquídeo contiene 10 a 25 ml de LCR. Por tanto, cuando más, el LCR ocupa un poco menos del 10% de los espacios intracraneal e intrarraquídeo. La proporción de LCR en los ventrículos y las cisternas y surcos cerebrales en los espacios subaracnoideos varía con la edad. [Meese et al.](#), trazaron estas variaciones en imágenes por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*); la distancia entre los núcleos caudados en las astas anteriores se amplía de manera gradual en cerca de 1.0 a 1.5 cm, y la

anchura del tercer ventrículo aumenta de 3 a 6 mm hacia los 60 años.

## Formación del LCR

Hace más de 50 años, la introducción de la técnica de perfusión ventriculocisternal por [Pappenheimer et al.](#), hizo posible medir el ritmo de formación y absorción del LCR. Estos autores establecieron que el ritmo promedio de formación del LCR es 21 a 22 ml/h (0.35 ml/min), o cerca de 500 ml al día; por tanto, el volumen completo del LCR se renueva cuatro o cinco veces al día.

Los plexos coroideos, situados en el piso de los ventrículos laterales, tercero y cuarto, son los principales sitios donde se forma el LCR (parte del LCR se forma en las meninges, incluso después de extirpar los plexos coroideos). Los vasos de paredes delgadas de los plexos permiten la difusión pasiva de sustancias del plasma sanguíneo al espacio extracelular que rodea las células coroideas. Las células epiteliales de la coroides, como otros epitelios secretores, contienen organelos, lo que indica su capacidad para una función secretora dependiente de energía; o sea, transporte activo. Los vasos sanguíneos en las regiones subependimarias y en la piamadre también contribuyen al LCR; algunas sustancias entran al LCR con tanta facilidad desde las meninges como desde los plexos coroideos. Por tanto, los electrólitos y la glucosa se equilibran con el LCR en todos los puntos de los espacios ventriculares y subaracnoideos. El transporte de sodio, el principal catión del LCR, se realiza mediante la acción de una bomba de intercambio potasio-sodio en la superficie apical de las células del plexo corioideo, cuya energía proviene del trifosfato de [adenosina](#) (ATP, *adenosine triphosphate*); por lo tanto, los fármacos que inhiben el sistema de ATP reducen la formación de LCR ([Cutler](#) y [Spertell](#)). Los electrólitos entran a los ventrículos con más facilidad de lo que lo hacen al espacio subaracnoideo (el agua hace lo contrario). También se sabe que la penetración de ciertos fármacos y metabolitos al LCR (y al cerebro) tiene relación directa con su solubilidad en lípidos. Los compuestos ionizados, como las hexosas y los aminoácidos, relativamente insolubles en lípidos, ingresan despacio al LCR, a menos que este ingreso se facilite por un sistema de transporte de membrana. Este tipo de difusión facilitada (con transportador) es estereoespecífico, es decir, el portador (una proteína o proteolípido específico) se une sólo con un soluto que tenga una configuración específica y lo conduce a través de la membrana, donde lo libera al LCR y al líquido intercelular.

Los gradientes de difusión parecen determinar la entrada de electrólitos séricos y proteínas al LCR, y también el intercambio de CO<sub>2</sub>. El agua y el sodio difunden con tanta facilidad de la sangre al LCR y los espacios intercelulares como en dirección inversa. Esto explica los rápidos efectos de los líquidos hipotónicos e hipertónicos inyectados por vía intravenosa.

Los estudios que emplean técnicas con rastreador radioisotópico muestran que los diversos constituyentes del LCR ([cuadro 2-2](#)) están en equilibrio dinámico con la sangre. De igual manera, el LCR en los ventrículos y los espacios subaracnoideos está en equilibrio con el líquido intercelular del cerebro, médula espinal y nervios olfatorio y óptico. Ciertas estructuras y mecanismos fisiológicos que mantienen este equilibrio se reúnen en el término barrera hematoencefálica, que se usa para designar todas las superficies de contacto entre la sangre, cerebro y LCR. El sitio de las barreras varía para los distintos constituyentes del plasma. Uno es el endotelio de los capilares coroideos y cerebrales; otro es la membrana plasmática y adventicia (células de Rouget) de estos vasos; un tercero son las apófisis de los pies pericapilares de los astrocitos. El endotelio capilar impide la entrada de las moléculas grandes, como la [albúmina](#), y esta barrera también previene el paso de moléculas unidas con la [albúmina](#), como pigmentos de anilina (azul triptano), bilirrubina y muchos fármacos. La membrana capilar o los astrocitos impiden la entrada de otras moléculas más pequeñas.

Las sustancias formadas en el sistema nervioso central (SNC) durante su actividad metabólica difunden con rapidez al LCR. Por tanto, como se mencionó antes, el LCR tiene una “acción de vertedero”, para usar el término de Davson, mediante la cual se eliminan los productos del metabolismo cerebral hacia el torrente sanguíneo conforme se absorbe el LCR.

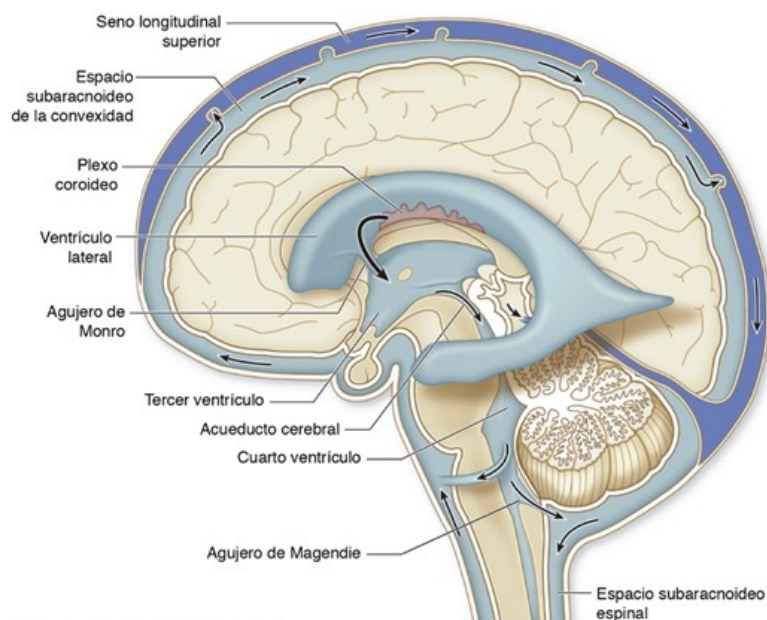
## Circulación del LCR

Harvey Cushing denominó de manera correcta al LCR como la “tercera circulación”, comparable a la de la sangre y la linfa. Desde su sitio principal de formación en el plexo corioideo de los ventrículos laterales, el LCR fluye hacia abajo de manera secuencial por el tercer ventrículo, acueducto, cuarto ventrículo y orificios de Magendie (en la zona medial) y de Luschka (en la parte lateral) en la base del bulbo raquídeo, hacia los espacios subaracnoideos perimedular y periespinal, de ahí alrededor del tronco del encéfalo y a la región rostral a las cisternas basal y ambiental, por la abertura tentorial y al final a las superficies lateral y superior de los hemisferios cerebrales, donde se absorbe la mayoría del líquido ([fig. 29-1](#)). La presión del compartimiento del LCR es más alta en los ventrículos y disminuye de manera sucesiva por las vías subaracnoideas. Las pulsaciones arteriales de los plexos coroideos ayudan a impulsar el líquido en sentido centrífugo del sistema ventricular.

Figura 29-1.



Esquema del flujo global del LCR desde los ventrículos laterales, a través del tercero y cuarto ventrículos, hacia afuera desde los basales (Luschka y Magendie), hacia arriba alrededor del tronco del encéfalo y las cisternas basales, a la convexidad de los hemisferios y hacia abajo, al espacio subaracnoideo espinal. Se supone que la mayor parte de la absorción se realiza por encima de las convexidades cerebrales y a lo largo del seno longitudinal.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor, Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El líquido raquídeo está en contacto en todas partes con el líquido extracelular del cerebro y la médula espinal, pero la magnitud del flujo del LCR a través del parénquima cerebral es pequeña, en condiciones normales. El tejido periventricular ofrece una resistencia considerable a la entrada del LCR y, aunque la diferencia de presión entre los ventrículos y los espacios subaracnoideos sobre la convexidad de los hemisferios (presión transmanto) es mayor de cero, la vía ventrículo-orificios-subaracnoidea abierta dirige la mayoría del flujo del LCR en esta dirección. Sólo si este conducto se obstruye, la presión transmanto se eleva, comprime los tejidos periventriculares y causa crecimiento de los ventrículos, o sea hidrocefalia, y flujo transependimario de LCR.

## Absorción de LCR

La absorción del LCR ocurre sobre todo a través de las vellosidades aracnoideas; son excrecencias microscópicas de la membrana aracnoidea que penetran la duramadre y sobresalen en el seno sagital superior y otras estructuras venosas. En estos sitios se agregan muchas vellosidades para formar las granulaciones o cuerpos de Pacchioni, algunas de ellas lo bastante grandes para excavar la lámina interna de la bóveda craneal. Pueden aumentar de tamaño con el envejecimiento, y las grandes (3.0 a 9.5 mm de diámetro) pueden rara vez herniarse a través de los defectos óseos y los erosionan, lo que crea una vía de entrada para organismos desde el oído que pueden causar meningitis (Samuels et al.).

Las vellosidades aracnoideas, más numerosas a ambos lados del seno sagital superior, también existen en la base del cerebro y alrededor de las raíces de la médula espinal; se ha pensado que actúan como válvulas funcionales que permiten el “flujo masivo” unidireccional del LCR a la luz vascular.

Sin embargo, los estudios con microscopio electrónico muestran que las vellosidades aracnoideas tienen una cubierta membranosa continua. Esta capa es delgada en extremo y el LCR pasa por las vellosidades a un ritmo con crecimiento lineal conforme las presiones del LCR se elevan por arriba de 68 mm de H<sub>2</sub>O. Esta vía pasiva no es la única manera en la que se transportan el agua del LCR y otros contenidos. Tripathi y Tripathi encontraron en micrografías electrónicas que las células mesoteliales de la vellosidad aracnoidea forman vacuolas citoplásmicas gigantes de manera continua con capacidad para el transporte transcelular masivo. Ciertas sustancias, como la penicilina y los ácidos y bases orgánicos, también son absorbidas por las células del plexo coroideo; la acción bidireccional de estas células se parece a la de las células de los túbulos renales. En piezas patológicas se demostró que algunas sustancias pasan entre las células endoteliales de los ventrículos y entran a los capilares y vénulas subependimarias.

Al infundir y extraer LCR en condiciones controladas, es posible calcular la resistencia a la absorción del LCR y su ritmo de remplazo. La resistencia del

paso del LCR al sistema venoso se denomina  $R_0$  y puede expresarse en términos similares a la ley de Ohm ( $E = IR$ ): el voltaje ( $E$ ) refleja la diferencia en la presión entre el LCR y el sistema venoso ( $P_{\text{LCR}} - P_V$ ), lo que impulsa al LCR a los senos duros, y el equivalente de la corriente eléctrica, llamada  $I_f$ , representa la velocidad del flujo del LCR. En estado de equilibrio, esta velocidad de flujo es igual al ritmo de producción de LCR (0.3 ml/min).  $R_0$ , la resistencia a la absorción, que en condiciones normales se aproxima a 2.5, se eleva cuando hay un bloqueo en la circulación del LCR. Por lo tanto, la ecuación para la presión del LCR puede expresarse como  $P_{\text{LCR}} - P_V = I_f \times R_0$ ; al despejar,  $P_{\text{LCR}} = P_V + I_f \times R_0$ . Como el producto de  $I_f \times R_0$  es de sólo 0.8 mmHg, puede apreciarse que la contribución principal a la presión del LCR, medida por punción espinal, es la presión venosa,  $P_V$ . En otras palabras, la presión intracraneal y la presión del LCR, que están en equilibrio, provienen sobre todo de las presiones vasculares transmitidas y no de la resistencia al flujo del LCR. Sin embargo, en condiciones patológicas como la meningitis bacteriana y la hemorragia subaracnoidea,  $R_0$  puede elevarse a niveles que impiden la circulación del LCR y elevan la presión.

## Volumen y presión del líquido cefalorraquídeo

En decúbito, la ICP y, por consiguiente, la presión del LCR en condiciones normales es cercana a 8 mmHg o 110 mm de  $H_2O$  (1 mmHg equivale a 13.7 mm de  $H_2O$ ), con un límite superior normal más alto en niños que en adultos, según Huh *et al.* Conforme se elevan cada vez más la cabeza y el tronco, el peso de la columna de LCR se agrega a la presión en el espacio subaracnoideo lumbar y la presión del LCR cae en correspondencia, por lo que es cercana a cero en posición vertical. Como se describió antes, la presión del LCR está en equilibrio con las presiones vasculares capilar y prevenida, las cuales dependen sobre todo de los cambios circulatorios que alteran el tono arteriolar. Los aumentos de la presión arterial sistémica elevan poco o nada la presión capilar debido a la autorregulación vascular cerebral, por lo que hay poco aumento en la presión del LCR. Si la presión arterial (BP, *blood pressure*) es demasiado baja, con una media de 40 mmHg, no puede compensarse y, por consiguiente, reduce la presión del LCR (que por supuesto es de cero cuando el corazón se detiene).

En contraste con el efecto limitado causado por los cambios en la BP arterial, el aumento de la presión venosa tiene un efecto casi inmediato en la presión del LCR porque incrementa el volumen de sangre en las venas cerebrales, vénulas y senos duros. Si se comprimen las venas yugulares, se produce un aumento de la ICP que se transmite al espacio subaracnoideo lumbar (a menos que haya un bloqueo subaracnoideo raquídeo). Ésta es la base de la prueba de Queckenstedt, poco usada ahora, mencionada en el capítulo 2. En caso de un bloqueo raquídeo, la presión sobre la pared abdominal, que afecta las venas raquídeas por debajo del nivel del bloqueo subaracnoideo, elevan la presión del LCR lumbar. La maniobra de Valsalva, la tos, estornudos y el pujo elevan la presión intratorácica, lo que se transmite a las venas yugulares y después a las cerebrales y raquídeas, y también de manera directa al compartimiento del LCR a través de los orificios intervertebrales. Las válvulas venosas yugulares previenen la transmisión libre de la presión a las venas craneales, pero este umbral puede rebasarse si las presiones venosas central y yugular se elevan mucho. Los tumores mediastínicos tienen el mismo efecto, ya que obstruyen la vena cava superior.

La inhalación o retención de  $CO_2$  eleva la  $PCO_2$  sanguínea y, por consiguiente, reduce el pH del LCR. Por un mecanismo que no se comprende del todo, esta acidificación del LCR actúa como vasodilatador cerebral potente, lo que aumenta el flujo sanguíneo cerebral y la volemia, desarrollando hipertensión intracraneal. La hiperventilación, que reduce la  $PCO_2$ , tiene el efecto contrario; aumenta el pH y la resistencia vascular cerebral, lo que disminuye la presión del LCR; esta maniobra de reducir el contenido arterial de  $CO_2$  mediante la hiperventilación se usa en el tratamiento del aumento agudo en la ICP.

## TRASTORNOS EN LA PRESIÓN, VOLUMEN Y CIRCULACIÓN DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

### Aumento de la presión intracraneal

#### Generalidades sobre fisiología

El cráneo y conducto vertebral intactos, junto con la duramadre casi inelástica, forman un recipiente rígido, por lo que el aumento en el volumen de cualquiera de sus contenidos (cerebro, sangre o LCR) eleva la ICP. Además, el aumento en cualquiera de estos componentes debe ser a expensas de los otros dos, una relación conocida como doctrina de Monro-Kellie. Los pequeños incrementos en el volumen cerebral no aumentan de inmediato la ICP por el efecto amortiguador contrario del desplazamiento del LCR de la cavidad craneal al conducto raquídeo. En menor medida, se produce una deformación del cerebro y estiramiento de los pliegues entrantes de la duramadre relativamente rígida, en particular de la hoz del cerebro entre los

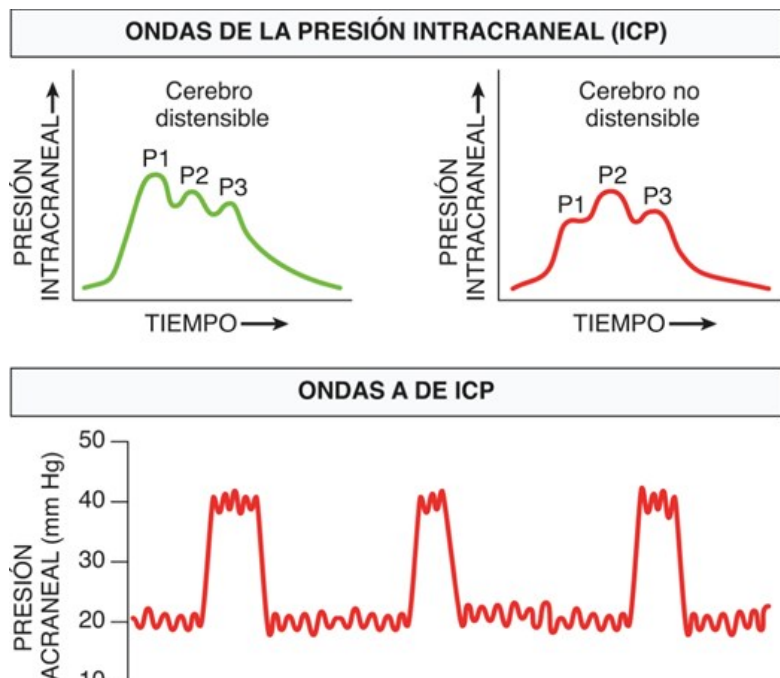
hemisferios y la tienda entre los hemisferios y el cerebelo. Una vez que se agotan estos mecanismos compensatorios, una masa dentro del compartimiento dural desplaza o causa una “hernia” del tejido cerebral de ese compartimiento a uno adyacente. Cualquier incremento adicional del volumen cerebral reduce la volemia intracraneal contenida en las venas y los senos duros. Además, el LCR se forma mucho más despacio en presencia de ICP elevada. Las relaciones acomodativas de presión-volumen se producen de forma simultánea y se les reúne con el término elasticidad intracraneal (que es el cambio en la ICP que aparece con cualquier modificación del volumen intracraneal, o su oponente, distensibilidad, usado a menudo en la investigación clínica). Conforme persiste el incremento de volumen de la masa cerebral, sangre o LCR, se tornan ineficaces los mecanismos acomodativos y aumenta exponencialmente la ICP, como en una curva de elasticidad idealizada (distensibilidad). La curva normal comienza su ascenso acentuado con una ICP cercana a 25 mmHg. Después de este punto, los pequeños incrementos en el volumen causan grandes elevaciones en la ICP.

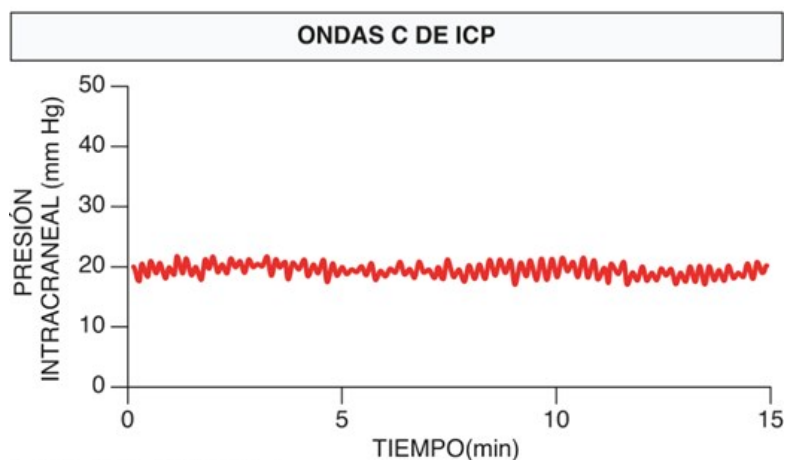
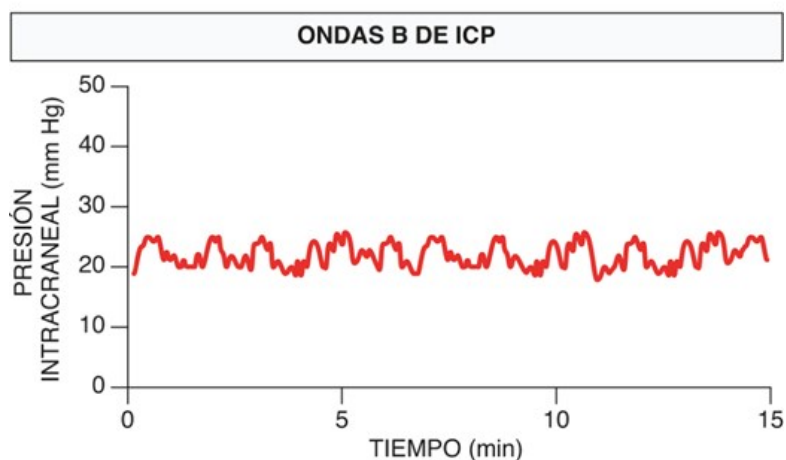
La diferencia numérica entre la ICP y la BP media en los vasos cerebrales se denomina presión de perfusión cerebral (CPP, *cerebral perfusion pressure*). Aparte de los cambios mencionados en el tejido cerebral descritos con más detalle en relación con sus signos clínicos en el capítulo 16, el aumento de la ICP que se aproxima al nivel de la BP sistémica media al final causa una disminución diseminada del flujo sanguíneo cerebral. En su forma más grave, esto causa isquemia global y produce muerte cerebral. Los grados menores de aumento en la ICP y descenso de la perfusión cerebral causan menor infarto cerebral, pero aún diseminado, similar a lo que ocurre después de un paro cardíaco. En todos los casos, los principales determinantes de la magnitud del daño cerebral no son sólo la gravedad, pero también la duración de la perfusión cerebral. Estos son modelos teóricos que guían la práctica, pero a menudo resultan imprecisos en situaciones clínicas.

A Lundberg se le da el crédito de registrar y analizar las presiones intraventriculares por periodos prolongados en pacientes con tumores cerebrales. Observó que la ICP experimenta fluctuaciones espontáneas periódicas, designadas A, B y C (fig. 29-2). Las ondas B tienen contornos balísticos que imitan a los de la onda de presión arterial y son resultado de la entrada de sangre en los vasos de la base del cráneo (véanse los comentarios posteriores sobre las ondas B). Las ondas C siguen las deflexiones del ciclo respiratorio y son resultado complejo de presiones transmitidas desde el tórax al compartimiento del LCR.

Figura 29-2.

Esquema de las ondas de Lundberg en los registros de la presión intracraneal. Las ondas A (ondas en meseta) se identifican solamente en el registro de tendencias y consisten en elevaciones de la presión espontáneas o inducidas de 25 a 50 mmHg, que comienzan antes de un minuto y persisten durante varios minutos para disminuir a niveles basales. Las ondas B son deflexiones balísticas que reflejan el ingreso de sangre a las principales arterias de la base y a los vasos de conductancia durante la sístole cardíaca. El recuadro señala las “muescas” dicróticas y reflejadas dentro de la onda B (no todas las ondas P1, P2 o P3 son siempre visibles); el incremento de la amplitud de P2 por arriba de P1 denota menor distensibilidad intracraneal.





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Sólo las ondas A son completamente separables de las pulsaciones arteriales (ondas B) y respiratorias (ondas C), y tienen la mayor relevancia clínica de las tres. Consisten en elevaciones ondulares rítmicas de la ICP, hasta 50 mmHg, que ocurren cada 15 a 30 min y duran alrededor de 1 min, o de elevaciones menores pero más prolongadas. Se identifican sólo cuando se vigila la tendencia de la ICP durante algunos minutos o más. Estas *ondas en meseta*, como se conocen, coinciden con un aumento en el volumen sanguíneo intracraneal, quizá como resultado de una falla temporal en la autorregulación vascular cerebral. Rosner y Becker observaron que las ondas en meseta a veces van precedidas de un periodo breve de hipotensión sistémica leve. Ellos consideraron que la ligera hipotensión causa vasodilatación cerebral para mantener el flujo sanguíneo normal. Con la recuperación de la BP, la respuesta en el tono vascular cerebral se retrasa, lo que permite que el volumen intracraneal aumente en el lecho vascular dilatado y eleva la ICP en una onda en meseta. La observación de que un periodo breve de aumento inducido en la BP restaura de manera paradójica el tono vascular cerebral normal y causa un cese súbito de una onda en meseta apoya esta explicación.

La configuración de las ondas B de Lundberg, de índole de ICP balística, corresponden a la entrada de sangre a los vasos cerebrales durante la sístole, lo que proporciona una imagen de la dinámica cerebral. Poseen una muesca dicrótica, igual que la onda de la presión arterial, y dos picos pequeños, denominados P1 y P2, por conveniencia (algunos autores han detectado una onda P3) y son indicadoras aproximadas de la distensibilidad cerebral (o elasticidad) y P2 más alto corresponde a un contenido intracraneal menos distensible (véase el recuadro superior de la fig. 29-2).

Las tasas altas de mortalidad y morbilidad de las lesiones voluminosas cerebrales agudas se relacionan en parte con el aumento descontrolado de la ICP. Como se mencionó antes, la ICP de un adulto en reposo y en decúbito es 3 a 7 mmHg (menor cuando el individuo está erguido). En estudios clínicos e investigación, los niveles mayores de 15 mmHg que se consideran anormales no son peligrosos por sí mismos; en realidad, puede

mantenerse la presión cerebral adecuada con una ICP de 40 mmHg, siempre que la BP permanezca normal. Una ICP más alta o una BP más baja pueden combinarse para reducir la CPP y causar daño isquémico difuso.

### Causas de ICP elevada

En la práctica clínica se reconocen varios mecanismos para el aumento de la ICP:

1. Una masa cerebral o extracerebral, como un tumor cerebral; infarto cerebral con edema; contusión traumática; hematoma parenquimatoso, subdural o extradural; o un absceso, todo lo cual tiende a ser localizado y deformar el cerebro adyacente. La deformación cerebral se localiza en un compartimiento o es contenida por los tabiques rígidos de la duramadre que delimitan el compartimiento con la masa.
2. Edema cerebral generalizado, como sucede en los estados isquémicos-anóxicos, insuficiencia hepática aguda, encefalopatía hipertensiva, hipercarbia y síndrome hepatocerebral de Reye. En estos trastornos, el aumento en la presión puede reducir la perfusión cerebral, pero los cambios tisulares son mínimos porque el efecto del aumento de volumen se distribuye de manera uniforme por el contenido craneal.
3. Un aumento en la presión venosa por trombosis de un seno venoso cerebral, insuficiencia cardíaca u obstrucción de las venas mediastínica superior o yugular.
4. Obstrucción al flujo y absorción del LCR. Si la obstrucción está en los ventrículos o en el espacio subaracnoideo en la base del cerebro, se produce hidrocefalia. La enfermedad meníngea amplia por diversas causas (infecciosas, carcinomatosa, granulomatosa, hemorrágica) es otro mecanismo de obstrucción al flujo del LCR. Si el bloqueo se limita a los sitios de absorción adyacentes a las convexidades cerebrales y el seno sagital superior, los ventrículos conservan el tamaño normal o crecen sólo un poco, ya que la presión en las convexidades se aproxima a la presión en los ventrículos laterales (véase más adelante).
5. Cualquier proceso que aumente el volumen del LCR (meningitis, hemorragia subaracnoidea) o que aumente la producción de LCR (tumor del plexo coroideo). En esta situación puede haber un gradiente de presión entre los compartimientos cerebral y espinal que causa hidrocefalia.

### Manifestaciones clínicas de la ICP elevada

Las manifestaciones clínicas típicas del aumento en la ICP en niños y adultos son cefalea, náusea y vómito, somnolencia, parálisis oculares y papiledema (véase también [cap. 16](#)). El papiledema puede causar pérdida visual periódica; si es prolongado, causa atrofia óptica y ceguera (véase [cap. 12](#), que presenta una discusión más detallada del papiledema y la atrofia del nervio óptico). La práctica de vigilar la ICP con un dispositivo de presión insertado en la cavidad craneal permitió establecer correlaciones entre los signos clínicos y los niveles de ICP. Sin embargo, los principales signos neurológicos de una masa intracraneal voluminosa, la dilatación pupilar, parálisis del abductor, somnolencia y respuesta de Cushing, descritos a continuación y en los [capítulos 16 y 34](#), se deben al desplazamiento del tejido cerebral, por lo que no tienen una relación estricta con la ICP.

Como regla, los pacientes con BP normal conservan el estado de alerta normal con ICP de 25 a 40 mmHg, a menos que haya un desplazamiento concurrente del tejido cerebral que comprime al tronco del encéfalo. Dicho de otra manera, el estado de coma casi nunca puede atribuirse al mero aumento de la ICP. Sólo cuando la ICP es mayor de 40 a 50 mmHg, el flujo cerebral disminuye a un grado que causa pérdida del conocimiento. Cualquier aumento adicional va seguido siempre de isquemia global y muerte cerebral. Con base en las observaciones de los propios autores, el desplazamiento y la hernia cerebral que causa la midriasis del mismo lado que una lesión voluminosa casi siempre ocurre con una ICP de 28 a 34 mmHg. (De nuevo, esto no es efecto directo de la ICP alta). Hay casos en los que la disociación entre la ICP y los signos clínicos es impresionante, como en presencia de una masa en la parte medial del lóbulo temporal, contigua al tercer nervio, que comprime el nervio cuando la presión se eleva un poco, y en caso de lesiones de crecimiento lento, que elevan la ICP poco a poco y permiten que la compensación cause pocos signos. De igual manera, la parálisis unilateral o bilateral del abductor no tiene una relación uniforme con el grado de aumento en la ICP, sino que las parálisis del abductor son más frecuentes cuando la ICP elevada es consecuencia del edema cerebral difuso, hidrocefalia, meningitis o pseudotumor cerebral.

Las consecuencias de la ICP alta adquieren características especiales en lactantes y niños pequeños, cuyas estructuras craneales no se han cerrado. La cabeza crece y los ojos sobresalen. En estos casos, es necesario diferenciar el problema clínico de otros tipos de crecimiento de la cabeza, con o sin hidrocefalia, como la macrocrania constitucional o el crecimiento del cerebro (megalencefalia o enfermedades metabólicas hereditarias como las enfermedades de Krabbe, Alexander, Tay-Sachs, o la degeneración esponjosa cerebral de Canavan). así como de un hematoma subdural o higroma; hemorragia ventricular neonatal, y diversos quistes y tumores.

## Vigilancia de la presión intracraneal

Hay indicios, sobre todo de cohortes retrospectivas de pacientes con lesión cerebral traumática, de que el resultado en los pacientes con masas voluminosas intracraneales es mejor si la ICP se mantiene en niveles menores a los que afectan la perfusión cerebral. A menudo se establece una ICP <15 o 20 mmHg como objetivo terapéutico, ya que la curva de elasticidad adquiere mayor pendiente después de este nivel y los pequeños incrementos en el volumen cerebral pueden causar marcados aumentos en la presión. Sin embargo, orientar el tratamiento por la medición directa de ICP no ha sido beneficioso, como lo señala el estudio BEST-TRIP ([Chesnut et al.](#)) y después de décadas de aceptación, no hay certeza de la utilidad de tales dispositivos en comparación con los signos clínicos e imágenes del mayor efecto de masa. Al parecer, disminuir la ICP y descomprimir el cerebro por craneotomía después de un traumatismo (consultar el estudio DECRA de [Cooper et al.](#); y RESCUE-ICP de [Hutchinson et al.](#)), o del edema cerebral por accidente cerebrovascular, disminuye notablemente la cifra de mortalidad y se supone que es resultado de la reducción de ICP. A pesar de ello, es difícil separar tal efecto de la descompresión, de la mejoría correspondiente de los desplazamientos del tejido cerebral. (Hay que destacar que la menor mortalidad ocurre a expensas de un mayor número de supervivientes en estado vegetativo o de discapacidad). No obstante, en un paciente que no puede examinarse debido a la parálisis o sedación inducidas, o que se somete a un procedimiento que conlleva riesgo de un aumento adicional en la ICP, la vigilancia parece adecuada.

El problema para demostrar una ventaja de la vigilancia se debe en parte al nivel de ICP en el que se inicia el tratamiento y la selección correcta de los pacientes a tratar. Los factores que influyen en la decisión para instituir la vigilancia incluyen los prospectos para reducir la lesión subyacente, la edad del paciente y las enfermedades médicas relacionadas. A pesar de los varios ensayos desalentadores mencionados anteriormente, la práctica de los autores es medir la ICP con un monitor de fibra óptica permanente o un catéter intraventricular en los pacientes por lo demás salvables, con estupor o estado de coma, y en los que una lesión traumática y otra lesión voluminosa intracraneal produjo desplazamiento de estructuras intracraneales o edema cerebral generalizado. Los lineamientos publicados sugieren que la vigilancia debe establecerse en pacientes con lesión cerebral traumática grave si son mayores de 40 años y tienen una Calificación de Coma de Glasgow menor de 9 ([cap. 34](#)). Por lo general, el monitor se coloca del mismo lado de la lesión.

El tratamiento urgente de la ICP elevada se considera con más detalle en los [capítulos 33 y 34](#), en los que este tema se describe en relación con el accidente cerebrovascular y el traumatismo cerebral.

## HIDROCEFALIA

La hidrocefalia es un trastorno por crecimiento ventricular como resultado de la obstrucción del flujo normal del LCR. Los sitios de obstrucción pueden ser el tercer ventrículo, el acueducto de Silvio y los orificios bulbares (de Luschka y Magendie, [fig. 29–1](#)), o los espacios subaracnoideos basales o de la convexidad. Debido a la obstrucción, el LCR se acumula en los ventrículos a presión cada vez mayor, los ventrículos crecen y expanden los hemisferios. Como se indicó antes, en el lactante y el niño pequeño, el tamaño de la cabeza aumenta porque la expansión de los hemisferios cerebrales separa las suturas de los huesos craneales.

Respecto a la terminología, el nombre hidrocefalia (literalmente “cerebro de agua”) se aplica a menudo, pero de manera incorrecta, a cualquier crecimiento de los ventrículos, incluso si es consecuente a la atrofia cerebral, o sea hidrocefalia *ex vacuo*, o al crecimiento ventricular por la falta de desarrollo cerebral, lo que se conoce como colpocefalia. La referencia a estos trastornos es tan frecuente que es improbable que cambie; aunque “hidrocefalia a tensión” no se usa mucho, podría ser útil separar el crecimiento causado por la presión del crecimiento pasivo de los ventrículos.

En 1914, [Dandy](#) y [Blackfan](#) introdujeron los términos también imprecisos, pero ya bien establecidos, hidrocefalia comunicante y no comunicante (obstructiva). El concepto de hidrocefalia comunicante se basó en las observaciones de que el pigmento inyectado en un ventrículo lateral difundiría con facilidad hacia abajo por el espacio subaracnoideo y que el aire inyectado en el espacio subaracnoideo lumbar pasaría hacia el sistema ventricular; en otras palabras, los ventrículos están en comunicación con el espacio subaracnoideo espinal. Si el líquido espinal lumbar permanece incoloro después de la inyección del pigmento, se asume que la hidrocefalia es obstructiva o no comunicante. Hoy en día, la distinción entre estos dos tipos no es fundamental, ya que todas las formas de hidrocefalia verdadera son obstructivas en algún nivel y la obstrucción nunca es completa.

## Patogenia de la hidrocefalia

Existen varios sitios en los que es más frecuente la obstrucción al flujo del LCR. Es probable que se obstruya un orificio de Monro o que haya desplazamiento horizontal de las estructuras centrales del cerebro por una lesión cerebral grande. Un aspecto esencial y quizás autorrevelador de la



hidrocefalia es que la acumulación del LCR y la expansión del sistema ventricular son unidireccionales, lo que denota que se expande el ventrículo (o ventrículos) en sentido proximal a la obstrucción y no en sentido distal a ella. Un proverbio útil atribuido a Ayer es que el ventrículo más cercano a la obstrucción crece más; lo anterior significa por ejemplo que la oclusión de las vías basales del LCR causa un crecimiento desproporcionado del cuarto ventrículo, y una lesión voluminosa dentro del cuarto ventrículo produce dilatación más marcada del tercer ventrículo que de los laterales.

Algunos ejemplos bastan para describir la relación entre el sitio de la obstrucción y la configuración de la hidrocefalia subsecuente. Esta obstrucción puede causar expansión del ventrículo lateral o una parte de éste. Los tumores en el tercer ventrículo (p. ej., quiste coloide) bloquean la salida del LCR por ambos orificios de Monro, lo que causa dilatación de ambos ventrículos laterales. El acueducto de Silvio, estrecho de por sí, puede obstruirse por diversas lesiones del desarrollo o adquiridas (atresia o bifurcación determinadas por factores genéticos, gliosis perinatal, endodermitis, hemorragia o tumor) y causa dilatación del tercer ventrículo y ambos ventrículos laterales. Si la obstrucción se localiza en el cuarto ventrículo, la dilatación incluye al acueducto. Otros sitios de obstrucción al flujo del LCR en las vías ventriculares son los orificios de Luschka y Magendie (p. ej., falta congénita de abertura de los orificios, síndrome de Dandy-Walker). Es más frecuente el bloqueo al flujo del LCR en el espacio subaracnoideo alrededor del tronco del encéfalo causado por meningitis inflamatoria o fibrosa. Esta forma de obstrucción causa crecimiento de todo el sistema vascular, incluido el cuarto ventrículo.

Otro sitio posible de obstrucción son los espacios subaracnoideos sobre las convexidades cerebrales. Un tema de considerable interés práctico y teórico es si la obstrucción meníngea en el sitio de las vellosidades aracnoideas, o el bloqueo en los senos venosos en los que se absorbe el LCR pueden causar hidrocefalia. En su extenso material neuropatológico y su revisión de la bibliografía, Russell no pudo encontrar un ejemplo bien documentado de alguna de estas causas sugeridas, y lo mismo se aplica al material patológico recolectado por el colega de los autores R. D. Adams. Como dato adicional, los experimentos en animales en los que se ocluyeron todas las venas de drenaje sólo en algunos casos se produjo hidrocefalia a tensión con crecimiento de los ventrículos laterales. Las cisternas basales son más a menudo el sitio de la obstrucción de la meningitis o la hemorragia subaracnoidea. Aún así, Gilles y Davidson declararon que la hidrocefalia en niños puede ser resultado de la ausencia congénita o del número deficiente de vellosidades aracnoideas, y Rosman y Shands publicaron un caso que atribuyeron al aumento en la presión venosa intracraneal. La vacilación de los autores para aceptar tales ejemplos deriva de la dificultad que tiene el patólogo para juzgar la permeabilidad del espacio subaracnoideo basilar. Esto se visualiza de manera más confiable por medios radiográficos que neuropatológicos.

En teoría, si la obstrucción se sitúa cerca del seno longitudinal superior o en él, el LCR debe acumularse a presión dentro y fuera del encéfalo, con lo cual no surgirá gradiente alguno entre los ventrículos a través del manto del parénquima de los hemisferios cerebrales, y no debe haber agrandamiento de los ventrículos, o si lo hay, debe ser mínimo, y sólo después de un lapso prolongado.

El cuadro radiográfico raro de crecimiento de espacios subaracnoideos sobre y entre los hemisferios cerebrales, junto con el crecimiento modesto de los ventrículos laterales, se denomina hidrocefalia externa. Aunque llegue a presentarse dicho trastorno, muchos de los casos así llamados han resultado ser ejemplos de higromas subdurales o quistes aracnoideos. El trastorno se encuentra ahora con más regularidad después de la hemicraniectomía si no se repone el hueso.

Los procesos como la hemorragia subaracnoidea, o la hemorragia o absceso cerebral que se rompe a los ventrículos y aumenta con rapidez el volumen del LCR causan las formas más drásticas de hidrocefalia aguda. La obstrucción de las vías del LCR también puede encontrarse dentro del sistema ventricular o en las meninges basales. A continuación, se describe el síndrome clínico correspondiente.

Se esperaría que el aumento en el ritmo de formación o el decremento en el ritmo de absorción induzcan la acumulación de LCR y el aumento de la ICP, pero los únicos ejemplos publicados de producción excesiva de LCR son los papilomas del plexo coroideo, no obstante incluso en esta circunstancia, casi siempre existe obstrucción ventricular relacionada, ya sea de un ventrículo lateral, del tercero o el cuarto. Por lo general, en estos casos existe dilatación generalizada del sistema ventricular y las cisternas basales (quizá por el aumento del volumen del LCR) y crecimiento asimétrico de los ventrículos laterales causado por la obstrucción de un orificio de Monro.

## Síndromes de hidrocefalia

Este proceso da origen a varios síndromes, según la edad del paciente y la rapidez de evolución. Un tipo ocurre a una edad muy temprana, antes de la fusión de las estructuras craneales, y causa crecimiento de la cabeza. Si las estructuras craneales ya se fusionaron y la acumulación de LCR es paulatina, la cabeza conserva el tamaño normal y el crecimiento ventricular puede permanecer asintomático o causar alteraciones en la marcha, micción o cognición. Una forma particular de esta última es la hidrocefalia detenida o compensada de la edad adulta avanzada, una de las causas de la hidrocefalia de presión normal descrita en el capítulo 6 y de manera detallada a continuación.

## Hidrocefalia congénita o infantil

Los huesos craneales se fusionan al final del tercer año; para que la cabeza crezca, la hidrocefalia a tensión debe desarrollarse antes de ese momento. Puede comenzar en el útero, pero casi siempre ocurre en los primeros meses de edad. Incluso hasta los cinco años (y muy rara vez después), el aumento notable de la ICP, sobre todo si es rápido, puede separar las estructuras recién formadas (diastasis). La hidrocefalia, incluso ligera, también moldea la forma del cráneo muy joven; en las radiografías se observa adelgazamiento desigual de la lámina interna, una apariencia denominada como “plata golpeada”, o como marcas digitales o de circunvoluciones. La región frontal del cráneo es muy prominente (abultada) y el cráneo tiende a ser braquiocefálico, salvo en el síndrome de Dandy-Walker, en el que, debido al abultamiento del occipucio por crecimiento de la fosa posterior, existe dolicocefalia. Con el crecimiento pronunciado del cráneo, la cara se ve relativamente pequeña y contraída, la piel sobre los huesos del cráneo es delgada y tirante, revela venas dilatadas prominentes. Las causas usuales de este trastorno son 1) hemorragias en la matriz intraventricular en lactantes prematuros; 2) infecciones fetales y neonatales; 3) malformación de Chiari tipo II; 4) atresia y estenosis del acueducto; y 5) síndrome de Dandy-Walker.

En la hidrocefalia congénita, la cabeza casi siempre crece con rapidez y pronto rebasa el percentil 97°. Las fontanelas anterior y posterior se encuentran tensas, incluso con el paciente en posición vertical. El lactante se encuentra inquieto, come poco y es probable que vomite con frecuencia. Con el crecimiento continuo del cerebro, se establece el letargo y el lactante se encuentra lánguido, sin interés en su alrededor e incapaz de mantener una actividad. Más tarde se observa que los párpados superiores se retraen y los ojos tienden a girar hacia abajo; hay parálisis de la mirada superior y son visibles las escleróticas por arriba de los iris. Éste es el “signo del sol poniente” que se atribuye de manera incorrecta a la presión descendente de los lóbulos frontales sobre los techos de las órbitas. El hecho de que desaparezca con la derivación de los ventrículos laterales y tercero indica que se debe a la presión hidrocefálica en el techo del mesencéfalo. Sin tratamiento, el lactante adopta poco a poco una postura con los brazos y las piernas flexionadas o extendidas. Casi siempre es posible inducir signos de daño del haz corticoespinal. Los movimientos son débiles y a veces los brazos tiemblan. No hay papiledema, pero más tarde la papila óptica se vuelve pálida y la visión se reduce.

Si la hidrocefalia se detiene, el lactante o niño casi siempre tiene retraso del desarrollo motor, aunque a menudo es sorprendentemente verbal. En circunstancias extremas, la cabeza puede ser tan grande que el niño no puede sostenerla y debe permanecer en cama. Si el crecimiento de la cabeza sólo es moderado, el niño puede sentarse, pero no ponerse de pie, o se pone de pie, pero no puede caminar. Las exacerbaciones agudas de la hidrocefalia o una enfermedad febril pueden causar vómito, estupor o estado de coma.

Las manifestaciones específicas de la hidrocefalia congénita relacionada con la malformación de Chiari, atresia y estenosis del acueducto, y con el síndrome de Dandy-Walker se describen en el [capítulo 37](#). También se menciona aquí un trastorno raro llamado síndrome de “cabeza de muñeco” que se debe a un quiste aracnoideo supraquiasmático o al crecimiento del tercer ventrículo, como se explica en el [capítulo 30](#). Estas lesiones hacen que la cabeza del niño se mueva hacia adelante y atrás o de un lado al otro de forma constante o intermitente a una frecuencia aproximada de 2 a 3 Hz. No hay una conexión directa con otro movimiento rítmico de la cabeza, espasmo *nutans* (llamado en algunos libros “mutans”) o nistagmo en balancín descrito en el [capítulo 13](#), pero la localización de las lesiones causales, en o adyacentes al tercer ventrículo, es similar en todos ellos.

## Hidrocefalia infantil oculta

En este caso, el crecimiento ventricular se vuelve evidente sólo después del cierre de las suturas craneales ([fig. 29-3](#)). Las causas de la obstrucción al flujo del LCR son diversas y aunque está claro que algunas son congénitas, los síntomas pueden retrasarse hasta la adolescencia o adultez temprana, incluso más tarde. En algunos casos, el trastorno causa hidrocefalia de presión normal, como se explica más adelante y en el [capítulo 6](#). Las manifestaciones clínicas de hidrocefalia oculta y su evolución son muy variables. Los autores han visto algunos casos en adultos en los que el trastorno de la marcha por estenosis congénita del acueducto aparece de manera lo bastante súbita para dar la impresión de un accidente cerebrovascular cerebelar o frontal. Por razones desconocidas, los síntomas de la hidrocefalia oculta hasta entonces también pueden aparecer de forma súbita después de un traumatismo craneal menor. Existe presencia variable de reflejos de succión y prensión de las manos y pies; los reflejos plantares a veces son extensores. Por último, puede haber urgencia urinaria que cause incontinencia esfintérica, a menudo sin consciencia del paciente.

Figura 29-3.

MRI de hidrocefalia a tensión del adulto por estenosis congénita del acueducto cerebral. Existe movimiento transependimario de agua que se ve con

un reborde de los ventrículos laterales en la imagen T2. Hay crecimiento del tercer ventrículo, pero no del cuarto.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad, Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª edición. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En el [capítulo 30](#) se describe la hidrocefalia oculta causada por crecimiento de un tumor intracraneal.

### Hidrocefalia aguda

Aunque es sorprendente, se ha escrito poco sobre este síndrome a pesar de su frecuencia en la práctica clínica. Se ve más a menudo después de una hemorragia subaracnoidea por rotura de un aneurisma, con menor frecuencia con la hemorragia por una malformación arteriovenosa o por una hemorragia intracerebral profunda que diseca los ventrículos; también puede ser resultado de la obstrucción de las vías del LCR en el cuarto ventrículo por un tumor o hemorragia en el cerebelo-tronco del encéfalo, o dentro de las cisternas basales por infiltración neoplásica de las meninges, aunque este último proceso tiende a una evolución más subaguda. El paciente se queja de cefalea de intensidad variable, a menudo con disminución visual, puede vomitar y luego queda somnoliento o estuporoso durante varios minutos u horas. Lo usual es que haya signos de Babinski y en las etapas avanzadas, que se acompañan de estado de coma, se eleva el tono de las extremidades y hay postura extensora. En la parte inicial del proceso, las pupilas tienen tamaño normal y es probable que los ojos se desplacen en dirección horizontal; conforme continúa el crecimiento de los ventrículos, las pupilas se contraen, los ojos cesan de moverse y asumen una posición alineada, o puede haber parálisis bilateral del abductor con limitación de la mirada superior. La velocidad con la que se desarrolla la hidrocefalia determina si también hay papiledema.

Si el trastorno no se trata, al final las pupilas se dilatan de manera simétrica, los ojos ya no responden a las maniobras oculocefálicas y las extremidades se encuentran flácidas. Otra posibilidad es que haya un paro cardíaco o respiratorio inesperado, incluso en la etapa temprana de evolución de la hidrocefalia; esta complicación se observa sobre todo en niños con tumoraciones, sobre todo en el agujero magno; a veces va anunciada por la compresión cerebral en las cisternas perimesencefálicas, lo cual se detecta en las imágenes.

El tratamiento es el drenaje del LCR, casi siempre con un catéter ventricular o si no hay duda de la comunicación entre todos los compartimientos del LCR, por punción lumbar. Esto último implica cierto riesgo si se extrae líquido raquídeo con rapidez o si existe una fuga mensurable de líquido a través

de la duramadre raquídea en el sitio de la punción, lo que crea un gradiente de presión entre las regiones cerebral y raquídea.

### Efectos neuropatológicos de la hidrocefalia

La expansión ventricular tiende a ser máxima en las astas frontales, lo que explica la alteración de las funciones del lóbulo frontal, así como de la actividad motora de los núcleos basales y el lóbulo frontal, y de la marcha a causa de la hidrocefalia. La sustancia blanca central cede a la presión, mientras que la sustancia gris cortical, los tálamos, núcleos basales y las estructuras del tronco del encéfalo permanecen relativamente intactas. Hay un aumento en el contenido de líquido intersticial en el tejido adyacente a los ventrículos laterales (flujo transependimario), fácil de detectar mediante imagen por resonancia magnética (véase [fig. 29-3](#)). Las fibras mielinizadas y los axones se lesionan, pero no al grado que se esperaría por el grado de compresión; existen grados menores de gliosis astrocítica y pérdida de oligodendrocitos en el tejido afectado en menor grado lejos de los ventrículos, que representan atrofia hidrocefálica crónica del cerebro. Los ventrículos quedan desnudos de epéndimo, los plexos coroideos se aplanan y experimentan fibrosis. Se dice que la luz de los capilares cerebrales en las muestras de biopsia se estrecha, un signo difícil de valorar.

## HIDROCEFALIA CON PRESIÓN NORMAL

En las enfermedades meníngeas y ependimarias puede desarrollarse hidrocefalia que alcanza un estado de equilibrio. Entonces se dice que está “compensada” en el sentido de que la formación del LCR se equilibra con la absorción. Una vez que se alcanza el equilibrio, la ICP cae de forma gradual, aunque conserva un gradiente del ventrículo a la cisterna basal y al espacio subaracnoideo. Se alcanza una etapa en la que la presión del LCR llega a un nivel normal alto de 150 a 200 mm de H<sub>2</sub>O, pero el paciente manifiesta los efectos cerebrales de la hidrocefalia. El nombre que [Adams et al.](#), y [Hakim y Adams](#) dieron a este trastorno fue hidrocefalia de presión normal (NPH, *normal pressure hydrocephalus*).

Persiste la controversia respecto a la frecuencia de este trastorno en adultos y ancianos; se han planteado argumentos razonables que cuestionan la existencia de la entidad como un trastorno o síndrome coherente, en respuesta a las guías terapéuticas emitidas por la *American Academy of Neurology* (AAN) (véase [Halperin et al.](#)) y subsiste la discrepancia de opinión ([Saper](#)). El cálculo de la frecuencia del trastorno varía ampliamente y depende del grupo de edad estudiado, pero [Jaraj et al.](#), con el uso de cuatro cohortes, estimaron que la prevalencia era de 0.2% de personas entre 70 y 79 años, y de 5.9% en quienes tenían más de 80 años.

Hay una tríada de signos clínicos característica de la NPH: por lo general, la primera manifestación es un trastorno de la marcha de progresión lenta, seguido de alteración de la función cognitiva y más tarde de incontinencia de esfínteres. Debe alertarse al lector sobre el hecho de que, por lo general, la tríada no está desarrollada del todo en las etapas iniciales del proceso. También puede haber reflejos de presión en pies y ataques de caídas, pero no hay signo de Babinski. Las cefaleas son infrecuentes y no hay papiledema.

El trastorno de la marcha que acompaña a la NPH puede ser de varios tipos distintos, como se explica en el [capítulo 6](#). Son difíciles de clasificar y sólo simulan de manera vaga los patrones observados en la enfermedad de Parkinson o la ataxia cerebelar, pero predominan algunas características. Lo más frecuente es que haya inestabilidad y alteración del equilibrio, con acortamiento de la longitud del paso; la mayor dificultad se encuentra para subir escaleras y bordillos ([Fisher](#), 1982). La debilidad y el cansancio de las piernas son quejas frecuentes, aunque la exploración no encuentra paresia ni ataxia. Es probable que se obtenga la impresión de enfermedad de Parkinson, con pasos cortos y postura un poco encorvada e inclinada al frente, pero por lo general el paciente no arrastra los pies, tampoco festinación, rigidez, lentitud en los movimientos alternados ni temblor. Algunos pacientes se presentan por caídas inexplicables, a menudo hacia atrás sin poder evitarlo, pero a la inspección casual es probable que la marcha muestre poca anormalidad, salvo el acortamiento mínimo de los pasos y la lentitud general. Sin tratamiento, los pasos se vuelven cada vez más cortos, con arrastre de los pies y caídas más frecuentes; al final resulta imposible ponerse de pie y sentarse, incluso girarse en la cama. Fisher se refirió a este estado avanzado como “astasia-abasia hidrocefálica”.

En términos amplios, los cambios mentales en los casos que han atendido los autores han sido de carácter “frontal”, manifestados como apatía, lentitud del pensamiento y acciones, e inatención ligera. Al final, los trastornos de memoria forman parte del problema general y son dominantes en algunos casos, razón por la cual a veces se considera el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer antes de descubrir la hidrocefalia, pero lo usual es que el trastorno de la marcha en la NPH sea muy evidente para cuando se desarrolla una alteración sustancial de la memoria. Por lo general, existe cierto grado de indiferencia afectiva, pero el paciente refiere poco acerca del aspecto emocional. Los pacientes con dificultad para la marcha además de dificultades considerables y progresivas en las funciones verbal, gráfica y de cálculo tienen mayor probabilidad de tener una enfermedad degenerativa o cerebrovascular. En esos casos, la dificultad para caminar y conservar la estabilidad es un resultado ostensible de afectación del lóbulo frontal, ya sea degenerativo o por infarto, como se explica en el [capítulo 6](#). Desafortunadamente, aparte de los defectos indicados antes que pueden

inducirse en las pruebas habituales, no se han identificado pruebas neuropsicológicas que sean valiosas para el diagnóstico de NPH.

Los síntomas urinarios aparecen relativamente tarde en la enfermedad. El principio, consisten en urgencia urinaria y polaquiuria. Más tarde, la urgencia se acompaña de incontinencia y al final existe “incontinencia del lóbulo frontal”, en la que el paciente es indiferente a los episodios de incontinencia y también se altera el control intestinal.

En la mayoría de los casos, es imposible establecer la causa del síndrome de NPH; hay argumentos débiles para presumir que existe meningitis fibrosante asintomática. En un porcentaje desconocido de los casos puede identificarse estenosis congénita del acueducto que permitió la función cerebral normal hasta la edad adulta y por razones desconocidas se descompensa; unos cuantos de los pacientes de los autores desarrollaron síntomas después de un traumatismo cefálico ligero. Es probable que ésta sea la causa imputada más frecuente del síndrome, pero también por razones desconocidas. Es posible que se desarrolle un síndrome idéntico después de una hemorragia subaracnoidea por rotura de un aneurisma, meningitis aguda resuelta o meningitis crónica (tuberculosa, micótica, sifilítica u otra), enfermedad de Paget en la base del cráneo, mucopolisacaridosis de las meninges y acondroplasia.

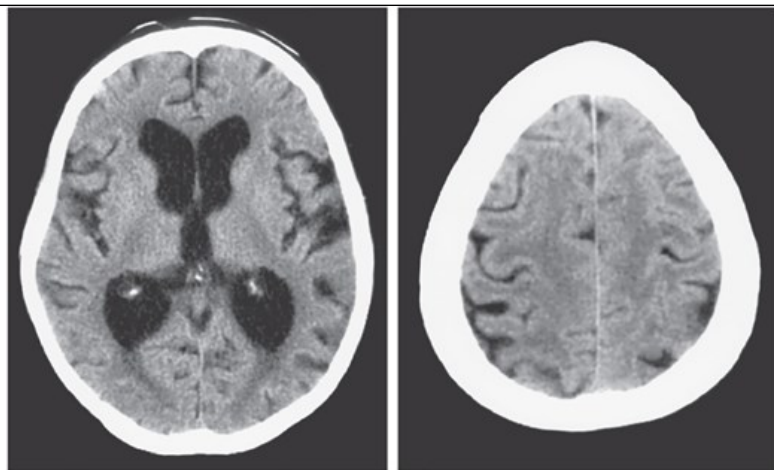
Las observaciones de Fisher (2002) sobre la reducción del tamaño ventricular debida a compresión extrínseca por acumulaciones subdurales se relaciona con mejoría clínica apoya la idea de que el efecto mecánico del crecimiento ventricular en el cerebro adyacente es la causa del síndrome. Se supone que las principales características clínicas se deben a la disfunción de los lóbulos frontales y sus conexiones con el estriado, ya sea por presión mecánica o distorsión, pero esta es sólo una conjetura.

## Diagnóstico de NPH

Es difícil verificar el diagnóstico de NPH y seleccionar a los pacientes para una derivación ventriculoauricular o ventriculoperitoneal. La CT, como la que se muestra en la [figura 29-4](#), muestra crecimiento ventricular sin atrofia de las circunvoluciones. Este crecimiento del sistema ventricular, desproporcionado en comparación con el grado de atrofia cortical, se valora en la CT y la MRI, pero no existe un acuerdo amplio acerca del método para su confirmación. Se desarrollaron varias fórmulas poco manejables para valorar esta proporción. En conjunto, los pacientes con respuesta sostenida al drenaje de LCR mediante una derivación, como se describe más adelante, tenían los primeros dos elementos de la tríada clínica (menos de la mitad de los pacientes tratados con éxito habían llegado al punto de la incontinencia) y la dimensión del ventrículo lateral al nivel de las astas anteriores había sido mayor de 39 mm (una dimensión real calculada a partir de la CT o MRI). La MRI puede mostrar cierto grado de salida transependimaria de agua alrededor de los ventrículos, pero esto no es frecuente y a veces este signo es difícil de diferenciar del cambio en la sustancia blanca periventricular que es ubicuo en los adultos de edad avanzada. Es probable que haya indicación de flujo pulsátil inadecuado del LCR a través del acueducto, como se aprecia en la MRI ponderada en T2.

**Figura 29-4.**

CT de un paciente con hidrocefalia de presión normal. Hay crecimiento de todos los ventrículos, sobre todo de las astas frontales de los ventrículos laterales (*izquierda*), desproporcionado con la atrofia cortical (*derecha*). La longitud del asta frontal es mayor de 39 mm. Se diseñaron varias fórmulas para cuantificar los elementos en las imágenes, pero son difíciles de aplicar.



Fuente: A.H. Repper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

A menudo se practica una punción lumbar con fines diagnósticos y la presión se mide con cuidado, pero tampoco en estos casos existe un acuerdo uniforme sobre la técnica. En la mayoría de los casos de NPH, la presión del LCR es mayor de 150 mm de H<sub>2</sub>O con el paciente bien relajado, pero el trastorno ya ocurrió, al menos a juzgar por la mejoría con la derivación, con presiones más bajas, en unos cuantos casos de sólo 120 mm de H<sub>2</sub>O. El drenaje de grandes cantidades de LCR (20 a 30 ml o más) mediante punción lumbar a menudo produce mejoría clínica en la bipedestación y la marcha por unos cuantos días, casi siempre con un retraso de horas a un día, por lo que debe dependerse del paciente y su familia para que informen estos cambios; estos reportes tienden a ser demasiado optimistas. La mejoría objetiva en la marcha después del drenaje raquídeo, medida por el menor tiempo de marcha de una distancia predeterminada y un número menor de pasos, es una manera de seleccionar a los pacientes para los procedimientos de derivación cuando el cuadro clínico no es muy claro, pero ni siquiera esta prueba es infalible. Varias series pequeñas sugieren que una prueba negativa no descarta el beneficio de la derivación (véase [Walchenbach et al.](#)). Sin embargo, en estas mismas series, la mejoría después de la extracción de LCR ha tenido un alto valor predictivo sobre el éxito de la derivación.

Cuando hay duda sobre los efectos de la punción lumbar, una conducta apropiada es hospitalizar al paciente y colocar un drenaje lumbar hasta por tres días, con extracción aproximada de 50 ml de LCR al día para observar la respuesta en la marcha y el estado mental. Vale la pena cuantificar la velocidad y facilidad de la marcha dos o tres veces antes de la punción lumbar o del drenaje y realizar esta prueba a intervalos periódicos durante varios días después del procedimiento para confirmar que la mejoría es genuina. Aún más convincente es la mejoría definitiva seguida días más tarde de agravación de la marcha.

La vigilancia de la presión del LCR durante un día o más puede mostrar aumentos intermitentes en la presión, quizá correspondientes a las ondas A de Lundberg, pero esta medida casi nunca es práctica y ahora se realiza sólo en unos cuantos centros clínicos. Según [Katzman y Hussey](#), la infusión de solución salina normal en el espacio subaracnoideo lumbar a un ritmo de 0.76 ml/min en la NPH produce un aumento en la presión hasta más de 300 mm de H<sub>2</sub>O que no se observa en personas sanas. En teoría, esta prueba o cualquiera de sus derivadas, como la propuesta por [Børgesen y Gjerris](#), debe reflejar la calidad de la absorción del LCR, pero también tienen resultados impredecibles. Antes se usaba la cisternografía con radionúclido para demostrar la persistencia de marca radiactiva del LCR en los ventrículos, pero ya no se considera una prueba definitiva de NPH, aunque se utiliza con poca frecuencia para casos inciertos de NPH.

## Tratamiento de la NPH en adultos

El desarrollo de tubos para derivación ventricular con válvulas de una vía inició el tratamiento exitoso de la hidrocefalia. El LCR se desvía de manera directa a la cavidad peritoneal (derivación ventriculoperitoneal), aunque con menor frecuencia se usa una derivación ventriculoauricular o ventriculopleural. Puede seleccionarse la válvula para una presión de abertura fija deseada o puede colocarse una válvula variable y se hacen ajustes con un dispositivo magnético externo. Con la derivación se obtiene un éxito gratificante, a menudo con restauración completa o casi completa de la función mental y la marcha después de varias semanas o meses.

La mejoría más consistente se ha obtenido en la minoría de pacientes en los que se identificó una causa (hemorragia subaracnoidea, meningitis crónica o un tumor del tercer ventrículo). Como ya se indicó, otros factores predictivos de éxito son el crecimiento considerable de los ventrículos en



comparación con el grado de atrofia cortical, presiones del LCR mayores de 150 mm de H<sub>2</sub>O y mejoría después de la punción raquídea, pero ninguno de estos es del todo confiable.

Las desviaciones del síndrome característico, como la presencia de demencia sin trastorno de la marcha o la presencia de apraxias, afasias y otros signos cerebrales focales, se relacionan con resultados más deficientes después de la derivación. Cuando Fisher analizó los casos con derivación exitosa notó que casi sin excepción, el síntoma inicial y prominente era el trastorno de la marcha. La incertidumbre diagnóstica aumenta conforme avanza la edad por la presencia frecuente de demencia degenerativa y lesiones vasculares. Sin embargo, en la experiencia de Fisher, la edad sola no descarta la NPH como causa del trastorno de la marcha, y los síntomas prolongados de la marcha no impiden un resultado favorable con la derivación. En pacientes reacios al procedimiento de derivación o con trastornos médicos que desaconsejan la intervención quirúrgica, a veces es posible obtener una mejoría razonable de la marcha con punciones espinales repetidas y drenaje de grandes cantidades de líquido cada pocas semanas. Es factible interrumpir por corto tiempo el uso de anticoagulantes, para acomodar la derivación o la punción lumbar, pero hay que considerar un riesgo menor de accidente cerebrovascular en sujetos con fibrilación auricular o valvulopatías cardíacas.

Entre las muchas series publicadas de NPH tratada por derivaciones, los resultados variaron ampliamente, lo cual dependió en parte de la exactitud del diagnóstico inicial y de la duración de los síntomas. Por ejemplo, de los 45 pacientes cuyos casos fueron publicados por [Shaw et al.](#), hubo una mejoría de 69% en la velocidad de la marcha; de 63% en dos puntos (cuando menos) en el minexamen del estado mental (MMSE, *mini-mental status examination*) y de 69% en UPDRS, puntuación corriente global de la enfermedad de Parkinson ([cap. 38](#)). Hubo mejoría en múltiples índices sólo en 38%, pero fue de cero en 15% de los pacientes. Tales cifras son representativas o mejores que las de otras series similares. Es difícil cuantificar lo que ocurre con la incontinencia que aparece después de la derivación y es escasa la información, pero los autores han atendido pacientes con enfermedad avanzada que señalaron alguna mejoría, a diferencia de la opinión actual. No todos los neurólogos concuerdan con la valoración optimista de los beneficios de la derivación, y destacan la corta duración del efecto en las series de casos, como la de [Kahlon et al.](#), con la vigilancia a largo plazo y la cifra elevada de complicaciones, de 10%, aproximadamente, en algunas series (véase el editorial de Saper en respuesta a las guías de la AAN).

Debe anticiparse la posible falla de la derivación en pacientes con características clínicas que no concuerdan con el síndrome típico o cuya enfermedad ya avanzó hasta la etapa de incontinencia prolongada o demencia. En algunos casos, la falta de mejoría o la mejoría marcada seguida de deterioro subagudo, se explica por la descompresión insuficiente, lo que justifica una revisión de la derivación o un ajuste a la baja de una válvula de presión variable. El drenaje excesivo causa cefaleas que pueden ser crónicas u ortostáticas, y que pueden relacionarse con pequeñas acumulaciones subdurales de líquido. Estas colecciones de líquido, o higromas, consisten en LCR y líquido proteináceo derivado de productos sanguíneos; por lo general son inocuas y no requieren drenaje a menos que crezcan o causen síntomas neurológicos focales o, rara vez, convulsiones.

Aunque la derivación es un procedimiento quirúrgico relativamente sencillo, se relaciona con complicaciones; las principales son un hematoma subdural posoperatorio (las venas emisarias se estiran y rompen, aunque el procedimiento se ha realizado de manera segura en pacientes que deben tomar anticoagulantes después de la derivación); infección de la válvula y el catéter, a veces con ventriculitis y en ocasiones bacteriemia; oclusión de la punta del catéter en el ventrículo, y sobre todo en lactantes y niños, el “síndrome de ventrículo en hendidura” (véase más adelante). Las cefaleas ortostáticas pueden resolverse si se eleva la presión de abertura de la válvula de derivación. La mala colocación del catéter a veces forma trayectos en la sustancia blanca hemisférica profunda y causa deficiencias neurológicas graves, sobre todo hemiplejía. Los autores creen que esto ocurre más a menudo cuando el catéter se inserta desde la región posterior, más que desde las regiones frontal o parietal. La incidencia de obstrucción del catéter se reduce si se coloca en el asta anterior del ventrículo (casi siempre se usa el lado derecho), donde no existe plexo coroideo. La técnica meticulosa y la administración de antibióticos antes y después de la intervención quirúrgica, han reducido la incidencia de las infecciones en la derivación, pero ha sido un planteamiento difícil de corroborar. La mayoría de las derivaciones en los adultos terminan en el peritoneo (derivación ventriculoperitoneal). La perforación del estómago o el intestino es una posibilidad. Las complicaciones raras de la derivación ventriculoauricular incluyen hipertensión pulmonar, embolia pulmonar y nefritis, la cual se produce por una infección leve con *Staphylococcus* del tubo de derivación.

La punción del piso del tercer ventrículo mediante técnicas endoscópicas (“tercera ventriculostomía”) se ha explorado como alternativa a la derivación, sobre todo en niños con estenosis congénita del acueducto. [Cinalli et al.](#), sugirieron (opinión que comparten los autores a partir de la experiencia con un escaso número de pacientes adultos) que el orificio hecho en el tercer ventrículo a veces es una maniobra eficaz ante la ineficacia de la derivación, pero [Sankey et al.](#), obtuvieron resultados desalentadores a largo plazo cuando dicho método se usó como recurso principal.

Una vez que se desvía el flujo del LCR, el tamaño de los ventrículos se reduce en una semana o dos, aun cuando la hidrocefalia haya existido por un año o más. Esto indica que la compresión hidrocefálica del cerebro es reversible, al menos en parte. En realidad, en la serie de Black, los ventrículos no regresaron a la normalidad sólo en uno de sus 11 pacientes con derivación, y en ese paciente no hubo mejoría clínica. La mejoría clínica se produce en

unas cuantas semanas, el trastorno de la marcha tarda más en revertirse que el trastorno mental. Los síntomas de atrofia cerebral a causa de la enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados no se modifican con la derivación, pero esta técnica para el tratamiento de la demencia degenerativa se ha reactivado de manera periódica, pero desaconsejada, como explican [Silverberg et al.](#)

El uso de la [acetazolamida](#) para disminuir el volumen y la presión del LCR ha tenido periodos de aceptación para tratar NPH en adultos (más adelante se señalará su empleo en niños); [Alperin et al.](#), por medio de técnicas de imagen, han demostrado menores cambios en la disminución de la sustancia blanca periventricular, que supuestamente es un reflejo de la transgresión hídrica transependimaria, pero los efectos clínicos en los pacientes han sido mínimos. En unas cuantas series de casos, como la de [Aimard et al.](#), se ha señalado un beneficio.

## Tratamiento de la hidrocefalia infantil y pediátrica

Estos casos conllevan más dificultades que el tratamiento del trastorno en el adulto. Es posible que el catéter ventricular se desplace o se obstruya y amerite revisión. A veces se forman pseudoquistes peritoneales (la mayoría de las derivaciones en niños son ventriculoperitoneales). Otra complicación inesperada es el colapso de los ventrículos, el llamado síndrome de “ventrículo en hendidura” (la apariencia de los ventrículos en las imágenes es semejante a una hendidura). Esto es más frecuente en niños pequeños, aunque los autores lo han observado en adultos. Estos pacientes desarrollan un síndrome de hipotensión intracraneal con cefaleas generalizadas intensas, a menudo con náusea y vómito, siempre que se sientan o ponen de pie. Algunos niños desarrollan ataxia, irritabilidad u obnubilación, y es posible que vomiten de manera repetida. La presión del LCR es muy baja y el volumen de LCR muy pequeño. En los lactantes es posible que el cráneo no crezca, aunque el cerebro sea de tamaño normal. En la mayoría de los pacientes con derivación y síndrome de ventrículos en hendidura, la ICP en posición vertical se reduce a 30 mm de H<sub>2</sub>O. Para corregir este trastorno, sería lógico pensar que es suficiente con el cambio de la válvula por otra que se abra a una presión más alta o el incremento en la presión de abertura de una válvula ajustable. En realidad, esto puede tener éxito, pero una vez que el trastorno se determinó, la medida más efectiva es colocar un dispositivo antisifón, que impida el flujo por la válvula cuando el paciente se ponga de pie. (Véase una discusión más detallada sobre la hipotensión intracraneal en adultos, más adelante.)

Existe controversia acerca de la colocación de una derivación poco después del nacimiento a todos los lactantes con hidrocefalia. En varias series de casos que se trataron de esta manera, el número de sobrevivientes con función mental normal ha sido bajo (véase la revisión de [Leech y Brumback](#)). El reporte de [Dennis et al.](#), es representativo. Examinaron a 78 niños con hidrocefalia y derivación, y encontraron que 56 (72%) tenían IQ total entre 70 y 100, 22 tenían IQ entre 100 y 115, en tres pacientes era menor de 70 y en tres más era superior a 115. Las funciones mentales mejoraron de manera irregular y las calificaciones de desempeño se retrasaron con respecto a las verbales en todos los niveles.

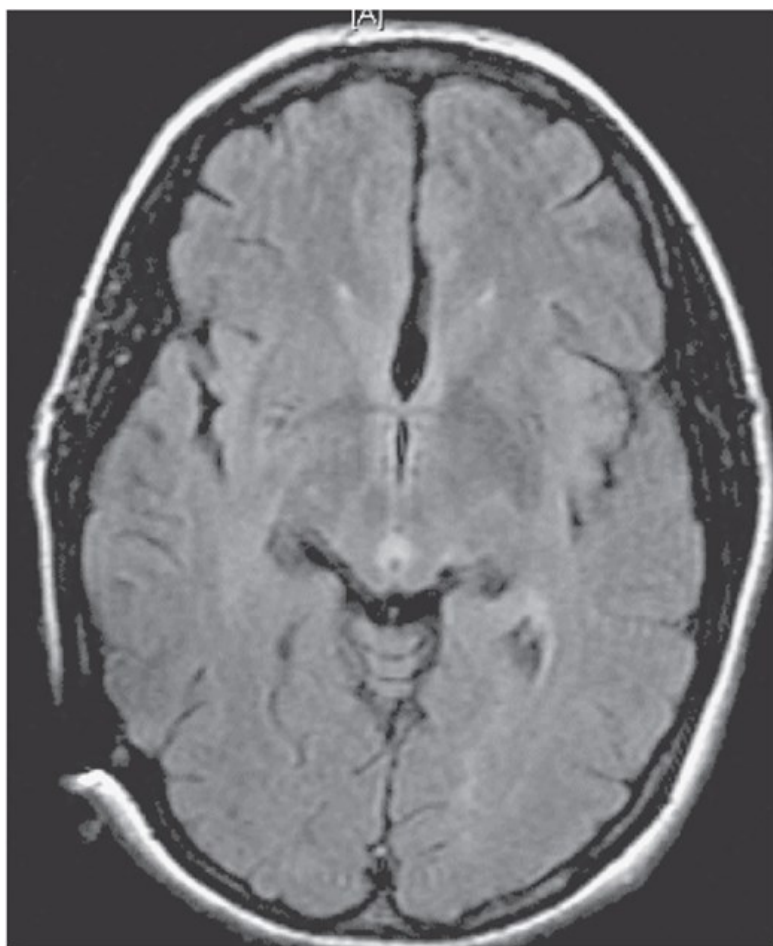
El uso del inhibidor de la anhidrasa carbónica [acetazolamida](#) u otros diuréticos para inhibir la formación de LCR en niños con hidrocefalia no ha tenido éxito entre los colegas de los autores, pero varios especialistas creen que con la administración de 250 a 500 mg de [acetazolamida](#) por vía oral al día puede evitarse la derivación, tanto en la hidrocefalia del adulto con presión normal, como en la hidrocefalia infantil ([Aimard et al.](#); [Shinnar et al.](#)).

## Parkinsonismo y síndromes mesencefálicos seguidos a la hidrocefalia y derivación

Por lo general, en el contexto de la hidrocefalia del adulto causada por estenosis del acueducto se desarrolla un síndrome de parkinsonismo, raro pero distintivo, que responde a la levodopa ([Zeidler](#)). Es más frecuente en presencia de hidrocefalia con derivación y también en caso de craneotomía sin reposición del hueso. Por lo general, el síndrome indica falla de la derivación. En ocasiones la MRI muestra edema mesencefálico periacueductal y dorsal, incluida la región de la sustancia negra (véase [fig. 29-5](#)); se desconoce el mecanismo de estos cambios. La tomografía por emisión de positrones con 18FDOPA aportó evidencia de captación reducida en el núcleo caudado y el putamen, lo que sugiere una falla funcional del sistema nigroestriado de [dopamina](#) ([Racette](#)). La disfunción de la derivación en niños también puede ir precedida por parálisis de la mirada superior (“signo del sol poniente”) o incluso un síndrome mesencefálico dorsal (Parinaud) que incluye reacción pupilar anormal, retracción del párpado superior, parálisis de convergencia, desviación inclinada y nistagmo de convergencia-retracción. La derivación o la revisión de la derivación casi siempre conduce a la reversión de ambos síndromes, aunque puede haber un retraso de días o semanas, y a menudo es difícil encontrar el ajuste ideal de presión para la válvula.

Figura 29-5.

Secuencia de MRI por recuperación de la inversión atenuada por líquido (FLAIR) de un varón con hidrocefalia, falla de la derivación y parkinsonismo con respuesta a L-dopa. Hay un cambio en la señal en la región dorsal del mesencéfalo y la región periacueductal.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Seshank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL POR OBSTRUCCIÓN VENOSA CEREBRAL

La oclusión de los senos venosos duros mayores (longitudinal superior y lateral) produce aumento de la ICP. Esto no es sorprendente en vista del efecto directo de la obstrucción venosa en la presión del LCR. Symonds nombró a una de estas formas, causada por trombosis del seno lateral, como “hidrocefalia otítica”; más tarde reconoció que el nombre era impreciso, ya que los ventrículos no aumentan de tamaño en esta circunstancia. La congestión venosa que complica la insuficiencia cardíaca y la obstrucción mediastínica superior también eleva la presión del LCR, también sin crecimiento de los ventrículos. Asimismo, esto puede suceder en presencia de malformaciones arteriovenosas grandes de flujo alto en el cerebro. Los efectos de la oclusión venosa cerebral se consideran con más detalle en la discusión del seudotumor cerebral (más adelante) y en el [capítulo 33](#), en el contexto de la trombosis de los senos venosos cerebrales. La participación de la compresión de los conductos venosos grandes en casos de aumento en la ICP por una tumoración no se ha explorado del todo, pero podría explicar algunos de los aspectos intratables de estos casos.

## SEUDOTUMOR CEREBRAL

El término fue acuñado por Nonne en 1914 y ha permanecido como una forma útil para designar un síndrome con cefalea, papiledema (unilateral o bilateral), signos neurológicos focales mínimos o ausentes y composición normal del LCR, todo en ausencia de crecimiento ventricular y de una tumoración intracranial en las imágenes por CT o MRI. Como es un síndrome y no una enfermedad, el seudotumor cerebral tiene diversas causas o relaciones patógenas. Sin embargo, la forma más frecuente del síndrome no tiene una causa bien establecida; o sea, es idiopático y por lo general se denomina hipertensión intracranial idiopática.

Quinke describió este síndrome por primera vez en 1897, lo llamó “meningitis serosa”. Es muy frecuente en niñas adolescentes y mujeres jóvenes con sobrepeso, con una incidencia de 19 a 21 por cada 100 000 personas de este grupo, en comparación con 1 o 2 por 100 000 en la población general

(Radhakrishnan *et al.*). Las manifestaciones de la ICP elevada se desarrollan en un periodo de semanas o meses. El síntoma cardinal es la cefalea casi constante, pero fluctuante, descrita como sorda o una sensación de presión; puede ser occipital, generalizada o algo asimétrica. Otras molestias menos frecuentes son visión borrosa, mareo vago, diplopía horizontal mínima, pérdida visual transitoria que a menudo coincide con la máxima intensidad del dolor, dolores de hombro y cuello, o entumecimiento trivial de un lado de la cara. Raras veces, la manifestación inicial es la salida nasal de LCR, como señalaron Clarke *et al.* Algunos pacientes refieren soplos audibles para ellos mismos; esto se atribuye a la turbulencia generada por diferencias de presión entre las venas craneales y yugulares.

Se descubre después que el paciente tiene papiledema franco, lo que eleva de inmediato la probabilidad de un tumor cerebral. En casos raros, el papiledema es mínimo o ausente o, por el contrario, es la única manifestación de la enfermedad, sin cefalea. El riesgo de pérdida visual y la gravedad de la cefalea hacen inadecuado el término hipertensión intracraneal benigna, que se usaba antes.

La presión del LCR está elevada en la punción lumbar, casi siempre entre 250 y 450 mm H<sub>2</sub>O, pero no está claro si el cerebro mismo está crecido o, lo que es más probable, el aumento en la presión es resultado de un cambio en la presión en el LCR y los compartimientos venosos. Cuando se vigila la presión del LCR por muchas horas, existen fluctuaciones irregulares en forma de ondas en meseta de presión elevada que duran 20 a 30 min y luego caen de forma súbita a niveles casi normales (Johnston y Paterson).

Aparte del papiledema, hay muy pocos hallazgos en el examen neurológico, quizá una ligera parálisis unilateral o bilateral del abductor, nistagmo fino con la mirada lateral extrema o cambios sensitivos menores en la cara o el tronco. La prueba de campos visuales casi siempre muestra constricción periférica menor con crecimiento de los puntos ciegos. Conforme el proceso continúa, hay mayor constricción de los campos, con mayor pérdida nasal o nasal inferior, que el paciente a menudo no nota. Estos problemas se describen más adelante. El crecimiento del punto ciego es resultado del desplazamiento de la retina de los bordes de la papila con edema. La agudeza visual central se conserva al principio y en los casos avanzados el paciente conserva una isla de visión central. Estos pacientes tienen un riesgo particular de pérdida visual. Un estudio de 66 varones (9% de una cohorte más grande) realizado por Bruce *et al.*, sugirió que tienen mayor riesgo de pérdida visual que las mujeres. Otros factores de riesgo para la pérdida visual son el papiledema grave, la pérdida visual temprana significativa y quizá la ascendencia afroamericana.

En casos excepcionales, sobre todo en niños, puede haber parálisis de Bell, por lo demás típica (Chutorian *et al.*). El estado mental y de alerta se conservan y el paciente se ve sorprendentemente bien, aparte de las cefaleas, que pocas veces son lo bastante intensas para limitar la actividad diaria.

Las imágenes por CT y MRI muestran que los ventrículos tienen tamaño normal o son pequeños. Es probable que la silla turca esté crecida y llena de LCR (consúltese “silla vacía” en el [cap. 30](#)); los globos posteriores pueden estar comprimidos y los espacios subaracnoideos periópticos crecidos. También se ha señalado la atenuación variable de los senos transversales (véase Friedman *et al.*). Estos datos son útiles, pero no representan elementos indispensables del síndrome. No hay indicios en la MRI de cambio en la densidad cerebral, pero puede verse el edema en los nervios ópticos.

En fecha reciente, se ha prestado atención a la cifra muy alta de diagnósticos “excesivos” del seudotumor, como en la serie de Fisayo *et al.*, proveniente de una gran clínica de neurooftalmología. Casi 40% de los pacientes referidos a ellos probablemente tenían otros trastornos; entre las causas principales de error estuvieron las interpretaciones inadecuadas o erróneas del estudio oftalmoscópico del nervio óptico. Las cefaleas benignas en mujeres obesas fueron el origen de sus casos publicados cuando se aplicaron criterios estrictos en el diagnóstico del seudotumor.

Como se indicó antes, la mayoría de los pacientes son mujeres con sobrepeso de talla baja, a menudo con irregularidades menstruales, aunque este trastorno también ocurre en niños y adolescentes, en los que no hay un predominio genérico, y en varones (Digre y Corbett). Los autores han tenido experiencia con varios casos familiares, por ejemplo, con afectación de madre e hija. En mujeres obesas sin seudotumor cerebral, la presión del LCR casi nunca difiere de la de personas sanas (Corbett y Mehta).

Se han postulado como factores causales varias anormalidades endocrinas y menstruales (sobre todo amenorrea), así como el uso de anticonceptivos orales, pero ninguno está sustentado. Hay informes de casos durante el embarazo, tanto en mujeres en las que aparecen los síntomas por primera vez durante este periodo como un grupo más grande con seudotumor que se embaraza. A pesar del atractivo teórico de vincular los cambios endocrinos y de otro tipo en el embarazo con el aumento de la ICP, no se ha encontrado una conexión adecuada ni hay evidencia de que el parto prematuro o la terminación del embarazo reduzcan el seudotumor. No obstante, los obstetras a menudo recomiendan el parto cuando es seguro para el feto, si la visión de la madre está en riesgo. La mayoría de los tratamientos estándar detallados a continuación se han usado con cierto provecho durante el embarazo, como en la serie publicada por Huna-Baron y Kupersmith.

## Fisiopatología

Se desconoce el mecanismo de aumento de la presión del LCR en la forma idiopática del trastorno, pero cierta experiencia reciente sugiere que al menos en algunos casos, existe obstrucción funcional al drenaje en los senos venosos. [Karahalios et al.](#), así como otros grupos encontraron que la presión venosa cerebral siempre está elevada en presencia de seudotumor cerebral; en la mitad de sus pacientes había una obstrucción al drenaje venoso demostrado con venografía, a menudo con un gradiente de presión a través del sitio afectado. Un signo relacionado en algunos casos, señalado por [Fishman](#) (1984) a los autores hace tiempo, es la obstrucción parcial de los senos laterales por el crecimiento de las granulaciones de Pacchioni (observado durante la fase venosa de la angiografía convencional). Precisamente en ese punto ha sido más persuasiva la prueba de que el seudotumor tuvo una causa venosa. Varios autores han propuesto que la hipertensión venosa aumenta la resistencia a la absorción del LCR y es el mecanismo próximo subyacente al seudotumor. De manera similar, [Farb et al.](#), usaron la sofisticada venografía MRI y encontraron estenosis venosa en 27 de 29 pacientes con seudotumor (y en cuatro de 59 sujetos del grupo testigo). En ambos estudios y en otros parecidos, no estaba clara la causa de la obstrucción, pero el hecho de que en algunas series fuera bilateral y focal sugiere que la estenosis no era el mero resultado del aumento en la ICP. Este problema aún no se resuelve, como se comenta más adelante.

La intervención con una endoprótesis vascular en un seno venoso en los sitios con obstrucción aparente produjo mejoría clínica y descenso de la presión del LCR. Por ejemplo, cinco de 12 pacientes tratados por [Higgins et al.](#), quedaron asintomáticos, pero ésta era una población seleccionada por la demostración de un gradiente de presión focal en el seno lateral durante la venografía. [Karahalios et al.](#), tuvieron un éxito semejante en varios pacientes. Lo que no queda claro es qué tan prevalentes son estas obstrucciones venosas parciales y qué tan precisa es su naturaleza (si no son sólo granulaciones crecidas). En algunas series, la anormalidad se encontró en 10 a 25% de los pacientes que no tenían manifestaciones de seudotumor ([Leach et al.](#)). Los autores atendieron a una paciente obesa de talla baja con un cuadro típico de seudotumor cerebral, pero se encontró que además tenía anticuerpos anticardiolipina que causaron trombosis del seno transversal derecho; la lisis del coágulo condujo a la resolución del síndrome de seudotumor.

En un intento por confirmar la importancia de la estenosis venosa, [King et al.](#), midieron la presión venosa intracraneal mientras extraían líquido raquídeo del espacio subaracnoideo cervical en pacientes con seudotumor cerebral idiopático. Su observación de que la presión venosa cae de inmediato con el descenso en la presión del LCR apoya la idea de que el aumento en la presión venosa es secundario. Además, describen pacientes con seudotumor y presiones venosas normales en los senos sagital y transversal. Walker ha revisado la naturaleza insatisfactoria de las teorías ofrecidas en la actualidad sobre la causa del seudotumor cerebral, pero al momento en que los autores revisaron la bibliografía, se sugiere que la estenosis venosa por las granulaciones o por algún cambio funcional todavía sin definir, explica un porcentaje de los que antes se consideraban casos idiopáticos. Tampoco se sabe cómo se relacionan los cambios venosos con la obesidad y el género sexual. Quizá algunas personas tienen una configuración congénita de los senos venosos que se exagera con la obesidad y las presiones venosas sistémicas altas.

Son útiles algunos comentarios adicionales sobre los cambios fisiológicos en el flujo de LCR y la presión en relación con los mecanismos alternativos del seudotumor. [Mann et al.](#), usaron el método de manometría por infusión constante y demostraron que un aumento en la resistencia al drenaje del LCR alteraba la función absorbente de las vellosidades aracnoideas. Otros autores atribuyeron la hipertensión venosa intracraneal al aumento en las presiones intraabdominal y de llenado cardiaco, resultado mecánico de la obesidad ([Sugerman et al.](#), 1995). Con evidencia no concluyente, antes la hipertensión intracraneal benigna se atribuía al aumento en el volumen cerebral secundario al exceso de líquido extracelular o de sangre dentro del cráneo ([Sahs y Joynt](#), [Raichle et al.](#)). Un dato relacionado interesante fue la concentración elevada de vasopresina en el LCR, pero no en la sangre ([Seckl y Lightman](#)). En la cabra, este péptido causa aumento de la ICP y decremento en la absorción del LCR, lo que aumenta la probabilidad de que el seudotumor se deba a una alteración en el tránsito del agua en el cerebro.

Por último, [Jacobson et al.](#), observaron que en los pacientes con seudotumor, la concentración sérica de vitamina A (como [retinol](#)) es 50% más alta de lo anticipado, una diferencia no explicada por la obesidad. Como la concentración era mucho menor que en casos de hipervitaminosis A con formas sintomáticas de seudotumor (véase la siguiente sección), se desconoce el significado de estos datos.

## Causas sintomáticas de seudotumor cerebral

Las principales consideraciones en los casos de aumento generalizado en la ICP y papiledema en ausencia de una tumoración intracraneal son, ante todo, la oclusión oculta de los senos venosos duros y después una lista de trastornos menos frecuentes que incluye gliomatosis cerebral, malformación arteriovenosa oculta, y meningitis carcinomatosa, infecciosa o granulomatosa (véase [cuadro 29-1](#)). Aunque la oclusión de los senos venosos duros y sus grandes venas de drenaje a veces se equipara con seudotumor, estos casos no son idiopáticos, por supuesto. Cuando el

papiledema se desarrolla en el contexto de cefalea persistente, sobre todo si el dolor craneal se localiza cerca del vértice o las regiones parietales mediales, o si hay convulsiones, es probable la oclusión venosa. En la mayoría de los casos, la trombosis de un seno venoso se detecta en la revisión atenta de los senos sagital superior y transversos en la MRI ponderada en T1 o en una CT con medio de contraste, como se explica en el [capítulo 33](#) en “Trombosis de las venas y senos venosos cerebrales”. La trombosis venosa cortical aislada en la convexidad cerebral no causa pseudotumor (pero causa convulsiones).

Cuadro 29-1

#### CAUSAS Y RELACIONES DEL SEUDOTUMOR CEREBRAL

- I. Hipertensión intracraneal idiopática
- II. Hipertensión venosa cerebral (diagnóstico por imágenes de la vasculatura cerebral)
  - A. Oclusión del seno venoso sagital superior o transversal:
    - 1. Estados con hipercoagulabilidad (cáncer, anticonceptivos orales, deshidratación, anticuerpos antifosfolípidos)
    - 2. Traumática
    - 3. Posoperatorio
    - 4. Infecciosa (sobre todo del seno venoso transversal por mastoiditis)
  - B. Aumento de la volemia por malformación arteriovenosa de flujo alto, fístulas durales y otras anomalías vasculares
- III. Enfermedades meníngeas (diagnóstico por examen del LCR)
  - A. Meningitis carcinomatosa y linfomatosa
  - B. Meningitis infecciosa y granulomatosa crónica (micótica, tuberculosa, por espiroquetas, sarcoidosis)
- IV. Gliomatosis cerebral
- V. Tóxica
  - A. Hipervitaminosis A (sobre todo [isotretinoína](#), usada en el tratamiento del acné)
  - B. Intoxicación con plomo
  - C. [Tetraciclina](#), [minociclina](#), [doxiciclina](#)
  - D. Efecto idiosincrático infrecuente de varios fármacos ([amiodarona](#), quinolona y antibióticos tipo sulfa, estrógeno, fenotiazinas, [litio](#))
- VI. Trastornos metabólicos
  - A. Administración o suspensión de corticoesteroides
  - B. Hiperfunción o hipofunción suprarrenal
  - C. Mixedema
  - D. Hipoparatiroidismo
- VII. Concentración muy alta de proteína en el LCR
  - A. Síndrome de Guillain-Barré
  - B. Oligodendroglioma espinal
  - C. Lupus eritematoso sistémico

Una malformación arteriovenosa (AVM, *arteriovenous malformation*) cerebral grande eleva la presión venosa y el volumen sanguíneo cerebral, por lo que puede causar pseudotumor cerebral. En algunos de los casos de los autores, estos cambios en la fisiología de la circulación cerebral fueron perceptibles en la apariencia del flujo venoso temprano en el angiograma o por trombosis en el seno sagital superior.

Varias enfermedades sistémicas relacionadas con aumento en la concentración proteínica en el LCR pueden causar pseudotumor cerebral, como el síndrome de Guillain-Barré, lupus sistémico y tumores raquídeos, sobre todo oligodendroglioma. La presión alta del líquido raquídeo se atribuye al impedimento de la absorción del LCR por el líquido proteináceo en el síndrome de Guillain-Barré, pero este mecanismo nunca se ha validado y no explica los pocos casos en los que el pseudotumor se acompaña de una cifra casi normal de proteína en el LCR. Esta explicación es aún menos convincente si se recuerda que la concentración de proteína del líquido en los espacios cerebrales es mucho más baja que en los espacios espinales. Además, como ya se señaló, cuando se calcula de manera correcta ni la resistencia a la absorción del LCR ni el efecto coloidosmótico atribuible al aumento en el contenido de proteína explican el incremento en la presión ([Ropper y Marmarou](#)). Por ahora se desconoce el mecanismo de este tipo de síndrome de pseudotumor.



Además de los factores mecánicos, varios trastornos tóxicos y metabólicos pueden causar el síndrome de seudotumor. En los niños, cuando se retira el tratamiento corticoesteroide crónico puede haber un periodo con cefalea, papiledema y aumento de la ICP, con poco o nulo crecimiento de los ventrículos laterales. La toxicidad por plomo en niños puede causar edema cerebral y papilar. Las dosis excesivas de [tetraciclina](#) (sobre todo de medicamento caduco) y vitamina A (sobre todo como [isotretinoína](#), un derivado de vitamina A usado en el tratamiento del acné grave) también causan hipertensión intracraneal en niños y adolescentes. La ingestión de grandes cantidades de hígado de oso entre los cazadores es otra fuente peculiar de seudotumor por intoxicación con vitamina A. Casos aislados de exceso o deficiencia en la función suprarrenal, mixedema e hipoparatiroidismo se han vinculado con aumento de la presión del LCR y papiledema, y en ocasiones la administración de estrógenos, fenotiazinas, [litio](#), el antiarrítmico [amiodarona](#) y antibióticos tipo quinolona tiene el mismo efecto por razones desconocidas.

El primer paso en el diagnóstico diferencial es descartar un tumor subyacente y las causas no neoplásicas del aumento en la ICP, en particular oclusión venosa dural e inflamación meníngea. Esto puede hacerse mediante CT y MRI, aunque debe tenerse presente que ciertas reacciones meníngeas crónicas (p. ej., las causadas por sarcoidosis o meningitis tuberculosa o carcinomatosa) que causan cefalea y papiledema, a veces no se detectan en estas imágenes. Sin embargo, en dichos casos la punción lumbar descubre el diagnóstico. Hay que subrayar que no debe aceptarse el diagnóstico del seudotumor cerebral idiopático cuando el contenido del LCR es anormal.

## Pérdida visual en el seudotumor

Las valoraciones cuidadosas de los campos y la agudeza visuales deben hacerse poco después de establecer el diagnóstico de seudotumor. El examen repetido de la función visual, de preferencia con ayuda de un oftalmólogo, es esencial para detectar la pérdida visual temprana y reversible. Al mismo tiempo, debe reconocerse que las mediciones de la agudeza visual (y los campos por confrontación) son formas relativamente insensibles para detectar la pérdida visual temprana, y que los resultados anormales en estas pruebas indican que ya se produjo daño a la cabeza del nervio óptico. La perimetría cuantitativa, con la técnica cinética de Goldmann, aporta más información que otros métodos. Es probable que el neurólogo deba referir al paciente para que se practique la perimetría como prueba adjunta. Las fotografías del fondo ocular también son una forma razonable de valorar la evolución del papiledema. El descenso en la agudeza visual que era normal a menos de 20/20 con corrección, el crecimiento del punto ciego o la aparición de defectos de sector en el campo, casi siempre en la zona inferonasal, son indicaciones para el tratamiento pronto de la ICP elevada.

Si la hipertensión intracraneal y el papiledema se dejan sin tratamiento o no responden a las medidas descritas más adelante, existe el riesgo de pérdida visual permanente por daño compresivo a las fibras del nervio óptico y compresión de las venas centrales de la retina. [Corbett et al.](#), que describieron un grupo de 57 pacientes vigilados durante cinco a 41 años, observaron daño visual grave en 14, y [Wall](#) y [George](#) usaron métodos de perimetría refinados e informaron una incidencia aún mayor de pérdida visual. Además, los niños con seudotumor comparten los mismos riesgos visuales que los adultos ([Lessell](#) y [Rosman](#)). A veces la visión se pierde de manera súbita, ya sea sin advertencia o después de uno o más episodios de amaurosis monocular o binocular.

## Tratamiento del seudotumor cerebral

Esto ha sido difícil y se han propuesto métodos diversos. La preocupación principal, como se indicó, es evitar la pérdida visual, pero la cefalea ha sido lo bastante incapacitante como para que se le brinde atención especial. Al principio, la mayoría de los pacientes con hipertensión intracraneal idiopática tienen cambios visuales menores o ausentes, aparte del papiledema; la cefalea y la presión en la punción lumbar permiten guiar el tratamiento. Además de aliviar la cefalea, la progresión de la pérdida visual es la principal preocupación. Al menos el 25% de los pacientes se recupera en seis meses después del tratamiento con punciones lumbares repetidas y drenaje de suficiente LCR para mantener la presión en niveles normales o casi normales (<200 mm de H<sub>2</sub>O). En ocasiones, las punciones lumbares se practican diario o en días alternados al principio, luego a intervalos más largos, según la presión. Aunque es evidente que resulta incómodo y a veces impráctico, a veces esto es suficiente para restaurar el balance entre la formación y la absorción del LCR al menos durante varios meses. Al mismo tiempo se alienta la pérdida de peso y los mejores resultados se obtienen cuando la pérdida de peso es exitosa (véase más al respecto adelante).

## Acetazolamida y compuestos osmóticos

Esta opción se ha considerado como primer paso en el tratamiento de pacientes sin pérdida rápida de agudeza visual. Se necesitan dosis altas de [acetazolamida](#), de 1 a 5 g al día, y es posible que los efectos colaterales esperados, como las parestesias y la náusea, resulten intolerables. El uso sostenido del fármaco conlleva el riesgo de litiasis renal. Se han sugerido compuestos hiperosmolares orales, como glicerol (15 a 60 mg, c/6 o c/4 h al

día) o **furosemida** en dosis de 20 a 80 mg c/12 h para reducir la formación de LCR, pero sólo tienen un impacto pasajero en la visión y las cefaleas.

### Pérdida de peso

Esto siempre se recomienda si el sobrepeso es notorio, pero es difícil de lograr. En dos pacientes con obesidad patológica, los autores recurrieron a la cirugía bariátrica, lo cual tuvo un efecto provechoso en el seudotumor, pero durante un tiempo la paciente padeció los trastornos gastrointestinales que a menudo complican estos procedimientos. [Sugerman et al.](#), (1999) estudiaron 24 mujeres obesas con seudotumor que se habían sometido a dicha intervención quirúrgica y después de varios años observaron que los resultados eran satisfactorios. Dos de los pacientes de los autores desarrollaron una polineuropatía sensitiva después de la operación. El uso de procedimientos bariátricos está en un proceso de revaloración para la obesidad en general, pero en caso de seudotumor con pérdida visual es una alternativa razonable. El efecto de la pérdida de peso en personas con menor sobrepeso es incierto.

### Derivación lumbar-peritoneal

En pacientes con cefalea que no responde a las medidas terapéuticas usuales, en particular **acetazolamida** y pérdida de peso, un método terapéutico que puede tener un éxito pasajero considerable es la derivación lumbar-peritoneal. Sólo unos cuantos de los pacientes de los autores se han sometido a este procedimiento quirúrgico. Ha sido relativamente seguro y efectivo, pero por la tendencia de la derivación a obstruirse o desplazarse en pacientes obesos, lo que a veces causa dolor de espalda o ciático, el procedimiento resulta menos atractivo que antes. [Burgett et al.](#), trataron a 30 pacientes de esta manera y tuvieron éxito para reducir la cefalea en casi todos, y mejoraron la visión del 70%. A pesar de estas limitaciones, este procedimiento es preferible a la fenestración del nervio óptico, que se describe más adelante. Los autores no han tenido que recurrir a la descompresión craneal subtemporal, un procedimiento que se usaba antes cuando la visión estaba amenazada.

### Corticoesteroides

La mayor parte de las autoridades médicas evitan el uso de corticoesteroides y se han opuesto a su inclusión en el tratamiento del seudotumor en las ediciones previas de este libro. No obstante, en ocasiones los autores han observado una recesión gradual del papiledema y descenso de la presión del LCR con la administración de **prednisona** (40 a 60 mg/día), aunque estas respuestas no fueron consistentes y ha sido difícil decidir si esto fue resultado del efecto del tratamiento o parte de la evolución natural de la enfermedad. Greer publicó el caso de 110 pacientes, 11 de los cuales fueron tratados con estos fármacos y decidió que carecían de valor. Además, en pacientes en quienes el papiledema parece ceder bajo la influencia de los corticoesteroides, siempre existe el peligro de que recurra cuando se reduzcan los medicamentos. Al considerar la capacidad de los corticoesteroides para tener efectos colaterales indeseables, los autores los han usado muy poco y sólo por periodos cortos, mientras preparan a los pacientes para un tratamiento más definitivo.

### Fenestración de la vaina del nervio óptico

Para pacientes que pierden la visión, algunos oftalmólogos favorecen la fenestración unilateral de la vaina del nervio óptico. Según [Corbett et al.](#), este procedimiento, consistente en el descubrimiento parcial de la órbita y creación de una ventana intraorbitaria que abre la vaina de duramadre y aracnoides que rodea al nervio óptico, conservó o restauró la visión en 80% a 90% de los pacientes. Incluso cuando el procedimiento se realiza sólo en un lado, su efecto en la visión a menudo es bilateral y casi dos tercios de los pacientes tienen también cierto alivio de la cefalea, aunque éste ha sido pasajero en la mayoría de los pacientes de los autores.

Sin embargo, este procedimiento quirúrgico conlleva un riesgo elevado de obstrucción vascular orbitaria y pérdida visual unilateral, como sucedió a dos de los pacientes de los autores. Las causas de la pérdida visual después de la operación según varios reportes incluyen oclusión de la arteria o vena centrales de la retina, infarto coroideo, traumatismo al nervio óptico, hemorragia a la vaina del nervio e infección. En las últimas décadas ha disminuido el entusiasmo por este procedimiento después de la publicación de varias series en las que hubo pérdida visual en 2 a 11% de los pacientes. Algunos de estos datos provienen de estudios con fenestración de la vaina para neuropatía óptica isquémica, la cual no es comparable con el edema de la papila en el seudotumor. Los estudios de seguimiento indican que el descenso en la ICP se limitó a un año o menos. Como resultado de la revaloración reciente de las complicaciones de este procedimiento, considerado menor en el pasado, hay un renovado interés por dicho método, en comparación con la derivación lumbar-peritoneal.

### Alivio de la obstrucción venosa

En varios pacientes, la presión del LCR se mantiene elevada y el papiledema se vuelve crónico a pesar de alguno de los tratamientos descritos antes. El control terapéutico de este grupo es el más difícil y controvertido. Debe realizarse una búsqueda cuidadosa de causas anatómica y hemáticas que pudieran causar una enfermedad de los senos duros venosos cerebrales. A veces es útil tratar la oclusión venosa con técnicas vasculares intervencionistas. En casos de síndrome por anticuerpos antifosfolípidos con trombosis venosa, drepanocitosis, coagulación por causas hormonales y trastornos relacionados, puede recurrirse primero a las medidas médicas, pero existe la opción de la trombólisis intravascular.

La decisión más compleja de colocar una endoprótesis vascular en la oclusión parcial del seno transversal por granulaciones de Pacchioni demasiado grandes debe guiarse con los mismos principios, es decir, falla del control adecuado de la presión del LCR con tratamientos médicos, o alivio de la amenaza a la visión. En una serie de 10 pacientes con presión alta del LCR intratable y obstrucción morfológica en los senos venosos, [Donnet et al.](#), lograron el alivio completo con la colocación de una endoprótesis en seis pacientes, y obtuvieron un alivio parcial en dos más, con seguimiento de seis a 36 meses. En un resumen de los casos publicados y series de pacientes con pseudotumor cerebral tratado con colocación de endoprótesis vascular, [Arac et al.](#), concluyeron que cerca del 80% de los pacientes quedó libre de los síntomas principales y otro porcentaje similar tuvo resolución o mejoría del papiledema. Éste fue un grupo seleccionado de pacientes.

En resumen, el médico cuenta sólo con una guía incompleta para el tratamiento del pseudotumor cerebral. En casos sin daño visual y con cefaleas moderadas, los autores favorecen la pérdida de peso intensiva, [acetazolamida](#) y punciones lumbares repetidas. Para los casos más graves, se obtienen imágenes vasculares detalladas con corrección de las oclusiones en los senos venosos, como se describió antes. Si esto falla, recomiendan la derivación lumbar hacia el peritoneo. Si la visión corre un peligro inminente, la fenestración de la vaina óptica quizá sea la mejor alternativa.

Los autores han quedado impresionados con la persistencia de una cefalea compleja semejante a migraña o a cefalea por tensión en algunos pacientes con reducción adecuada de la presión del LCR mediante punciones lumbares repetidas, derivación o fenestración de la vaina del nervio óptico. Después de confirmar que la presión no está elevada, estas cefaleas pueden tratarse de manera similar a los tipos usuales de cefaleas crónicas, como se describe en el [capítulo 9](#), sobre todo con [topiramato](#), que conlleva el beneficio potencial de facilitar la pérdida de peso. [Brazis](#) publicó una revisión reciente sobre el tratamiento quirúrgico con abundantes referencias; no pudo concluir que alguna estrategia fuera superior.

## NEUMOCÉFALO Y NEUMOCRÁNEO

Estos trastornos, en los que el aire entra al sistema ventricular o los espacios subaracnoideos, se describen en el contexto de una lesión craneal y el estado posoperatorio ([cap. 34](#)). En el caso del neumocráneo, la colección de aire puede actuar como una masa que comprime el tejido cerebral adyacente, y requiere aspiración para aliviar el cuadro clínico.

## HIPOTENSIÓN INTRACRANEAL

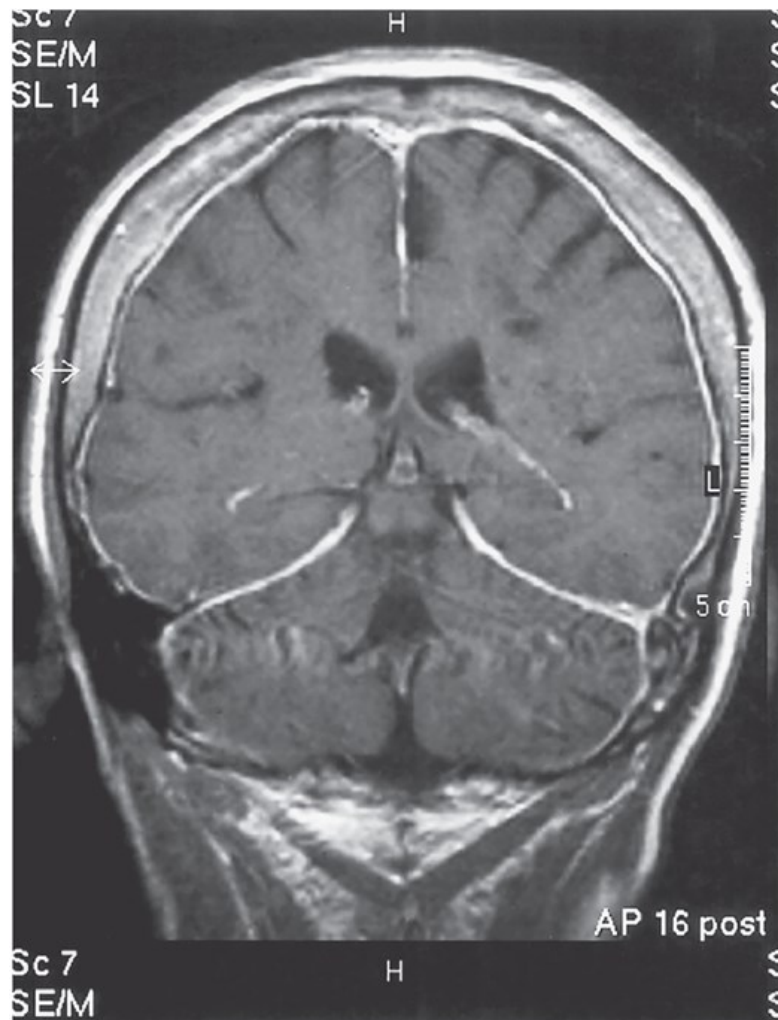
Después de la punción lumbar, este síndrome casi siempre es atribuible al descenso de la ICP por fuga del LCR por el trayecto de la aguja hacia los músculos paravertebrales (véase también “Cefalea de baja presión y por punción raquídea” en el [CAP. 9](#)). La cefalea puede durar días, raras veces hasta semanas. Lo más característico es la relación del dolor craneal con la postura vertical y su alivio en momentos después de asumir la posición horizontal. En realidad, el síndrome incluye más que cefalea. Puede haber dolor posterior en la base del cráneo, y dolor en la cara posterior del cuello y región superior de la columna vertebral, rigidez ligera del cuello y hombros, náusea y vómito. En ocasiones, los signos de irritación meníngea son tan prominentes que generan la duda de meningitis posterior a la punción lumbar, aunque la falta de fiebre casi siempre descarta esta posibilidad. Además de la presión del LCR baja o imposible de medir si se realiza otra punción lumbar (la presión del LCR está entre 0 y 60 mm H<sub>2</sub>O), a veces existen unos cuantos a docenas de leucocitos en el LCR, lo que puede generar también la sospecha de meningitis. En el lactante o niño pequeño, la rigidez del cuello puede acompañarse de irritabilidad, indisposición a moverse y rechazo del alimento. Si la cefalea es prolongada, la posición en decúbito la reduce, pero persiste una sensación de presión sorda, que el paciente aún refiere como dolor. Muchos pacientes también indican que la agitación de la cabeza causa dolor. En ocasiones hay parálisis unilateral o bilateral del VI par craneal o un soplo que el paciente escucha por la turbulencia en el sistema venoso craneal. La hipoacusia es una complicación mucho menos frecuente ([cap. 2](#)). [Wicklund et al.](#), describieron un síndrome raro que se ha atribuido al hundimiento de los lóbulos frontales en presencia de presión baja del LCR. Los pacientes están apáticos y desinhibidos y muestran intensa somnolencia diurna, que para los autores, simula la de la demencia frontotemporal.

Se reconoce que la presión baja del LCR se relaciona con intensificación dural variable con gadolinio en la MRI ([fig. 29-6](#)) y, cuando el síndrome es prolongado y grave, puede haber derrames subdurales pequeños (véase el siguiente capítulo). En pacientes de edad avanzada que toman [warfarina](#),

es posible encontrar un hematoma subdural.

Figura 29-6.

MRI después de infusión de gadolinio (secuencia T1) que muestra intensificación dural diseminada típica de la presión baja del LCR después de punción lumbar, fuga espontánea de LCR o drenaje excesivo por derivación. Pueden encontrarse cambios similares en la duramadre espinal.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El uso de una aguja calibre 22 a 24 y la práctica de una sola punción limpia (atraumática) parece reducir la probabilidad de cefalea posterior a punción lumbar, como se explica en el [capítulo 2](#). Aunque se practica mucho como forma de prevenir la cefalea, es probable que la permanencia en posición horizontal por cierto tiempo no reduzca su incidencia ([Carbaat y van Crevel](#)). Casi siempre se recomienda la administración de grandes volúmenes de líquido, la infusión de 1 000 a 2 000 ml de glucosa al 5% y varias formas de [cafeína](#) (véase más adelante), aunque su beneficio no está confirmado.

El tratamiento más confiable es un “parche sanguíneo” (inyección epidural raquídea de 20 ml de la propia sangre del paciente). Según [Safa-Tisseront et al.](#), al menos 75% de los pacientes obtiene alivio de la cefalea; estos autores refieren que después de una segunda inyección se obtiene mejoría en 97%. Muchos pacientes tienen dolor de espalda o radicular (ciática) pasajero después del parche sanguíneo. Un hecho peculiar es que la cefalea a menudo se alivia casi de inmediato, a pesar de que la sangre se inyecte a cierta distancia de la punción original (aunque el procedimiento casi siempre se realiza al mismo nivel de la punción raquídea previa). Además, el volumen de sangre inyectado, que suele ser de 20 ml, no se relaciona con la probabilidad de éxito. Por lo tanto, es posible que el mecanismo de la mejoría rápida no sea el simple taponamiento de una fuga dural. Algunos pacientes no se benefician u obtienen sólo efectos pasajeros, por lo que no está claro si es útil la repetición del procedimiento. La administración de preparaciones de [cafeína](#) con ergotamina o de [cafeína](#) intravenosa también puede ser provechosa, aunque su efecto en la cefalea ortostática es

pasajero. Es necesario agregar un analgésico si el paciente debe levantarse para su cuidado personal o para viajar. En casos prolongados, se requiere paciencia, ya que la mayoría de las cefaleas desaparecen en dos semanas o menos.

Se presume que el mecanismo del dolor es la tracción sobre las venas cerebrales al asumir la posición vertical. [Panullo et al.](#), también mostraron que existe desplazamiento descendente de la parte superior del tronco del encéfalo y el contenido de la fosa posterior cuando el paciente asume la posición vertical, pero como se indica en el [capítulo 16](#), sólo rara vez hay signos concomitantes de hernia cerebral, las excepciones son algunos casos inusuales que se describen más adelante. [Miyazawa et al.](#), propusieron que la hipovolemia del LCR, y no la presión baja, es la causa del desplazamiento descendente del cerebro y la dilatación de las venas epidurales cerebrales y espinales. Ellos proponen que en estos casos se pierde la flotabilidad que proporciona el líquido raquídeo.

El mismo problema de baja presión como el que sigue a la punción lumbar puede ocurrir después del pujo, una caída sin lesiones o sin razón reconocida. La manifestación principal es la cefalea ortostática y sólo raras veces existen otras alteraciones neurológicas, como diplopía por parálisis del sexto par craneal o un soplo audible para el mismo paciente. En estos casos, la presión del LCR es baja (60 mm H<sub>2</sub>O o menos) o imposible de medir; es posible que el líquido contenga unas cuantas células mononucleares, pero casi siempre es normal. Unos cuantos casos se manifiestan con estupor debido al desplazamiento inferior transtentorial del diencéfalo ([Pleasure et al.](#)) o mielopatía cervical superior por deformación y desplazamiento descendente de la médula espinal ([Miyazaki et al.](#)).

Algunos sondeos sugieren que los pacientes con trastornos estructurales del tejido conectivo tienen mayor riesgo de fugas espontáneas de LCR que otros. Los síndromes de Marfan y de Ehlers-Danlos, así como la nefropatía poliquística autosómica dominante son factores de riesgo, como resume Schievink.

En muchos pacientes con síndromes idiopáticos aparentes por presión baja del LCR, se encontró un desgarró en la delicada cubierta aracnoidea de una raíz nerviosa, con fuga continua de LCR. El sitio de la fuga es difícil de confirmar, salvo cuando ocurre en los senos paranasales (causa rinorrea de LCR). En una serie de 11 pacientes con hipotensión intracraneal espontánea se encontró una fuga presunta en la cisternografía con radionúclido o mielografía por CT (el procedimiento de elección por muchos médicos) en la región cervical o en la unión cervicotorácica en cinco pacientes, en la región torácica en cinco más y en la región lumbar en uno ([Schievink et al.](#)). En los pacientes que se sometieron a reparación quirúrgica, se encontró un divertículo meníngeo con fuga (quiste de Tarlov) que pudo ligarse. Al parecer, lo anterior constituye la causa más común, y por esa razón, los autores practican MRI raquídea como primer estudio en presuntos casos de fuga. Como se describió antes, un parche sanguíneo puede ser útil y debe intentarse antes de recurrir a la reparación quirúrgica del quiste. En la experiencia de los autores, no ha habido recidiva después del parche sanguíneo, salvo en muy pocos casos. Sin embargo, otros refieren episodios repetidos de cefalea ortostática. Raras veces la hipotensión intracraneal se vuelve crónica; la cefalea ya no responde a la posición en decúbito. [Mokri et al.](#), (1998) también señalaron que la cefalea ortostática y la intensificación difusa de las paquimeninges en la MRI pueden ocurrir en presencia de presión normal del LCR.

Uno de los síndromes más notables relacionados con presión baja del LCR es el que sigue a la cirugía raquídea en la que se emplea drenaje por succión en la herida lumbar. Es posible que el paciente no despierte de la anestesia o que tenga signos como asimetría pupilar o convulsiones. Las imágenes muestran rasgos casi siempre vinculados con hipoxia-isquemia cerebral generalizada, incluidos cambios de señal en los núcleos basales, tálamo y núcleos cerebelares profundos. Al parecer, este síndrome ocurre cuando existe una fuga espinal dural y el volumen alto de drenaje del LCR con el dispositivo de succión ([Parpaley et al.](#)). Se desconoce el mecanismo, pero se ha implicado la congestión venosa cerebral.

Como se indicó antes, un signo diagnóstico útil de presión baja del LCR es la intensificación notable de la duramadre con el gadolinio en la MRI ([fig. 29-6](#)), un fenómeno atribuido por [Fishman y Dillon](#) a la dilatación venosa dural; este signo puede extenderse a las paquimeninges de la fosa posterior y la columna cervical. Según [Mokri et al.](#), (1995), la biopsia de la duramadre y las meninges subyacentes en estos casos muestra proliferación fibroblástica y neovascularización, con líquido subdural amorfo difícil de interpretar. Puede haber derrames subdurales adicionales y efecto de masa, ya sea sobre las convexidades cerebrales, lóbulos temporales, quiasma óptico o amígdalas cerebelares. [Chen et al.](#), usaron la ecografía y describieron aumento de tamaño de la vena oftálmica superior y aumento en la velocidad del flujo sanguíneo en este vaso, hallazgos que se normalizaron después del tratamiento exitoso. Por lo general, también hay hiperemia de la glándula hipófisis.

En los casos más graves de síndrome con presión baja del LCR, el combamiento del cerebro entero con estupor, como se describe en el [capítulo 17](#), o estiramiento de la vena de Galeno con la alteración consecuente del drenaje venoso pueden causar edema de estructuras diencefálicas y mesencefálicas, potencialmente mortales (véase [Savoirdo et al.](#), y [Schievink](#)).

El uso de una válvula unidireccional de derivación en la hidrocefalia puede complicarse por un síndrome de presión baja del LCR. Ya se hizo referencia

a este síndrome y a los ventrículos en hendidura en los niños tratados por hidrocefalia, así como a los síndromes mesencefálicos por desplazamiento cerebral (fig. 29–5). Por lo general, el ajuste de la válvula es demasiado bajo y el reajuste para mantener una presión más alta corrige el problema.

También es pertinente mencionar las fugas de LCR que ocurren después de cirugía craneal, nasal o espinal. Este trastorno se sospecha en el periodo posoperatorio, aunque puede ser difícil determinar el origen preciso de la fuga, pero causan algunos de los síndromes por presión baja más intratables y deben estudiarse con imágenes radiográficas y con radionúclidos. En la experiencia de los autores, algunas de estas fugas son intermitentes, lo que aumenta la dificultad del diagnóstico.

El tratamiento de la hipotensión intracraneal espontánea es similar al mencionado antes para la cefalea posterior a punción lumbar. Kantor y Silberstein señalaron que algunos pacientes que no responden al tratamiento conservador con reposo en cama, faja abdominal, hidratación, [cafeína](#), [teofilina](#) y corticoesteroides, y en los que también falló el parche sanguíneo epidural lumbar, responden a un parche sanguíneo epidural cervical. Este procedimiento debe realizarlo alguien capacitado y conocedor del riesgo de compresión de la médula espinal.

## TRASTORNOS MENÍNGEOS Y EPENDIMARIOS ESPECIALES

Los efectos de la invasión bacteriana de la piamadre-aracnoides, el espacio subaracnoideo cefalorraquídeo, ventrículos y epéndimo se describen en el [capítulo 31](#) y se resumen en el [cuadro 31–1](#). Lo que debe dejarse claro es que estas estructuras también pueden afectarse en diversos procesos no infecciosos, algunos de origen desconocido.

Como los espacios ventricular y subaracnoideo son continuos entre sí, se esperaría que un agente nocivo que ingresa en alguna parte se extiende por todo el trayecto del LCR. Esto no siempre es así. Puede haber “aracnoiditis raquídea” sólo de las raíces raquídeas inferiores o la médula espinal. Un proceso similar puede afectar sólo los nervios y el quiasma ópticos (“aracnoiditis opticoquiasmática”, véase más adelante). Puede ser clara la localización predominante en estas estructuras basales o cervicales en casos de reacciones meníngicas cefalorraquídeas difusas, quizá por la concentración desigual del agente nocivo. No se conocen del todo los mecanismos por los cuales estas reacciones meníngicas afectan las estructuras parenquimatosas (cerebro, médula y raíces nerviosas). La secuela más evidente es la obstrucción al flujo del LCR en la hidrocefalia; en este caso, la causa es el simple estrechamiento fibrótico del trayecto del LCR. Otro mecanismo posible es la constricción progresiva de las raíces nerviosas y la médula espinal, con estrangulamiento real de estas estructuras, pero es difícil separar los factores vasculares de los mecánicos. Como cualquier agente tóxico introducido en el espacio subaracnoideo tiene acceso libre por los espacios de Virchow-Robin y, por tanto, a las partes superficiales del cerebro y la médula espinal, es posible que haya lesión directa del parénquima. Las reacciones perivasculares de los vasos subpiales, como las que hay en procesos infecciosos, serían un mecanismo factible de lesión a los nervios ópticos y médula espinal, en la que largos segmentos de fibras mielinizadas están en contacto con la piamadre.

### Aracnoiditis regional

La aracnoiditis limitada a las raíces lumbosacras puede producirse después de rotura de discos, mielogramas y cirugía espinal. Por lo general, hay dolor ciático y dolor crónico en la espalda y extremidades inferiores, pero los cambios sensitivomotores y reflejos en las piernas son variables. La MRI muestra intensificación irregular de raíces y engrosamiento aracnoideo; la mielografía descubre sacos separados de medio de contraste. Este trastorno se describe con más detalle en el [capítulo 10](#).

Otra forma de aracnoiditis espinal en la que tanto la médula espinal como las raíces nerviosas quedan atrapadas en la piamadre-aracnoides engrosada, a veces con adherencias aracnoideodurales, es un trastorno raro, pero bien conocido y a menudo idiopático. La descripción de este trastorno se incluye con las enfermedades de la médula espinal ([cap. 43](#)). Los factores etiológicos se desconocen, aunque antes se observaba después de la instilación de yofendilato para mielografía y corticoesteroides (para dolor o esclerosis múltiple), así como otros compuestos irritantes, en particular anestésicos espinales contaminados con otros químicos. Los neurólogos encontraron más de 40 casos de este último tipo, ahora raro, en la época en la que los frascos de anestésicos se almacenaban con soluciones esterilizadoras detergentes. La instilación del anestésico iba seguida de inmediato por dolor en la espalda y síndrome radicular lumbosacro de progresión rápida (parálisis arrefléxica, anestesia de las piernas y parálisis de esfínteres). En la experiencia reciente de los autores hay varios casos posteriores a la anestesia raquídea prolongada con el paciente en posición de decúbito, casi siempre para procedimientos ortopédicos, pero la mielopatía resultante o la radiculopatía de cauda equina era difícil de separar de un efecto tóxico directo del anestésico. La proteína del LCR se eleva con rapidez en casos causados por la inyección de sustancias en el espacio subaracnoideo, pero la pleocitosis es mínima. En otros casos, el dolor de espalda prolongado durante varios días o semanas es el único efecto en el periodo posanestésico, pero va seguido, luego de meses o años, de mielopatía progresiva. Esta adquiere la forma de alguna combinación de



aracnoiditis espinal con paraparesia atáxica y trastorno sensitivo, hidrocefalia o aracnoiditis opticoquiasmática. El punto es que siempre hay determinado riesgo con la instilación subaracnoidea de todo compuesto extraño.

### Aracnoiditis opticoquiasmática

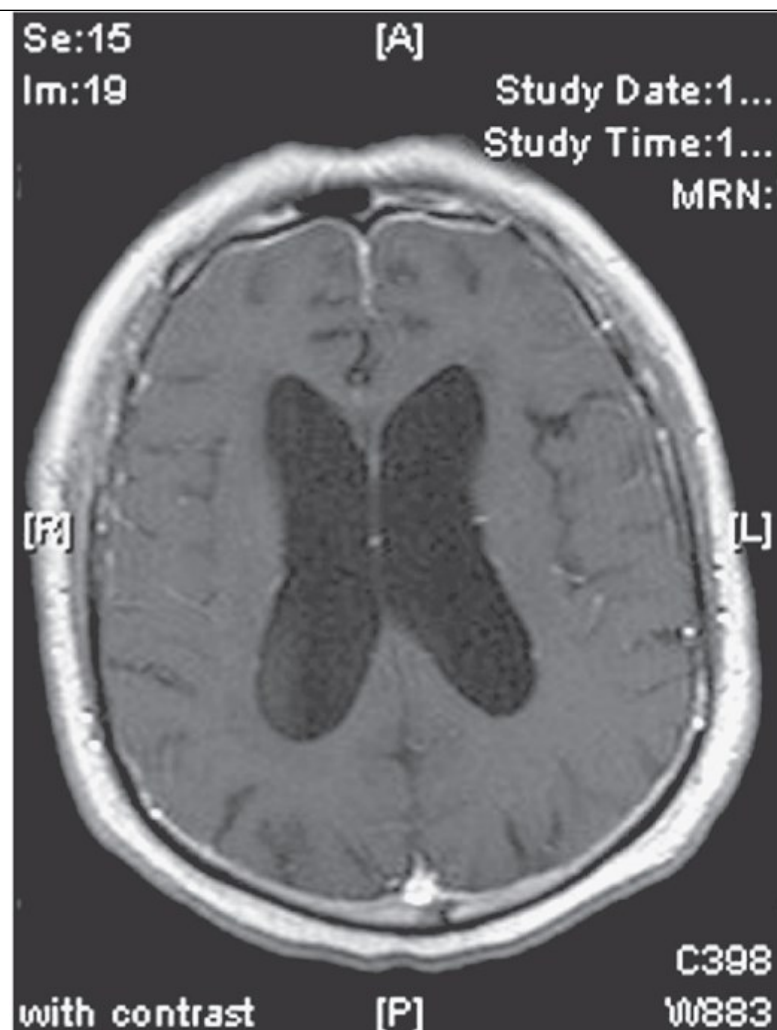
Este trastorno era bien conocido entre los neurólogos en la época en que la neurosífilis era una enfermedad frecuente. Ocurre después de años con meningitis sifilítica crónica, a veces junto con tabes dorsal o meningomielitis. Sin embargo, siempre hubo casos no sifilíticos cuya causa nunca se identificó. Existe constricción de los campos visuales, casi siempre bilateral y asimétrico (rara vez en escotomas), por lo general insidiosa y progresiva. En el examen patológico, los nervios ópticos estaban enredados en piamadre-aracnoides opaca y engrosada. Los nervios ópticos tienen apariencia atrófica. Es probable que los casos idiopáticos se confundan con esclerosis múltiple.

### Paquimeningitis

Este término se refiere al engrosamiento inflamatorio crónico de la duramadre. A veces, el término resulta confuso porque puede haber afectación de la piamadre o la aracnoides con engrosamiento inflamatorio y las tres meninges están unidas por adherencias fibrosas densas. Este tipo de reacción meníngea, ahora infrecuente, fue descrito por primera vez por Charcot y Joffroy. Ocurría sobre todo en la región cervical (de ahí el nombre *paquimeningitis cervical hipertrófica*) y se atribuyó a la sífilis. En realidad, en algunos casos había engrosamiento gomoso de la duramadre. La afectación de las raíces cervicales y la compresión de la médula espinal causaban grados variables de paraparesia acompañada de dolor radicular, parestesia, pérdida sensitiva y amiotrofia de las extremidades superiores. En la actualidad, las causas principales son la artritis reumatoide ([fig. 29-7](#)), sarcoidosis y la infección local crónica (micótica, tuberculosa, consúltase [cap. 32](#)), pero muchos casos quedan sin explicación. Todavía se informan casos de paquimeningitis hipertrófica idiopática; [Dumont et al.](#), y [Jimenez-Caballero et al.](#), publicaron un resumen de los casos reportados y dos casos estudiados por ellos mismos.

**Figura 29-7.**

MRI con infusión de gadolinio que muestra paquimeningitis reumatoide difusa en un anciano con enfermedad sistémica mínima. Tenía cefaleas intensas, hidrocefalia y lentitud mental.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Hay informes de que un trastorno con proliferación de células plasmáticas que tienen receptores para IgG-4 afecta las paquimeninges. El proceso tiene manifestaciones similares a la infiltración granulomatosa reumatoide y responde a los corticoesteroides. Además del engrosamiento evidente y la intensificación con gadolinio de la duramadre en las imágenes, los rasgos característicos son aumento de la fracción de IgG en el suero y en el LCR, así como infiltración del tejido meníngeo con células plasmáticas uniformes que muestran marcadores de IgG-4 (las células plasmáticas no son prominentes en el LCR en este trastorno; se encuentran en otras enfermedades como meningitis por listeria y neurosífilis). Este proceso se encuentra también en otros órganos, como las glándulas salivales, pulmones y riñones; tiende a ocurrir en varones en la quinta o sexta décadas de vida, según una serie de casos de muestras patológicas publicada por [Lindstrom et al.](#)

Puede haber afectación del espacio subdural y la duramadre por extensión del proceso patológico desde la aracnoides, sobre todo en lactantes y niños, en quienes es usual que se formen higromas subdurales después de la meningitis. El tejido conectivo fibroso del que se compone la duramadre también puede experimentar engrosamiento notable en la mucopolisacaridosis, sobre todo en casos en los que están implicados los fibroblastos. Es posible la afectación de la piamadre-aracnoides basal, lo que causa hidrocefalia obstructiva. Los informes médicos más antiguos a menudo hacían referencia a la paquimeningitis craneal sifilítica, que más tarde resultó ser engrosamiento de las membranas de hematomas subdurales. La respuesta neovascular y la fibrosis de la duramadre y las meninges causadas por presiones bajas del LCR y que tienen la misma apariencia que la paquimeningitis en la CT y MRI con contraste ya se describieron antes en este capítulo.

## Siderosis superficial de las meninges

Está claro que la siderosis superficial es resultado de la contaminación repetida de las meninges con sangre ([McDougal y Adams](#); [Fishman](#), 1993). La causa usual en la experiencia de los autores es una malformación vascular, una hemorragia subaracnoidea o un tumor que rezuman, aunque hay

casos en los que no es posible encontrar el origen de la sangre; en éstos es frecuente un antecedente de traumatismo cefálico. Los eritrocitos son fagocitados, se forma hemosiderina y poco a poco se liberan pigmento de hierro y ferritina hacia el LCR. Como resultado, la superficie del cerebelo, médula espinal, hipocampos y bulbos olfatorios se manchan de un color pardo anaranjado. Los pigmentos de hierro y la ferritina, que son tóxicos, difunden poco a poco por la piamadre hasta las partes superficiales del cerebelo, el VIII par craneal y la médula espinal, destruyen células e inducen una reacción glial. En los cortes microscópicos con tinción para hierro se observa que los histiocitos-células microgliales contienen hierro y ferritina, y es posible ver células nerviosas y gliales tachonadas con partículas de hierro hasta varios milímetros por debajo de la piamadre.

El síndrome clínico de siderosis meníngea consiste en ataxia progresiva y sordera nerviosa; a veces se agrega paraparesia espástica y, raras veces, daño mental, quizá por hidrocefalia. Las meninges teñidas con hemosiderina y hierro se visualizan con facilidad en la MRI, ya que el hierro tiene un fuerte potencial paramagnético. Todos los tejidos impregnados con hierro son hipointensos en las imágenes ponderadas en T2. [Koeppen et al.](#), atribuyeron la vulnerabilidad de los nervios auditivos a su exposición meníngea prolongada antes de adquirir un perineuro y epineuro fibroblásticos. No hay tratamiento, además de encontrar la fuente de la sangre meníngea e impedir la hemorragia adicional, así como tratar la hidrocefalia si existe. Tanto [Kumar](#) como [Fishman](#) (1993) han publicado revisiones útiles sobre el problema de la siderosis superficial. Resulta llamativo que la hemocromatosis sistémica no afecte el cerebro ni las meninges.

## Amiloidosis oculoleptoménígea

La amiloidosis por transtirretina puede manifestarse como infiltración de las leptomeninges por amiloidosis (véase [Blevins et al.](#)). El síndrome clínico incluye demencia, convulsiones, episodios semejantes a un accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea, ataxia, mielopatía, sordera, radiculopatía y amiloidosis ocular, casi siempre con afectación del vítreo. Las leptomeninges se intensifican con gadolinio en la MRI; la concentración de proteínas en el LCR se eleva, pero por lo demás no existen signos notorios. No hay un tratamiento comprobado, pero en teoría el trasplante hepático podría ser efectivo.

## REFERENCIAS

Adams RD, Fisher CM, Hakim S, et al: Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal fluid pressure: A treatable syndrome. *N Engl J Med* 273:117, 1965. [[PubMed: 14303656](#)]

Aimard G, Vighetto A, Gabet JY, et al: Acetazolamide: An alternative to shunting in normal pressure hydrocephalus? Preliminary results. *Rev Neurol* 146:437, 1990. [[PubMed: 2399408](#)]

Alperin N, Olin CJ, Bagci AM, et al: Low-dose acetazolamide reverses periventricular white matter hyperintensities in INPH. *Neurology* 82:1347, 2014. [[PubMed: 24634454](#)]

Ames A, Sakanoue M, Endo S: Na, K, Ca, Mg and Cl concentrations in choroid plexus fluid and cisternal fluid compared with plasma ultrafiltrate. *J Neurophysiol* 27:672, 1964. [[PubMed: 14194965](#)]

Arac A, Lee M, Steinberg GK, et al: Efficacy of endovascular stenting in dural venous sinus stenosis for the treatment of idiopathic intracranial hypotension. *Neurosurg Focus* 27:1, 2009.

Black PM: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Results of shunting in 62 patients. *J Neurosurg* 53:371, 1980.

Blevins G, Macauley R, Harder A, et al: Oculoleptomeningeal amyloidosis in a large kindred with a new transthyretin variant Tyr69His. *Neurology* 60:1625, 2003. [[PubMed: 12771253](#)]

Børgesen SE, Gjerris F: The predictive value of conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus. *Brain* 105:65, 1982. [[PubMed: 7066675](#)]

Brazis PW: Clinical review: the surgical treatment of idiopathic pseudotumor cerebri. *Cephalalgia* 28:1361, 2008. [[PubMed: 19037972](#)]

Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP, et al: Idiopathic intracranial hypertension in men. *Neurology* 72:304, 2009. [[PubMed: 18923135](#)]

Downloaded 2020-10-12 2:38 P Your IP is 190.106.205.238

- 
- 
- Burgett RA, Purvin VA, Kawasaki A: Lumboperitoneal shunting for pseudotumor cerebri. *Neurology* 49:734, 1997. [[PubMed: 9305333](#)]
- 
- Carbaat P, Van Crevel H: Lumbar puncture headache: Controlled study on the preventive effect of 24 hours' bed rest. *Lancet* 2:1133, 1981. [[PubMed: 6118577](#)]
- 
- Chen CC, Luo CL, Wang SJ, et al: Colour Doppler imaging for diagnosis of intracranial hypotension. *Lancet* 354:826, 1999. [[PubMed: 10485725](#)]
- 
- Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al: A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med* 367:2471, 2012. [[PubMed: 23234472](#)]
- 
- Chutorian AM, Gold AP, Braun CW: Benign intracranial hypertension and Bell's palsy. *N Engl J Med* 296:1214, 1977. [[PubMed: 854059](#)]
- 
- Cinalli G, Sainte-Rose C, Simon I, et al: Sylvian aqueduct syndrome and global rostral midbrain dysfunction associated with shunt malfunction. *J Neurosurg* 90:227, 1999. [[PubMed: 9950493](#)]
- 
- Clarke D, Bullock P, Hui T, Firth J: Benign intracranial hypertension: A cause of CSF rhinorrhea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:847, 1994. [[PubMed: 8021676](#)]
- 
- Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al: Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *New Engl J Med* 364:1493, 2011. [[PubMed: 21434843](#)]
- 
- Corbett JJ, Mehta MP: Cerebrospinal fluid pressure in normal obese subjects and patients with pseudotumor cerebri. *Neurology* 33:1386, 1983. [[PubMed: 6684240](#)]
- 
- Corbett JJ, Nerad JA, Tse DT, Anderson RL: Results of optic nerve sheath fenestration for pseudotumor cerebri. *Arch Ophthalmol* 106:1391, 1988. [[PubMed: 3273487](#)]
- 
- Corbett JJ, Thompson HS: The rational management of idiopathic intracranial hypertension. *Arch Neurol* 46:1049, 1989. [[PubMed: 2679506](#)]
- 
- Cutler RWP, Spertell RB: Cerebrospinal fluid: A selective review. *Ann Neurol* 11:1, 1982. [[PubMed: 6120677](#)]
- 
- Dandy WE: Experimental hydrocephalus. *Ann Surg* 70:129, 1919. [[PubMed: 17864139](#)]
- 
- Dandy WE, Blackfan KD: Internal hydrocephalus: An experimental, clinical, and pathological study. *Am J Dis Child* 8:406, 1914.
- 
- Davson H, Welch K, Segal MB: *Physiology and Pathophysiology of the Cerebrospinal Fluid*. New York, Churchill Livingstone, 1987.
- 
- Dennis M, Fritz CR, Netley CT, et al: The intelligence of hydrocephalic children. *Arch Neurol* 38:607, 1981. [[PubMed: 6975094](#)]
- 
- Digre KB, Corbett JJ: Pseudotumor cerebri in men. *Arch Neurol* 45:866, 1988. [[PubMed: 3395260](#)]
- 
- Donnet A, Metellus P, Levrier O, et al: Endovascular treatment of idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 70:641, 2008. [[PubMed: 18285539](#)]
- 
- Dumont AS, Clark AW, Sevvick RJ, Miles T: Idiopathic hypertrophic pachymeningitis: A report of two cases and review of the literature. *Can J Neurol Sci* 27:383, 2000.
- 
- Farb RI, Vanek I, Scott JN, et al: Idiopathic intracranial hypertension. The prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology* 60:1418, 2003. [[PubMed: 12743224](#)]
- 
- Fisayo A, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V: Overdiagnosis of idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 86:341, 2016. [[PubMed: 26718577](#)]
-

- hr/>
- Fisher CM: Hydrocephalus as a cause of disturbances of gait in the elderly. *Neurology* 32:1358, 1982. [[PubMed: 6890641](#)]
- 
- Fisher CM: Reversal of normal pressure hydrocephalus symptoms by subdural hematoma. *Can J Neurol Sci* 29:171, 2002. [[PubMed: 12035840](#)]
- 
- Fishman RA: *Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System*. 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992.
- 
- Fishman RA: Superficial siderosis. *Ann Neurol* 34:635, 1993. [[PubMed: 8239556](#)]
- 
- Fishman RA: The pathophysiology of pseudotumor cerebri: An unsolved puzzle (editorial). *Arch Neurol* 41:257, 1984. [[PubMed: 6696643](#)]
- 
- Fishman RA, Dillon WP: Dural enhancement and cerebral displacement secondary to intracranial hypotension. *Neurology* 43:609, 1993. [[PubMed: 8451008](#)]
- 
- Friedman DI, Liu GT, Digre KB: Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults. *Neurology* 81:1159, 2013. [[PubMed: 23966248](#)]
- 
- Gilles FH, Davidson RI: Communicating hydrocephalus associated with deficient dysplastic parasagittal arachnoid granulations. *J Neurosurg* 35:421, 1971. [[PubMed: 5133590](#)]
- 
- Greer M: Benign intracranial hypertension. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 16. Amsterdam, North-Holland, 1974, pp 150–166.
- 
- Hakim S, Adams RD: The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. *J Neurol Sci* 2:307, 1965. [[PubMed: 5889177](#)]
- 
- Halperin JJ, Kurlan R, Schwalb JM, et al: Practice guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 85:2063, 2015. [[PubMed: 26644048](#)]
- 
- Higgins JNP, Cousins C,owler BK, et al: Idiopathic intracranial hypertension: 12 cases treated by venous sinus stenting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1662, 2003. [[PubMed: 14638886](#)]
- 
- Huh JW, Boswinkel J, Ruppe MD, et al: Reference range for cerebrospinal fluid opening pressure in children. *N Engl J Med* 363:891, 2010. [[PubMed: 20818852](#)]
- 
- Huna-Baron R, Kupersmith MJ: Idiopathic intracranial hypertension in pregnancy. *J Neurol* 249:1078, 2002. [[PubMed: 12195458](#)]
- 
- Hussey F, Schanzer B, Katzman R: A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption: II. Clinical studies. *Neurology* 20:665, 1970. [[PubMed: 4912250](#)]
- 
- Hutchinson P, Kolia A, Timofeev I, et al: Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *New Engl J Med* 375:1119,2016.
- 
- Jacobson DM, Berg R, Wall M, et al: Serum vitamin A concentration is elevated in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 53:1114, 1999. [[PubMed: 10496276](#)]
- 
- Jaraj D1, Rabiei K, Marlow , et al: Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology* 82:1449, 2014. [[PubMed: 24682964](#)]
- 
- Jimenez-Caballero PE, Deamontopoulos Fernandez J, Camacho-Castaneda I: Hypertrophic cranial and spinal pachymeningitis: A description of four cases and a review of the literature. *Rev Neurol* 43:470, 2006. [[PubMed: 17033980](#)]
-

Johnston I, Paterson A: Benign intracranial hypertension. *Brain* 97:289, 301, 1974. [PubMed: 4434179]

Kahlon B, Sjunnesson J, Rehncrona S, et al: Long-term outcome in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 60:327, 2007. [PubMed: 17290183]

Kantor D, Silberstein SD: Cervical epidural blood patch for low CSF pressure headaches. *Neurology* 65:1138, 2005. [PubMed: 16217080]

Karahalios DG, Rekate HL, Khayata MH, Apostolides PJ: Elevated intracranial venous pressure as a universal mechanism in pseudotumor cerebri of varying etiologies. *Neurology* 46:198, 1996. [PubMed: 8559374]

Katzman R, Hussey F: A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption: I. Rationale and method. *Neurology* 20:534, 1970. [PubMed: 5463608]

King JO, Mitchell PJ, Thomson KR, Tress BM: Manometry combined with cervical puncture in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 58:26, 2002. [PubMed: 11781401]

Koeppen AH, Dickson AC, Chu RC, Thach RE: The pathogenesis of superficial siderosis of the nervous system. *Ann Neurol* 34:646, 1993. [PubMed: 8239558]

Kumar N: Superficial siderosis: Associations and therapeutic implications. *Arch Neurol* 64:491, 2007. [PubMed: 17420310]

Leach IL, Jones BV, Tomsick TA, et al: Normal appearance of arachnoid granulations on contrast enhanced CT and MRI of the brain: Differentiation from dural sinus disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 17:1523, 1996. [PubMed: 8883652]

Leech RW, Brumback RA: *Hydrocephalus: Current Clinical Concepts*. St. Louis, MO, Mosby-Year Book, 1990, pp 86–90.

Lessell S, Rosman P: Permanent visual impairment in childhood pseudotumor cerebri. *Arch Neurol* 43:801, 1986. [PubMed: 3729760]

Lindstrom KM, Cousar JB, Lopes MB: IgG4-related meningeal disease: Clinico-pathologic features and proposal for diagnostic criteria. *Acta Neuropathol* 120:765, 2010. [PubMed: 20844883]

Lundberg N: Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand* 36(Suppl 149):1, 1960.

Mann JD, Johnson RN, Butler AB, Bass NH: Impairment of cerebrospinal fluid circulatory dynamics in pseudotumor cerebri and response to steroid treatment. *Neurology* 29:550, 1979.

McDougal WB, Adams RD: The neurological changes in hemochromatosis. *Trans Am Neuropathol Soc* 9:117, 1950.

Meese W, Kluge W, Grumme T, Hopfenmuller W: CT evaluation of the CSF spaces in healthy persons. *Neuroradiology* 19:131, 1980. [PubMed: 6966769]

Merritt HH, Fremont-Smith F: *The Cerebrospinal Fluid*. Philadelphia, Saunders, 1937.

Mestrezat W: *Le liquide cephalo-rachidien normal et pathologique*. Paris, Maloine, 1912.

Miyazaki T, Chiba A, Nishina H, et al: Upper cervical myelopathy associated with low CSF pressure: A complication of ventriculoperitoneal shunt. *Neurology* 50:1864, 1998. [PubMed: 9633744]

Miyazawa K, Shiga Y, Hasegawa T, et al: CSF hypovolemia vs intracranial hypotension in “spontaneous intracranial hypotension syndrome.” *Neurology* 60:941, 2003. [PubMed: 12654957]

Mokri B, Hunter SF, Atkinson JL, Piegras DG: Orthostatic headaches caused by CSF leak but with normal CSF pressures. *Neurology* 51:786, 1998.

Downloaded 2020-10-12 2:38 P Your IP is 190.106.205.238



[PubMed: 9748027]

Mokri B, Parisi JE, Scheithauer BW, et al: Meningeal biopsy in intracranial hypotension: Meningeal enhancement on MRI. *Neurology* 45:1801, 1995.

[PubMed: 7477972]

Panullo SC, Reich JB, Krol G, et al: MRI changes in intracranial hypotension. *Neurology* 43:919, 1993. [PubMed: 8492946]

Pappenheimer JR, Heisey SR, Jordan EF, Downer J: Perfusion of the cerebral ventricular system in unanesthetized goats. *Am J Physiol* 203:763, 1962.

Parpaley Y, Urbach H, Kovacs A, et al: Pseudohypoxic brain swelling (postoperative intracranial hypotension-associated venous congestion) after spinal surgery: Report of 2 cases. *Neurosurgery* 68:E277, 2011. [PubMed: 21150743]

Pleasure SJH, Abosch A, Friedman, et al: Spontaneous intracranial hypotension resulting in stupor caused by diencephalic compression. *Neurology* 50:1854, 1998. [PubMed: 9633740]

Quincke H: Die Lumbarpunktion des Hydrocephalus. *Klin Wochenschr* 28:929, 965, 1891.

Racette BA, Esper GJ, Antenor J, et al: Pathophysiology of parkinsonism due to hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1617, 2004. [PubMed: 15489399]

Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Garrity JA, Kurland LT: Idiopathic intracranial hypertension. *Mayo Clin Proc* 69:169, 1994. [PubMed: 8309269]

Raichle ME, Grubb RL, Phelps ME, et al: Cerebral hemodynamics and metabolism in pseudotumor cerebri. *Ann Neurol* 4:104, 1978. [PubMed: 707980]

Ropper AH, Marmarou A: Mechanism of pseudotumor in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 41:259, 1984. [PubMed: 6696644]

Rosman NP, Shands KN: Hydrocephalus caused by increased intracranial venous pressure: A clinicopathological study. *Ann Neurol* 3:445, 1978. [PubMed: 727724]

Rosner MJ, Becker DP: Origin and evolution of plateau waves. *J Neurosurg* 60:312, 1984. [PubMed: 6693959]

Russell DS: *Observations on the Pathology of Hydrocephalus*. London, His Majesty's Stationery Office, 1949.

Safa-Tisseront V, Thromann F, Malassine P, et al: Effectiveness of epidural blood patch in the management of postdural puncture headache. *Anesthesiology* 95:2, 2001.

Sahs A, Joynt RJ: Brain swelling of unknown cause. *Neurology* 6:791, 1956.

Samuels MA, Gonzolez RG, Yim AY, Stemmer-Rachaminov A: Cabot Case 34-2007: A 77-year-old man with ear pain, difficulty speaking, and altered mental status. *N Engl J Med* 357:1957, 2007. [PubMed: 17989389]

Sankey EW, Jusué-Torres I, Elder BD, Goodwin CR, et al: Functional gait outcomes for idiopathic normal pressure hydrocephalus after primary endoscopic third ventriculostomy. *J Clin Neurosci* 22:1303, 2015. [PubMed: 25979256]

Saper CB: The emperor has no clothes (editorial). *Ann Neurol* 79:165, 2016. [PubMed: 26788859]

Savoiardo M, Minati L, Farina L, et al: Spontaneous intracranial hypotension with deep brain swelling. *Brain* 130:1884, 2007. [PubMed: 17535837]

Schievink WI: Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. *JAMA* 295:2286, 2006. [PubMed: 16705110]

Schievink WI, Meyer FB, Atkinson JL, Mokri B: Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. *J Neurosurg* 84:598, 1996. [PubMed: 8613851]

Downloaded 2020-10-12 2:38 P Your IP is 190.106.205.238

Seckl J, Lightman S: Cerebrospinal fluid neurohypophysial peptides in benign intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:1538, 1988. [PubMed: 3221220]

Shaw R, Everingham E, Mahant N, et al: Clinical outcomes in the surgical treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Clin Neurosci* 29:81, 2016. [PubMed: 26935749]

Shinnar S, Gammon K, Bergman EW Jr, et al: Management of hydrocephalus in infancy: Use of acetazolamide and furosemide to avoid cerebrospinal fluid shunts. *J Pediatr* 107:31, 1985. [PubMed: 4009338]

Silverberg GD, Levinthal E, Sullivan EV, et al: Assessment of low-flow CSF drainage as a treatment for AD: Results of a randomized pilot study. *Neurology* 59:1139, 2002. [PubMed: 12391340]

Sugerman HJ, Demaria EJ, Sismanins A: Gastric surgery for pseudotumor cerebri associated with obesity. *Ann Surg* 229:634, 1999. [PubMed: 10235521]

Sugerman HJ, Felton WL, Salvant JB, et al: Effects of surgically induced weight loss on idiopathic intracranial hypertension in morbid obesity. *Neurology* 45:1655, 1995. [PubMed: 7675222]

Symonds CP: Otitic hydrocephalus. *Brain* 54:55, 1931.

Tripathi BS, Tripathi RC: Vacuolar transcellular channels as a drainage pathway for CSF. *J Physiol* 239:195, 1974. [PubMed: 4369428]

Walchenbach R, Geiger E, Thomeer RJ, et al: The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:503, 2002. [PubMed: 11909911]

Walker RWH: Idiopathic intracranial hypertension: Any light on the mechanism of raised pressure? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:1, 2001. [PubMed: 11413251]

Wall M, George D: Visual loss in pseudotumor cerebri. *Arch Neurol* 44:170, 1987. [PubMed: 3813933]

Weed LH: Certain anatomical and physiological aspects of the meninges and cerebrospinal fluid. *Brain* 58:383, 1935.

Wicklund MR, Mokri B, Drubach DA, et al: Frontotemporal brain sagging syndrome. An SIH-like presentation mimicking FTD. *Neurology* 76:1377, 2011. [PubMed: 21502595]

Zeidler M, Dorman PJ, Furguson IT, Bateman DE: Parkinsonism associated with obstructive hydrocephalus due to idiopathic aqueductal stenosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:657, 1998. [PubMed: 9598684]

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 30: Neoplasias intracraneales y trastornos paraneoplásicos

### INTRODUCCIÓN

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) constituyen un capítulo de máxima importancia en la medicina neurológica. Su relevancia procede de su gran variedad; de los numerosos síntomas originados por su tamaño, localización y propiedades invasoras; de la destrucción y el desplazamiento de los tejidos en que se alojan; de la elevación de la presión intracraneal que provocan, y sobre todo de su letalidad. La naturaleza de la práctica de los tumores cerebrales ha cambiado como consecuencia de los avances de la anestesiología, las técnicas estereotácticas y microneuroquirúrgicas, la radioterapia focalizada y el empleo de nuevos quimioterápicos. Además, la comprensión de los aspectos genéticos de estas malformaciones ha experimentado múltiples cambios, que representan la posibilidad de nuevos tratamientos.

Para los clínicos, algunas generalizaciones representan un marco útil para entender estas enfermedades. *Primera*, muchos tipos de neoplasias, primarias y secundarias, surgen en la cavidad craneal y el conducto raquídeo. Algunas son más frecuentes que otras y muestran predisposición por grupos particulares de edad. Los depósitos metastásicos secundarios son más frecuentes que los primarios en los adultos, al contrario de lo observado en los niños. Además, algunos cánceres (mama, pulmón, melanomas o de células renales) tienden a proyectar metástasis al tejido nervioso, pero otros sólo rara vez. *Segunda*, ciertas tumoraciones intracraneales y raquídeas primarias, como el craneofaringioma, el meningioma y el schwannoma, tienen predisposición a proliferar en zonas particulares de la cavidad craneal, con lo cual dan lugar a síndromes neurológicos característicos. *Tercera*, la presencia de inmunodepresión, como en el SIDA o en la quimioterapia oncológica, trastornos hereditarios especiales como la neurofibromatosis y la exposición a la radiación predisponen al desarrollo de tumores en el sistema nervioso. *Cuarta*, el ritmo de crecimiento y la capacidad invasiva de los tumores son variables; algunos, como el glioblastoma, son muy malignos, invasores y de rápida progresión, mientras que otros, como el meningioma, casi siempre son benignos, de lenta evolución y compresivos. Estas diferentes cualidades tienen implicaciones clínicas sustanciales y con frecuencia explican los cuadros clínicos de evolución lenta o rápida, así como sus posibilidades quirúrgicas y el pronóstico.

De igual modo, una clase especial de trastornos es efecto de la liberación de autoanticuerpos que se producen en tumores sistémicos no neurales y que se dirigen contra neuronas cerebrales y espinales. Estos efectos remotos, denominados *paraneoplásicos*, constituyen a menudo las manifestaciones iniciales o únicas de la neoplasia subyacente. A ello se agregan los innumerables efectos directos e indirectos de los tratamientos del cáncer sistémico sobre el sistema nervioso.

El texto de [Kaye y Laws](#), y el de [DeAngelis y Posner](#), incluyen referencias bibliográficas amplias de los tumores cerebrales y de los efectos de las neoplasias en el sistema nervioso.

### Incidencia de tumores del sistema nervioso central y sus tipos

En la actualidad se calculan 600 000 muertes anuales por cáncer en Estados Unidos. El número de muertes por tumores primarios del encéfalo parece pequeño en términos comparativos (cerca de 20 000, la mitad por gliomas malignos), pero en general en otros 130 000 pacientes el encéfalo estaba afectado por metástasis al momento de la muerte. Por lo tanto, el encéfalo o sus recubrimientos estuvieron afectados por neoplasias en algún momento durante la evolución de la enfermedad en casi 25% de todos los pacientes con cáncer. Entre las causas de muerte por trastornos intracraneales en los adultos, las neoplasias ocupan el segundo lugar después de las enfermedades cerebrovasculares, en tanto que en los niños los tumores primarios cerebrales constituyen las neoplasias sólidas más frecuentes y representan 22% de todas las neoformaciones pediátricas, segundas después de la leucemia. Visto desde otra perspectiva, la incidencia anual de todos los tumores que afectan al encéfalo es de 46 por 100 000 en Estados Unidos y la de los primarios del encéfalo de 15 por 100 000. En parte, la elevada incidencia actual de neoplasias encefálicas respecto de épocas pasadas tal vez sea el resultado de la disponibilidad y utilización amplia de la imagenología craneal.

Es difícil obtener cifras estadísticas precisas de los tipos de tumores intracraneales porque la mayor parte de la información se obtiene de hospitales universitarios con centros de cáncer y neuroquirúrgicos especializados. Con base en las cifras de [Posner y Chernick](#), es posible inferir que los tumores secundarios del encéfalo superan en gran medida a los primarios. En las estadísticas de necropsia de los hospitales municipales, en los que cabe

esperar una selección más natural de los casos, las cifras de los tumores metastásicos varían con amplitud entre 20% y 42% (Rubinstein, 1972). Incluso estas cifras probablemente subestiman la incidencia real, en particular de la enfermedad metastásica.

Para todos los tumores del sistema nervioso central, las cifras del [cuadro 30-1](#), tomadas del *Central Brain Tumor Registry of the United States* (CBTRUS), representan la época actual, sin perder de vista que las metástasis son más numerosas que los tumores primarios en el cerebro. En muchas series, la principal neoplasia intracraneal es el meningioma, aunque supone sólo una pequeña proporción de las muertes. Le siguen en frecuencia las tumoraciones hipofisarias, que constituyen un caso especial porque no son en realidad encefálicas, aunque sí intracraneales. Sin embargo, muchos de los tumores cerebrales graves afectan a las células gliales (gliomas), una categoría que incluye a los astrocitomas (con diversos grados de malignidad), oligodendrogliomas, ependimomas (que pueden tener características de la glia y el epitelio), y otros tipos raros. Otros tumores cerebrales se originan en los linfocitos (linfoma del SNC) o de precursores neuronales (neuroblastoma, meduloblastoma) y células germinales (germinoma, craneofaringeoma, teratoma). Destaca en todas las series publicadas la notable frecuencia de algunas malformaciones, como el meduloblastoma, en niños.

Cuadro 30-1

## FRECUENCIA DE TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS Y DEL SNC, SEGÚN EL INFORME ESTADÍSTICO CBTRUS, 2008-2012 (N = 356 858)

TUMOR	PORCENTAJE DEL TOTAL
Meningioma	36
Tumores hipofisarios	15.5
Gliomas <sup>a</sup> (total)	23.5
Glioblastoma multiforme	15
Astrocitoma	5.7
Ependimoma	1.9
Oligodendroglioma	1.6
Neurinoma (schwannoma)	8
Craneofaringioma, dermoide, epidermoide, teratoma	4
Linfoma	2
Diversos (pinealoma, cordoma, granuloma, linfoma) <sup>b</sup>	11.7

CBTRUS, *Central Brain Tumor Registry of the United States*.

<sup>a</sup>En los *niños*, las proporciones difieren de las de los adultos. El meduloblastoma es más común en los niños y 70% de los gliomas son infratentoriales; en los adultos, 70% corresponde a supratentoriales. El craneofaringioma afecta más bien a los grupos más jóvenes.

<sup>b</sup>La incidencia del linfoma fue insignificante después de reunir estas series, pero aumentó notablemente desde esa fecha (véase el texto).

El principal cambio desde la primera edición de este libro (1977) es el aumento de la frecuencia de los linfomas primarios del SNC. En ese momento, la incidencia de este tumor, conocido antes como sarcoma de células del retículo, era insignificante. En los últimos 40 años, el número ha aumentado a más del triple en los hospitales; en centros especializados como el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, el incremento ha sido aun mayor

(DeAngelis). En la actualidad representa 2 a 3% de todos los tumores cerebrales, cifra todavía mayor en instituciones que atienden a gran número de enfermos de sida. Sin embargo, este aumento es atribuible sólo en parte al mayor número de personas inmunodeprimidas, sobre todo con sida, ya que la incidencia del tumor al parecer se ha incrementado aun en individuos con función inmunitaria normal.

## Clasificación y gradación de los tumores del sistema nervioso

Abundan las clasificaciones y los sistemas de gradación de los tumores intracraneales y a menudo confunden al neurólogo, en parte porque en los sistemas antiguos (histológicos) y nuevos (genéticos) existe una interconexión entre los sistemas de clasificación y los de pronóstico. Hasta fecha reciente, casi todas las clasificaciones se habían basado en la presunta célula de origen de la neoplasia, en tanto que los sistemas de gradación intentan determinar el ritmo de crecimiento y la conducta clínica, si bien con frecuencia ambos son concordantes. Con anterioridad se utilizaron ampliamente y citaron en las publicaciones los sistemas de estadificación numérica de [Daumas-Duport et al.](#) (conocido también como sistema de St. Anne-Mayo) y el sistema de tres niveles de [Ringertz](#) (que establece una relación muy estrecha con la supervivencia clínica). A pesar de estos sistemas de clasificación, es claro que hay consecuencias prácticas y pronósticas para la subclasificación de tumores al agregar métodos moleculares que permiten prever los resultados y también la respuesta terapéutica (véase más adelante).

La reciente clasificación de la Organización Mundial de la Salud (quinta revisión, 2016) se diferencia de los sistemas previos porque depende en gran medida de las propiedades genéticas de las neoplasias. El [cuadro 30-2](#) presenta las principales características del sistema de gradación de la OMS y emplea la notación de I a IV para señalar la estadificación y la evolución biológica prevista de los tumores que incorpora el tipo histológico y sus principales características genéticas. En el artículo de [Louis et al. \(2016\)](#) se revisa este sistema. Más adelante se describen los principales tipos neoplásicos, pero el cuadro muestra la gran variedad de tumores que surgen dentro y alrededor del cerebro. En la sección siguiente de gliomas se proporcionan detalles adicionales de los tumores gliales que forman la base de este sistema.

Cuadro 30-2

ESTADIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

TIPO DE TUMOR Y CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS	GRADO
Tumores astrocítico y oligodendrogial	
Astrocitoma (mutación IDH)	II
Astrocitoma anaplásico (mutación IDH)	III
Glioblastoma (IDH-tipo natural)	IV
Glioblastoma (mutación IDH)	IV
Oligodendroglioma (mutación IDH y codeleción de 1p/19q)	II
Oligodendroglioma anaplásico (mutación IDH y codeleción de 1p/19q)	III
Astrocitoma pilocítico	I
Tumores ependimarios	
Subependimoma (esclerosis tuberosa)	I
Ependimoma mixopapilar (médula espinal)	I
Ependimoma	II
Ependimoma (positivo a la fusión RELA)	II o III
Tumores neuronales y neuronogliales mixtos	
Tumor disembrionoplásico neuroepitelial	I
Gangliocitoma	I
Ganglioma	I
Gangliocitoma displásico del cerebelo (tipo Lhermitte-Duclos)	I
Tumores de la región pineal	
Pineocitoma	I
Tumor del parénquima pineal	II o II
Pineoblastoma	IV
Tumor papilar pineal	II o III
Tumores embrionarios	
Meduloblastoma	IV
Tumor embrionario del SNC, todos los tipos	IV
Tumores de pares craneales y nervios paraespinales	
Schwannoma	I
Neurofibroma	I
Tumor maligno de la vaina de nervios periféricos	II, III, o IV
Meningiomas	
Meningioma	I
Meningioma atípico	II
Meningioma anaplásico (maligno)	III
Tumores de la región silla	
Craneofaringioma	I
Tumor de la granulosa	I
Pituicitoma	I

Nota: grados mayores indican por lo general una evolución más maligna o agresiva y un peor pronóstico.

Fuente: basado en los criterios de la OMS de 2016. Adaptado a partir de *Central Brain Tumor Registry for the United States, 1995–1999*; <http://www.cbtrus.org>.

Los tumores astrocíticos, la forma más común de glioma, se subdividen en astrocitoma difuso bien diferenciado (grado II), astrocitoma anaplásico



(grado III) y glioblastoma multiforme (GBM, grado IV). Éstos representan un espectro en términos del potencial de crecimiento (grado de atipia nuclear, celularidad, mitosis y alteraciones vasculares) y pronóstico. En el plano neuropatológico se define al glioblastoma casi siempre por los signos de necrosis y anaplasia de los elementos no neurales, como la proliferación vascular, y se clasifica separado de los astrocitomas anaplásicos con base no sólo en su imagen histológica sino en la aparición tardía en comparación con éstos y su evolución más rápida. El grado I de la clasificación de los astrocitomas se reserva para los de tipo pilocítico relativamente benignos (neoplasias diferenciadas que afectan más bien a niños y adultos jóvenes), el xantoastrocitoma pleomórfico (con células llenas de lípido) y el astrocitoma subependimario de células gigantes (que suele acompañar a la esclerosis tuberosa). Todos ellos integran un apartado propio debido a las diferencias en sus características de proliferación y crecimiento, y signos histopatológicos y pronóstico.

El oligodendroglioma, un tipo particular de glioma, se diferencia de la línea astrocítica. Comprende tipos mixtos que combinan las dos formas, lo cual influye en el tratamiento y el pronóstico. Además, los criterios anatomopatológicos del astrocitoma maligno no se aplican al *oligodendroglioma*, en virtud de las razones expuestas más adelante. Se subdividen en tumores de composición oligodendroglial pura y aquéllos con astrocitos y oligodendroglia mixtos.

Sin embargo, como se indicó antes y se revisa detenidamente más adelante, la clasificación moderna depende de la constitución genética de los tumores y sus signos histopatológicos. En parte, esto es resultado de datos preliminares que sugieren que la respuesta terapéutica y la posibilidad del pronóstico podrían relacionarse mejor con las características moleculares y no con la imagen del tumor. En particular, las mutaciones somáticas adquiridas en los genes *p53*, codeleción 1p/19q, IDH1, TERT, y otros más, condujeron a la reclasificación de los tumores cerebrales, en especial los que tienen elementos genéticos de la línea astrocítica y el oligodendroglioma.

Los *ependimomas* se subdividen en los tipos celular, mixopapilar, de células claras y mixto; el ependimoma anaplásico y el subependimoma se consideran de forma separada.

Los *meningiomas*, con base en su citoarquitectura y su origen genético, se clasifican en varias categorías que se resumen en el [cuadro 30-3](#). Los tumores de la glándula pineal, que no se incluyeron en las primeras clasificaciones, comprenden neoplasias de células germinativas, pineocitomas raros y pineoblastomas. El *meduloblastoma* se reclasificó junto con otros tumores de presunto origen neuroectodérmico: neuroblastoma, retinoblastoma, neuroepitelioma y ependimoblastoma. Las neoplasias derivadas del plexo coroideo se dividen en diversas clases, como el pineocitoma papilar y el pineocitoma, pero en la glándula pineal pueden aparecer metástasis de carcinomas ([cuadro 30-3](#)).

Cuadro 30-3

**CATEGORÍAS PRINCIPALES DE LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LOS TUMORES CEREBRALES**

I. Tumores astrocíticos	Otras neoplasias del SNC
<ul style="list-style-type: none"> <li>A. No invasores: astrocitomas pilocíticos y subependimarios de células gigantes y xantoastrocitoma pleomórfico (grado I)</li> <li>B. Astrocitoma difuso (grado II)</li> <li>C. Astrocitoma anaplásico (grado III)</li> <li>D. Glioblastoma multiforme (grado IV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I. Tumores de la región de la silla turca <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Adenoma hipofisario</li> <li>B. Carcinoma hipofisario</li> <li>C. Craneofaringioma</li> </ul> </li> <li>II. Tumores hematopoyéticos <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Linfomas malignos primarios</li> <li>B. Plasmacitoma</li> <li>C. Sarcoma granulocítico</li> </ul> </li> <li>III. Tumores de células germinativas <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Germinoma</li> <li>B. Carcinoma embrionario</li> <li>C. Tumor del saco vitelino (tumor del seno endodérmico)</li> <li>D. Coriocarcinoma</li> <li>E. Teratoma</li> <li>F. Tumores mixtos de células germinativas</li> </ul> </li> <li>IV. Tumores de las meninges</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>II. Tumores de oligodendroglia <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Oligodendroglioma (grado II)</li> <li>B. Oligodendroglioma anaplásico (maligno) (grado III)</li> </ul> </li> <li>III. Tumores de células ependimarias <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Ependimoma (grado II)</li> <li>B. Ependimoma anaplásico (grado III)</li> <li>C. Ependimoma mixopapilar</li> <li>D. Subependimoma (grado I)</li> </ul> </li> <li>IV. Gliomas mixtos <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Oligoastrocitoma mixto (grado II)</li> <li>B. Oligoastrocitoma anaplásico (maligno) (grado III)</li> <li>C. Otros (p. ej., ependimoastrocitoma)</li> </ul> </li> </ul>	

<p>V. Tumores neuroepiteliales de origen desconocido</p> <p>A. Espongioblastoma polar (grado IV)</p> <p>B. Astroblastoma (grado IV)</p> <p>VI. Tumores del plexo coroideo</p> <p>VII. Tumores neuronal y neuronal-glial mixto</p> <p>A. Gangliocitoma</p> <p>B. Gangliocitoma displásico del cerebelo (Lhermitte-Duclos)</p> <p>C. Ganglioma</p> <p>D. Ganglioglioma anaplásico (maligno)</p> <p>E. Ganglioglioma infantil desmoplásico</p> <p>F. Neurocitoma central</p> <p>G. Neuroblastoma olfativo (estesioneuroblastoma)</p> <p>VIII. Tumores del parénquima de la glándula pineal</p> <p>A. Pineocitoma</p> <p>B. Pineoblastoma</p> <p>C. Pineocitoma/pineoblastoma mixto</p> <p>IX. Tumores con elementos neuroblásticos o glioblásticos (tumores embrionarios)</p> <p>A. Tumores del neuroectodermo primitivo con diferenciación multipotencial</p> <p>1. Meduloblastoma</p> <p>2. Tumor neuroectodérmico primitivo cerebral</p> <p>B. Neuroblastoma</p> <p>C. Retinoblastoma</p> <p>D. Ependimoblastoma</p>	<p>A. Meningioma</p> <p>B. Meningioma atípico</p> <p>C. Meningioma anaplásico (maligno)</p> <p>V. Tumores no meningoeliales de las meninges</p> <p>A. Benigno del mesénquima, incluido el lipoma</p> <p>B. Maligno del mesénquima, incluido el hemangiopericitoma</p> <p>C. Lesiones melanocíticas primarias</p> <p>D. Neoplasias hematopoyéticas (linfoma maligno)</p> <p>E. Tumores de histogénesis incierta</p> <p>1. Hemangioblastoma (hemangioblastoma capilar)</p> <p>VI. Tumores de pares craneales y nervios raquídeos</p> <p>A. Schwannoma (neurinoma, neurilemoma)</p> <p>B. Neurofibroma</p> <p>C. Tumor maligno de la vaina de nervios periféricos (schwannoma maligno)</p> <p>VII. Extensiones locales de tumores regionales</p> <p>A. Paraganglioma (quimiodectoma)</p> <p>B. Cordoma</p> <p>C. Condroma</p> <p>D. Condrosarcoma</p> <p>E. Carcinoma</p> <p>VIII. Metástasis tumorales</p> <p>IX. Quistes y lesiones tumoriformes</p> <p>A. Quiste de la bolsa de Rathke</p> <p>B. Epidermoide</p> <p>C. Dermoide</p> <p>D. Quiste coloide del tercer ventrículo</p> <p>E. Hamartoma neuronal hipotalámico</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Se consideran entidades diferenciadas los tumores germinativos de la línea media intracraneal, como el germinoma, el teratoma, el coriocarcinoma y un grupo de gangliomas y tumores neuroepiteliales. Un grupo diferente comprende el linfoma del SNC, el hemangioblastoma, el cordoma y el hemangiopericitoma.

Los tumores de los pares craneales y nervios periféricos se diferencian en tres tipos principales: schwannomas, neurofibromas y neurofibrosarcomas. La mayor parte es esporádica, pero los neurofibromas adquieren importancia particular en la neurofibromatosis.

## Biología de los tumores del sistema nervioso

Uno de los primeros problemas es el de la definición de neoplasia. Diversas lesiones pueden simular las manifestaciones clínicas y el aspecto histológico de los tumores encefálicos, pero en realidad se trata de hamartomas y no de verdaderas neoplasias. Un hamartoma es una “formación de tipo tumoral que tiene su base en un desarrollo erróneo” (Russell) y experimenta pocos cambios durante la vida del hospedador. La dificultad para distinguirlo de las tumoraciones verdaderas, que son lesiones blastomatosas en evolución y cuyas células constituyentes se multiplican de forma irrestricta, se ejemplifica con claridad en los casos de la esclerosis tuberosa y la neurofibromatosis de von Recklinghausen, en las que pueden encontrarse tanto hamartomas como neoplasias. De modo similar, en algunas lesiones expansivas (como algunos astrocitomas cerebelosos, los astrocitomas bipolares de la protuberancia y nervios ópticos, los quistes cerebelosos de von Hippel-Lindau y los teratomas pineales) es imposible establecer una diferenciación nítida entre las neoplasias y los hamartomas.

La comprensión de la patogenia de los tumores cerebrales ha mostrado una gran evolución. Johannes Müller (1838), en su atlas *Structure and Function of Neoplasms*, enunció la sugestiva idea de que los tumores podían originarse de células embrionarias conservadas en el encéfalo durante el desarrollo. Cohnheim (1878) amplió la idea al postular que la causa de los tumores era una anomalía de los primordios embrionarios. En 1904, Ribbert extendió aún más la hipótesis al señalar que el potencial de diferenciación de estas células madre favorecía el crecimiento blastomatoso, una idea que ha vuelto a retomarse.

Durante muchos años, la *teoría histogenética* de Bailey y Cushing dominó el pensamiento respecto de la patogenia de los tumores primarios del SNC, que se basa en la presunta embriología de las células nerviosas y gliales. Aunque este concepto ha perdido validez, Bailey y Cushing añadieron el sufijo *-blastoma* para referirse a todas las tumoraciones compuestas de células de aspecto primitivo, como el glioblastoma y el meduloblastoma. Una importante teoría señala que casi todos los tumores se originan en la transformación neoplásica de células adultas maduras (*desdiferenciación*). Un astrocito, un oligodendrocito, un microglíocito o un ependimocito normales se transforman en una célula neoplásica y, a medida que se multiplica las células hijas, se tornan anaplásicas en grado variable, cada vez más conforme aumenta el grado de malignidad. (*Anaplasia* se refiere al estado indiferenciado más primitivo de las células constituyentes.)

En realidad, no se han identificado de manera inequívoca las células de origen de los principales tipos de los tumores cerebrales o, en muchos casos, surgen al parecer de blastos pluripotentes que se hallan en el cerebro, concepto que no se conocía en la época de Bailey. Si éste fuera el caso, podría pensarse que la desdiferenciación de las células de origen y las tumorales no es una propiedad fundamental de los tumores cerebrales.

El factor de la edad tiene una importancia central en la biología de los tumores cerebrales. Los meduloblastomas, gliomas del nervio óptico y pinealomas se forman casi siempre antes de los 20 años de edad, y los meningiomas y los glioblastomas son más frecuentes en la sexta década de la vida. Diversas mutaciones, algunas de ellas somáticas y otras heredadas, también tienen un papel central en el origen de ciertos tumores, en particular retinoblastomas, neurofibromas y hemangioblastomas. Los gliomas que acompañan a la neurofibromatosis y la esclerosis tuberosa, y el caso del hemangioblastoma cerebeloso de von Hippel-Lindau, son los mejores ejemplos del factor hereditario determinante. Los cuadros familiares raros, como la neoplasia endocrina múltiple y los hamartomas múltiples, se acompañan de una mayor incidencia de tumores en la adenohipófisis y meningiomas, respectivamente. Se han informado casos ocasionales en dos o más miembros de una familia, con una excepción hasta la fecha (POT1, Bainbridge et al.); el estudio de estas familias no detectó la actuación de un factor genético identificable.

Aunque sólo hay pruebas indirectas de un vínculo entre los virus y algunos tumores primarios del sistema nervioso, datos epidemiológicos y experimentales obtenidos de estudios del virus del papiloma humano y los virus de la hepatitis B, Epstein-Barr y linfotrópico T humano indican que podrían participar o actuar como factores de riesgo de algunos cánceres humanos. Por ejemplo, los genes del virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) quedan incorporados en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de muchos linfomas cerebrales. En los ratones transgénicos, algunos virus inducen neuroblastomas y neurofibromas del área olfatoria; estos virus poseen un número pequeño de genes que se incorporan en un componente celular del sistema nervioso (casi siempre una célula en fase de división, como un astrocito, un oligodendrocito, un ependimocito, una célula endotelial o un linfocito). Se presupone que el virus impele a la célula a iniciar un ciclo de replicación irrestricto a partir de su actividad normal. Dada la capacidad de transformar el genoma celular, el producto viral se ha denominado *oncogén*; éste es capaz de perpetuar a la célula estimulada para que forme un tumor. Los oncogenes también se hallan en las células normales y pueden contener mutaciones o ser capaces de activarse por fenómenos celulares y ambientales (epigenéticos), como se indica más adelante.

#### Características moleculares y genéticas de los tumores cerebrales

Los conceptos anteriores se ampliaron de forma notable tras la identificación de ciertas alteraciones genéticas que surgen en las células tumorales del sistema nervioso. Estos estudios han llevado a pensar que la biogénesis y progresión de las tumoraciones cerebrales son consecuencia de defectos en el control del ciclo celular. Algunos defectos moleculares predisponen a la génesis tumoral; otros favorecen la progresión subsiguiente y la transformación maligna acelerada y otros más confieren sensibilidad o resistencia a los fármacos quimioterapéuticos. Este modelo presupone la adquisición de múltiples defectos genéticos en el tiempo, ya que no se trata de mutaciones en la línea germinal, sino fenómenos somáticos adquiridos durante la evolución del tumor, excepto por los trastornos hereditarios especiales como la neurofibromatosis, la ataxia telangiectásica y algunos más.

De manera característica, las mutaciones heredadas afectan sólo a una de las dos copias de un gen supresor tumoral que no causa cáncer por sí sola. Sin embargo, si la segunda copia del gen experimenta una mutación (p. ej., por una toxina química o radiación), la función supresora tumoral del gen se pierde y la transformación neoplásica de la célula se torna probable. Estas ideas son consistentes con la observación de que muchos de los defectos genéticos que predisponen al cáncer se heredan. En fecha más reciente se identificaron polimorfismos de nucleótidos sencillos que en combinación

predisponen a ciertos tumores infantiles, como el neuroblastoma, o a las formas más agresivas de varios tumores.

En la línea tumoral de los gliomas, las mutaciones somáticas (adquiridas) en IDH1, EGFR, ATRX y TERT han permitido anticipar la evolución tumoral y el pronóstico. Otro ejemplo es el de los oligodendrogliomas, que muestran deleciones combinadas (codeleciones) en los cromosomas 1p y 19q y por ello reaccionan de forma satisfactoria a la quimioterapia, propiedad que prolonga la supervivencia ([Reifenberger y Louis; Louis et al., 2002](#)). En apariencia, los tumores de origen neuroectodérmico en niños pueden ser un modelo útil para identificar alteraciones genéticas y, en realidad, algunos cambios como la amplificación del oncogén *MYCN* se han relacionado con un curso clínico agresivo y un pobre resultado en el neuroblastoma y el meduloblastoma.

En una sección ulterior se detalla en particular la genética de los gliomas.

Con base en esta información molecular se establecen nuevas ideas sobre la patogenia de la neoplasia. En las siguientes revisiones sobre tipos particulares de tumores se describen algunos aspectos de estos nuevos datos. El artículo de [Osborne et al.](#), así como el texto de [Kaye y Laws](#), incluyen una revisión más amplia.

## Fisiopatología de los tumores cerebrales

La aparición de síntomas por el crecimiento neoplásico depende de algunos principios de mecánica y fisiología, algunos de los cuales se expusieron en los [capítulos 16 y 29](#). Allí se señaló que la cavidad craneal tiene una restricción volumétrica y que los tres elementos contenidos allí: el cerebro (con volumen de 1 200 a 1 400 ml), el líquido cefalorraquídeo (70 a 140 ml) y la sangre (150 ml) son relativamente incompresibles, si bien no por completo, en especial el parénquima cerebral, cada uno sometido a un desplazamiento por una masa patológica localizada. De acuerdo con la doctrina de Monro-Kellie, el volumen total de los tres elementos es constante y cualquier incremento del volumen de uno se produce a expensas de los restantes, como se expone en el [capítulo 29](#). El tumor que crece en una parte del encéfalo comprime el tejido encefálico y desplaza el LCR y la sangre; la presión intracraneal (ICP, *intracranial pressure*) se eleva una vez que se alcanza el límite de esa acomodación. La elevación de la ICP y la presión perióptica alteran el transporte axónico en el nervio óptico y el drenaje venoso desde la cabeza del nervio óptico y la retina, lo que se manifiesta en la forma de papiledema.

Sólo unos cuantos tumores encefálicos producen papiledema y muchos más (a menudo tan grandes como aquéllos) no lo hacen. Por tanto, es posible preguntarse si la teoría de Monro-Kellie y sus relaciones simples de volumen intracraneal y presión del LCR son suficientes para explicar el desarrollo de la ICP elevada y el papiledema en los tumores encefálicos. La discrepancia se debe en parte a que, en un proceso lento como el crecimiento tumoral, el tejido cerebral es compresible en cierto grado, como cabría sospechar a causa de las grandes indentaciones del encéfalo producidas por los meningiomas masivos.

El lento crecimiento de la mayor parte de las neoplasias permite la adaptación del encéfalo a los cambios del flujo sanguíneo cerebral y la ICP. Los mecanismos de compensación sólo fallan en las etapas avanzadas del crecimiento tumoral y tanto la presión del LCR como la ICP se elevan, con las consecuencias descritas en el [capítulo 29](#). El tumor empieza a desplazar los tejidos una vez que la presión se incrementa en un compartimiento determinado del cerebro; al final se observa un desplazamiento de los tejidos a cierta distancia del tumor, lo que induce los signos *falsos de localización*, incluido el estado de coma, descritos en el [capítulo 16](#). En realidad, las hernias transtentoriales, los signos corticoespinales paradójicos de [Kernohan y Woltman](#), las parálisis de los pares craneales abductor y oculomotor, los infartos del lóbulo occipital, las hemorragias del mesencéfalo y la hidrocefalia secundaria se describieron originalmente en casos de tumores (véase más adelante “Desplazamientos y herniaciones del encéfalo”).

## Edema cerebral

El edema del encéfalo es un aspecto muy notorio de las neoplasias cerebrales; aquí se resume el conocimiento de él. El crecimiento tumoral comprime las vénulas del tejido cerebral adyacente a la neoplasia, con la elevación consecuente de la presión capilar, sobre todo en la sustancia blanca del cerebro, donde el edema es más evidente.

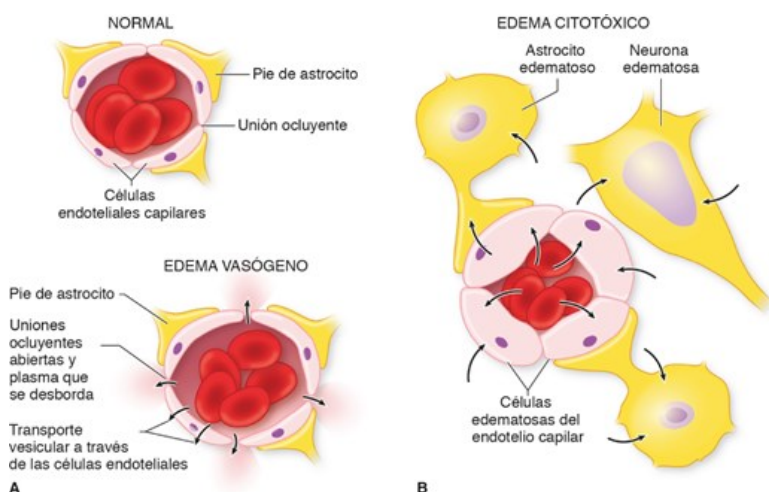
Se ha observado que los trastornos que producen edema periférico, como la hipoalbuminemia y la elevación de la presión venosa general, no tienen un efecto semejante sobre el encéfalo. En contraste, las lesiones que alteran la barrera hematoencefálica causan rápida tumefacción del tejido encefálico. [Klatzo](#) especificó dos categorías de edema: *vasógeno* y *citotóxico*. [Fishman](#) añadió una tercera, que denominó *intersticial*. Un ejemplo de esto último es el edema originado con la hidrocefalia obstructiva, en particular cuando el epitelio del epéndimo se altera y se fuga líquido cefalorraquídeo a tejidos periventriculares, en los espacios entre las células y la mielina. La mayoría de los neuropatólogos emplea el término *intersticial* para referirse a cualquier aumento del compartimiento intercelular extravascular del encéfalo; esto incluye el edema vasógeno y el edema

intersticial.

El *edema vasógeno* es el tipo identificado en la proximidad de los crecimientos tumorales y otros procesos localizados, así como en la lesión más difusa de los vasos sanguíneos (p. ej., encefalopatía por plomo, hipertensión maligna). Está limitado a la sustancia blanca y se demuestra por la menor atenuación en la CT e hiperintensidad de la MRI ponderada en T2 y mayor tendencia a la difusión (anisotropía reducida) en la MRI ponderada por difusión. Se presupone que la permeabilidad de las células endoteliales capilares aumenta, de tal modo que las proteínas del plasma entran en los espacios extracelulares (fig. 30-1A). La permeabilidad incrementada se atribuye a un defecto de las uniones estrechas de las células endoteliales, pero las pruebas disponibles en la actualidad indican que el transporte vesicular de agua a través de las células endoteliales es un elemento de mayor importancia.

Figura 30-1.

A, Representación esquemática de los astrocitos y las células endoteliales de la pared capilar en el estado normal (*arriba*) y en el edema vasógeno (*abajo*). La mayor permeabilidad en el edema vasógeno es resultado en parte de un defecto en las uniones endoteliales ocluyentes, pero más bien consecuencia del transporte vesicular activo a través de las células endoteliales. B, Edema celular (citotóxico); se observa tumefacción de las células endoteliales, gliales y neuronales a expensas del espacio del líquido extracelular del encéfalo. (Tomado con autorización de Fishman.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los factores del trasudado microvascular, como las proteasas liberadas por células tumorales, también contribuyen al edema vasógeno al hacer laxa la barrera hematoencefálica y permitir el paso de proteínas de la sangre. Los pequeños fragmentos proteínicos producidos mediante la actividad de proteasas ejercen efectos osmóticos conforme se extienden por la sustancia blanca del encéfalo. Ésta es la base propuesta para una tumefacción regional, el denominado también *edema cerebral localizado*, que circunda al tumor. Se ha demostrado de manera experimental que el aumento de la permeabilidad varía en proporción inversa al peso molecular de los diversos marcadores; por ejemplo, la inulina (con peso molecular de 5 000) entra al espacio intercelular con más facilidad que la *albúmina* (peso molecular de 70 000).

Aún no se comprende bien la causa de la vulnerabilidad de la sustancia blanca al edema vasógeno; es probable que su organización estructural laxa ofrezca menos resistencia al líquido bajo presión que la sustancia gris. Es posible también que los capilares de la sustancia blanca tengan características morfológicas especiales. Podría esperarse que la acumulación del filtrado plasmático, con abundante contenido proteínico, en los espacios extracelulares y entre las capas de las vainas de mielina, alterara el equilibrio iónico de las fibras nerviosas y modificara su función, pero esto nunca se ha demostrado de manera satisfactoria.

Por el contrario, en el *edema citotóxico* todos los elementos celulares (neuronas, glía y células endoteliales) se llenan de líquido y se hinchan, con la reducción correspondiente del espacio del líquido extracelular. Debido a que ocurre un movimiento de agua del compartimiento extracelular al intracelular, hay relativamente poco efecto de masa, a diferencia de lo que sucede con el escape vascular del edema vasógeno. Este edema celular surge de modo típico en caso de lesiones hipóxicas isquémicas, pero también puede complicar la hipoosmolalidad aguda del plasma; la encefalopatía aguda de origen hepático; la secreción inapropiada de hormona antidiurética y el síndrome de desequilibrio osmótico que se observa en la hemodiálisis (véase la descripción de la hiponatremia y el “*síndrome de desequilibrio por diálisis*” en el cap. 39). El efecto de la privación de *oxígeno* es

la causa por la que no actúa la bomba de sodio dependiente del trifosfato de **adenosina** (ATP, *adenosine triphosphate*) dentro de las células; el sodio se acumula en ellas y el agua fluye (fig. 30-1B). Tal vez sea preferible el término *edema celular* que el de *edema citotóxico*, dado que destaca el movimiento iónico intracelular y no la participación de un factor tóxico.

El edema vasógeno produce menor atenuación en la CT e hiperintensidad en la MRI ponderada en T2. El edema citotóxico se acompaña de menor difusividad (mayor anisotropía) en la MRI de difusión ponderada; de manera inicial son pocos los cambios en CT y MRI ponderada en T2.

El *edema intersticial* (*hidrocefálico*), como lo definió **Fishman**, es un cuadro identificable, pero quizá tenga menor importancia clínica que el edema citotóxico o el celular. En la hidrocefalia tensional, el edema se extiende 2 a 3 mm a partir de la pared ventricular. Sin embargo, los datos de la resonancia magnética sugieren que el edema periventricular es más extenso del observado en el estudio histopatológico. Los datos experimentales indican que la vía transependimaria o periventricular es la utilizada para la absorción del líquido cefalorraquídeo en la hidrocefalia (**Rosenberg et al.**).

### Tratamiento del edema cerebral y la hipertensión intracraneal

El tratamiento del edema cerebral y la ICP elevada depende del trastorno primario (ablación de un tumor; tratamiento de una infección intracraneal, colocación de una derivación, entre otros) (véase **Tratamiento de la presión intracraneal elevada**, en el **cap. 34**). En esta sección se consideran las medidas terapéuticas dirigidas al propio edema y la ICP elevada en un tumor cerebral.

Los glucocorticoesteroides de alta potencia producen un efecto beneficioso en el edema vasógeno que surge con los tumores primarios y metastásicos, y el efecto se advierte algunas veces en cuestión de horas. Es probable que estos compuestos actúen directamente en las células del endotelio y reduzcan su permeabilidad; también contraen el tejido cerebral normal y con ello reducen la presión intracraneal de forma global. Los fármacos como la **dexametasona** mitigan el edema vasógeno que surge con los abscesos cerebrales y las lesiones craneoencefálicas, aunque no es clara su utilidad en estos casos y en infartos, contusiones y hemorragias cerebrales graves; en realidad, han sido negativos muchos intentos para demostrar sus beneficios en todas las alteraciones, excepto en tumores cerebrales. El edema circundante del tejido necrótico disminuye, pero no hay indicios de que el edema citotóxico o celular responda a los glucocorticoides.

En pacientes con un tumor cerebral es frecuente comenzar con dosis aproximadas de **dexametasona** de 4 mg c/6 h o la dosis equivalente de **metilprednisolona**. Aunque pocos enfermos necesitan un esquema rígido, una dosis junto con las comidas y al acostarse suele bastar para suprimir la cefalea y los signos tumorales focales. En individuos con grandes tumoraciones y edema secundario notorio, algunas veces se obtienen mayores beneficios con dosis extraordinariamente grandes de **dexametasona** hasta un total de 100 mg/día o más por lapsos breves. La dosis inicial puede aplicarse por vía endovenosa. No debe olvidarse que la administración sostenida de corticoesteroides, incluso con las dosis comunes, puede ocasionar efectos adversos graves. En ocasiones, las complicaciones raras como la necrosis aséptica de la cadera es idiosincrásica y por tanto hay que organizar la posología alrededor del efecto clínico buscado. Estos fármacos también interfieren con el metabolismo de algunos anticonvulsivos que suelen utilizarse en personas con un tumor cerebral.

En pacientes con edema cerebral y que necesitan soluciones intravenosas es mejor no administrar aquellas que contienen agua “libre”, que no está igualada con cantidades equivalentes de sodio. Es preferible la solución salina normal (314 mosm/L) y es aceptable la solución de Ringer con lactato (osmolaridad, 289 mosm/L), pero es mejor no utilizar las soluciones glucosadas solas en ninguna de sus concentraciones (excepto la mezcla de solución glucosada al 5%/salina normal) por su concentración hipoosmolar.

La administración parenteral de soluciones hipertónicas a las que el cerebro sólo es parcialmente permeable (**manitol**, solución salina hipertónica, urea, glicerol) desplaza el agua del cerebro al plasma y es una manera efectiva de reducir con rapidez el volumen cerebral, y reducir la ICP, como se describe con más detalle en el **capítulo 34** en relación con el traumatismo y como se resume en otra revisión (**Ropper**). Estos fármacos son útiles en situaciones urgentes, pero su efecto disminuye con el paso de los días. Sin embargo, el edema se modifica poco y la mayor parte de la descompresión es efecto de la reducción del volumen del tejido cerebral normal remanente.

El **manitol** es el compuesto osmótico más común; se administra en solución al 25% por vía parenteral en dosis de 0.5 a 1.0 g/kg de peso corporal durante dos a 10 min. También son efectivas las soluciones salinas hipertónicas (3%, 7% o 23%). El uso repetido con un horario regular reduce la cefalea y estabiliza algunos de los efectos nocivos de un tumor. Los diuréticos, en particular la **acetazolamida** y la **furosemida**, pueden ser útiles en circunstancias especiales (edema intersticial, seudotumor cerebral) al crear un estado hiperosmolar y disminuir la formación de líquido cefalorraquídeo. No obstante, sus efectos suelen ser leves y transitorios.



Los solutos altamente permeables como la glucosa ofrecen pocas ventajas para reducir el volumen cerebral, puesto que no crean un gradiente osmolar que desplace agua entre el encéfalo y los vasos sanguíneos. Además, con la administración repetida de soluciones hiperosmolares, como el manitol, o diuréticos, la osmolalidad del encéfalo se incrementa de modo gradual como resultado de la adición de solutos intracelulares; por lo tanto, estos agentes no son adecuados para la administración prolongada. No se ha sustentado el concepto según el cual los agentes hiperosmolares podrían acentuar los cambios tisulares al reducir el tejido encefálico. El efecto neto de la terapéutica hiperosmolar se refleja de un modo general por el grado de hiperosmolaridad e hipernatremia.

La hiperventilación controlada es otro método para disminuir con rapidez el volumen cerebral, al generar alcalosis respiratoria y vasoconstricción cerebral; se utiliza más bien en casos de traumatismo craneoencefálico en los que hay hipertensión intracraneal ([cap. 34](#)); durante intervenciones intracraneales y en el tratamiento de pacientes que caen en estado de coma agudo por el efecto expansivo de un tumor, pero su efecto es breve.

### Desplazamiento cerebral y hernias del encéfalo

El conocimiento de los efectos de la presión intracraneal elevada, el edema vasógeno localizado y los desplazamientos de los tejidos y hernias son indispensables para comprender la conducta clínica de las neoplasias intracraneales y las lesiones expansivas de cualquier tipo (véase también el [cap. 16](#)). A menudo, los síntomas de los tumores intracraneales se relacionan más con estos efectos y menos con la invasión o destrucción de las estructuras neurológicas por el tumor. Diversos signos de localización falsos (estado de coma, parálisis unilateral o bilateral del nervio abductor, cambios pupilares, signos ipsolaterales o bilaterales del fascículo corticoespinal, entre otros) también se atribuyen a estos cambios mecánicos y desplazamientos tisulares. En el [capítulo 16](#) se revisaron los principales aspectos de este problema, en especial los mecanismos causantes de estado de coma. La presión por una masa dentro de cualquiera de los compartimientos duros provoca desviaciones o herniación del tejido encefálico hacia un compartimiento adyacente en el que es más baja la presión. Las tres hernias bien conocidas son *subfacial*, *transtentorial* y *cerebelosa-agujero magno* ([fig. 16-1](#)), y existen varias menos conocidas (*cerebelosa-tentorial ascendente*, *diencefálica-silla turca* y *frontal orbitaria-fosa craneal media [transesfenoidal]*). Otro tipo es la hernia del cerebro edematoso a través de un defecto adquirido en la bóveda craneal en presencia de un traumatismo craneoencefálico o una craneotomía quirúrgica (a través de la bóveda craneal).

La *hernia subfacial*, en la que la circunvolución del cíngulo es impelida bajo la hoz del cerebro, es frecuente, pero se conocen poco sus manifestaciones clínicas, salvo que puede haber oclusión de la arteria cerebral anterior y un infarto consecuente en el lóbulo frontal. La *hernia cerebelosa-agujero magno* o el *cono de presión* que describió [Cushing en 1917](#), consiste en el desplazamiento descendente de las partes inferomediales de los hemisferios cerebelosos (sobre todo la región paraflocular ventral o amígdalas) a través del agujero magno, en posición dorsolateral a la médula espinal. Las manifestaciones clínicas están menos bien descritas que las de la hernia del lóbulo temporal-tentorial. [Cushing](#) consideró que los signos típicos de la hernia cerebelosa eran la extensión tónica episódica con arqueamiento del cuello, extensión de la espalda y extensión y rotación interna de las extremidades, con alteraciones respiratorias, irregularidad cardíaca (bradicardia o taquicardia) y pérdida del conocimiento.

Otros signos de tumoraciones con evolución subaguda en la fosa posterior incluyen dolor y rigidez del cuello, inclinación de la cabeza, parestesias en los hombros, disfagia y pérdida de los reflejos tendinosos de los brazos. La inclinación de la cabeza, rigidez cervical, arqueamiento del cuello y parestesias en los hombros son atribuibles a la hernia de las amígdalas cerebelosas por el agujero magno; los espasmos extensores de las extremidades y el cuerpo (llamadas crisis cerebelosas) y el coma se deben a la compresión de la masa cerebelosa sobre las estructuras bulbares o a la hidrocefalia de las estructuras superiores del tronco del encéfalo. En cualquier caso, el *paro respiratorio* es el efecto temido y a menudo letal de la compresión bulbar por un “cono de presión cerebelosa”. Puede ser un fenómeno súbito, sin los signos adicionales ya mencionados. Las tumoraciones cerebelosas también pueden causar una *hernia ascendente* del cerebelo a través de las escotaduras de la tienda del cerebelo. Los efectos clínicos se desconocen, pero [Cuneo et al.](#) atribuyen a este tipo de desplazamiento cerebral la postura de descerebración y los cambios pupilares: miosis bilateral inicial, pero con reacción, que evoluciona a anisocoria y midriasis.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE LOS TUMORES CEREBRALES

Debe señalarse que, en fase temprana de su evolución, los tumores cerebrales casi no producen síntomas. Es posible que las únicas desviaciones de la normalidad sean un ligero desconcierto, lentitud en la comprensión o pérdida de la capacidad para la actividad mental sostenida, sin signos de afectación cerebral focal. Por otra parte, en algunos pacientes existe una señal temprana de enfermedad cerebral en la forma de hemiparesia progresiva, una convulsión, afasia o un cambio conductual (como pérdida de la inhibición) en una persona antes sana. En un tercer grupo se reconoce la presencia de un tumor cerebral por la aparición de signos de hipertensión intracraneal, como inquietud y cefalea matinal, vómito, diplopía o visión

borrosa intermitente. En un grupo más, los síntomas son tan definidos que hacen probable no sólo que haya una neoplasia intracraneal, sino también que sea de un cierto tipo y se localice en una región particular. Estos crecimientos localizados pueden dar origen a algunos síndromes que otras enfermedades sólo rara vez ocasionan.

En la exposición ulterior de este tema, los tumores intracraneales se consideran en relación con estos modos comunes de presentación clínica:

1. Pacientes con trastorno general de la función cerebral, cefalea o crisis epilépticas.
2. Individuos con signos de presión intracraneal elevada.
3. Pacientes con síndromes tumorales intracraneales específicos.

## Pacientes con alteración general y focal de la función cerebral, cefalea y convulsiones

La alteración de la función mental, la cefalea, el mareo y las convulsiones son las manifestaciones usuales en este grupo de pacientes. Hasta el desarrollo de los procedimientos imagenológicos modernos, éstos eran los pacientes con mayor dificultad diagnóstica y en los que las decisiones se tomaban muchas veces con gran incertidumbre. Sus síntomas iniciales son vagos y los signos de afectación cerebral focal aparecen tiempo después; cuando surgen, no siempre tienen valor para la localización exacta.

### Cambios de la función mental

Las alteraciones cognitivas y conductuales observadas en esta situación clínica incluyen falta de dedicación consistente en las tareas cotidianas, irritabilidad injustificada, labilidad emocional, inercia mental, dificultad para la introspección, tendencia a los olvidos, disminución de la actividad mental (valorada al preguntar sobre la introspección y manifestada en la conversación del paciente), indiferencia ante las prácticas sociales comunes, falta de iniciativa y espontaneidad, todo lo cual puede atribuirse de manera errónea a la ansiedad o la depresión. Puede haber somnolencia o apatía inusuales. Los autores han buscado un término conveniente para este conjunto de síntomas, que quizá sea el tipo más frecuente de trastorno mental encontrado en la enfermedad neurológica, pero ninguno parece del todo apropiado. Hay una disminución de la cantidad de pensamiento y acción, junto con prolongación del tiempo de reacción. MacCabe se refirió a esta situación como “astenia mental”, que tiene el mérito de distinguirla de la depresión.

El sujeto acepta con paciencia gran parte de este cambio conductual; si se queja de algo es de debilidad, cansancio o mareo (no de vértigo). Estos síntomas se vuelven más notorios en unas cuantas semanas o meses. Cuando se le pregunta algo hace una pausa larga antes de cada respuesta (abulia) y algunas veces ni siquiera responde. En ocasiones, cuando el médico considera que el paciente no escuchó la pregunta y se prepara para formularla de nueva cuenta, éste responde de manera adecuada, casi siempre con pocas palabras. Además, a menudo las respuestas son más inteligentes de lo que se esperaría, si se considera el estado mental torpe del individuo. Muchas de estas características se reconocen como elementos de un síndrome del lóbulo frontal, pero el tumor se aloja con frecuencia en otra parte o produce infiltración difusa. Además, algunos individuos están evidentemente confundidos o dementes. Si no se trata el trastorno, el embotamiento y la somnolencia se acentúan de modo gradual y, por último, conforme la elevación de la presión intracraneal aparece, el paciente progresa hasta el estupor o el estado de coma.

### Cefalea

Hay síntomas tempranos en cerca de 25% de los pacientes con tumor cerebral y su naturaleza es variable (véase también “Cefalea de los tumores cerebrales” en el [cap. 9](#)). En algunos casos, el dolor es ligero, sordo y episódico; en otros es intenso y sordo o agudo pero también intermitente. Si hay algunos aspectos característicos de la cefalea, éstos son su aparición nocturna o su presencia al despertar por la mañana y quizá su calidad no pulsátil profunda. Sin embargo, éstos no son atributos específicos, puesto que la migraña y la cefalea vascular hipertensiva también pueden iniciar en las primeras horas de la mañana o al despertar. Empero, como se indica más adelante, si hay vómito cuando el dolor de cabeza es más intenso, es muy probable un tumor. El dolor en el occipucio y la nuca, junto con vómito, refiere la presencia de una tumoración en el cerebelo y en el agujero occipital o muy cerca de ambos y es el cuadro inicial típico en niños.

Los pacientes con tumores cerebrales no siempre se quejan de cefalea, aunque esté presente, pero se delatan al llevarse las manos a su cabeza con una expresión de sufrimiento. La aparición de la cefalea durante la evolución de un síndrome de astenia psicomotora sirve para establecer el diagnóstico, pero no tanto como una crisis convulsiva (véase el texto siguiente).

No se conoce por completo el mecanismo por el que surge la cefalea y es posible que existan varios factores fisiopatológicos. En la mayor parte de los casos, la tensión del LCR es normal en las primeras semanas en que persiste la cefalea, y el clínico la puede atribuir sólo a edema local de los tejidos y a distorsión de los vasos sanguíneos en la duramadre que recubre al tumor. Más adelante, el dolor de cabeza puede originarse por la elevación de la ICP y por tanto surge al principio de la mañana después del decúbito y el vómito, como se expone en el [capítulo 9](#). Los tumores localizados por arriba del tentorio provocan cefalea en el lado del tumor y su proximidad, en las regiones orbitofrontal, temporal o parietal; los tumores en la fosa posterior suelen causar cefalea retroauricular u occipital ipsolateral. Con presión intracraneal elevada, la regla es la cefalea bifrontal o bioccipital, al margen de la localización del tumor.

### Vómito y mareo

El vómito aparece en un número hasta cierto punto pequeño de pacientes con síndromes tumorales y suele acompañar a la cefalea cuando ésta es intensa. Es más frecuente con tumores de la fosa posterior. El vómito más persistente (de varias semanas) que los autores observaron se identificó en pacientes con gliomas de la porción inferior del tronco del encéfalo, ependimomas del cuarto ventrículo y meningiomas subtentoriales. Algunos pacientes pueden vomitar de manera inesperada y con fuerza, sin náusea que lo anteceda (“vómito en proyectil”), signo que es bastante específico de un tumor en niños, pero otros muestran náusea y molestias intensas. El vómito no se relaciona casi nunca con la ingestión de alimentos; a menudo se presenta antes del desayuno.

La queja de *mareo* no es menos frecuente. Como regla, no se describe con precisión y consiste en una rara sensación en la cabeza, junto con sentimientos de extrañeza e inseguridad cuando la posición de ésta se altera. El vértigo posicional puede ser síntoma de un tumor en la fosa posterior que afecta las estructuras vestibulares, pero también tiene muchas causas frecuentes y benignas ([cap. 14](#)).

### Convulsiones

Las convulsiones focales o generalizadas son la otra manifestación principal de un tumor cerebral, además de la lentitud de las funciones mentales y los signos de daño cerebral focal. Las convulsiones se observan en 20% a 50% de todos los pacientes con tumores cerebrales. *Una primera convulsión en la edad adulta siempre sugiere un tumor cerebral y, en la experiencia de los autores, es la manifestación inicial más común de las neoplasias primarias y metastásicas.* La relevancia de los patrones convulsivos para localizar la lesión se describe en el [capítulo 15](#). Las convulsiones por un tumor cerebral casi siempre son de inicio focal y se generalizan a continuación. Puede haber una convulsión o muchas y es posible que aparezcan después de otros síntomas o los precedan por semanas o meses, incluso por varios años, como puede ocurrir de manera excepcional en pacientes con astrocitomas, oligodendrogliomas o meningiomas de baja malignidad. El estado epiléptico como fenómeno muy temprano en presencia de un tumor cerebral es raro, pero se ha registrado en unos cuantos de los pacientes de los autores. Por lo general, las convulsiones responden a los antiepilépticos estándar y pueden mejorar después de la resección quirúrgica del tumor.

### Signos localizadores de los tumores cerebrales

Tarde o temprano se descubren signos cerebrales focales en la mayoría de los pacientes con tumores cerebrales. Lo más frecuente es que los signos focales sean sutiles y ligeros al principio, pero en algunos individuos el cuadro comienza con esos signos. En la era moderna, con estudios de imágenes disponibles para todas las formas de trastornos cerebrales, la CT o la MRI delinean a menudo un tumor antes de que haya signos cerebrales focales o presión intracraneal elevada.

Los tumores cerebrales con mayor probabilidad de ocasionar síndromes de astenia, cefalea, convulsiones o signos focales son los que se describen a continuación.

## GLIOMAS Y TUMORES RELACIONADOS

### Glioblastoma y astrocitoma anaplásico

Estos gliomas de grado alto representan cerca de 20% de todos los tumores intracraneales benignos y malignos y más de 80% de los gliomas de los hemisferios cerebrales en los adultos. Aunque se localizan sobre todo en el cerebro, también pueden aparecer en el tronco del encéfalo, el cerebelo o la médula espinal. La incidencia máxima ocurre en la parte media de la vida adulta (la edad media para la presentación del glioblastoma es de 60 años y de 46 años para el astrocitoma anaplásico), pero ningún grupo de edad está exento. La incidencia es más alta en varones (proporción cercana a

1.6:1). Casi todos los gliomas de grado alto surgen de manera esporádica, sin una propensión familiar.

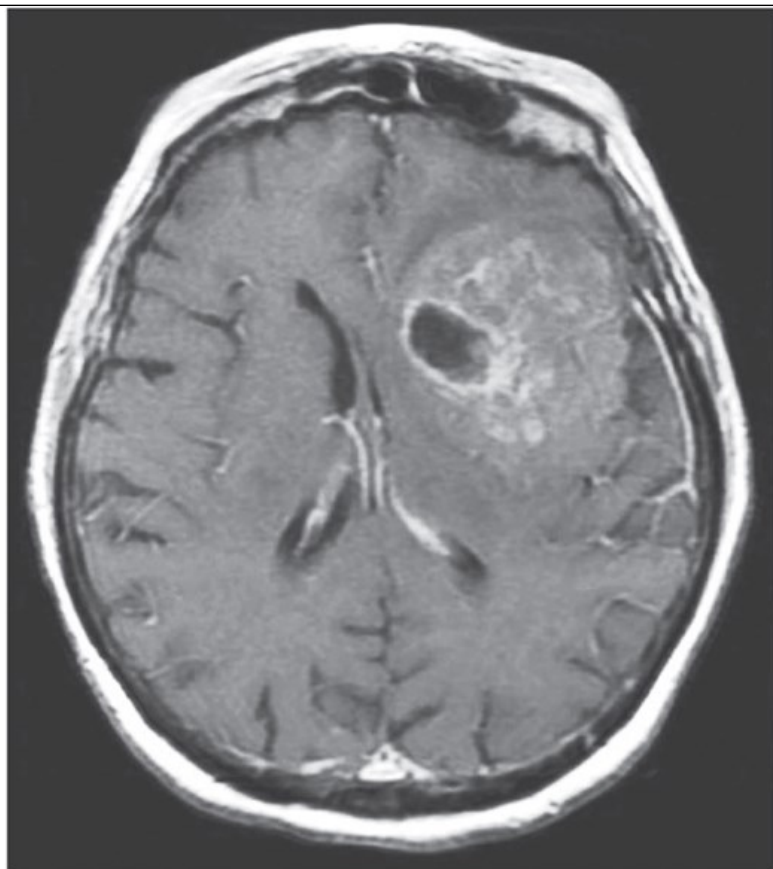
Bailey y Cushing identificaron de forma definitiva el glioblastoma (conocido desde los tiempos de Virchow) como un glioma y por tanto le dieron un sitio en su clasificación histogenética. En la clasificación de la OMS se los considera tumores gliales de grado IV y se los divide con base en el genotipo IDH. Muchos surgen en un plano profundo de la sustancia blanca en la forma de una masa heterogénea e infiltran rápidamente y de manera extensa el cerebro hasta alcanzar en ocasiones un tamaño enorme antes de que el paciente acuda al médico.

El LCR es casi siempre normal pero el tumor puede extenderse de la superficie meníngea a la pared ventricular, lo que tal vez explique el aumento de las proteínas en el LCR (más de 100 mg/100 ml en muchos casos), así como la pleocitosis ocasional de 10 a 100 células o más, en especial linfocitos. Las células cancerosas movilizadas en el LCR rara vez forman focos distantes en raíces raquídeas o causan una gliomatosis meníngea amplia. Las metástasis extraneurales, que afectan al hueso y los ganglios linfáticos, son muy raras; por lo general se emiten sólo después de practicar una craneotomía. Cerca del 50% de los glioblastomas ocupa más de un lóbulo de un hemisferio; entre 3% y 6% posee focos multicéntricos de crecimiento y, en consecuencia, simula un cáncer metastásico. Es válido preguntarse si estas neoplasias pueden tener un origen multicéntrico o se propagan a través del LCR. Los autores tienen la impresión de que se cumple la primera configuración, pero esto es infrecuente.

Por lo general, la imagen muestra una masa heterogénea, a menudo con un centro hipointenso que no se intensifica. La lesión central está circundada por un borde irregular de intensificación, rodeado a su vez por tejido cerebral edematoso que no se intensifica, consistente en una combinación de células tumorales infiltrativas y edema vasógeno (fig. 30-2). No es infrecuente encontrar pequeñas lesiones nodulares intensificadas adyacentes a la lesión primaria, pero separadas de ésta. Muchas veces se distorsiona parte de un ventrículo lateral y es factible que se desplacen el tercer ventrículo y el lateral. Las áreas necróticas y algunas veces las quísticas aparecen en los procedimientos de imagenología. En la serie de MRI de Ulmer et al., 70% de los pacientes presentó signos de una región pequeña de difusión restringida alrededor del tumor en el posoperatorio; estas regiones representan tal vez zonas hipercelulares de la neoplasia o isquemia que antecede a la necrosis.

Figura 30-2.

Glioblastoma. MRI ponderada en T1 intensificada con contraste que delinea un tumor extenso con intensificación irregular y necrosis interna en la profundidad del hemisferio cerebral izquierdo.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El tumor tiene un aspecto abigarrado, gris, rojo, anaranjado o pardo moteado, según sean el grado de necrosis y la presencia de hemorragia (reciente o antigua). Los hallazgos histológicos característicos del glioblastoma son hiper celularidad con pleomorfismo celular y atipia nuclear; en muchos casos, astrocitos identificables con fibrillas en combinación con formas primitivas; células tumorales gigantes y células en mitosis; hiperplasia de las células endoteliales de los pequeños vasos; y necrosis, hemorragia y trombosis de los vasos. Esta apariencia abigarrada distingue el glioblastoma de los astrocitomas anaplásicos, que muestran mitosis frecuentes y características citógenas atípicas pero de ninguna manera áreas muy necróticas o hemorrágicas. Los vasos y los fibroblastos pueden experimentar una transformación sarcomatosa y con ello el tumor tiene una imagen mixta que se ha denominado *gliosarcoma*. El grado histológico del glioblastoma varía con el sitio dentro del tumor y es frecuente que coexistan zonas de astrocitoma de baja malignidad y glioblastoma. En algunos tumores de alta malignidad existen incluso sitios de astrocitoma bien diferenciado. Esto genera un problema para interpretar pequeñas muestras individuales de biopsia para el diagnóstico. Debe señalarse que el componente más agresivo determina la evolución del tumor.

De manera original se pensó que el glioblastoma provenía de células embrionarias primitivas y que estaba compuesto de ellas o, en los últimos decenios del siglo XX, que dependía de la anaplasia de astrocitos en maduración. Sin embargo, se han objetado estas afirmaciones porque los modelos de transformación cancerosa de células madre neurales o células progenitoras gliales podrían explicar muchas de las características y la evolución de los gliomas. La localización, la heterogenidad celular y genética, y la forma de crecimiento y diseminación de estas malformaciones son consistentes con un origen en una célula primitiva. [Sanai et al.](#) resumieron el caso del origen de células madre, pero no todos aceptan esa idea; [Reid et al.](#) señalan las posibles deficiencias de esta teoría. No se conocen los fenómenos genéticos o epigenéticos que al parecer conducen a la evolución maligna de estas células madre, pero algunos aspectos se describen más adelante. Resulta irónico que esto sea un regreso al concepto de principios del siglo pasado acerca de un origen embrionario del glioma. Aún más, existe una configuración de marcadores genéticos que inducen la transformación de un glioma de grado bajo en un glioblastoma.

Se ha definido con bastante precisión la evolución natural del glioblastoma no tratado. Se sabe que menos de 20% de los enfermos vive un año después del comienzo de los síntomas y que sólo alrededor de 10% vive más de dos años ([Shapiro](#)). La edad constituye un factor importante en el pronóstico: menos de 10% de los individuos mayores de 60 años vive 18 meses, en comparación con 66% de quienes tienen menos de 40 años. La

supervivencia en el caso del astrocitoma anaplásico es un poco más larga, de manera característica tres a cinco años. Los sujetos mueren casi siempre por edema cerebral e hipertensión intracraneal. Más adelante se revisan las cifras de supervivencia con el tratamiento.

El astrocitoma anaplásico representa un glioma de alta gradación (anaplásico) sin muchos de los signos histológicos especiales del glioblastoma. Estas neoplasias muestran una progresión natural para transformarse en glioblastomas y se conocen algunas constelaciones de mutaciones que las inducen.

El diagnóstico de ambos tipos de tumor debe confirmarse mediante estudio histopatológico del material obtenido con una técnica estereotáctica o al mismo tiempo con una craneotomía que recoja la mayor cantidad posible del tumor.

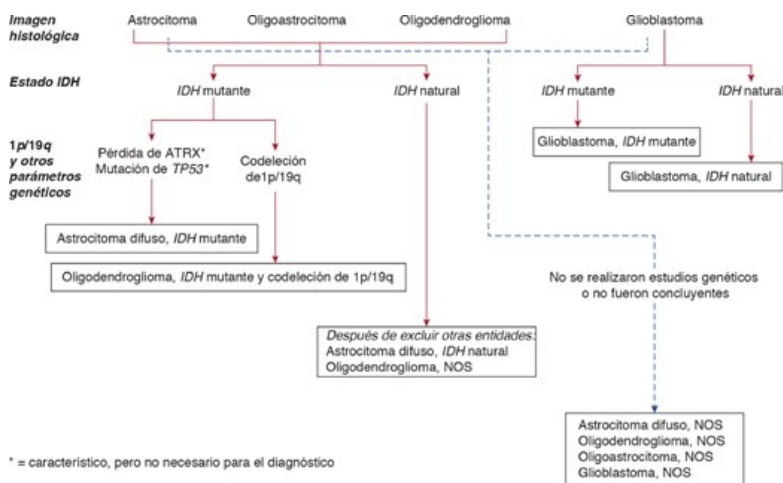
### Genética de los gliomas

Entre los primeros cambios detectables en el glioblastoma figuran las mutaciones adquiridas durante la división celular neoplásica que desactivan al gen supresor tumoral *p53* en el cromosoma 17p; más del 50% de los astrocitomas tiene deleciones en este gen. Otros cambios tempranos incluyen la expresión excesiva de genes que controlan factores de crecimiento o sus receptores, como se explica más adelante. Una vez desarrollado el tumor, la progresión a un grado más maligno del astrocitoma o a un glioblastoma puede activarse por defectos que propician la expresión excesiva del gen del factor de crecimiento epidérmico. Un hecho impresionante es que el análisis de los patrones de estos defectos en algunos tumores se relaciona con el estadio y características agresivas de estas neoplasias. Como se indica más adelante, no son claros los sucesos que conducen a su acumulación. Además, las mutaciones en los genes que codifican a la deshidrogenasa de isocitrato (IDH1 e IDH2) son frecuentes en los gliomas y oligodendrogliomas, y su presencia se relaciona con una progresión tumoral lenta.

Asimismo, las mutaciones de la región par 1p/19q, EGFR, ATRX, el promotor TERT y otros genes subsidiarios influyen en la evolución de los gliomas y su respuesta al tratamiento (véase más adelante) y han modificado de forma radical la clasificación actual, ya mencionada. Como se ha señalado, también intervienen características epigenéticas, en especial la metilación de MGMT, en la respuesta a los antitumorales, sobre todo la **temozolomida**. En la **figura 30-3** se representa un enfoque sistemático para conocer esas mutaciones. Con base en los conceptos actuales, existe una jerarquía de mutaciones que rigen la evolución del tumor.

Figura 30-3.

Análisis genético molecular simplificado de gliomas como complemento de la clasificación histológica. IDH, isocitrato deshidroxigenasa; TP53, proteína 53 (oncosupresora); ATRX, síndrome de retraso mental/talasemia  $\alpha$  ligado al cromosoma X. (Tomado de Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK: *World Health Organization Histological Classification of Tumors of the Central Nervous System*. France, International Agency for Research on Cancer, 2016. Reproducido con autorización de David N. Louis, MD.)



\* = característico, pero no necesario para el diagnóstico

Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

### Diagnóstico



Es prudente obtener muestras de biopsia si se considera que la masa es un glioblastoma, sobre bases clínicas e imagenológicas. Es posible que el tejido proporcione información sobre el pronóstico y, en cierta medida, orienta el tratamiento, pero la razón principal para obtenerlo es descartar la posibilidad de que exista otra entidad neoplásica o no neoplásica, como linfoma, absceso cerebral u otra infección ([cap. 31](#)), esclerosis múltiple tumefacta ([cap. 35](#)), infarto, encefalitis y otros cuadros más.

Muchas lesiones pueden abordarse por medio de técnicas estereotácticas, si bien limitan el volumen y la calidad del tejido obtenido e impiden que el cirujano inspeccione la masa. En la técnica estereotáctica, aunque también con los métodos abiertos, son posibles errores en la obtención de tejido, lo que supone que algunas partes del tumor son más malignas que otras.

### Tratamiento

En el procedimiento quirúrgico sólo se extrae casi siempre una parte del tumor; su multicentricidad e infiltración difusa hacen difícil obtener más material. Sin embargo, la eliminación parcial de la masa (“citorreducción”) prolonga al parecer la sobrevida, como se explica a continuación. Los neurocirujanos han elaborado diversos mapas electrofisiológicos de la corteza y también técnicas de estudio de imagen para facilitar la ablación máxima sin dañar el tejido cerebral contiguo.

Por un lapso breve son útiles los corticoesteroides, con frecuencia la [dexametasona](#) (4–10 mg/c6–12 h), en caso de síntomas de un efecto expansivo, como cefalea o somnolencia; también tienden a mejorar con este fármaco signos locales y el edema vecino. No se requieren antiepilépticos, a menos que se presenten crisis convulsivas. Algunos neurólogos y neurocirujanos los administran aún para evitar una convulsión, pero en algunos estudios se ha observado que no son necesarios para ese fin ([Glantz et al.](#)). En personas que reciben fenilhidantoína y al mismo tiempo radiación craneal ([Delattre et al.](#)) pueden aparecer graves reacciones cutáneas (eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson). La máxima resección posible, la reducción de volumen descrita antes, se combina con radiación y quimioterapia. La radiación craneal hasta alcanzar una dosis total de 6 000 cGy prolonga la supervivencia en promedio cinco meses (véase más adelante). Esto también se observa en el anciano sometido sólo a biopsia sin ablación, de acuerdo con el estudio de [Keime-Guibert et al.](#) En muchos centros, la fracción se aplica como “refuerzo” por medio de la radiación enfocada o estereotáctica, en particular si el tumor es lo bastante pequeño para quedar incluido en esos campos. Hasta la fecha, la braquiterapia (implantación de cuentas o agujas de yodo-125 o iridio-193) y la radiación individualizada en dosis altas (radiocirugía estereotáctica) no han modificado en grado significativo los lapsos de supervivencia, pero no ha cesado la investigación de ambos métodos. Tuvieron periodos de gran aceptación, aunque hoy día se usan poco, en parte porque causan necrosis local posterior a la radiación.

Por varios decenios se ha considerado que la adición de las nitrosoureas como quimioterapéuticos, por ejemplo la [carmustina](#) (BCNU) o la lomustina (CCNU), prolonga en grado moderado la supervivencia. Con el [cisplatino](#) y el [carboplatino](#) se han obtenido mejorías pequeñas y similares apenas útiles en la supervivencia, más allá de las obtenidas con la citorreducción y la radioterapia. Sin embargo, algunos estudios con asignación al azar no han demostrado beneficio sustancial de la quimioterapia y el [Glioma Meta-analysis Trialists \(GMT\) Group](#) concluyó en 2002 que la quimioterapia ha ofrecido un beneficio neto pero muy pequeño.

Un estudio demostró un beneficio de tres meses en la supervivencia sin progresión de la neoplasia, pero no en la supervivencia global, con el empleo temprano del bevacizumab con [temozolomida](#) y radiación ([Gilbert et al.](#)); su uso se ha limitado de modo predominante a estudios clínicos. Este tratamiento anti-VEGF mejora los signos imagenológicos (menor edema, zona pequeña de contraste), pero no suprime la propagación del tumor. En el campo de la terapéutica experimental, los linfocitos T adoptivos (tratamiento con una quimera de receptor antigénico-linfocitos T, CAR-T) logró buenos resultados contra la leucemia y el linfoma y fue eficaz en unos cuantos casos estudiados de metástasis de glioblastoma ([Brown et al.](#)).

El agente metilador [temozolomida](#), administrado como profármaco por vía oral, es menos tóxico y en varios estudios se demostraron resultados un poco mejores respecto de los fármacos descritos antes. En un estudio extenso de [Stupp et al.](#), la mediana de supervivencia fue de 14.6 meses con radiación y [temozolomida](#), en comparación con 12.1 meses con la radiación sola, pero la supervivencia a dos años aumentó a más del doble, del 10% al 27%. Este fármaco se administra todos los días (75 mg/m<sup>2</sup>) al mismo tiempo que la radioterapia y después de un intervalo de cuatro semanas se administra en seis ciclos de cinco días por cada 28. Sus principales complicaciones son trombocitopenia o leucopenia en 5% a 10% de los pacientes, así como algunos casos raros de neumonía por *Pneumocystis carinii*. Además, la concentración elevada de la proteína metiltransferasa (MGMT) de algunos glioblastomas genera resistencia a la quimioterapia. [Hegi et al.](#) encontraron una relación entre el silenciamiento epigenético del promotor de este gen (“estado de metilación”) y la respuesta a la [temozolomida](#). En realidad, casi todo el beneficio marginal del fármaco en su estudio se atribuyó a la mejor supervivencia en este grupo con el gen metilado. Sin embargo, la [temozolomida](#) conserva actividad en los tumores no metilados y se usa en casi todos los casos. Además, es posible que haya una interacción entre la metilación de MGMT y las mutaciones en otros genes, como *IDH1* ([Wick et](#)

al.).

Se han sintetizado inhibidores de la tirosina cinasa ([erlotinib](#), [gefitinib](#)) en respuesta a la regulación ascendente del EGFR ya mencionado. [Mellinghoff et al.](#), en un estudio preliminar pero interesante, observaron que la mutación por eliminación del gen de esta proteína y la expresión de la proteína oncosupresora PTEN permitieron anticipar la capacidad de respuesta de los gliomas recurrentes a la administración de inhibidores de la cinasa de EGFR. Esto representa un ejemplo del campo creciente del pronóstico de respuesta terapéutica en relación con la genética tumoral; no obstante, no se obtuvieron buenos resultados en los estudios de fase III con un inhibidor de la tirosina cinasa ([Bode et al.](#))

El tratamiento del glioblastoma recurrente o del astrocitoma anaplásico después de resección y radiación, situaciones casi inevitables, es punto de controversia y debe orientarse por el sitio y las características de la proliferación tumoral, así como la edad y el estado general relativo del paciente. Casi sin excepción, los glioblastomas reaparecen en los 2 cm de su sitio original y 10% desarrolla lesiones adicionales en puntos distantes. Algunas veces se repite la operación para tratar recidivas locales. La conducta más radical consiste en una nueva intervención y quimioterapia y puede ser eficaz; por lo general se ha utilizado en personas menores de 40 años cuya operación original se practicó muchos meses antes. Algunos neurooncólogos, si no se ha utilizado este régimen PCV, recurren a esta combinación o a la [temozolomida](#), un nuevo alquilante mejor tolerado (que puede emplearse si se administró el régimen PCV con anterioridad). Estos fármacos quimioterápicos prolongan el intervalo sin síntomas, pero es poco el beneficio que ofrecen en la supervivencia. Una conducta promisorio para los gliomas malignos recurrentes es el empleo de fármacos que actúan en los vasos del tumor. Una interesante observación reciente, pero preliminar, en series retrospectivas es que los pacientes con glioblastoma que reciben [valganciclovir](#) para infecciones concurrentes por CMV tuvieron mejor supervivencia que los que no recibieron estos fármacos ([Söderberg-Nauclér et al.](#)).

Con la extirpación quirúrgica radical y la radioterapia descritas ya, la mediana de supervivencia para pacientes con glioblastoma es de 12 meses, en comparación con siete a nueve meses sin este tratamiento.

### Astrocitoma de grado bajo e intermedio

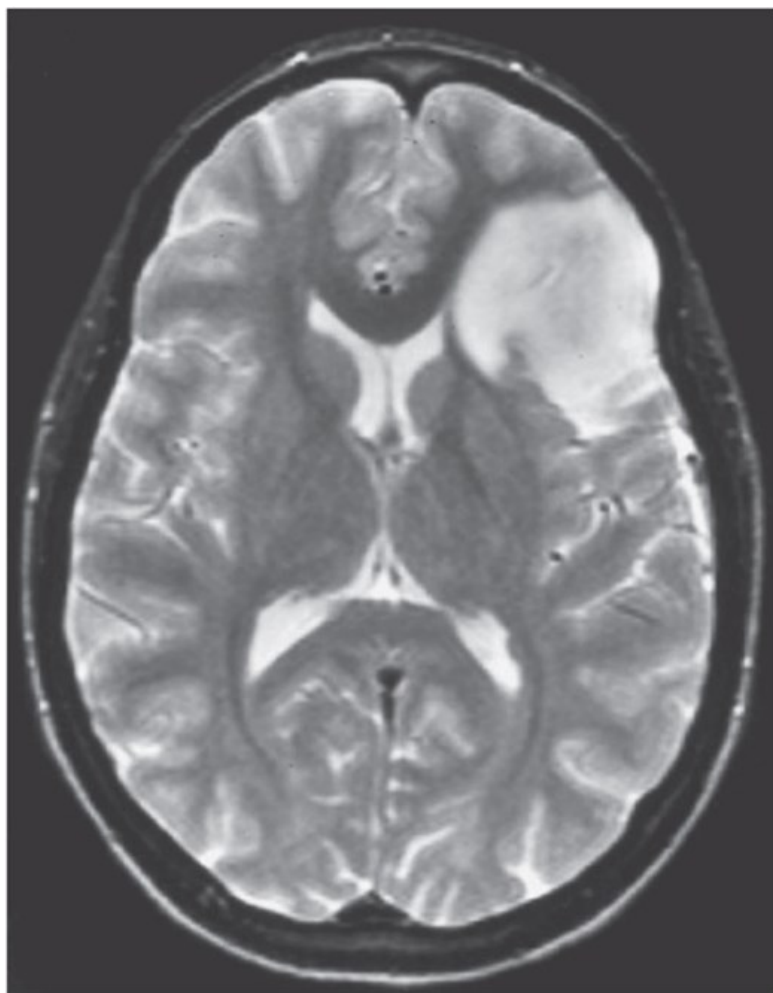
En la clasificación actual de la OMS se considera que el astrocitoma difuso es de grado II y el anaplásico de grado III, como se indica en el [cuadro 30-2](#). Los astrocitomas de gradación menor constituyen un segmento minoritario de los tumores de adultos, pero comprenden una proporción mayor de tumores (infratentoriales) en niños. La mediana de supervivencia en casos de astrocitoma anaplásico es mucho mayor respecto de un glioblastoma, de dos a cinco años en adultos, a menudo más. Los sitios más comunes en adultos son el encéfalo y en niños el cerebelo, el hipotálamo, el nervio y el quiasma ópticos y la protuberancia. Los astrocitomas de los hemisferios cerebrales surgen sobre todo en adultos del tercero y al cuarto decenios de vida; los astrocitomas de otras partes del sistema nervioso, en particular fosa posterior y nervios ópticos, son más frecuentes en niños y adolescentes. Estos tumores también se clasifican de acuerdo con sus características histológicas: protoplásmico o fibrilar, gemistocítico (células alargadas distendidas con material hialino y eosinófilo), pilocítico (células bipolares alargadas) y tipos mixtos de astrocitoma-oligodendroglioma. La terminología actual se presenta en el [cuadro 30-2](#), en el que se incluyen bajo la categoría de astrocitomas. El tipo más común se integra con astrocitos fibrilares bien diferenciados. Las células del tumor contienen proteína ácida fibrilar glial (GFAP, *glial fibrillary acidic protein*), que es un marcador diagnóstico útil en especímenes de biopsia. Algunos astrocitomas encefálicos se presentan como astrocitomas y glioblastomas mixtos. El tipo fibrilar más frecuente de baja gradación (II) se diferencia del tumor pilocítico de grado I de la OMS más benigno (con muy buen pronóstico) y del tumor pleomórfico raro, el xantoastrocitoma. Tales diferenciaciones corresponden en cierto grado a la evolución biológica de los astrocitomas y por ello tienen importancia pronóstica, pero son opacadas por algunas características genéticas ya descritas con anterioridad.

El astrocitoma cerebral es un tumor de carácter infiltrativo que crece con lentitud y tiende a formar grandes cavidades o pseudoquistes. Otros tumores de esta categoría son no cavitados y de color blanco grisáceo, firme y hasta cierto punto avascular, casi indistinguible de la sustancia blanca normal, con la que se fusionan de manera imperceptible. En algunas zonas del tumor se depositan en ocasiones gránulos finos de calcio, pero la presencia de dicho mineral en un tumor intracelular de evolución lenta es más característica del oligodendroglioma. El LCR es acelular; en algunos casos, las únicas anomalías son la elevación de la presión y del contenido de proteínas. El tumor puede deformar los ventrículos laterales y tercero, y desplazar las arterias cerebrales ([fig. 30-4](#)). El estudio clínico o las imágenes no permiten distinguir los gliomas de grado bajo de diversos tumores raros de la infancia, como el neuroepitelioma disembrionárico (DNET, *dysembryoplastic neuroepithelioma*), que se describe más adelante.

Figura 30-4.

Astrocitoma del lóbulo frontal izquierdo; MRI ponderada en T2 que muestra un tumor infiltrante con un efecto mínimo de masa y edema ligero. El

grado de intensificación con el contraste es variable, pero casi siempre menor que en el glioblastoma.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Casi en dos tercios de los pacientes con astrocitoma, el primer síntoma es una convulsión focal o generalizada, y entre 60% y 75% de los sujetos tienen convulsiones recurrentes durante la enfermedad. Otros síntomas cerebrales sutiles aparecen después de meses, algunas veces años. La cefalea y los signos de elevación de la presión intracraneal son fenómenos relativamente tardíos.

En la MRI ponderada en T1, los astrocitomas son isointensos o hipointensos; en las secuencias T2 son hiperintensos y tienden a mostrar una intensificación marcada de la porción sólida nodular del tumor después de la infusión de gadolinio. Con frecuencia se encuentran quistes y calcificación ligera, sobre todo en los tumores cerebelosos. Otros astrocitomas de grado bajo adquieren la forma de una masa infiltrante hipointensa T1 e hiperintensa T2 con bordes menos definidos y escasa o ninguna intensificación con el agente de contraste.

En los niños, los tumores astrocíticos casi siempre se originan en el cerebelo y se manifiestan por una combinación de inestabilidad para la marcha, ataxia unilateral y elevación de la presión intracraneal (cefalea, vómito).

### Tratamiento

Uno de los avances más interesantes en el tratamiento de los tumores cerebrales de baja malignidad ha sido la comparación que hicieron [Jakola et al.](#) entre las prácticas en dos centros noruegos, uno que aplicaba una conducta enérgica con extirpación de los tumores accesibles en cuanto se descubrían, y otra que mantenía en observación al paciente con imágenes periódicas para determinar si el tumor se transformaba en un tipo más agresivo. Aunque el estudio fue pequeño y sin asignación al azar, la ablación quirúrgica obtenía una sobrevida más prolongada. La ablación parcial de un astrocitoma cerebral puede mejorar la supervivencia con un estado funcional adecuado por muchos años. Las técnicas actuales de cartografía cerebral han permitido practicar ablaciones mayores y quizá más seguras de dichos tumores. Un ejemplo es el de [Sanai et al.](#), que cartografiaron las

áreas del lenguaje en una gran serie consecutiva de pacientes con gliomas.

El astrocitoma quístico del cerebelo tiene una evolución general relativamente benigna. En estos casos, la resección del nódulo tumoral es muy importante para retrasar o prevenir la recurrencia. En una serie reciente, la cifra quinquenal de supervivencia después de una operación satisfactoria rebasó el 90% ([Pencelet et al.](#)). No hay tanta certeza en el pronóstico si el tumor afecta también al tronco del encéfalo y no es posible extirparlo con seguridad.

La evolución natural de los gliomas de baja gradación es lenta y al final se transforman en cancerosos. Pueden transcurrir muchos años antes de la transformación y de latencia hasta la recidiva con el tratamiento actual. Una revisión de los resultados de estos tumores supratentoriales de baja gradación indicó que la supervivencia decenal después de la operación fue de 11 a 40%, siempre que se instituyera tratamiento conformal (enfocado en el tumor, a diferencia de la radiación encefálica total), a base de 5 300 cGy en el posoperatorio ([Shaw et al.](#)). La cifra anterior difiere por completo de la observada con el glioblastoma. La repetición de las operaciones prologó la vida de algunos pacientes.

En pacientes más jóvenes, sobre todo si la exploración neurológica es normal o casi normal, la radiación puede posponerse y la evolución del tumor se valora con imágenes en serie. Varios estudios concluyeron que el retraso de la radiación en pacientes jóvenes permite evitar la demencia y el hipopituitarismo que ésta causa ([Peterson y DeAngelis](#)), pero otros sugirieron que el tumor mismo y los antiepilépticos causan más dificultades que las dosis altas de radiación. Una encuesta extensa y con asignación al azar de la radioterapia temprana en adultos señaló que la mediana de la supervivencia sin evolución de la masa se amplió a 5.3 años gracias al tratamiento temprano, en comparación con 3.4 años si se utilizó sólo observación y se administró la radioterapia al aparecer signos de la evolución, pero no se modificó la supervivencia global, que fue en promedio de siete años o mayor en los dos grupos ([van den Bent et al.](#)). A falta de un beneficio neto en la supervivencia, los autores de este texto señalan que es posible no utilizar la radiación al principio. Un incremento de las crisis epilépticas o el empeoramiento de los signos neurológicos obligan a volver a la radiación o a una intervención quirúrgica adicional.

Aunque la quimioterapia ocupa un sitio ambiguo en el tratamiento de los astrocitomas puros de baja gradación, los tumores con un componente oligodendroglioma reaccionan de modo satisfactorio a la quimioterapia combinada administrada para tratar el oligodendroglioma anaplásico. En una investigación con distribución al azar se demostró un escaso beneficio en la supervivencia global con la adición de quimioterápicos ([procarbazona](#), CCNU, [vincristina](#), el denominado PCV) a la radioterapia del cerebro (mediana de supervivencia de 13.8 años en comparación con 7.8 años; [Buckner et al.](#)). En muchos centros, la [temozolomida](#) ha sustituido al PCV.

Más adelante en este capítulo se revisan las características especiales de los astrocitomas del puente, hipotálamo, nervios ópticos y quiasma, que producen síndromes clínicos muy característicos y no evolucionan como una masa central.

## Gliomatosis cerebral

Esta interesante variante del glioma de alta gradación no es ya parte de la clasificación de la OMS del 2016; sin embargo, su evolución y aspecto en los estudios de imagen, además de su capacidad de infiltración difusa de las células gliales neoplásicas, incluidos uno o ambos hemisferios cerebrales sin una masa tumoral definida, conforman un concepto útil con fines clínicos. No se sabe si esta “gliomatosis” representa la transformación neoplásica de origen multicéntrico o la extensión directa de uno o más focos neoplásicos pequeños. Por estas y otras razones no es posible clasificar (o estadificar) a este tumor con los esquemas convencionales de tumores cerebrales. Las alteraciones genéticas y moleculares de los gliomas de grado alto se observan también en algunos casos de gliomatosis cerebral, como ya se describió con anterioridad.

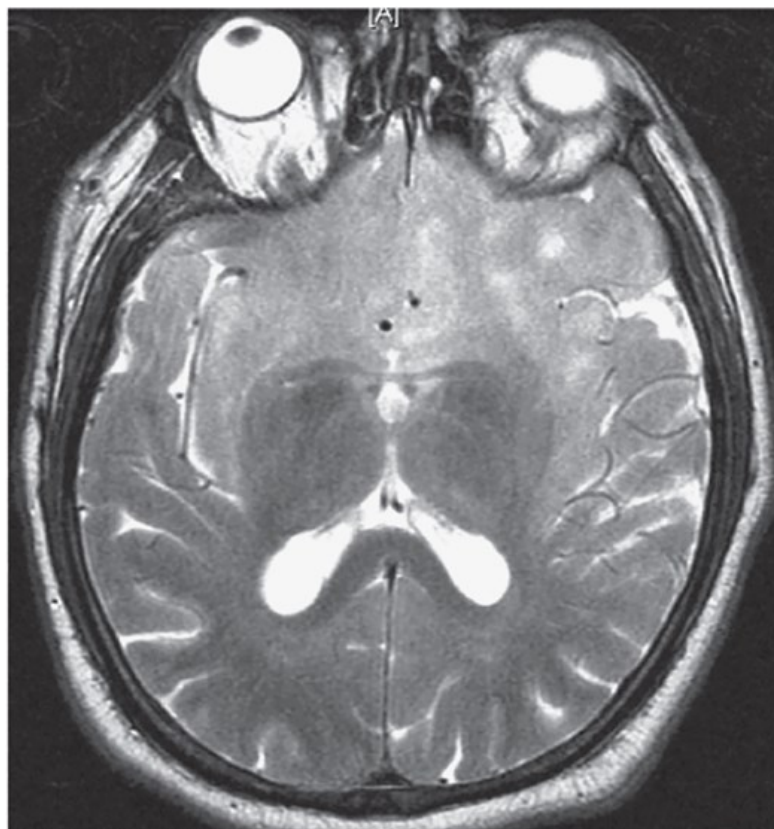
Se han publicado muchas series pequeñas de gliomatosis cerebral desde que [Nevin introdujo el término en 1938](#), pero no se ha descrito un cuadro clínico en verdad distintivo ([Dunn y Kernohan](#)). La alteración intelectual, cefalea, convulsiones y papiledema son las principales manifestaciones, pero este cuadro clínico no establece una diferencia entre estos casos y el astrocitoma maligno, en el cual la tumoración también puede estar más diseminada de lo que sugiere el cuadro macroscópico. En la opinión de los autores, si hay un síndrome que pueda relacionarse en fase temprana con la gliomatosis, se trata de un síndrome conductual del lóbulo frontal no descrito que algunas veces se confunde con depresión o demencia subaguda; la parálisis pseudobulbar también puede ser la primera manifestación. El pronóstico es variable, aunque casi siempre malo, medido en meses a unos cuantos años después del diagnóstico.

La CT y la MRI delinean ventrículos pequeños y una o más zonas confluentes de cambio en la señal ([fig. 30-5](#)). Las imágenes típicas muestran un tumor que cruza y engruesa el cuerpo calloso. La intensificación con medio de contraste es escasa, lo que distingue este tumor del linfoma cerebral, que por lo demás tiene una apariencia similar. Conforme el tumor avanza pueden aparecer nódulos de intensificación, lo que sugiere el surgimiento de focos

de glioma de alta malignidad.

Figura 30-5.

Gliomatosis cerebral que invade ambos hemisferios. La MRI ponderada en T2 muestra una extensa zona confluyente de afectación en los lóbulos frontales con borramiento de los surcos corticales suprayacentes. Se observó una ligera intensificación en los márgenes de las lesiones después de la infusión de gadolinio. El paciente presentaba lentitud mental pero no tenía otros signos neurológicos.



Fuente: A.J.H. Repper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

### Tratamiento

Estos tumores son muy infrecuentes para hacer valoraciones categóricas del tratamiento, pero la respuesta general a todos los tratamientos antitumorales ha sido decepcionante y, como se mencionó ya, el pronóstico es malo, con una supervivencia casi siempre expresada en meses. Los corticosteroides tienen poco efecto clínico, quizá por la escasez de edema vasógeno. Casi todos los estudios han sugerido beneficios con la radioterapia, pero la prolongación absoluta de la vida sólo ha sido de varias semanas (Leibel et al.). La adición de quimioterapia puede conferir un beneficio mínimo cuando se considera la supervivencia a un año. Series pequeñas de pacientes que recibieron temozolomida sugieren que podría ser un agente promisorio contra este tumor, pero por su rareza es difícil realizar un estudio con asignación al azar. Si surge infiltración de una gran región, en particular en el lóbulo temporal, la citorreducción operatoria puede prolongar la vida, pero en otras circunstancias la operación es inútil, salvo para confirmar un diagnóstico. Por lo regular se obtiene tejido de biopsia por estereotaxia.

### Oligodendroglioma

Bailey y Cushing identificaron por primera vez este tumor en 1926, y Bailey y Bucy lo describieron de manera más completa en 1929. Se deriva de los oligodendrocitos o sus células precursoras y puede aparecer a cualquier edad, más a menudo en el tercer y cuarto decenios de vida, con un incremento máximo temprano entre los seis y los 12 años. Es hasta cierto punto infrecuente: constituye entre 5 y 7% de todos los gliomas intracraneales. Desde la época de las descripciones originales se ha reconocido que es más benigno que el astrocitoma maligno. La incidencia en



varones es dos veces mayor que en las mujeres. En algunos casos, el tumor puede reconocerse en la intervención quirúrgica por su color rosado grisáceo y su forma multilobular, avascularidad relativa, firmeza (un poco más duro que el encéfalo circundante) y tendencia a encapsularse y formar calcio y pequeños quistes. Sin embargo, la mayor parte de los oligodendrogliomas es indistinguible de los otros gliomas y una proporción (hasta la mitad en algunas series) corresponde a *oligoastrocitomas* mixtos, lo que sugiere que su célula precursora es pluripotente.

El oligodendrocito neoplásico tiene un núcleo redondo pequeño y un halo de citoplasma no teñido (aspecto de “huevo frito”). Las proyecciones celulares son pequeñas y redondeadas, y sólo se visualizan con coloraciones de carbonato de plata. Algunos oligodendrocitos tienen inmunorreactividad intensa a la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), similar a los oligodendrocitos normales que forman mielina. Con frecuencia se observan calcificaciones microscópicas dentro del tumor y en el tejido encefálico inmediatamente adyacente.

### Genética

En años recientes se ha progresado enormemente en los conocimientos de las aberraciones genéticas que tienen lugar en la forma de mutaciones somáticas adquiridas dentro de los tumores, y la relación de esos cambios con el pronóstico y la respuesta al tratamiento. De manera específica, la pérdida de algunos alelos en el cromosoma 1p ha tenido carácter predictivo de un elevado grado de reactividad al régimen de quimioterapia PCV ya descrito; asimismo, una pérdida similar en el cromosoma 19p se ha vinculado con prolongación de la supervivencia. Los esquemas actuales de clasificación exigen que haya una mutación en la familia del gen *IDH* (Yan et al.) y una codeleción de 1p y 19 q (1p/19q), pero algunos tumores en niños no muestran tales cambios. Un punto de mayor importancia es que dichas alteraciones genéticas “permiten prever” el beneficio terapéutico y la prolongación de la supervivencia (véase el texto siguiente).

Los sitios más frecuentes de este tumor son los lóbulos frontal y temporal (40 a 70%), a menudo en la profundidad de la sustancia blanca, con una banda de calcio pero escaso edema circundante o ninguno. Rara vez ocurre en otras partes del sistema nervioso. La neoplasia, al extenderse a la superficie pial o a la pared del epéndimo, puede proyectar metástasis distantes en los espacios ventricular y subaracnoideo, lo cual explica 11% de la serie de gliomas con diseminación meníngea que publicaron Polmeteer y Kernohan (frecuencia menor respecto del caso del meduloblastoma y el glioblastoma; véase también el trabajo de Yung et al.). No es fácil clasificar al tumor con cualquiera de las escalas de gradación, pero puede establecerse una diferenciación entre el tipo de baja gradación (grado II) y un tipo anaplásico con degeneración que se manifiesta por una mayor celularidad y mitosis numerosas y anormales (grado III); en 33% de los casos se observan necrosis en pequeñas regiones de la masa tumoral. En los oligoastrocitomas, cualquiera de los dos tipos celulares puede ser anaplásico.

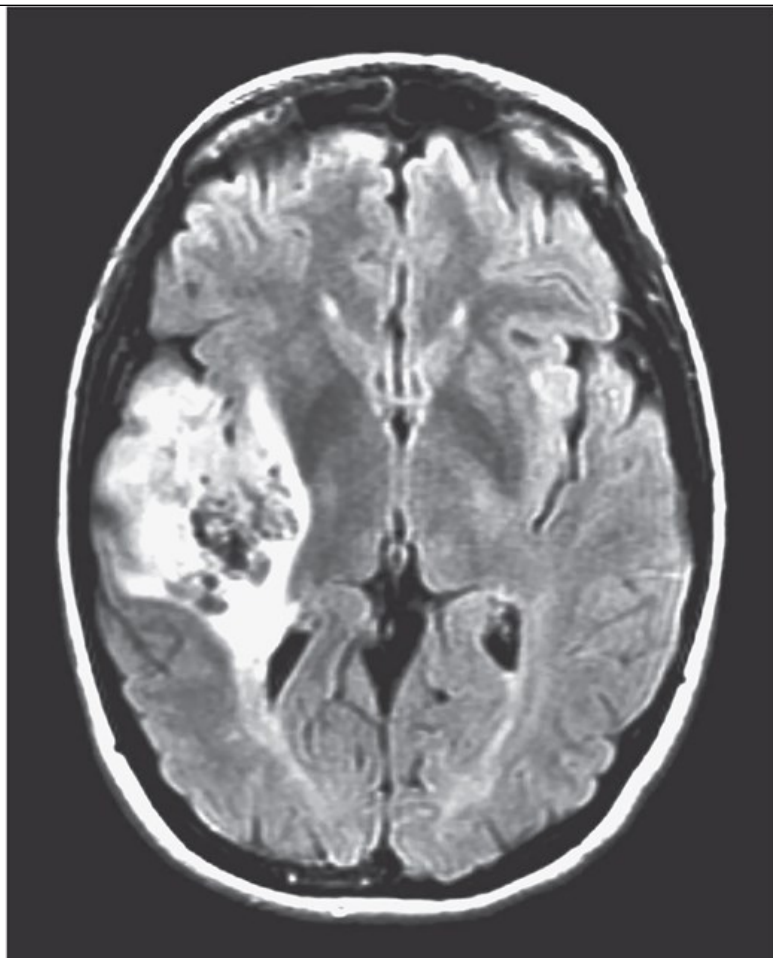
El oligodendroglioma típico crece con lentitud. Tal y como ocurre con los astrocitomas, el primer síntoma en más de la mitad de los pacientes es una crisis epiléptica focal o generalizada; las crisis suelen persistir durante muchos años antes de que otros síntomas se desarrollen. Cerca de 15% de los pacientes tiene síntomas y signos tempranos de presión intracraneal elevada; un número incluso más pequeño muestra signos cerebrales focales (hemiparesia). Datos mucho menos frecuentes son la rigidez extrapiramidal unilateral, ataxia cerebelosa, síndrome de Parinaud, hemorragia intratumoral y oligodendrogliosis meníngea (parálisis de pares craneales-raquídeos, hidrocefalia, linfocitos y células tumorales en LCR).

La apariencia en las imágenes es variable, pero la más típica es una masa heterogénea hipodensa (en la CT) o hiperintensa T2 (en la MRI) cerca de la superficie cortical con márgenes relativamente bien definidos (fig. 30-6). Puede haber calcificación intratumoral en más de la mitad de los casos y es un signo diagnóstico útil, pero en el contexto de las convulsiones este hallazgo también genera la posibilidad de una malformación arteriovenosa o un astrocitoma de grado bajo. Casi la mitad de los oligodendrogliomas muestra cierta intensificación con el medio de contraste; aunque es rara, algunas veces se observa intensificación leptomeníngea adyacente al tumor.

Figura 30-6.

Oligodendroglioma parcialmente quístico de la región frontotemporal derecha. No se registró intensificación anormal con el contraste.





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Tratamiento

El tratamiento regular contra el oligodendroglioma ha sido la ablación quirúrgica seguida de radioterapia. Sin embargo, dada la incertidumbre sobre la clasificación histológica de muchos de los casos publicados, no es posible saber si la radioterapia prolonga la supervivencia. Es probable que en el caso de los oligodendrogliomas diferenciados no sea necesaria la radiación si hay control satisfactorio de las convulsiones y no surge déficit neurológico. El importante descubrimiento de [Cairncross y MacDonald](#), ya mencionado, señala que muchos oligodendrogliomas, y en particular los anaplásicos y con mutaciones en IDH y deleciones combinadas en los cromosomas 1p/19q, mejoran de forma impresionante con los quimioterapéuticos. Esto se ha estudiado con el régimen PCV ([procarbazona](#), [ciclofosfamida](#) y [vincristina](#)) administrado en seis ciclos, pero también se aplica a la [temozolomida](#), más tolerable, que se ha convertido en el tratamiento preferido.

En general, los oligodendrogliomas y astrocitomas mixtos deben tratarse como astrocitomas, pero es probable que la [temozolomida](#) sea suficiente para tratar ambos componentes. Todavía no se realiza una comparación directa adecuada entre la [temozolomida](#) y el esquema PCV.

## Ependimoma

Virchow diagnosticó de manera correcta esta malformación en 1863 y Mallory sugirió por primera vez que provenía de células del epéndimo, además de identificar blefaroplastos típicos (puntos citoplásmicos pequeños de color oscuro con colorantes que son cuerpos basales de los cilios, como se identifican en el microscopio electrónico) (véase también: [Pacientes con signos de hipertensión intracraneal como manifestación inicial](#)). [Bailey y Cushing](#) reconocieron dos tipos: ependimoma y ependimoblastoma, este último con características más malignas e invasoras, y ahora identificado como un ependimoma anaplásico. Menos de 10% de todos los gliomas intracraneales corresponde a ependimomas y el porcentaje es un poco mayor en niños. Alrededor de 40% de los ependimomas infratentoriales aparece en el primer decenio de la vida y algunos incluso en el primer año de vida.

Los supratentoriales muestran una distribución más uniforme en todos los grupos de edad pero, en términos generales, la incidencia por edades es menor que la observada con otros gliomas malignos.

Se conoce también un tipo mixopapilomatoso de ependimoma situado de modo exclusivo en el *filum terminale* de la médula espinal, como se describe más adelante; la masa neoplásica produce un síndrome especial que combina de manera variable síntomas y signos del cono medular y la cola de caballo (cauda equina), como dolor ciático o en la región femoral, dificultades para la micción, anestesia en silla de montar y debilidad espástica de las piernas.

Los ependimomas se derivan de las células ependimarias, es decir, las células que revisten los ventrículos del encéfalo y el conducto central de la médula espinal; es el glioma raquídeo más común. Estas células poseen características tanto gliales como epiteliales. Como cabría esperar, los tumores crecen hacia los ventrículos o el tejido encefálico adyacente. El sitio cerebral más frecuente es el cuarto ventrículo; con menor frecuencia aparecen en los ventrículos laterales o el tercero. A simple vista, los del cuarto ventrículo son de color rosado grisáceo, firmes y con forma de coliflor; los del cerebro, que se originan en la pared del ventrículo lateral, pueden ser grandes (varios centímetros de diámetro), de color gris rojizo, más blandos y delimitados con mayor claridad del tejido adyacente que los astrocitomas, pero no son encapsulados. Las células tumorales tienden a formar conductos (rosetas) o distribuciones circulares alrededor de los vasos sanguíneos (seudorrosetas). Algunos ependimomas poseen densidad celular y otros forman papilas. Es probable que algunos de los tumores bien diferenciados del cuarto ventrículo se deriven de astrocitos subependimarios (véase más adelante en este capítulo).

Los ependimomas anaplásicos se identifican por su gran actividad mitótica y proliferación endotelial, atipia nuclear y necrosis. Sin embargo, las correlaciones entre los aspectos histopatológicos y los resultados clínicos aún no se definen con claridad.

En la mayor parte de los tumores supratentoriales en niños se observa una aberración genética en la que el gen *RELA* se fusiona con un marco de lectura abierto del cromosoma 11 (positividad de la fusión de *RELA*).

Los *síntomas* dependen del sitio en que se halle la neoplasia. Las manifestaciones clínicas de los tumores del cuarto ventrículo se describen más adelante en este capítulo; el punto descrito aquí es la presentación frecuente de hidrocefalia y signos de elevación de la presión intracraneal (que se manifiestan en niños en la forma de letargo, náusea, vómito y papiledema). Por lo demás, los ependimomas cerebrales se asemejan a los demás gliomas en su expresión clínica. Se registran crisis epilépticas en cerca de un tercio de los casos.

Las imágenes características son más bien diferentes respecto de las de otros tumores. En los estudios de CT se observa una masa hiperdensa heterogénea bien delineada con reforzamiento de contraste. La calcificación y cierto grado de cambio quístico son frecuentes en los tumores supratentoriales pero menos comunes en los infratentoriales. En los estudios de MRI se reconocen signos mixtos característicos, por lo general hipointensos en las secuencias T1 e hiperintensos en T2. Una *localización intraventricular sustenta el diagnóstico de ependimoma*, pero también el meningioma y otros tumores pueden identificarse en esta localización. En concordancia con la variabilidad de la anaplasia, el intervalo que media entre el primer síntoma y el diagnóstico varía de cuatro semanas en los tipos más malignos de siete a ocho años.

#### Tratamiento y pronóstico

En un estudio de vigilancia de 101 casos conducido en Noruega, en el que los ependimomas constituyeron 1.2% de todos los tumores intracraneales primarios (y 32% de los tumores intraespiniales), la supervivencia posoperatoria fue mala. Cuarenta y siete por ciento de los pacientes había fallecido en un año, pero 13% aún vivía después de 10. Indudablemente, el pronóstico depende del grado de anaplasia (Mørk y Løken), del sitio en que se halla el tumor y de su resecabilidad, pero ya se ha mencionado la incertidumbre acerca de estas afirmaciones. La extirpación quirúrgica se complementa con radioterapia, en particular para reducir la diseminación a los ventrículos y el eje raquídeo. En el tratamiento de los ependimomas anaplásicos suelen combinarse los fármacos antineoplásicos con la radioterapia.

#### Meningioma

Esta tumoración, que primero describió Matthew Bailie en su obra *Morbid Anatomy* (1787), y que Bright identificó de forma apropiada por primera vez en 1831, se origina en la duramadre o la aracnoides. Harvey Cushing la analizó desde todos los puntos de vista y fue el tema de una de sus monografías más importantes (Cushing, 1962). Esta neoplasia se revisa de modo adicional en relación con sus sitios particulares de origen.

Los meningiomas representan cerca de 33% de todos los tumores intracraneales primarios; son más frecuentes en mujeres que en varones (2:1) y su

incidencia máxima ocurre en el sexto y el séptimo decenios de la vida. Algunos son familiares. Algunas evidencias indican que las personas sometidas a radioterapia de la piel cabelluda o el cráneo muestran vulnerabilidad particular al desarrollo de meningiomas y que los tumores aparecen a una edad más temprana en ellos ([Rubinstein et al.](#)). La exposición a la energía de radiofrecuencia de los dispositivos celulares portátiles no se ha vinculado con una mayor incidencia de meningiomas (o gliomas). También existen varios informes de meningioma desarrollado en el sitio de un traumatismo previo, como una línea de fractura craneal, pero la relación es incierta.

Los defectos genéticos más frecuentes de los meningiomas son mutaciones truncales (inactivadoras) en el gen de la neurofibromatosis 2 (merlina) en el cromosoma 22q. Éstos se encuentran en la mayoría de ciertos meningiomas (p. ej., tipos fibroblástico y transicional) pero no en otros. Es probable que también influyan las deleciones de merlina en los casos en que se pierde el brazo largo del cromosoma 22. En meningiomas de los tipos esporádico y relacionado con neurofibromatosis tipo 2 (NF2) se encuentran otros defectos genéticos, como deleciones en los cromosomas 1p, 6q, 9p, 10q, 14q y 18q.

Los meningiomas también elaboran diversas proteínas solubles, algunas de las cuales son angiógenas (VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular) y probablemente se vinculan con la naturaleza muy vascularizada de dichas neoplasias y el notable edema circundante (para mayores detalles véase [Lamszus](#)). Algunos meningiomas contienen receptores de estrógenos y [progesterona](#). Las implicaciones de estos hallazgos no son claras, pero pueden relacionarse con incremento de la incidencia del tumor en mujeres, tendencia a agrandarse durante el embarazo y una vinculación con el cáncer de mama.

No se conoce el origen celular preciso de los meningiomas. Según Rubinstein, pueden surgir de fibroblastos de la duramadre, pero en opinión de R.D. Adams, colega de los autores, provienen más claramente de células de la aracnoides (meningoteliales), en particular de las que forman las vellosidades aracnoideas. Puesto que cúmulos de células aracnoideas penetran la duramadre en mayor número en la proximidad de los senos venosos, éstos son los sitios más comunes de las malformaciones. A simple vista, el tumor es firme, de color gris y bien circunscrito, y adopta la forma del espacio en el que crece; por lo tanto, algunos tumores son planos y a manera de placas, y otros son redondos y lobulados. Pueden indentar el encéfalo y adquirir una cubierta de piamadre-aracnoides como parte de su cápsula, pero se delimitan con claridad del tejido encefálico (extraaxiales), excepto en las circunstancias poco habituales de un meningioma maligno invasivo. Rara vez surgen de células aracnoideas situadas dentro del plexo coroideo y en tales casos forman un meningioma intraventricular.

Las células de los meningiomas son relativamente uniformes, con núcleos redondeados o alargados, membrana citoplásmica visible y una tendencia característica de los tumores a circundarse unos a otros, con formación de espirales o verticilos y *cuerpos de samoma* (concreciones calcificadas laminadas). Características notables bajo microscopia electrónica son la formación de interdigitaciones muy complejas entre las células y presencia de desmosomas ([Kepes](#)). [Cushing y Eisenhardt](#), y en fecha más reciente la Organización Mundial de la Salud ([Lopes et al.](#)), dividieron los meningiomas en muchos subtipos según las variaciones mesenquimatosas, el carácter del estroma y su vascularidad relativa, pero el valor de esas clasificaciones es discutible. En la actualidad, los neuropatólogos reconocen la forma meningotelial (sincitial) como la más frecuente. Se distingue con facilidad de los otros tumores no meningoteliales, como los hemangiopericitomas, fibroblastomas y condrosarcomas.

Los meningiomas aparecen en sitios de pliegues duros, más a menudo en convexidades parasagiales frontoparietales, hoz del cerebro, tienda del cerebelo, alas del esfenoides, hendidura olfatoria y tubérculo de la silla. El 90% de los meningiomas es supratentorial y la mayor parte de los meningiomas infratentoriales se forma en el ángulo cerebelopontino. Algunos meningiomas, como los de la hendidura olfatoria, ala del esfenoides y tubérculo de la silla, se manifiestan con síndromes distintivos, casi diagnósticos, y se describen más adelante en el capítulo. Raras veces los tumores son múltiples. Conforme el meningioma se extiende desde la superficie dural, muchas veces induce hiperostosis del hueso adyacente y en los casos más malignos invade y erosiona los huesos del cráneo o precipita una reacción osteoblástica, lo que produce una exostosis en la superficie externa del cráneo. La mayor parte de los comentarios siguientes se aplica a los meningiomas de las regiones parasagital, de Silvio y otras áreas superficiales del cerebro.

En adultos y ancianos, la necropsia detecta a menudo meningiomas menores de 2 cm de diámetro, que no produjeron síntomas. Sólo cuando rebasan cierto tamaño y comprimen el cerebro, o causan alguna convulsión, alteran la función. El tamaño que debe alcanzar antes de que los síntomas aparezcan varía con el espacio en el que el tumor crece y las distribuciones anatómicas circundantes. Las convulsiones focales son un signo temprano de meningiomas que se sitúan sobre el cerebro. El meningioma frontoparietal parasagital puede propiciar debilidad espástica de progreso lento con adormecimiento de una pierna y más tarde de ambas, e incontinencia en las etapas tardías. Los tumores de localización silviana se manifiestan por múltiples trastornos motores, sensitivos y afásicos de acuerdo con su localización y mediante crisis epilépticas.

Antes de contar con las técnicas de imágenes del encéfalo, el meningioma originaba con frecuencia signos neurológicos durante muchos años antes del establecimiento del diagnóstico, lo que confirma su tasa lenta de crecimiento. Incluso ahora, algunos tumores alcanzan un tamaño enorme hasta el punto de causar papiledema, antes de que el paciente acuda a la asistencia médica. Muchos se identifican en tomografías computarizadas en personas con algún trastorno neurológico diferente. El diagnóstico de los meningiomas se facilita en gran medida por su visualización expedita a través de CT con medio de contraste y resonancia magnética (fig. 30-7 y 30-8) que señalan su propensión a calcificarse y su notable vascularización. Los cambios se reflejan por un contraste homogéneo y por la “zona de hiperemia tumoral” en la angiografía. Por lo general, el tumor toma la forma de una masa de bordes lisos, en ocasiones lobulada, con un margen apuesto a la superficie interna del cráneo, sobre la duramadre. En la CT sin contraste, el tumor es isointenso o un poco hiperintenso, es frecuente la calcificación en la superficie externa o con distribución heterogénea en el tumor. La cantidad de edema alrededor de la lesión es muy variable y es probable que se relacione con la intensidad de los síntomas cerebrales locales. La proteína del LCR casi siempre está elevada.

Figura 30-7.

A, Meningioma parafalcino; imagen coronal, MRI con gadolinio. Nótese el desplazamiento a la derecha de la arteria cerebral anterior (vacío de flujo hipointenso) atrapada entre el margen lateral derecho de la tumoración y el lóbulo frontal medial derecho. B, pequeño meningioma asintomático de la hendidura olfatoria izquierda, MRI con gadolinio.

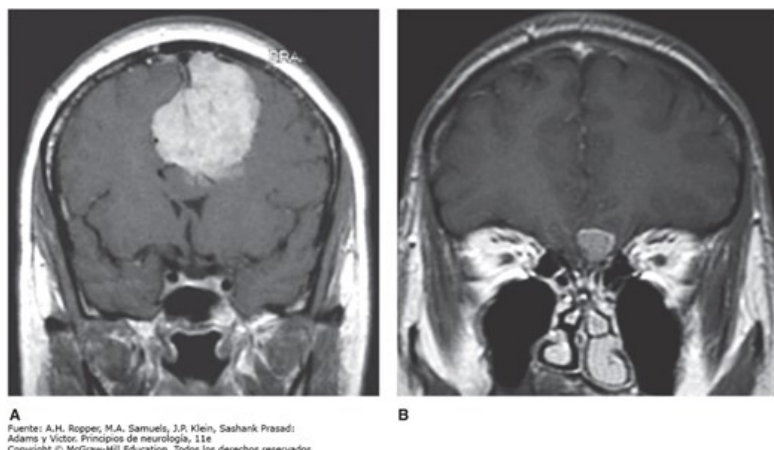
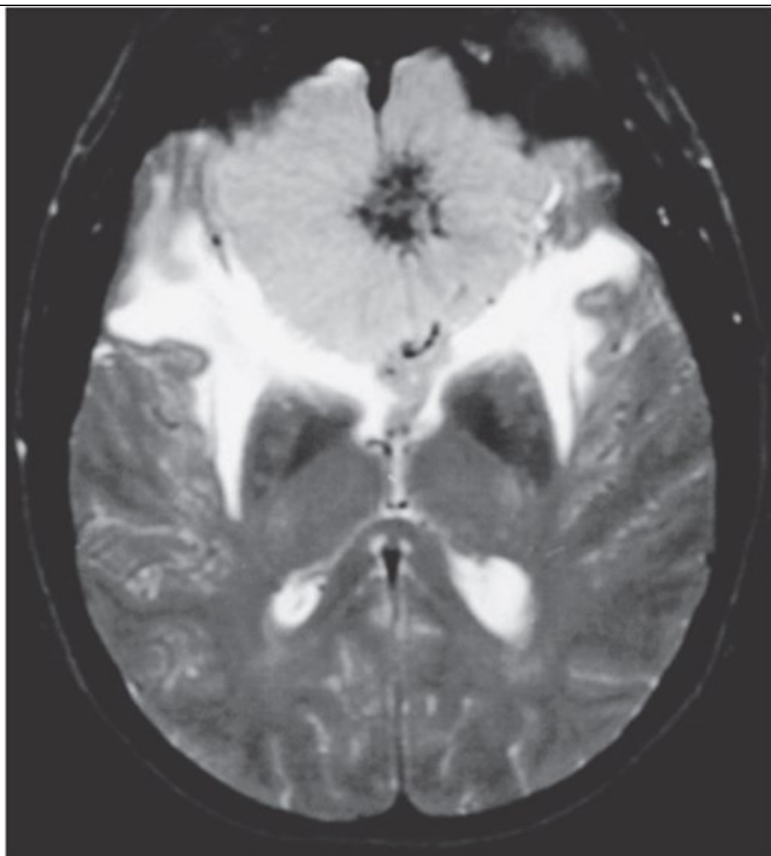


Figura 30-8.

MRI de un meningioma intensificada con gadolinio. Tumoración grande subfrontal fuera del eje con calcificación central y edema vasógeno circundante. La notoria intensificación homogénea es característica del tumor.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Tratamiento

Para la mayor parte de los tumores sintomáticos y accesibles, la excisión quirúrgica debe lograr la curación de largo plazo o permanente. Si la extirpación es incompleta, es probable la recurrencia, como ocurre a menudo, pero en algunos casos el crecimiento es tan lento que la latencia dura muchos años o décadas. Unos cuantos tumores tienen rasgos malignos, como un alto índice mitótico, atipia nuclear, marcado pleomorfismo nuclear y celular, e invasión cerebral. En estos casos, el crecimiento recurrente es rápido si la excisión no es completa. Los tumores subyacentes al hipotálamo, junto con la parte medial del hueso esfenoides y la región paraselar, o que se localizan por delante del tronco del encéfalo son los más difíciles de extirpar. Cuando invaden el hueso adyacente pueden volverse imposibles de extirpar en su totalidad. La radioterapia bien planeada, incluidas varias formas de tratamiento estereotáctico, es provechosa en casos inoperables y cuando el tumor se extirpa incompleto o tiene características malignas.

Los tumores más pequeños en la base del cráneo pueden reducirse con radiación enfocada, quizá con un riesgo comparable o menor que el impuesto por la operación (véase la revisión de [Chang y Alder](#)). Es probable que la quimioterapia convencional y el tratamiento hormonal sean inefectivos, pero este último ha sido tema de interés. Hay investigaciones en curso con anticuerpos antiangiogénicos para los tumores recurrentes.

## Linfoma primario del sistema nervioso central

Este tumor ha adquirido cada vez más importancia en las últimas décadas por su mayor incidencia en pacientes con sida y otros estados de inmunodepresión. Se observa incidencia máxima entre el quinto y el séptimo decenios de la vida, o en los decenios tercero y cuarto en pacientes de sida, y su incidencia aumenta independientemente de esa forma de inmunodepresión.

Durante muchos años se consideró que la célula de origen del tumor era la célula del retículo, un componente histiocítico del centro germinal de los ganglios linfáticos que produce el estroma reticular de los ganglios, y el tumor se denominó “sarcoma de células del retículo”. El histiocito meníngeo y los microglíacitos son las células en el cerebro que equivalen a la célula de retículo y se los consideró, por consiguiente, el origen del tumor. Más adelante se reconoció que las células cancerosas eran linfocitos y linfoblastos, lo cual obligó a una nueva clasificación, dentro de la categoría de linfoma (de macrófagos difusos). Con base en datos de estudios inmunocitoquímicos se ha podido advertir que las células tumorales son linfocitos B.

Se observa una reacción de retículo fino entre las células reticulares provenientes de fibroblastos y la microglia o los histiocitos. El énfasis desproporcionado que se concedió a dicho estroma reticular fue consecuencia en parte de métodos de tinción, que hicieron que se viera en relieve dentro de los linfocitos. El linfocito B o linfoblasto es la célula tumoral, mientras que el retículo fino y los “microgliocitos” son reacciones intersticiales secundarias.

En cambio, los linfomas de linfocitos T del sistema nervioso son raros pero ocurren tanto en pacientes con capacidad inmunitaria como en enfermos bajo inmunodepresión. Si se considera que el encéfalo carece de tejido linfático, es incierta la forma en que se origina la tumoración; una teoría sostiene que representa un linfoma sistémico con una propensión particular a emitir metástasis hacia el sistema nervioso. Los autores no creen que esto sea probable; los linfomas sistémicos del tipo habitual rara vez proyectan metástasis, como se comenta más adelante en “Afección del sistema nervioso en el linfoma sistémico”.

El linfoma primario del CNS puede surgir de cualquier parte del cerebro, cerebelo o tronco del encéfalo y el 60% se localiza en los hemisferios cerebrales; pueden ser solitarios o multifocales. La localización periventricular es común. En 10% a 20% de los casos hay afección vítrea, uveal y retiniana (ocular); en esta circunstancia, la biopsia del vítreo puede ser diagnóstica, pero no se realiza a menudo. (Dos tercios de los pacientes con linfoma ocular tendrán afección cerebral tras un año.) Lai et al. han aportado datos de que en casos avanzados sometidos a necropsia hubo dispersión de depósitos microscópicos de tumor en muchas regiones del cerebro y no sólo en áreas indicadas por la intensificación nodular en la resonancia magnética. No se ha dilucidado si ello señala un origen extenso o multifocal del linfoma cerebral.

La piamadre y aracnoides puede infiltrarse y también se conoce una forma meníngea pura del linfoma de células B, que comprende los nervios periféricos y los pares craneales. Algunos casos de lo que se ha denominado *neurolinfomatosis* pueden o no provenir de un linfoma sistémico (de ahí el nombre de neurolinfomatosis primaria) y el signo inicial es la polirradiculopatía, con dolor variable. Es probable que sean más frecuentes las metástasis linfomatosas a las mismas regiones, que la afectación de un nervio aislado y la forma meníngea, pero originan un síndrome similar de radiculopatías múltiples. Uno de los pacientes con esas características atendido por los autores mostró paraparesia flácida y dorsalgia y dolor ciático; en la resonancia magnética se observó que el tumor infiltraba las raíces de la cauda equina y las meninges vecinas.

La neoplasia constituye una masa infiltrante, poco precisa y blanda, de color gris rosáceo en el cerebro y algunas veces es difícil diferenciarla de un astrocitoma. La diseminación perivascular y meníngea resulta en diseminación de células en el LCR, que quizá explique la aparición multifocal del tumor en muchos casos. El tumor es muy celular y crece alrededor y dentro de los vasos sanguíneos (esquema “angiocéntrico”) pero no es proclive a la necrosis. Los núcleos son ovales o en forma de frijol con citoplasma escaso y las figuras mitóticas son numerosas. Los marcadores de células B aplicados a tejido fijado definen la población celular fija e identifican el tipo de célula tumoral. La capacidad de teñir el retículo y las células de microglia también sirve para distinguir este tumor desde el punto de vista microscópico. No hay tejido tumoral fuera del encéfalo.

Varios de los casos del linfoma meníngeo y de pares craneales observados por los autores, que mostraron características histológicas similares a las del linfoma primario del sistema nervioso central, fueron complicaciones de leucemia linfática crónica, un tipo de la llamada transformación de Richter.

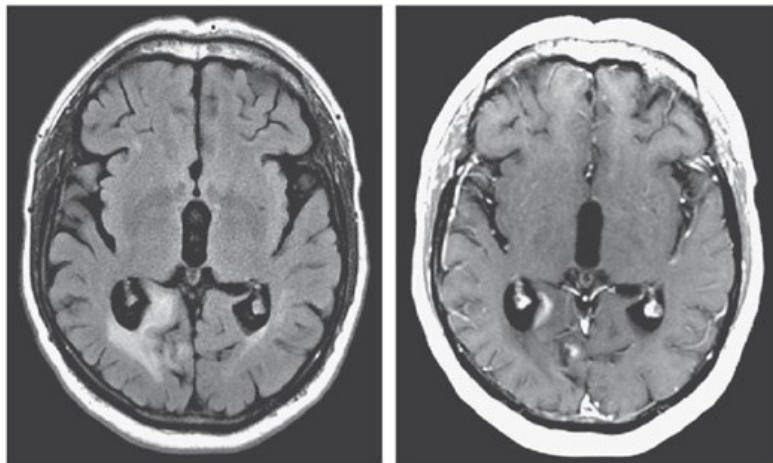
El linfoma primario que afecta al hemisferio cerebral sigue un curso clínico semejante al del glioblastoma pero con una respuesta muy diferente al tratamiento. Cambios de la conducta y la personalidad, confusión, mareo y signos cerebrales focales predominan sobre la cefalea y otros signos de presión intracraneal elevada como manifestaciones de presentación. Es posible que ocurran crisis epilépticas, pero en la experiencia de los autores, son menos comunes que al aparecer como característica de introducción de los gliomas. La mayor parte de los casos ocurre durante la vida adulta, pero algunos se observan en niños, en quienes el tumor puede simular los síntomas cerebelosos del meduloblastoma.

Es característico el hallazgo en la CT y la MRI de una o varias masas periventriculares densas (hipercelulares), homogéneas, intensificadas, infiltrantes, no necróticas ni hemorrágicas (fig. 30-9). Sin embargo, también hay intensificación del borde y es posible la afectación de cualquier parte del cerebro. Muchas veces se observa restricción de la difusión en MRI por la densa celularidad del tumor. La apariencia radiográfica en el paciente inmunodeprimido es menos predecible y puede ser difícil de distinguir de la imagen de la toxoplasmosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*) u otros procesos con los que el linfoma puede coexistir.

Figura 30-9.

Linfoma primario del sistema nervioso central. *Izquierda:* MRI FLAIR axial en T2 con hiperintensidad de la sustancia blanca periauricular derecha, sin efecto expansivo. *Derecha:* MRI con medio de contraste que muestra dos focos nodulares destacables en el parénquima.





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad, Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En ciertos casos se identifica una multitud de lesiones en la materia blanca cerebral profunda, algunas con orientación radial, lo que semeja esclerosis múltiple. La intensificación del tumor con medios de contraste tiende a ser más notoria y homogénea que en las lesiones agudas de la esclerosis múltiple. Se reconoce un aspecto multinodular similar al del linfoma intravascular descrito en una sección posterior. La característica del linfoma primario del CNS es la desaparición en la imagen de las lesiones o la resolución completa, pero transitoria, de la intensificación del contraste como respuesta a los corticoesteroides.

La pleocitosis linfocítica y mononuclear del LCR es más frecuente que en los gliomas y tumores metastásicos y aparecen en casi la mitad de los casos. La demostración inmunohistoquímica de los linfocitos monoclonales o aumento de la microglobulina  $\beta_2$  en el LCR indica diseminación leptomeníngea del tumor (Li et al.), pero con frecuencia es imposible el diagnóstico con el estudio citológico del LCR. Se usan como método diagnóstico las reconfiguraciones genéticas en las poblaciones celulares monoclonales, en particular en el gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina, dado que es más sensibles que el estudio citológico del LCR. Estos hallazgos se detectan en alrededor de 25% de los pacientes con linfoma confirmado del SNC; esto refleja la monoclonalidad de los linfocitos.

Los pacientes con sida y estados de inmunodeficiencia menos frecuentes, como el síndrome de Wiskott-Aldrich y la ataxia-telangiectasia, así como los que reciben inmunosupresores por periodos prolongados, como en el trasplante renal, tienen una proclividad particular a desarrollar este tipo de linfoma. Muchos de los tumores en individuos inmunodeprimidos poseen el genoma del EBV, lo que sugiere un papel patógeno de este virus (Bashir et al.). Sin embargo, el genoma de EBV también se ha encontrado en los tumores de unos cuantos pacientes inmunocompetentes (Hochberg y Miller). Algunas veces, este tumor parece una complicación de algún trastorno médico desconocido, como el crecimiento de las glándulas salivales y lagrimales (síndrome de Mikulicz) y síndrome de Sjögren. Otro trastorno, la granulomatosis linfomatoide (denominada de varias formas), también es efecto del virus EBV y muestra semejanzas con el linfoma del SNC, como se revisa en una sección ulterior.

La biopsia con aguja bajo guía estereotáctica es el método preferido para establecer el diagnóstico histológico en los casos esporádicos. En pacientes inmunodeprimidos, el diagnóstico diferencial de un nódulo cerebral solitario sospechoso de ser linfoma se facilita con la respuesta, o la falta de ésta, al tratamiento para toxoplasmosis, el principal diagnóstico alternativo (véase *Toxoplasmosis*, en el cap. 31). La reducción del tamaño de la lesión con antimicrobianos hace innecesaria la biopsia.

### Tratamiento

Los tumores se hallan en un plano profundo y suelen ser multicéntricos, razón por la cual es ineficaz la ablación quirúrgica, salvo en casos raros. La radiación craneal y la corticoterapia produce con frecuencia una respuesta completa transitoria o parcial, pero el tumor reaparece en más de 90% de los pacientes. En ocasiones es notable la respuesta a los corticoesteroides, que llega incluso a la desaparición de los signos imagenológicos e histopatológicos de la malformación, lo cual dificulta el diagnóstico. Como aspecto paradójico, los clínicos usan esa desaparición impresionante como prueba implícita de la existencia de un linfoma del SNC, aunque pueden ocasionar el mismo resultado otros trastornos como las enfermedades desmielinizantes.

Hasta hace algunas décadas, la sobrevivencia mediana de los pacientes tratados de esta manera era de 10 a 18 meses, pero menor en enfermos con sida o

inmunodeprimidos. El tratamiento del linfoma del SNC es diferente del instituido en los pacientes con sida, en comparación con personas inmunocompetentes, porque la quimioterapia genera un riesgo adicional de infecciones. Es recomendable restaurar la suficiencia inmunitaria, pero a diferencia de la infección por oportunistas que puede relacionarse con la inmunodepresión, PML, son escasas las pruebas de que dicha recuperación mejore el linfoma del SNC. Por ejemplo, a pesar de que no se ha usado el metotrexato, se ha probado en pacientes con sida que han comenzado a recibir antirretrovirales. El tratamiento predominante es la radiación craneal.

No hay consenso acerca del tratamiento óptimo del linfoma del SNC, pero los regímenes basados en el metotrexato son los más eficaces. Se administra ampliamente una sola dosis intravenosa, aunque también se han probado esquemas de dosis múltiples en combinación con la radiación craneal total. De manera heterogénea se ha estudiado la radiación como parte del tratamiento inicial. En fecha reciente se ha valorado el metotrexato más **citarabina** o una combinación de **rituximab** y **temozolomida**, aunque de manera irregular. Con estos regímenes, a pesar de las cifras iniciales altas de respuesta, las de supervivencia, en el mejor de los casos, se acercan a 50%. La supervivencia de los enfermos de sida es más corta, aunque puede mejorar si desde el principio se instituye un esquema intensivo con antirretrovirales.

El linfoma ocular se erradica sólo con radioterapia. Se agregan corticoesteroides en cualquier momento para controlar los síntomas neurológicos. La mediana de supervivencia con esta medida en pacientes sin sida es cercana a 3.5 años con metotrexato intravenoso solo y de cuatro años o más si después se administra radioterapia. Algunos pacientes están vivos a los 10 años.

### Cáncer metastásico intracraneal

Éstos son por mucho los tumores cerebrales primarios más frecuentes. Las lesiones intracraneales múltiples sugieren más bien metástasis, en comparación con el tumor primario. Entre las neoplasias intracraneales secundarias, sólo el carcinoma metastásico es muy frecuente. El linfoma y la leucemia son menos comunes que el carcinoma y muestran una propensión mucho menor a diseminarse en el cerebro o sus cubiertas. En ocasiones se identifica un rhabdomyosarcoma, tumor de Ewing, carcinoide y otros metastásicos, pero la incidencia de éstos es mucho menor, ya que las metástasis cerebrales pocas veces representan una preocupación diagnóstica. La interesante patología del carcinoma metastásico, los complejos mecanismos biológicos que regulan el desprendimiento de células tumorales de la lesión primaria, su propagación a tejidos distantes y su implantación en el endotelio capilar de un órgano particular en el que al final crecen son tema de interés para la investigación. Basta decir que las moléculas de adhesión de las células tumorales, su vasculatura y varios fenómenos celulares más participan en la implantación de lo que en realidad es un émbolo neoplásico.

Los estudios de necropsias descubren metástasis intracraneales en casi 25% de los pacientes que mueren por cáncer (Posner y Chernik, 1978). Cerca del 80% se halla en los hemisferios cerebrales y 20% en estructuras de la fosa posterior, lo que en general corresponde al tamaño y peso relativos de estas porciones del cerebro y su flujo sanguíneo. Las metástasis intracraneales adoptan tres patrones: las del cráneo y la duramadre, las del parénquima cerebral y las que se extienden difusamente por las meninges craneorraquídeas (metástasis leptomeníngeas, que incluyen la meningitis carcinomatosa –carcinomatosis meníngea- y la meningitis linfomatosa). Las metástasis a la columna vertebral son tan frecuentes como las metástasis intracraneales, y al final comprimen la médula espinal y los nervios radicales. Este problema separado se expone en el **capítulo 42**. Son poco frecuentes los depósitos metastásicos en la propia médula espinal, pero algunas veces se los identifica. Sin embargo, son más frecuentes que otra lesión medular vinculada con el cáncer, la mielopatía necrótica paraneoplásica (véase a continuación).

Las *metástasis al cráneo y la duramadre* se observan con cualquier tumor que proyecte cúmulos celulares a los huesos, pero son particularmente frecuentes en los carcinomas de mama y próstata, y en el caso especial del mieloma múltiple. Estos depósitos secundarios suelen producirse sin metástasis en el propio encéfalo y alcanzan el cráneo por la circulación general (como en el caso del carcinoma de mama) o por el plexo venoso vertebral de Batson (un sistema de venas sin válvulas que corre por toda la longitud de la columna vertebral desde las venas pélvicas hasta los grandes senos venosos del cráneo), que deriva la circulación general (como en el carcinoma de la próstata). Las metástasis tumorales en la convexidad del cráneo son casi siempre asintomáticas, pero las proyectadas a la base craneal pueden afectar las raíces de pares craneales o la hipófisis. Con varias técnicas imagenológicas se identifican fácilmente las metástasis en huesos. En ocasiones, un carcinoma propaga metástasis a la superficie subdural de la duramadre y comprime el cerebro, algo comparable al efecto de un hematoma subdural. Muchas metástasis en el cráneo y la duramadre (quizá casi todas) son asintomáticas.

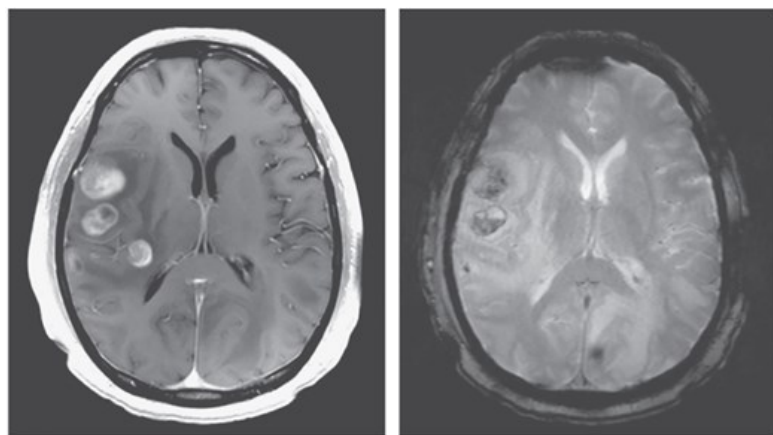
Muchos carcinomas, además de los anteriores, llegan al cerebro por propagación hematógena. Un 33% de las metástasis del cerebro se origina en el pulmón y 50% en la mama; en muchas series, la frecuencia del melanoma ocupa el tercer lugar, seguido por las neoplasias de vías gastrointestinales (en particular el colon y el recto) y los riñones, lo cual traduce en parte la prevalencia de cada uno de los tumores mencionados, pero también hay un

tropismo por el sistema nervioso, como se describe más adelante. El resto de los depósitos metastásicos proviene de carcinomas de la vesícula biliar, el hígado, la tiroides, los testículos, el útero, los ovarios, el páncreas y otros órganos. Los tumores que surgen de la próstata, el esófago, la orofaringe y la piel (salvo el melanoma) sólo emiten metástasis en raras ocasiones al parénquima cerebral. Desde una perspectiva diferente, algunas neoplasias muestran predisposición particular a desplazar masas metastásicas al cerebro (lo hacen 75% de los melanomas, 55% de los tumores testiculares, y 35% de carcinomas bronquiales, de los cuales 40% corresponde a tumores microcíticos, según [Posner y Chernik](#)). Estos especialistas describieron una metástasis solitaria en 47% de los pacientes, cifra un poco mayor que la observada en la práctica de los autores y publicada por otros (véase [Henson y Ulrich](#)). Las metástasis tumorales que más a menudo son solitarias provienen de riñones, mama, tiroides y adenocarcinoma de pulmones. Los carcinomas microcíticos y los melanomas tienden con más frecuencia a ser múltiples, aunque abundan las excepciones. En investigaciones recientes son similares los comentarios que vinculan la proporción de metástasis de origen diverso y la propensión de un tumor particular a proyectarlas al cerebro.

En general, la metástasis cerebral crea una masa circunscrita que casi siempre es sólida pero que tiene una forma anular (es decir, quística); desencadena muy poca reacción glial aunque un gran edema regional vasógeno. Sólo el edema es evidente en los estudios de imágenes, hasta que la administración de contraste expone nódulos tumorales pequeños ([fig. 30-10](#)). Por lo general, las metástasis del melanoma y corioepitelioma son hemorrágicas, si bien algunas de pulmón, tiroides y riñón también tienen esa característica. En varios de estos casos (una cuarta parte en algunas series), la primera manifestación de la metástasis es una hemorragia intratumoral. La frecuencia relativa de cáncer pulmonar hace que constituya el tumor metastásico que sangra con mayor frecuencia, a pesar de que sólo una proporción pequeña lo hace en la realidad.

Figura 30-10.

MRI intensificada con contraste (*izquierda*) que muestra múltiples metástasis de carcinoma de células renales. Nótese el extenso edema hipointenso alrededor de cada lesión. La imagen derecha es una MRI con gradiente de eco en la que los productos sanguíneos se ven hipointensos (oscuros). Esta secuencia ayuda a detectar metástasis pequeñas o hemorrágicas no intensificadas, como la lesión en el lóbulo occipital.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El cuadro clínico usual del carcinoma metastásico del encéfalo incluye convulsiones, cefalea, debilidad focal, anomalías mentales y conductuales, ataxia, afasia o signos de presión intracraneal elevada que progresan de manera inexorable en unas cuantas semanas o meses. Además, pueden ocurrir diversos síndromes poco comunes. Uno que plantea dificultades diagnósticas especiales es un síndrome de trastorno cerebral difuso con cefalea, nerviosismo, depresión del humor, temblor, confusión y mente olvidadiza, semejante a la demencia relativamente rápida por enfermedad degenerativa. Las *metástasis cerebelosas*, con cefalea, mareo y ataxia (esta última aparece sólo al pedir al paciente que camine), son otros trastornos difíciles de diagnosticar. Las metástasis del tronco del encéfalo, que proceden las más de las veces del pulmón, son raras pero características; causan diplopía, desequilibrio y parálisis facial, como en el caso típico que describieron [Weiss y Richardson](#).

El inicio de los síntomas de metástasis al encéfalo es súbito o incluso “similar al accidente cerebrovascular”, en vez de insidioso. Algunos casos de comienzo repentino se explican por el paso de sangre al tumor, y otros tal vez por embolia de células tumorales que ocluye un vaso cerebral. En muchas situaciones se desconoce la explicación de este perfil cronológico. Además, debe sospecharse endocarditis trombótica no bacteriana (caquéctica) con embolia cerebral cuando un paciente con cáncer sufre un episodio semejante al accidente cerebrovascular. No es raro que alguna de estas manifestaciones neurológicas preceda a las del descubrimiento de un carcinoma pancreático, intestinal, gástrico, de mama o pulmonar.

El diagnóstico es relativamente fácil cuando cualquiera de los diversos síndromes clínicos que se deben a un tumor metastásico se desarrolla por completo. Si tan sólo se presentan cefalea y vómito, un problema frecuente consiste en atribuir estos síntomas a migraña o cefalea por tensión. Debe considerarse esta explicación sólo si el paciente tiene los síntomas habituales de una de estas enfermedades. La CT, con o sin contraste, detecta todas las metástasis mensurables (1 cm), aunque la MRI con gadolinio es más sensible, sobre todo para lesiones cerebelosas y menores de 1 cm, y además delinea la afectación leptomenígea. La presencia de múltiples depósitos nodulares tumorales en las imágenes cerebrales distingue el cáncer metastásico de otras tumoraciones, pero esta configuración también puede producirse con abscesos cerebrales, linfoma cerebral y glioblastoma.

Es necesario diferenciar una metástasis solitaria, de un tumor cerebral primario, del linfoma del SNC, la desmielinización tumefacta ([cap.35](#)) y abscesos infecciosos. Las metástasis cerebrales múltiples no deben confundirse con los síndromes paraneoplásicos neurológicos que algunas veces acompañan al carcinoma. Éstos incluyen neuropatías sensitivas y el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (casi siempre con carcinoma pulmonar), degeneración cerebelosa (carcinomas ováricos y otros, y enfermedad de Hodgkin), mielopatía necrosante (rara), encefalitis límbica y el síndrome de opsoclon-mioclono. Estos síndromes paraneoplásicos se describen con más detalle en “Efectos remotos de las neoplasias sobre el sistema nervioso (trastornos paraneoplásicos)”.

Además de estas enfermedades, muchos individuos con cáncer presentan síntomas de alteraciones del estado psíquico, sin datos de metástasis ni de algún cuadro paraneoplásico identificable. Tales manifestaciones provienen casi siempre de alteraciones metabólicas sistémicas (hipercalcemia en particular), fármacos y reacciones psicológicas, algunas de ellas no definidas con claridad. En un elevado porcentaje de sujetos atendidos en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* ([Clouston et al.](#)) se observaron problemas de este tipo y se reconocen casi todos los días en los pabellones del hospital en que trabajan los autores. Una vez aplicadas la quimioterapia o la radiación cerebral, el cuadro se complica por los efectos secundarios de estos tratamientos.

## Tratamiento

El tratamiento de los tumores metastásicos del sistema nervioso está en fase de modificación continua. Los programas actuales utilizan combinaciones de corticoesteroides, radioterapia (focal o cerebral total), extirpación quirúrgica, quimioterapia e inmunomoduladores. Con los corticoesteroides se obtiene rápida mejoría, tal vez porque reducen el edema que circunda a las lesiones, pero su uso sostenido muestra limitaciones por sus efectos adversos y porque al final terminan por perder eficacia. Muchos enfermos también se benefician de modo temporal de la radiación cerebral integral que suele administrarse en un lapso de dos semanas, y que comprende dosis múltiples. Varios estudios señalan una cifra de respuesta (temporal) en 50 a 70% de los pacientes con metástasis múltiples, pero el tipo del tumor es el factor que rige la posibilidad de respuesta. La alternativa principal en caso de metástasis cerebrales aisladas o múltiples es la radioterapia en altas dosis y enfocada (radiocirugía).

En un estudio con asignación al azar en el que se comparó la radioterapia estereotáctica sola o combinada con radiación cerebral integral contra una a cuatro metástasis, no se detectaron diferencias en la supervivencia, aunque hubo disminución de la frecuencia de recidivas en otros sitios del cerebro cuando se añadió el tratamiento cerebral integral ([Aoyama et al.](#)). Algunos estudios adicionales han sugerido que el control de los síntomas locales vinculados con una metástasis es mejor si se administra radioterapia particularizada. Sin embargo, con la excepción de la lesión única que proviene del cáncer pulmonar microcítico, al parecer no se obtiene ventaja alguna con una u otra conducta. Si se ha utilizado el tratamiento enfocado, es posible aplicar la radiación integral del cerebro al reconocer la recidiva. No es claro si los datos justifican la práctica sistemática de esta medida, en especial porque no suelen mejorar los índices globales de la calidad de vida. Se estableció un límite arbitrario de tratamiento estereotáctico de cuatro metástasis conforme esta disciplina evolucionó, pero los resultados son al parecer similares con una mayor cantidad de lesiones.

El problema de la radiación profiláctica al cráneo entero en caso de ciertos tumores, en especial cáncer pulmonar microcítico, es más controvertido. La información tomada de un estudio de [Slotman et al.](#) y de uno previo de [Aupérin et al.](#) en pacientes con cáncer pulmonar microcítico sugiere que la radiación profiláctica prolongó 1.5 meses la supervivencia y redujo el surgimiento posterior de metástasis cerebrales. Los críticos han destacado que pueden ser evidentes los efectos tardíos de la radiación en la función cerebral cognitiva con la mejoría reciente de los índices de supervivencia.

Los pacientes con una sola metástasis parenquimatosa (que se demuestra como única mediante MRI intensificada con gadolinio) pueden someterse a resección quirúrgica en tanto el crecimiento del tumor primario y sus metástasis generales estén bajo buen control, y la metástasis sea accesible al cirujano y no se localice en un área encefálica motora o del lenguaje esencial; en general, la resección va seguida por radioterapia de todo el encéfalo. [Patchell et al.](#) demostraron que la supervivencia y el intervalo entre el tratamiento y las recurrencias son más largos, y que la calidad de vida es mejor en los pacientes que se tratan de esta manera en comparación con aquellos que reciben tratamiento con radiación sola. Según los datos del estudio de cohortes equiparadas de [Bindal et al.](#), es más viable la ablación quirúrgica de metástasis únicas o dobles provenientes del tumor de células renales,

el melanoma y el adenocarcinoma de vías gastrointestinales.

Se han acumulado cada vez más pruebas de que las metástasis de algunos tumores del encéfalo son sensibles a los quimioterapéuticos, en particular si la tumoración primaria muestra reactividad similar. Se presupone que no son útiles en el tratamiento de metástasis del parénquima encefálico las quimioterapias intrarraquídea e intraventricular. La inmunoterapia se ha usado poco contra las metástasis cerebrales, pero esto ha cambiado con rapidez, como en los casos del melanoma y el cáncer pulmonar.

Casi nunca se administran antiepilépticos profilácticos, ya que no parecen prevenir una primera convulsión, como se mencionó antes. Esto se confirma en varios estudios, algunos bien controlados, según se explica en el [capítulo 15](#).

A pesar de estas medidas, el tratamiento prolonga muy poco la supervivencia. El periodo promedio de ésta en casos de metástasis cerebrales, incluso con tratamiento, es de unos seis meses, pero varía de modo amplio y en él influyen de forma decisiva la extensión de otras metástasis sistémicas. Una proporción de 15 a 30% de los pacientes vive un año y 5 a 10% dos años; sin embargo, en el caso de algunos tumores radiosensibles (linfoma, carcinoma testicular, coriocarcinoma y algunos cánceres de mama), la supervivencia puede ser más larga. Se ha asegurado, sin confirmación, que los individuos con metástasis en huesos tienden a vivir más que aquéllos con metástasis parenquimatosas y meníngicas.

### Meningitis carcinomatosa y linfomatosa

La diseminación generalizada de las células tumorales a través de las meninges y los ventrículos, una forma particular de cáncer metastásico, es el patrón en cerca de 5% de las metástasis neurológicas de adenocarcinoma de mama, pulmón y tubo digestivo, melanoma, leucemia de la infancia y linfoma sistémico; es una de las enfermedades neurológicas más engañosas. Con ciertos carcinomas, en especial el gástrico, puede ser la primera manifestación de una enfermedad neoplásica, aunque con mayor frecuencia el tumor primario ha existido y está bajo tratamiento.

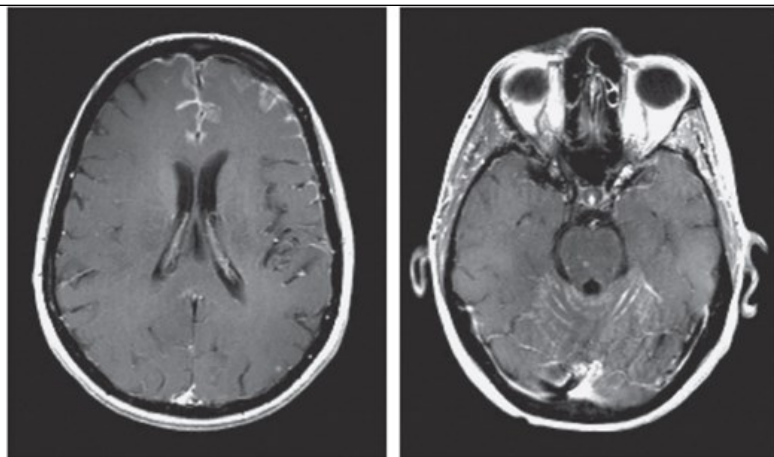
Son comunes, pero no invariables, dolor de cabeza y espalda, muchas veces con ciática. Las manifestaciones principales han sido polirradiculopatías (en especial de la cauda equina), parálisis de múltiples pares craneales y estado confusional, si bien muchos casos se limitan sólo a una de estas manifestaciones. Apenas un número menor de enfermos tiene el síndrome meníngeo no complicado, que incluye cefalea, náusea y meningismo, pero estos signos en muchos pacientes aparecen en término de semanas. Le siguen trastornos como delirio, estupor y estado de coma. Pueden coexistir signos neurológicos focales y convulsiones, y un poco menos del 50% de los pacientes desarrolla al final hidrocefalia. Es una característica particular la combinación de una neuropatía de par craneal, como la debilidad facial unilateral, la hipoacusia (que siempre sugiere linfoma) o la parálisis de músculos extraoculares, con debilidad asimétrica de ambas extremidades. Todos estos síndromes suelen evolucionar de forma subaguda durante semanas con una fase más rápida a medida que progresa la afección.

La meningitis neoplásica tiene un patrón característico en los estudios de imagen, en particular MRI cerebral o raquídea con contraste con gadolinio. Se observa engrosamiento y contraste variables de las leptomeninges, en ocasiones con lesiones de aspecto nodular, pero muchas veces con zonas contiguas de compromiso demarcadas. Las regiones donde se localizan de modo predominante las lesiones son la basilar del cerebro, alrededor de los segmentos cisternales de los pares craneales y sobre el vermis cerebeloso ([fig. 30-11](#)). Puede haber hidrocefalia pero es muy infrecuente.

Figura 30-11.

Carcinomatosis leptomeníngea proveniente de un cáncer de mama con infiltración de los espacios subaracnoideo cortical y cerebeloso en la MRI axial en T1 después de usar gadolinio. Hay pequeñas metástasis en el techo protuberancial.





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El diagnóstico se establece con la identificación de células tumorales en el LCR mediante técnicas citológicas y citometría de flujo. Los autores realizan por lo regular un estudio del LCR, con excepción de los casos de hidrocefalia no comunicante. En éstos se puede colocar un dren ventricular y a través de él obtener el líquido. Algunas veces se necesitan varios estudios y se requieren volúmenes abundantes de LCR. Los otros hallazgos habituales son mayor presión en el espacio subaracnoideo, mayor concentración de proteínas y menor de glucosa en el LCR y pleocitosis a base de linfocitos (hasta 100 células, pero típicamente muchas menos). No obstante, en unos cuantos pacientes el LCR se mantiene normal. La medición de ciertos marcadores bioquímicos del cáncer en el LCR (como lactato deshidrogenasa, glucuronidasa  $\beta$ , microglobulina  $\beta_2$  y antígeno carcinoembrionario [CEA, *carcinoembryonic antigen*]) ofrece otro medio para establecer el diagnóstico y vigilar la respuesta al tratamiento. Estos marcadores tienden a ser anormales en las lesiones malignas hematológicas, pero también se alteran en algunos casos de infección intracraneal y metástasis parenquimatosas (Kaplan et al.). En algunos casos de carcinomatosis meníngea también se identifican metástasis cerebrales parenquimatosas.

También se ha reconocido un raro melanoma maligno primario de las meninges, que tiene efectos similares a los de la meningitis carcinomatosa, pero como signo notable, el líquido cefalorraquídeo es sanguinolento (1 000 a 10 000 eritrocitos/mm<sup>3</sup>). La neoplasia se origina en células melanóticas nativas de las meninges. El pronóstico es tan sombrío como en la meningitis carcinomatosa metastásica (véase Liubinas et al.).

#### Tratamiento y pronóstico de la meningitis carcinomatosa

Consiste en radioterapia de las regiones sintomáticas (cráneo, fosa posterior o columna) seguida por administración intraventricular de metotrexato, pero estas medidas rara vez estabilizan los síntomas neurológicos durante más de unas cuantas semanas o meses. El metotrexato se administra en el ventrículo lateral por medio de un depósito de Ommaya (12 mg diluidos en solución salina sin conservadores) o en el espacio subaracnoideo lumbar por medio de una aguja para punción lumbar. Se cuenta con diversos regímenes, entre ellos la instilación diaria durante tres a cuatro días seguida por radiaciones, o dosis de metotrexato los días uno, cuatro, ocho, 11 y 15.

La afectación de los pares craneales o la encefalopatía causada por infiltración diseminada de las meninges craneales se trata con radiación encefálica total de 3 000 cGy, que se administra en fracciones de 300 cGy/día durante 10 días. La infiltración de las raíces raquídeas responde a la radiación raquídea y los tratamientos regionales tienen utilidad temporal para la diseminación local de las raíces lumbares. El estudio del flujo de LCR por inyección de un radionúclido puede ser útil para dilucidar si hay obstáculos que impidan la circulación del metotrexato o se exponga a una región a toxicidad excesiva. En el caso de tumores sensibles a quimioterápicos específicos, la vía sistémica puede ser eficaz, según sea la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a dichos agentes, como en algunas formas del cáncer de mama y el uso sistémico de inhibidores de puntos de restricción (ciclo celular, como PD-1).

La duración mediana de la supervivencia después del diagnóstico de carcinomatosis meníngea fue de seis meses en la gran serie de Wasserstrom et al., pero sólo de 43 días en la serie de Sorenson et al. Sin embargo, los autores han atendido a pacientes que sobrevivieron con déficits estables por más de un año y tenían metástasis de cáncer mamario en las meninges y raíces lumbares. Un problema que causa gran preocupación y que suele ser un signo preterminal es la encefalopatía por infiltración amplia del tumor o hidrocefalia.

La leucoencefalopatía que puede seguir al uso combinado de metotrexato intratecal y radioterapia se describe más adelante. Algunos enfermos no han vivido el tiempo suficiente para que se manifieste dicho problema. La mejor respuesta al tratamiento se observa en los enfermos con linfoma y



cánceres mamario y pulmonar de células pequeñas; la respuesta de los casos de infiltración meníngea por melanoma, otros cánceres pulmonares y adenocarcinoma es peor.

### Afectación del sistema nervioso central en la leucemia

Casi la tercera parte de todos los pacientes con leucemia, y en particular aquéllos con leucemia infantil, tiene evidencias de infiltración difusa de las leptomeninges y las raíces nerviosas craneales y espinales en la necropsia (Barcos et al.). La incidencia es más elevada en la leucemia aguda que en la crónica y mayor en la leucemia linfocítica que en la mielocítica; y es más frecuente en niños que en adultos, como ya se mencionó. La mayor incidencia se registra en niños con leucemia linfocítica aguda (linfoblástica) que recaen después del tratamiento con quimioterapia combinada (60 a 70% al momento de la muerte). En esos casos, la afectación de las meninges puede ser fulminante. El cuadro clínico y del LCR de la leucemia meníngea es muy semejante al de la carcinomatosis meníngea, ya descrita, con la consideración de que es más probable identificar células leucémicas mediante estudio citológico del líquido cefalorraquídeo. El tratamiento de los dos trastornos también es similar.

Los estudios de Price y Johnson demostraron que la leucemia del SNC es esencialmente una enfermedad de la piamadre. Las primeras pruebas de leucemia se identifican en las paredes de las venas de la piamadre, con o sin células libres en el LCR. El infiltrado leucémico en el material patológico de los autores se extiende hacia los espacios perivasculares profundos, donde a menudo queda confinado por la membrana pial-glial; en esta etapa, el LCR contiene consistentemente células leucémicas. Según sea la gravedad de la afectación meníngea, se observa al final transgresión de la membrana de la piamadre-glial con grados variables de infiltración parenquimatosa superficial por cúmulos de células leucémicas. Las hemorragias de tamaños variables son otras complicaciones frecuentes y algunas veces resultan letales. El cloroma, una masa sólida verde de células leucémicas mielógenas, puede infiltrar la duramadre o, con menor frecuencia, el cerebro, pero es muy raro.

#### Leucoencefalopatía después de administrar la combinación de metotrexato intratecal y radiación craneal (véase “Toxicidad por radiación”)

La radiación craneal, combinada con metotrexato por vía intrarraquídea o intravenosa, ha sido eficaz en la prevención y el tratamiento de la afectación meníngea en la leucemia en niños. Sin embargo, en un número considerable de pacientes esta combinación produce una *leucoencefalopatía necrosante* singular en término de días a meses luego de la última administración del metotrexato (Robain et al.). Se ha diferenciado este cuadro de la forma habitual de necrosis por radiación cerebral, que se describe más adelante. La leucoencefalopatía surge con más frecuencia y es más grave cuando se instituyen en niños las tres modalidades de tratamiento, es decir, radiación craneal y administración intratecal e intravenosa de metotrexato. La diferenciación por edad puede explicar la rareza del trastorno en los adultos. Los síntomas iniciales (que consisten en apatía, somnolencia, depresión y trastornos de la conducta) evolucionan en unas cuantas semanas para incluir ataxia cerebelosa, espasticidad, parálisis seudobulbar, anomalías motoras extrapiramidales y mutismo acinético.

En la forma aguda y fulminante del trastorno, la CT delinea grandes áreas hipodensas de tamaño variable y el contraste del medio y el edema pueden simular un tumor. Esto se diferencia del cambio regional frecuente de la radiación alrededor de un tumor o distal a él. En la MRI, estas lesiones son hiperintensas en T2 y tienen bordes mal delimitados. En algunos pacientes, el trastorno se estabiliza o mejora, con resolución correspondiente de las lesiones en las radiografías. (Se ha introducido el concepto de “seudoprogresión” de un tumor cerebral para referirse a los cambios por la radiación, que se asemejan a la proliferación tumoral). Más a menudo persisten secuelas graves o, de modo ocasional, el edema evoluciona y lleva a la muerte.

La lesión por radiación parece el factor más importante para el desarrollo del síndrome fulminante, junto con la edad del paciente (la mayoría es menor de cinco años). En un intento por reducir las secuelas cognitivas de la radiación craneal en niños con leucemia, Pui et al. realizaron un estudio y encontraron que es seguro omitirla si se optimizan todos los demás elementos del tratamiento.

### Afección del sistema nervioso en el linfoma sistémico

La compresión extradural de la médula espinal o la cauda equina es la complicación neurológica más frecuente de todos los tipos de linfoma, el resultado de la extensión desde las vértebras o los ganglios linfáticos paravertebrales. El tratamiento consiste en la radiación de la parte del neuroeje afectada o, si la compresión es muy aguda y provoca una mielopatía grave, se realiza la descompresión quirúrgica. El linfoma sistémico rara vez emite metástasis hacia el encéfalo. En una revisión de más de 100 necropsias en el *Mallory Institute of Pathology*, R.D. Adams observó sólo media docena de casos en los que los pacientes con linfomas tenían depósitos de células tumorales en el encéfalo y en ninguno de estos casos hubo metástasis intracerebrales de mieloma múltiple (Sparling et al.). En la serie de Levitt et al., que incluyó a 592 pacientes de linfoma no Hodgkin, sólo hubo ocho con metástasis intracerebrales.

El aspecto del linfoma no Hodgkin en las meninges y raíces circundantes o nervios periféricos (una forma de la *neurolinfomatosis* temprana) se diferencia del linfoma primario del SNC en que muestra lesiones del parénquima, pero no enfermedad sistémica. El cuadro clínico y resultados del LCR son similares a los de la leucemia y la carcinomatosis meníngeas descritas antes. En los casos raros de afectación meníngea con linfoma de Hodgkin puede presentarse pleocitosis eosinófila. La diseminación leptomeníngea ocurre casi de manera exclusiva en los linfomas de alto grado con cambios difusos (más que nodulares) en los ganglios linfáticos. Las parálisis de los pares craneales son comunes, con propensión por el nervio vestibulococlear y la cauda equina se afecta al final en la mayor parte de los casos. El tratamiento óptimo aún no se define. En series pequeñas se han señalado algunos buenos resultados con la radioterapia y la quimioterapia sistémica e intraventricular.

### Linfoma intravascular y trastornos relacionados (incluidas granulomatosis linfomatoide y enfermedad de Castleman)

Estos trastornos se incluyen aquí con otras formas del linfoma, si bien su evolución clínica se asemeja mucho a la de un proceso vasculítico o prelinfomatoso. Pese a su rareza, los autores identifican cada año en su servicio un caso nuevo. La nomenclatura es confusa y los términos originales, *granulomatosis linfomatoide* y *enfermedad de Castleman*, no equivalen al proceso del linfoma intramuscular, dilucidado en fecha reciente. Es más exacto considerar a los dos primeros como cuadros prelinfomatosos. Como describieron [Liebow et al.](#), la granulomatosis linfomatoide es una enfermedad sistémica con lesiones pulmonares nodulares notorias; cambios dérmicos y de los ganglios linfáticos; y en casi 30% de los casos afectación del SNC. En un pequeño porcentaje, los cambios se limitan al sistema nervioso. Según [Katzenstein et al.](#), en 12% de estos enfermos se desarrolla un linfoma maligno sistémico. La enfermedad de Castleman se precipita por una infección por el virus constituyente HHV-8 en casi la mitad de los casos y la granulomatosis linfomatoide tiene también un origen viral similar, sobre todo el EBV.

Por otra parte, el *linfoma intravascular* se considera una neoplasia multifocal de linfocitos monoclonales anaplásicos grandes que infiltra las paredes de los vasos sanguíneos y las zonas circundantes ([Sheibani et al.](#)). Las células tumorales proliferan dentro de vasos y ocluyen los de diámetro fino y moderado, y pueden causar pequeños infartos cerebrales o medulares, que en ocasiones aparecen en otros órganos. El trastorno se diferencia del linfoma cerebral primario, que es típicamente “angiocéntrico”, lo que significa una disposición alrededor de vasos, pero el linfoma cerebral primario no invade ni ocluye de manera selectiva estructuras vasculares. En la mitad de los enfermos hay afectación de los vasos meníngeos y, en unos cuantos casos, de los nervios periféricos o, de manera más particular, los vasos endoneuriales dentro de raíces raquídeas se han afectado por la neoplasia; los autores han atendido a dos personas con paraplejía flácida sobre esta base.

No hay duda del origen linfoide de las células anaplásicas intravasculares y predomina la especie de linfocitos B monoclonales con un componente de linfocitos T reactivos. Como en algunos casos de linfoma primario del CNS, en unos cuantos casos se han aislado partes del genoma de EBV de los linfocitos B malignos. Se ha propuesto que en algunos pacientes el trastorno representa una proliferación de células B inducida por EBV con predominio de reacción inflamatoria por linfocitos T ([Guinee et al.](#)).

Debido a la localización y tamaño irregulares de las lesiones en el sistema nervioso, no existe un síndrome uniforme, pero debe sospecharse linfoma intravascular en pacientes con encefalopatía subaguda y señales de lesiones cerebrales focales y de la médula espinal o nervios radicales. En algunos casos, un componente temprano notable es la cefalea. Uno de los pacientes de los autores tuvo crisis epilépticas intermitentes tres meses antes de confusión y encefalopatía progresiva. La variedad de presentaciones clínicas destaca en una revisión de casos de [Beristain y Azzarelli](#) y en el artículo de [Glass et al. \(1993\)](#). Todos tuvieron signos cerebrales focales, siete tenían demencia, cinco crisis epilépticas y dos mielopatía. Como se mencionó, algunos de los pacientes de los autores han tenido también paraplejía flácida por infiltración de las raíces de la cauda equina; otros autores han comentado también dicha afección periférica. Sólo unos cuantos enfermos muestran lesiones pulmonares infiltrantes múltiples o nodulares, compromiso de la piel o adenopatía; casi todos los casos de los autores se limitaron al cerebro y la médula espinal, pero otros informes sugieren afectación sistémica en una elevada proporción de casos, que incluye la infiltración de las suprarrenales.

La MRI muestra múltiples alteraciones nodulares o heterogéneas en las imágenes ponderadas en T2 en toda la sustancia blanca del cerebro; la mayor parte de las lesiones se intensifica con gadolinio y algunas muestran difusión restringida por oclusión vascular e infarto. En uno de los casos estudiados por los autores hubo numerosas lesiones hemorrágicas. El diagnóstico definitivo se determina por medio de la biopsia de tejido afectado de pulmones, piel, riñones o nervios que contenga un número adecuado de vasos intrínsecos. Una característica diagnóstica útil es la presencia de anticuerpos a antígenos nucleares citoplásmicos (c-ANCA), en algunos casos igual que en varios otros procesos vasculíticos y granulomatosos. No se conoce con certeza la frecuencia de ese hallazgo. Unos cuantos de los pacientes de los autores han tenido también agrandamiento de suprarrenales o riñones, como ya se mencionó, tal vez porque sus vasos fueron infiltrados por la neoplasia. El líquido raquídeo tiene pleocitosis linfocítica y aumento de proteínas variables, pero no se encuentran células malignas. En la mayoría de los enfermos están elevados el índice de sedimentación y la lactato deshidrogenasa (LDH, *lactate dehydrogenase*) sérica, pero los autores no han tenido esta experiencia.

A semejanza de las lesiones desmielinizantes y linfomatosas, estas anormalidades pueden ceder temporalmente como consecuencia de la corticoterapia y obtener mejoría clínica correspondiente. Aún más, algunas lesiones siguen la evolución cronológica esperada de los accidentes cerebrovasculares pequeños. La evolución tiende a fluctuar en el lapso de meses, aunque uno de los pacientes atendido por los autores falleció luego de semanas a pesar del tratamiento. En pocos casos, la radiación total del encéfalo fue exitosa para prolongar la sobrevivencia, pero el panorama es malo en la mayor parte de los casos.

Una cantidad desconocida de estos pacientes tiene sida, aunque los autores no han encontrado esta combinación. La enfermedad debe diferenciarse de esclerosis múltiple, linfoma primario del encéfalo, gliomatosis del encéfalo y un proceso muy semejante: sarcoidosis (que produce lesiones en el encéfalo y los pulmones); también debe diferenciarse de las vasculitis cerebrales y la enfermedad de Behçet, pero el linfoma intravascular progresa con mayor rapidez que la mayor parte de estos trastornos.

### Sarcomas del cráneo y del cerebro

Son tumores malignos compuestos por células que se derivan de los elementos del tejido conjuntivo (fibroblastos, rabdomiocitos, lipocitos, osteoblastos, células de músculo liso). Toman sus nombres de su derivación histogenética, es decir, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma osteógeno, condrosarcoma y, algunas veces, del tejido del que las células forman parte, como sarcomas adventicios y hemangiopericitoma.

Todos estos tumores son raros. Constituyen entre 1% y 3% de los tumores intracraneales, según la cantidad de neoplasias que se elijan para incluirlos en este grupo (véase más adelante). En ocasiones, uno o más depósitos cerebrales de los tumores de estos tipos se producen como metástasis de un sarcoma en otro órgano. Prácticamente todos los demás son de tipo primario en la cavidad craneal y, como una de sus propiedades singulares, muestran una tendencia a proyectar metástasis a tejido extranervioso (situación totalmente rara en el caso de los tumores gliales primarios). El desarrollo de unos cuantos sarcomas cinco a 10 años después de la radiación craneal o luego de la radiación del encéfalo con haz de protones, en un caso entre 3 000 pacientes de R.D. Adams, es un hecho desconcertante. Los fibrosarcomas se presentaron después de la radiación de adenomas hipofisarios y el sarcoma osteógeno tras otros tipos de radiación, todos localizados en hueso o meninges. La experiencia de los autores con el hemangiopericitoma se limita a tres lesiones intracraneales que simulaban meningiomas y otras dos en la médula espinal cervical alta que causaron cuadriparesia subaguda y que al principio se pensó que eran polineuropatías agudas.

Es probable que otros tumores cerebrales descritos en la bibliografía, como los sarcomas, sean neoplasias de otros tipos. [Rubinstein \(1972\)](#) consideró que el “sarcoma monstruocelular” de crecimiento rápido y muy maligno de [Zülch](#) o el “fibrosarcoma de células gigantes” de [Kernohan y Uihlein](#), llamados así por sus células gigantes multinucleadas, eran formas del glioblastoma de células gigantes o del glioblastoma y el fibrosarcoma mixto. Asimismo, [Rubinstein \(1972\)](#) señaló que el “hemangiopericitoma de las leptomeninges”, que [Kernohan y Uihlein](#) también clasificaron como una forma de sarcoma cerebral, eran una variante del meningioma angioblástico.

En la clasificación de la OMS, el gliosarcoma se agrupa con otros gliomas y el sarcoma granulocítico dentro de los tumores hematopoyéticos, si bien el término se circunscribe a los que no poseen la diversidad y la evolución inusuales de la mayor parte de los sarcomas craneales.

### Pacientes con signos de hipertensión intracraneal como manifestación inicial (meduloblastoma, endodimoma del cuarto ventrículo, hemangioblastoma del cerebelo, pinealoma, quiste coloide del tercer ventrículo y tumores relacionados raros)

Como primera manifestación, algunos pacientes con tumores cerebrales tienen los síntomas y signos característicos de la presión intracraneal elevada: cefalea frontal y occipital bilateral periódica que despierta al sujeto por la noche o que aparece al despertar, vómito en proyectil, torpeza mental, marcha inestable, incontinencia de esfínteres y papiledema. En estas malformaciones, muchos de los síntomas y la hipertensión intracraneal acompañante son resultado de la hidrocefalia y no se atribuyen a la masa tumoral.

El problema diagnóstico se resuelve con CT o MRI, que deben obtenerse en todos los individuos con síntomas de hipertensión intracraneal, con o sin signos focales. Además de los tumores incluidos en esta sección, otras neoplasias que pueden manifestarse de esta manera son el neurocitoma central, craneofaringioma y una tumoración de la unión cervicomedular en la parte alta de la médula espinal. Asimismo, en algunos gliomas descritos en la sección previa, la hipertensión intracraneal precede algunas veces a los primeros signos cerebrales focales.

### Meduloblastoma, neuroblastoma y retinoblastoma

## Meduloblastoma

El meduloblastoma es un tumor invasor y de proliferación rápida que afecta sobre todo a niños y surge en la zona posterior del vermis cerebeloso y el techo neuroepitelial del cuarto ventrículo en niños. Representa el 20% de las neoplasias cerebrales de la infancia. En raras ocasiones aparece en otras áreas del cerebelo o el cerebro en los adultos ([Peterson y Walker](#)).

No se conoce por completo el origen del tumor, pero algunos avances recientes son notables. [Bailey y Cushing](#) introdujeron el término *meduloblastoma*, aunque nunca se han identificado los meduloblastos en el cerebro del feto o el adulto; a pesar de ello, el término sigue en uso tan sólo porque se generalizó. En la actualidad se presupone que el tumor se origina en los blastos pluripotenciales (que se diferencian en elementos neuronales o gliales) que no maduraron hasta llegar al estado normal de detención del crecimiento. Por esa razón, algunas clasificaciones nuevas (OMS) incluyen a la neoplasia entre los tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET, *primitive neuroectodermal tumors*).

El tumor puede diferenciarse de modo unipotente o pluripotente, lo que varía de un caso a otro. Esto explica las variantes histológicas reconocidas, desde el meduloblastoma indiferenciado por diversas etapas hasta el meduloblastoma con componentes gliales, neuronales o incluso mioblásticos. En la mitad de los casos del meduloblastoma se observa la formación de rosetas, muy característica del neuroblastoma descrito más adelante. Las cualidades genéticas moleculares relacionan el meduloblastoma con los retinoblastomas y tumores de células pineales, y rara vez con enfermedades autosómicas dominantes, como el carcinoma nevoide de células basales. Los estudios cromosómicos de los meduloblastomas revelan una delección en la parte distal del cromosoma 17, distal a la región *p53*. Schimdek propuso que esto explica la transformación neoplásica de células madre del cerebelo, en diversas etapas de su diferenciación, en células tumorales. Asimismo, es notable que los meduloblastomas se encuentran en el síndrome de Gorlin, causado por mutaciones en el gen codificador “parchado”, el receptor del ligando *sonic hedgehog*, y en el síndrome de Turcot, debido a mutaciones en los genes de reparación de ADN ([Louis et al.](#)). Por medio del perfil de expresión génica se ha obtenido cierta evidencia preliminar de que la amplificación o la sobreexpresión del factor de transcripción MYCN (llamado también N-MYC) conlleva muy mal pronóstico (en el caso del neuroblastoma). Al parecer, las aberraciones en el número de copias de los cromosomas 6q y 17q poseen valor predictivo en cuanto a la evolución del tumor. [Maris](#) revisó los complejos aspectos genéticos del tumor e introdujo la posibilidad de que una combinación de variantes comunes sea un factor de riesgo para su desarrollo. Otra línea de investigación se enfoca en el virus JC, el mismo agente que causa la leucoencefalopatía multifocal progresiva ([cap. 32](#)). [Khalili et al.](#) encontraron las secuencias genómicas de ese virus en 72% de los tumores humanos y en un modelo transgénico experimental en el que se expresa la proteína JC y se caracteriza por un tumor cerebeloso que se asemeja al meduloblastoma.

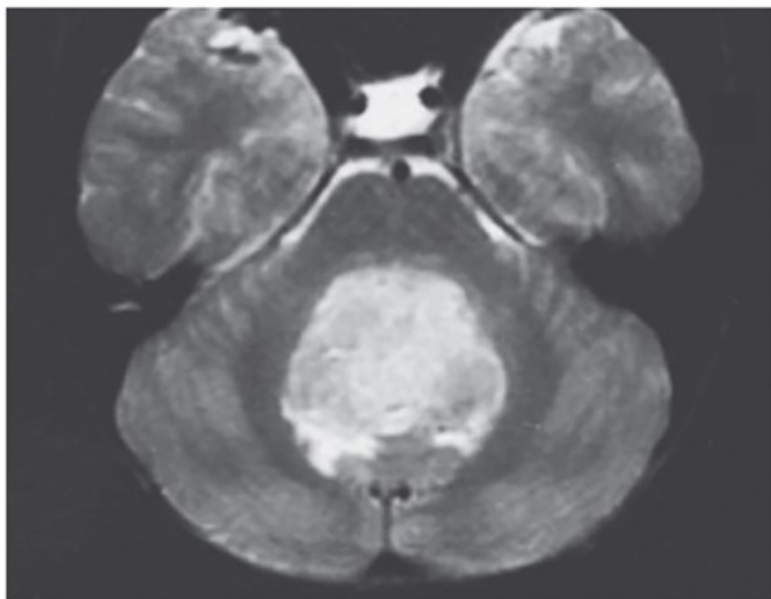
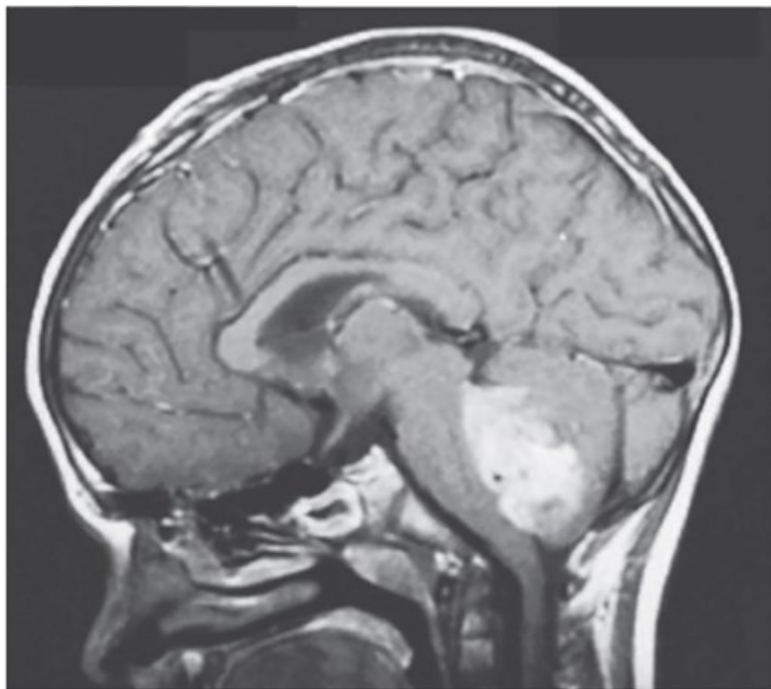
La mayoría de los pacientes se integra con niños de cuatro a ocho años de edad; el número de varones es mayor que el de mujeres en una proporción de 3:2 o 3:1 en las diversas series informadas. Como regla, los síntomas están presentes durante uno a cinco meses antes del establecimiento del diagnóstico. El cuadro clínico es distintivo y se deriva de la hidrocefalia secundaria y la elevación de la presión intracraneal como efecto de bloqueo del cuarto ventrículo. De manera típica, el niño pierde la atención, vomita de forma repetida y experimenta cefalea matutina. El diagnóstico preliminar puede ser enfermedad gastrointestinal o migraña abdominal. La marcha torpe, las caídas frecuentes, la diplopía y el estrabismo conducen pronto a la exploración neurológica y al descubrimiento de papiledema o parálisis del nervio abductor. Sin embargo, cuando el tumor está localizado en el cerebelo lateral o encéfalo, como suele observarse en adultos, los signos de presión intracraneal elevada pueden demorarse. El mareo (posicional) y el nistagmo son frecuentes. Un pequeño porcentaje de pacientes experimenta pérdida sensitiva ligera en un lado de la cara y debilidad facial leve. La inclinación de la cabeza, con el occipucio desplazado hacia atrás y apartado del lado del tumor, indica hernia cerebelosa en desarrollo. Rara vez los signos de raíces espinales y las metástasis subaracnoideas preceden a los signos cerebelosos.

Pueden aparecer metástasis fuera del sistema nervioso (en ganglios linfáticos cervicales, pulmón, hígado y sobre todo huesos), pero por lo regular sólo después de craneotomía, que hace posible que las células tumorales lleguen a los linfáticos de la piel cabelluda. En casos raros, las células cancerosas pueden desplazarse de manera espontánea por la sangre y originar metástasis en los pulmones o el hígado. En las etapas últimas de la enfermedad puede haber crisis de descerebración (“cerebelosos”).

La apariencia radiográfica también es distintiva: una señal de alta intensidad en la MRI ponderada en T1 y T2; la intensificación heterogénea y, por supuesto, la localización típica adyacente y extendida hacia el cuarto ventrículo. Con frecuencia, el tumor llena el cuarto ventrículo e infiltra su piso ([fig. 30-12](#)). El tumor puede diseminarse en las superficies endocraneal y meníngea de la cisterna magna y alrededor de la médula espinal. El tumor es sólido, de color gris rosáceo y casi demarcado del tejido cerebral adyacente. Es muy celular y las células son pequeñas y organizadas de forma muy compacta, con núcleos hipercromáticos, escaso citoplasma, muchas mitosis y una tendencia a formar racimos oseudorrosetas. El tejido intersticial está dispersado.

Figura 30-12.

Meduloblastoma. MRI en los planos sagital (*arriba*) y axial (*abajo*) que ilustran afectación del vermis cerebeloso y obliteración neoplásica del cuarto ventrículo.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e.  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

### Tratamiento

El tratamiento inicia con resección máxima del tumor. La adición de quimioterapia y radioterapia a todo el neuroeje mejora la tasa de supervivencia libre de la enfermedad y su duración incluso en los niños que tienen los tumores más extensos en el momento del diagnóstico (Packer). La combinación de resección quirúrgica, radiación de todo el neuroeje y quimioterapia permite la supervivencia a cinco años en más de 80% de los casos.

El temor de que surjan déficits cognitivos inducidos por la radiación en niños de corta edad afectados más a menudo por el tumor llevó a explorar la

quimioterapia posoperatoria sin radiación. [Rutkowski et al.](#) han notificado algunos resultados promisorios, especialmente en los casos en que se practicó la extirpación macroscópica total de la neoplasia, pese a lo cual en un gran número de pacientes pediátricos apareció leucoencefalopatía considerada asintomática. La presencia de signos desmoplásicos (como las formaciones de tejido conjuntivo) conlleva mejor pronóstico, al margen del tipo de tumoración o del tratamiento. Los niños con tumor residual después de la intervención, y en mayor grado con metástasis, tienen un pronóstico mucho peor. Cualquiera de las manifestaciones de invasión del tronco del encéfalo, metástasis subaracnoideas raquídeas y edad muy temprana de inicio (antes de los tres años) reduce en grado extraordinario la supervivencia. En secciones anteriores se han resumido las alteraciones genéticas adquiridas en las células tumorales, que podrían tener influencia en el pronóstico. Un nuevo inhibidor de la vía anormal *hedgehog* en las células del meduloblastoma tuvo un marcado efecto terapéutico en un paciente adulto ([Rudin et al.](#)).

### Neuroblastoma

Constituye el tumor sólido más común en niños, pero es una entidad diferente del meduloblastoma, aunque su imagen histológica es casi idéntica, y surge en la médula suprarrenal y algunas veces emite abundantes metástasis. Por lo regular permanece en un plano extradural, incluso si invade las cavidades craneal y raquídea. La entidad que más interesa en neurología es el síndrome de *polimioclono con opsoclono y ataxia* que surge como complicación paraneoplásica, como se describe más adelante. Una rara forma de meduloblastoma neuroblástico en adultos tiende a ser más benigna ([Rubinstein, 1985](#)).

De acuerdo con los elementos genéticos determinantes del pronóstico en esta clase muy amplia de tumores, [Attiyeh et al.](#) relacionaron la pérdida de heterocigosidad de algunos sitios en los cromosomas 1 y 11 con pronósticos un poco peores. La amplificación o la sobreexpresión de MYCN indican mal pronóstico, tal y como se observa en el meduloblastoma. También tienen importancia predictiva algunas deleciones y adiciones cromosómicas adquiridas. Más desconcertantes resultan los hallazgos que sugieren la aparición de un tumor agresivo, con base en los polimorfismos en el cromosoma 6p. [Maris](#) publicó una revisión de los interesantes aspectos genéticos del tumor.

Se han propuesto algunos sistemas de gradación para el neuroblastoma y el *Children's Oncology Group* ha elaborado un sistema basado en riesgos que incluye el estado de los cambios cromosómicos (17q, 1p, 11q), pero estas medidas se hallan bajo constante revisión.

El tratamiento se basa en la estadificación clínica y la categoría de menor riesgo permite la observación porque algunas lesiones experimentan regresión espontánea. Los individuos con riesgo intermedio reciben quimioterapia y los niños de alto riesgo se someten a ablación quirúrgica y son objeto de quimioterapia intensiva, radiación y, en casos escogidos, trasplante de células madre hematopoyéticas. Los dos estratos de menor riesgo muestran índices de supervivencia mayores de 90%, pero el grupo de más alto riesgo tiene un 30% de supervivencia.

### Retinoblastoma

Otro tumor relacionado de manera estrecha es el *retinoblastoma*. Es la neoplasia maligna extracraneal más frecuente de la lactancia y la infancia. En 80% de los casos se presenta antes del quinto año de la vida. Es una malformación microcítica con neurofibrillas y, como el neuroblastoma, muestra una tendencia a formar rosetas. El tumor se desarrolla dentro del ojo y quizá el lactante o el niño pequeño no se percatan de la ceguera que les produce. Se observa con facilidad con el oftalmoscopio, puesto que se origina en las células de la retina en desarrollo. Se ha identificado una proteína anormal codificada por un gen supresor del crecimiento o antioncogénico (Rb), que ya se mencionó en relación con la genética de los tumores del encéfalo. Se postula que una mutación heredada afecta a un alelo del gen normal y que el tumor sólo se desarrolla si se acompaña de una mutación que elimina la función del segundo alelo. El reconocimiento y las radiaciones o la intervención quirúrgica tempranos logran la curación.

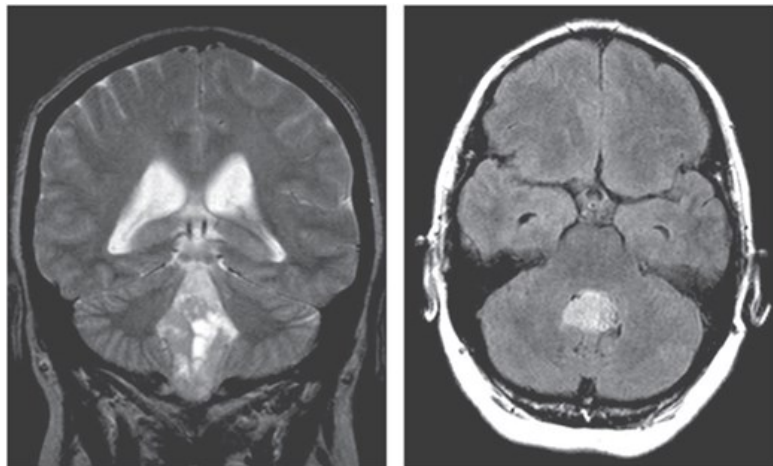
### Ependimoma del cuarto ventrículo

Según se ha señalado antes en este capítulo, los *ependimomas* surgen de las células de revestimiento en las paredes de los ventrículos. De acuerdo con [Fokes y Earle](#), cerca de 70% de esos tumores se origina en el cuarto ventrículo ([fig. 30-13](#)). En la necropsia se observa que algunos de estos tumores, si son pequeños, protruyen hacia el cuarto ventrículo y nunca producen síntomas. Aunque la incidencia de los ependimomas supratentoriales se extiende con uniformidad durante toda la vida, los del cuarto ventrículo ocurren sobre todo durante la infancia. En la gran serie de [Fokes y Earle](#) (83 pacientes), 33 mostraron el tumor en el primer decenio de la vida, seis en el segundo y 44 después de los 20 años de edad. Los varones se afectan casi al doble que las mujeres.

Figura 30-13.



Ependimoma del cuarto ventrículo. A, MRI en T2 coronal que muestra un ependimoma que crece fuera del cuarto ventrículo. B, MRI FLAIR axial en T2 en la que se observa que la masa ocluye por completo el cuarto ventrículo.



A  
Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los ependimomas cerebrales suelen surgir en el suelo del cuarto ventrículo y extenderse a través de los agujeros de Luschka y Magendie. Más tarde invaden el bulbo raquídeo. Generan un síndrome clínico muy similar al del meduloblastoma, salvo que su evolución es más larga y no muestran signos cerebelosos tempranos. Al principio de este capítulo se describieron las características histológicas del tumor. El grado de cambio anaplásico es variable y tiene importancia para el pronóstico. La forma más anaplásica es el *ependimoblastoma*, un tumor muy agresivo que entra en el espectro de tumores neuroectodérmicos primitivos (véase más adelante).

Los síntomas pueden presentarse durante uno o dos años antes del diagnóstico. Cerca de dos terceras partes de los pacientes llegan a manos del médico a causa de la elevación de la presión intracraneal; son manifestaciones comunes en los restantes enfermos vómito, dificultades para deglutir, parestesias de las extremidades, dolor abdominal, vértigo, flexión del cuello o inclinación de la cabeza. Algunos pacientes con herniación cerebelosa-amigdalina inminente tienen aversión a sentarse y sufren nistagmo vertical hacia abajo. La ablación quirúrgica ofrece la única esperanza de sobrevivir. La adición de radioterapia y en ocasiones la derivación ventriculoperitoneal del LCR pueden lograr la prolongación de la vida. Los ependimomas mixopapilares de la médula espinal y el *filum* se exponen más adelante, junto con los tumores de la médula espinal, y en el [capítulo 42](#).

Los *papilomas del plexo coroideo* se presentan con una frecuencia cercana a una quinta parte de la de los ependimomas. Se forman sobre todo en los ventrículos laterales y el cuarto ventrículo, y algunas veces también en el tercero. Dos estudios autorizados ([Laurence et al.](#); [Matson y Crofton](#)) publicaron tasas de localizaciones en los ventrículos laterales, tercero y cuarto de 50, 10 y 40%, respectivamente. El tumor, que adopta la forma de un plexo coroideo gigantesco, tiene como elemento celular el epitelio cuboideo del plexo, que desde el punto de vista embriológico se relaciona de manera estrecha con el ependimoma. Es posible que un antígeno del oncogén T (tumor) del virus SV40 (véase [Schmidek](#)) participe en la inducción del tumor. En esencia, son tumores de la infancia. Cerca de 50% produce síntomas durante el primer año de la vida y 75% lo hace en el primer decenio. En los pacientes más jóvenes, el síndrome de presentación es casi siempre el de hidrocefalia, que a menudo se agrava de manera aguda por hemorragia; puede haber papiledema, un hallazgo poco usual en el lactante hidrocefálico con agrandamiento de la cabeza. Cefalea, letargo, estupor, debilidad espástica de las piernas, marcha inestable y diplopía son más frecuentes en el niño de mayor edad. El cuadro inicial de las neoplasias que surgen en el plexo coroideo y que se extienden a los recesos laterales del cuarto ventrículo puede incluir un síndrome del ángulo pontocerebeloso (véase más adelante). Una de las consecuencias de la neoplasia (incierta o inconstante) puede ser la mayor formación de líquido cefalorraquídeo, que contribuye a la hidrocefalia. Algunos de los tumores adquieren atributos más malignos (mitosis, atipia de los núcleos) e invaden el encéfalo circundante. Tienen la apariencia de los carcinomas y pueden confundirse con una metástasis epitelial desde un sitio extracraneal.

El tratamiento mediante resección quirúrgica es curativo con frecuencia, pero quizá se necesite primero practicar una derivación ventricular paliativa si el estado del paciente no permite la intervención quirúrgica. El pronóstico de los raros carcinomas del plexo coroideo es malo.

### Tumores neuroectodérmicos primitivos

Este término lo introdujeron [Hart y Earle en 1973](#) para describir tumores que tienen características histológicas de meduloblastoma pero que se

desarrollan en una localización supratentorial. En épocas pasadas se incluyeron en este grupo algunas tumoraciones diferenciadas o embrionarias de lactantes y niños: meduloblastoma, neuroblastoma, retinoblastoma, ependimoblastoma y pineoblastoma (que se describen más adelante). Otros autores ampliaron la categoría de los PNET para incluir a todas las neoplasias del SNC de origen neuroectodérmico. Con el advenimiento de las técnicas inmunohistoquímicas, muchas de estas neoplasias de la infancia poco diferenciadas se reconocieron como gliomas microcíticos ([Friede et al.](#)) y otras se clasificaron como tipos diversos de neoplasias primitivas mediante el estudio ultraestructural. El término *tumores neuroectodérmicos primitivos* resulta atractivo para algunos patólogos, pero contribuye poco al conocimiento de su origen embrionario indiferenciado. Las clasificaciones actuales los han agrupado junto con las malformaciones embrionarias, y el grupo incluye al meduloblastoma. En términos prácticos, el pronóstico y tratamiento de todos estos tumores son muy similares, cualquiera que sea el nombre que reciban (véase [Duffner y Cohen](#)). Como se describió, en la actualidad se utilizan ciertos patrones de expresión génica para distinguir este grupo de neoplasias de los meduloblastomas histológicamente similares.

### Hemangioblastoma del cerebelo

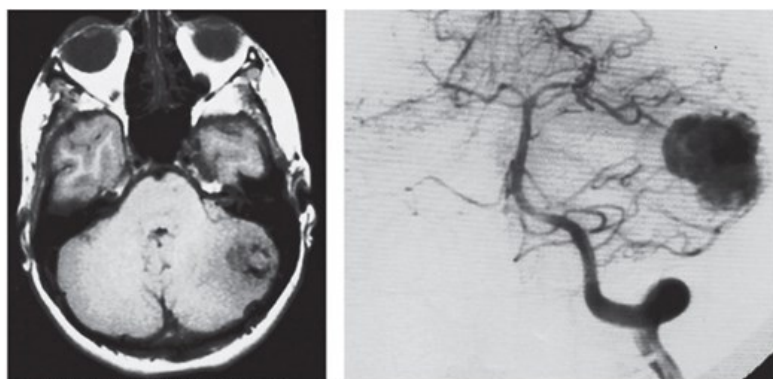
Este tumor se refiere las más de las veces en relación con la enfermedad de von Hippel-Lindau, del cual es un elemento esencial. El síndrome está constituido por mareo, ataxia unilateral de la marcha o las extremidades, síntomas y signos de ICP elevada por compresión del cuarto ventrículo y en algunos casos angioma retiniano o quistes hepáticos y pancreáticos relacionados (descubiertos mediante CT o MRI). Se observa una tendencia tardía a desarrollar tumores malignos renales o suprarrenales. Muchos enfermos tienen policitemia como efecto de la elaboración del factor eritropoyético por el tumor.

La edad de inicio fluctúa entre los 15 y 50 años. Individuos de raza negra, caucásica y asiática se afectan por igual. La herencia dominante de la enfermedad de von Hippel-Lindau está bien reconocida. [Seizinger et al.](#) localizaron en un gen supresor de tumor un defecto en casos relacionados con carcinoma de células renales y feocromocitoma (se denomina *VHL*; véase el [cap. 37](#)).

El diagnóstico puede establecerse por el aspecto en la CT o MRI de un quiste cerebeloso que contiene una lesión nodular incrementada en su pared. Muchas veces el hemangioma retiniano acompañante se descubre mediante el mismo procedimiento de imágenes. El cuadro angiográfico también es característico: un pequeño cúmulo de vasos que forma una masa de 1 a 2 cm de diámetro ([fig. 30-14](#)). La craneotomía con abertura del quiste cerebeloso y resección del nódulo hemangioblastomatoso mural casi siempre es curativa, pero la tasa de recurrencia es elevada si no se extirpa el tumor completo, incluido el nódulo. En una serie de [Boughey et al.](#), la lesión se extirpó con éxito en 80% de los pacientes; 15% de los enfermos sometidos sólo a resección parcial de una lesión cerebelosa aislada desarrolló tumores recurrentes. En fecha más reciente, varios grupos usaron la embolización endovascular del nódulo vascular antes de la operación, pero no es claro si esto reduce la tasa de recurrencia. También se aplica tratamiento con radiación enfocada, sobre todo para lesiones multifocales o inaccesibles para ablación; asimismo, varias series de casos recientes que practicaron radiocirugía estereotáctica o radiación con haz externo o de protones muestran resultados comparables respecto del tratamiento convencional.

Figura 30-14.

Hemangioblastoma. MRI intensificada con contraste en el plano axial (*izquierda*) que muestra el tumor vascular en el hemisferio cerebeloso izquierdo. Angiograma vertebral izquierdo selectivo (*derecha*) que define un nódulo hipervascular con venas dilatadas que lo drenan.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad, Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Con frecuencia, los hemangioblastomas de la médula espinal se acompañan de una lesión siringomiélica (más de 70% de los casos); estas lesiones pueden ser múltiples y se localizan sobre todo en las columnas posteriores. Un hemangioblastoma retiniano puede ser el hallazgo inicial y es posible que produzca ceguera si no se trata. Nuevas lesiones retinianas pueden formarse en un periodo de varios años en tanto el paciente se encuentra bajo observación. Es necesario explorar con regularidad al hijo de un progenitor con un hemangioblastoma del cerebelo, y buscar alguna lesión ocular y el carcinoma de células renales; en algunos casos son apropiados los estudios genéticos.

## Tumores pineales

Existe gran incertidumbre acerca de la clasificación apropiada de estas malformaciones. Al principio se pensó que se integraban con células pineales, y por ello se consideraron *pinealomas* verdaderos, un término que sugirió Krabbe. Globus y Silbert presupusieron que los tumores se originaban en células pineales embrionarias, pero más tarde Russell señaló que algunos tumores de la región pineal eran en realidad teratomas atípicos similares al seminoma del testículo. En la actualidad se han identificado cuatro tipos de tumores pineales: *germinomas*, tumores no germinatosos de células germinativas; *pinealomas* (pineocitoma, pineocitoma atípico y pineoblastoma), y un *glioma* que se origina en células astrogiales del cuerpo pineal. Algunos autores incluirían a los teratomas en este grupo. Se les ha asignado una categoría propia, con cuatro subtipos, del grado I (pineocitoma) al IV (pineoblastoma).

De los cuatro grupos de tumores pineales, cerca de la mitad corresponde a germinomas. Son menos frecuentes pinealomas, pineoblastomas y gliomas. Se afectan niños, adolescentes y adultos jóvenes (más los varones que las mujeres). Sólo rara vez se atiende a un paciente con un tumor pineal desarrollado después de los 30 años de edad.

El germinoma pineal surge de células germinales y por ello se lo distingue de las neoplasias originadas en las células pineales (pineocitoma y pineoblastoma). El germinoma es una masa definida y firme que suele alcanzar un diámetro de 3 a 4 cm. Comprime los tubérculos cuadrigéminos posteriores, y en ocasiones la superficie superior del cerebelo, y estrecha el acueducto de Silvio. A menudo se extiende hacia delante en dirección del tercer ventrículo y, en consecuencia, tiende a comprimir al hipotálamo. Un germinoma también puede surgir en el *área supraselar*. Al microscopio, estos tumores están compuestos por grandes células epiteliales esféricas separadas por una red de tejido conjuntivo reticular que contiene muchos linfocitos.

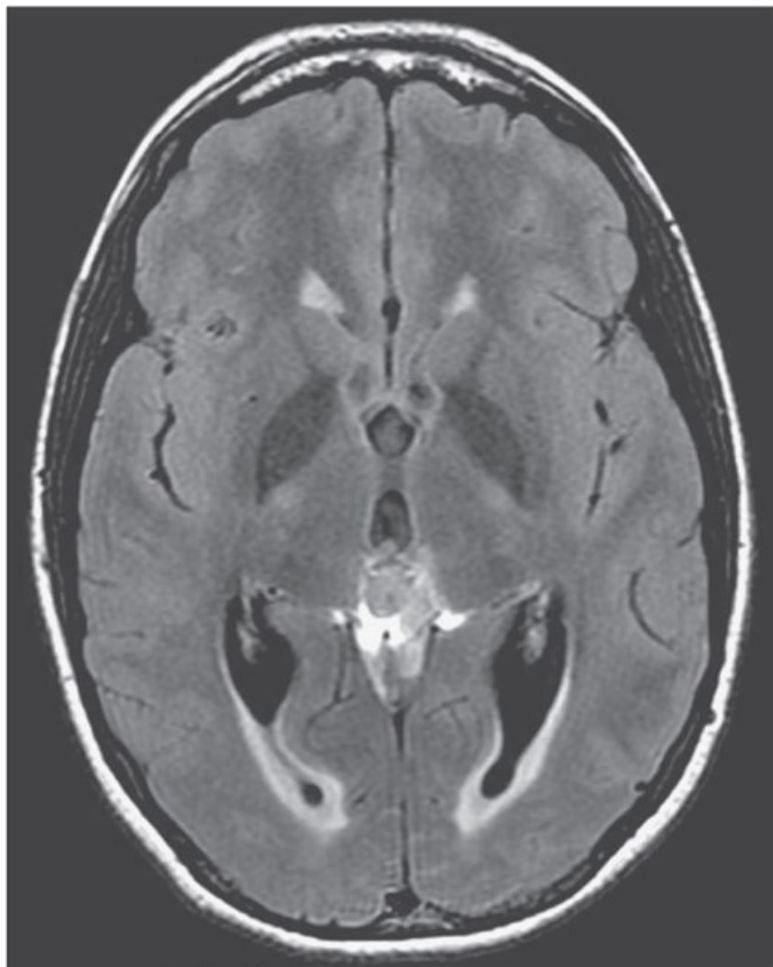
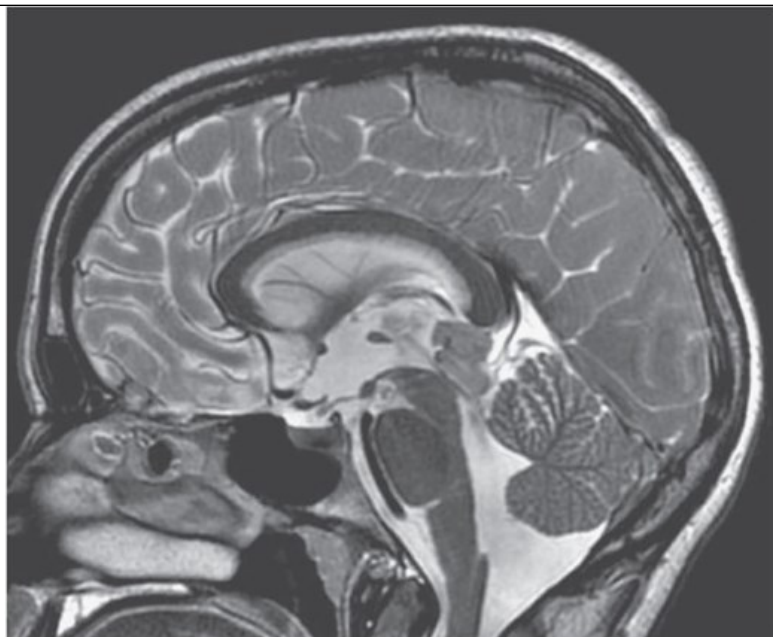
El *pineocitoma*, el *pineocitoma atípico* y el *pineoblastoma* reproducen la estructura normal de la glándula pineal; asimismo, agrandan dicha glándula, muestran invasión local y pueden extenderse al interior del tercer ventrículo y desplazar células neoplásicas a todo el neuroeje. Desde el punto de vista citológico, el pineocitoma es un tumor moderadamente celular que no tiene ninguno de los atributos histológicos de la anaplasia. Las células tumorales tienden a formar distribuciones circulares, llamadas rosetas pineocitomas. Los pinealocitos pueden impregnarse mediante métodos de carbonato de plata y algunos contienen el antígeno retiniano S de las células fotorreceptoras. Los pineoblastomas son muy celulares y se componen de pequeñas células indiferenciadas semejantes en cierto grado a los meduloblastos.

El *teratoma* y los *quistes dermoide* y *epidermoide* del cuerpo pineal carecen de características especiales (algunos son del todo benignos). Los gliomas poseen los rasgos morfológicos ordinarios de un astrocitoma de grados variables de malignidad. En algunos casos, el síndrome clínico de los diversos tipos de los tumores pineales consiste sólo en síntomas y signos de presión intracraneal elevada. Además de esto, los datos de localización más típicos son incapacidad para mirar hacia arriba y pupilas un poco dilatadas que reaccionan a la acomodación pero no a la luz (síndrome de Parinaud). Algunas veces, la ataxia de las extremidades, los movimientos coreicos o la debilidad espástica aparecen durante las etapas tardías de la enfermedad. No es claro si los síntomas oculares y motores se deben a compresión neoplásica de los brazos conjuntivos y de otras estructuras tegmentarias de la parte alta del mesencéfalo o bien a hidrocefalia (dilatación de la parte posterior del tercer ventrículo). Es probable que intervengan ambos mecanismos.

En los varones que alojan un germinoma ocurre pubertad precoz. Aunque la glándula pineal es la fuente de *melatonina*, el sueño no se modifica en grado notorio en los individuos con estos tumores, como se describe en “Glándula pineal y *melatonina*” en el capítulo 26. La medición de la *melatonina* en LCR o en suero se utiliza más bien para detectar la recidiva tumoral después de la extirpación quirúrgica. En individuos con un tumor de células germinativas, el líquido cefalorraquídeo o el suero pueden mostrar mayores concentraciones de gonadotropina coriónica humana  $\beta$  o fetoproteína  $\alpha$ . El diagnóstico se establece mediante neuroimágenes (fig. 30–15). El LCR puede contener células tumorales y linfocitos, o puede ser del todo normal.

Figura 30–15.

Tumor pineal. MRI ponderada en T2 en el plano sagital (*arriba*) en la que se muestra un tumor que comprime el techo y el acueducto cerebral. MRI FLAIR axial en T2 (*abajo*) que muestra el tumor y signos de hidrocefalia, así como flujo transependimario de LCR de los ventrículos laterales, resultado de la compresión del acueducto.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor, Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Tratamiento

Estas lesiones se consideraban con anterioridad inoperables. Sin embargo, el empleo del microscopio operatorio ahora hace posible reseccarlas mediante un acceso supracerebeloso o transtentorial. Se aconseja la operación con finalidades de resección y diagnóstico histológico porque cada tipo de tumor pineal debe tratarse de manera diferente. Más aún, en ocasiones se encuentra un quiste aracnoideo que sólo requiere resección. En la medida de lo posible es necesario extirpar los tumores de células germinativas y aplicar radiación a la región ventricular, por la presencia de germinomas, y tratar todo el neuroeje en el caso de haber lesiones no germinomatosas. Se halla en fase de investigación la utilidad de la quimioterapia, sea sola o junto con la radiación del cráneo. Algunos de los pacientes atendidos por los autores han vivido más de cinco años después de extirparles el glioma pineal.

### **Tumores neuroepiteliales (DNET), germinomas, gangliocitomas, tumores neuronales-gliales mixtos y enfermedad de Lhermitte-Duclos**

Los tumores malignos de células germinativas que surgen fuera del cuerpo pineal lo hacen casi siempre en el espacio supraselar y rara vez en el techo del tercer ventrículo. El germinoma ya descrito es la neoplasia más frecuente de este grupo raro de tumoraciones, que también incluye al coriocarcinoma, el carcinoma de células embrionarias, los tumores del seno endodérmico y los teratomas malignos. Algunos marcadores bioquímicos de estas malformaciones son interesantes y tienen utilidad clínica, dado que pueden reconocerse en muestras de sangre y LCR. El coriocarcinoma, los tumores del seno endodérmico y los teratomas inmaduros sintetizan la subunidad  $\beta$  de la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) y la fetoproteína  $\alpha$ . Los germinomas típicos contienen estos dos marcadores en cantidades ligeramente elevadas. Con mucha frecuencia, estos marcadores indican la presencia de tumoraciones mixtas complejas de células germinativas.

Los *gangliogliomas* y los *tumores neuronales-gliales mixtos* son tipos especiales de neoplasias, más frecuentes en los jóvenes y de malignidad variable, si bien por lo general de bajo grado. Se componen tanto de células gliales diferenciales, casi siempre astrocitos, como de neuronas en grados diversos de diferenciación. Estas últimas, que pueden parecer células gliales, se identifican mediante tinción de Nissl, tinciones argénticas y reacciones inmunoquímicas para las proteínas citoesqueléticas. La inflamación es frecuente en el parénquima y zonas circundantes de los tumores, situación que ha llevado al diagnóstico erróneo de un trastorno inflamatorio no neoplásico cuando se obtienen sólo muestras inadecuadas para biopsia.

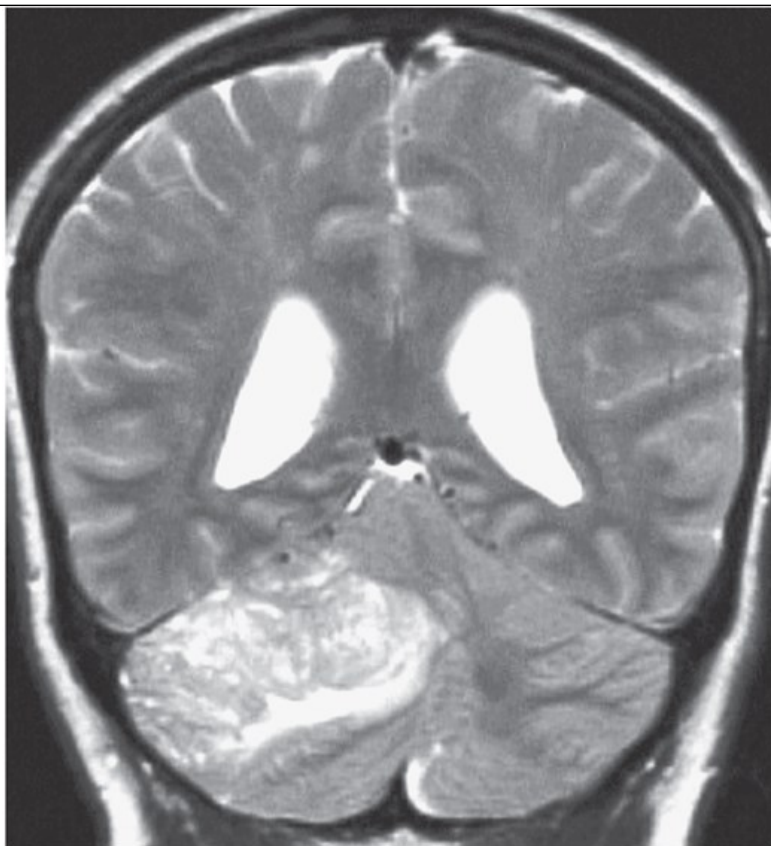
Algunos de estos tumores del desarrollo difícilmente se diferencian de los hamartomas o las tuberosidades de la esclerosis tuberosa. En el caso de los hamartomas acompañantes es difícil determinar si el tumor o la anomalía del desarrollo dieron lugar a las crisis epilépticas. Algunas de estas masas anormales adoptan la forma de grandes lesiones quísticas de desarrollo lento.

El *gangliocitoma*, el tipo raro pero mejor conocido de este grupo, es un tumor que surge en las suprarrenales, la cadena simpática retroperitoneal y torácica, el conducto auditivo interno y la médula espinal. Una forma es el gangliocitoma displásico del cerebelo (enfermedad de Lhermitte-Duclos); es una lesión de evolución lenta que forma una masa en ese órgano y la componen gránulos, células de Purkinje y gliales. Por consiguiente, reproduce de forma desorganizada la arquitectura del cerebelo, sin un plano neto de separación respecto del tejido de estructura normal. La importancia de diferenciar dicha enfermedad de otros tumores cerebelosos es que no tiene capacidad proliferativa y su pronóstico es favorable. Sin embargo, si causa síntomas debe extirparse. Su aspecto en los métodos imagenológicos es muy característico: un hemisferio cerebeloso está ocupado por una masa indiferenciada a manera de “rayas de tigre”, como consecuencia de la alternancia de capas de células cerebelosas dismórficas (fig. 30-16). En esta entidad, un dato de interés es que deriva de su vínculo con una mutación de línea germinativa en el gen *PTEN* que relaciona la enfermedad con otros gangliocitomas y con el síndrome de Cowden de múltiples hamartomas de la piel y cánceres del aparato reproductor de la mujer, las mamas y la glándula tiroides (que puede incluir como componente la enfermedad de Lhermitte-Duclos). Los ratones tienen estructura sináptica anormal y displasia de las células granulosas del cerebelo después de ablación del gen *PTEN*.

Figura 30-16.

Enfermedad de Lhermitte-Duclos. La MRI ponderada en T2 delinea la imagen característica en “rayas de tigre” de este tumor hamartomatoso del hemisferio cerebeloso derecho.





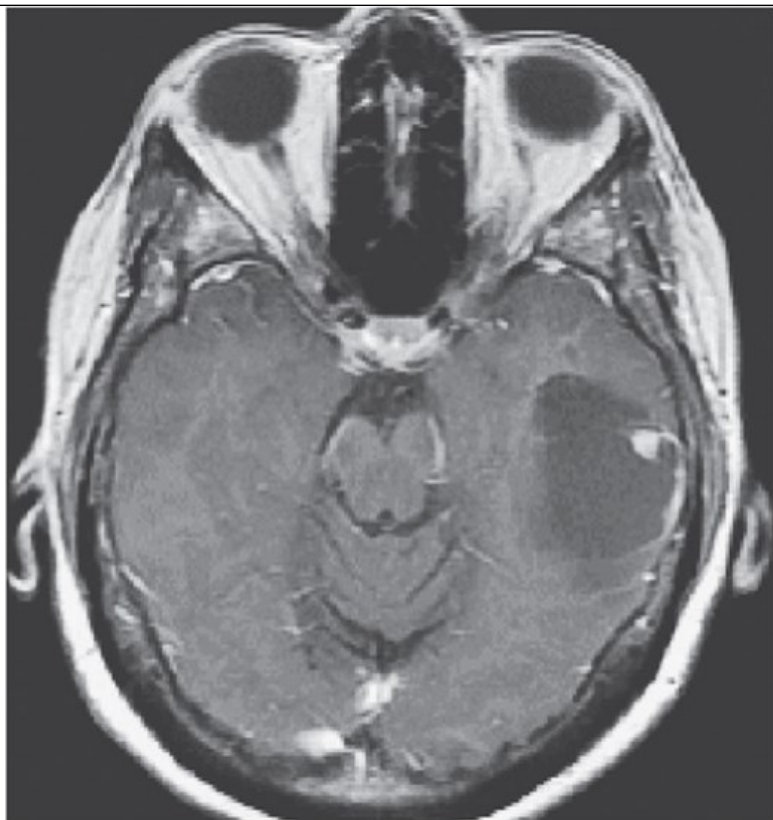
Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología. 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Otras formas de gangliogliomas incluyen el *ganglioglioma infantil desmoplásico*, algunos de los *xantoastrocitomas* y el tumor *neuroepitelioma disembrionárico* (DNET, *dysembryoplastic neuroepithelioma tumor*), que se incluyen en las nuevas clasificaciones.

El DNET tiene como característica singular provocar con frecuencia convulsiones difíciles de controlar en niños. Los autores lo han encontrado sobre todo en adultos jóvenes después de una sola convulsión o como hallazgo casual en la MRI. Aunque los tumores pueden localizarse en cualquier parte del cerebro, es frecuente hallarlos en la superficie (yuxtacortical o intracortical) de la parte lateral o medial del lóbulo temporal. Por lo general, la apariencia radiográfica es la de un nódulo o quiste pequeño, o una imagen más específica de esta entidad, un cúmulo de varias lesiones quísticas pequeñas adyacentes, casi nunca intensificadas e hiperintensas en la MRI ponderada en T2 (fig. 30-17). Las lesiones tienen crecimiento muy lento, y si se encuentran en un sitio adecuado remodelan el hueso del techo de la órbita o la bóveda craneal. Los tumores nacen de células displásicas en la matriz germinativa que quedan detenidas durante la migración a la corteza; a menudo se acompañan de heterotopia cortical en una región próxima. La imagen histológica varía, pero su elemento principal es un conjunto de células neuroepiteliales y grupos de oligodendrocitos con arquitectura multinodular que dan lugar en algunos casos a quistes mucinosos. Si la lesión es única y muestra una imagen radiológica inespecífica, se necesita obtención de material de biopsia o extirpación, para diferenciarla de un glioma o un oligodendroglioma de baja gradación. Los datos histopatológicos (biopsia) son los que quizá sean desalentadores, ya que señalan tan sólo la inflamación contigua, que algunas veces tiene intensidad suficiente para parecer casi granulomatosa. La ablación es curativa y suele eliminar las convulsiones, pero no se sabe cuál es la mejor medida si las lesiones son asintomáticas.

Figura 30-17.

MRI intensificada con contraste de un tumor neuroepitelial disembrionárico nodular (DNET) en el lóbulo temporal izquierdo en un adulto que tuvo una sola convulsión. El nódulo mostró un componente inflamatorio y después de la ablación no reapareció la crisis.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

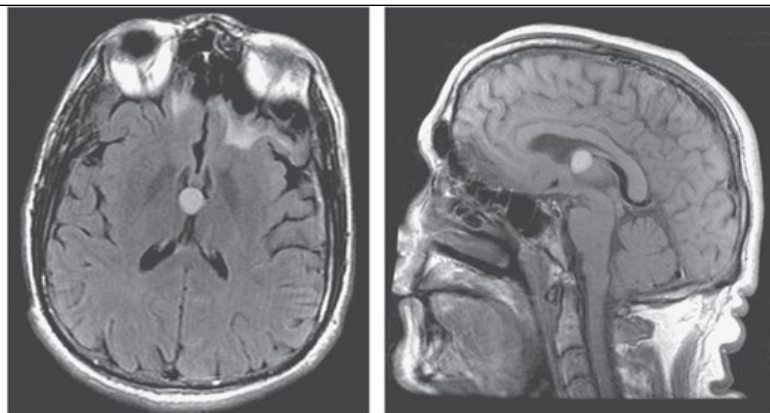
Otro tumor que puede considerarse en este grupo es el astrocitoma subependimario de células gigantes, que se identifica hasta en 20% de los pacientes con esclerosis tuberosa. Son neoplasias de crecimiento muy lento que surgen casi siempre cerca del agujero de Munro. En ocasiones es necesaria la ablación repetida para tratar la hidrocefalia causada por el tumor en el punto de salida del LCR desde el ventrículo lateral. [Krueger et al.](#), y otros a continuación, informaron que el [everolímús](#), un inhibidor del complejo mTOR, que está alterado en esta facomatosis, reduce el tamaño del tumor y las convulsiones. Los tumores restantes son raros y casi siempre se observan en niños; por lo tanto, no se describen con más detalle. Pueden encontrarse descripciones adecuadas en las monografías de Russell, [Rubinstein \(1972\)](#), [Levine](#) (ambos artículos de 1993) y [Schmidek](#), así como en el estudio de [Zentner et al.](#)

### Quiste coloide y otros tumores del tercer ventrículo

El más importante de éstos es el tumor coloide, que se deriva de células ependimarias de una estructura vestigial del tercer ventrículo, conocida como *paráfisis*. Los quistes que se forman en esta estructura siempre se sitúan en la porción anterior del tercer ventrículo, entre los agujeros interventriculares, y se unen al techo del ventrículo ([fig. 30-18](#)). Su tamaño varía entre 1 y 4 cm de diámetro, son ovales o redondos con superficie externa lisa y están llenos de material gelatinoso resplandeciente que contiene diversos mucopolisacáridos. La pared está compuesta por una capa de células epiteliales, algunas ciliadas, rodeadas por una cápsula de tejido conjuntivo fibroso. Aunque son congénitos, los quistes casi nunca se manifiestan hasta la edad adulta, cuando bloquean el drenaje del LCR por el agujero de Monro y causan hidrocefalia obstructiva.

Figura 30-18.

Quiste coloide del tercer ventrículo. Estudios de MRI en los planos sagital y axial. Puede haber hidrocefalia por obstrucción del agujero de Monro, pero no se observa aquí.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Este tumor debe sospecharse en los pacientes que se presentan con cefalea bifrontal bioccipital intermitente grave, en ocasiones modificada por la postura (obstrucción de “válvula esférica”), o con crisis de cefalea y obnubilación mental, incontinencia, inestabilidad de la marcha, parestesias bilaterales, visión mortecina y debilidad de las piernas con caídas repentinas pero sin pérdida del conocimiento (“crisis de caídas”). La inclinación del cuerpo produce incremento o inicio de la cefalea y pérdida del equilibrio. Sin embargo, este síndrome obstructivo intermitente es raro en la experiencia de los autores. Muy a menudo el enfermo no tiene cefalea y el cuadro inicial incluye síntomas similares a los de la hidrocefalia a tensión normal o con más frecuencia se identifica el tumor de modo accidental en la tomografía CT o la MRI. En la CT y la MRI, la densidad de la lesión depende del estado de hidratación de los mucopolisacáridos. Estas lesiones no restringen la difusión ni se intensifica su imagen con el medio de contraste. Los cambios sutiles de la conducta son habituales y unos cuantos pacientes, como lo enfatizaron Lobosky et al., experimentan confusión leve y cambios de la personalidad que pueden llegar al extremo de la conducta psicótica. Los autores carecen de experiencia con esta constelación y es difícil reconocerla a partir del sitio de la lesión o la hidrocefalia; por lo general se observan cefalea crónica o dificultad locomotora.

Durante muchos años, el tratamiento consistió en resección quirúrgica, que siempre supone un riesgo aunque hoy menos que antes, pero también se obtienen resultados satisfactorios mediante derivación ventriculoperitoneal del LCR, que deja el quiste intacto. La descompresión del quiste mediante aspiración bajo control estereotáctico es un procedimiento cada vez más difundido.

Otros tumores que se encuentran en el tercer ventrículo y que provocan sobre todo síntomas obstructivos son los craneofaringiomas (véase a continuación), los papilomas del plexo coroideo y los ependimomas (descritos antes).

### Quiste aracnoideo

Esta lesión llena de LCR, tal vez congénita, se manifiesta en todas las edades, pero es posible que sólo sea evidente en el adulto, cuando causa síntomas de elevación de la presión intracraneal y algunas veces signos focales cerebrales o cerebelosos, lo que simula una neoplasia intracraneal. Puede haber convulsiones, pero no son características. En los lactantes y niños pequeños son habituales el macrocráneo y la transluminación unilateral extensa. Por lo general, estos quistes se localizan sobre la cisura de Silvio o el polo temporal; en ocasiones son interhemisféricos, bajo los lóbulos frontales, o se encuentran en la región pineal o bajo el cerebelo. Pueden alcanzar un gran tamaño, hasta el grado de aumentar la fosa craneal media, con remodelación y elevación del ala menor del esfenoides, pero no se comunican con los ventrículos. Rara vez uno de esos quistes cubre por completo la superficie de ambos hemisferios cerebrales y crea la llamada hidrocefalia externa.

Los quistes se reconocen con facilidad (a menudo de manera accidental) en estudios sin intensificación de CT o MRI, que muestran un defecto tisular circunscrito lleno de líquido con la misma densidad que el LCR (Gandy y Heier). Si estos quistes son por completo asintomáticos, deben dejarse en su lugar; si ocasionan síntomas se indican nuevos estudios (MRI) para no pasar por alto un hematoma subdural crónico, con el que muchas veces están relacionados y que puede pasar inadvertido en el estudio de CT sin intensificación. El tema de los quistes aracnoideos supraselares se expone en mayor detalle en el apartado “Síndrome de la silla vacía”.

Los quistes crecientes y sintomáticos se tratan con marsupialización o, con menor preferencia, derivación del quiste al espacio subaracnoideo.

**Síndromes tumorales de la base del cráneo y otras regiones intracraneales (schwannoma vestibular, otros tumores del ángulo cerebelopontino, craneofaringioma, hipófisis, meningioma de la cresta del esfenoides y la**

## hendidura olfatoria, glioma del nervio óptico, glioma pontino, cordoma condrosarcoma, tumores del globo yugular y del cuerpo carotídeo, carcinoma rinofaríngeo)

En este grupo de tumoraciones, los síntomas y signos de daño cerebral general y la elevación de la presión ocurren tarde o nunca. En su lugar, se desarrollan síndromes especiales referibles a sitios intracraneales particulares y evolucionan con lentitud. Se establece el diagnóstico correcto mediante la localización exacta de la lesión con base en los hallazgos neurológicos y con la presuposición de que la causa debe ser neoplásica por la naturaleza afebril y la progresión constante del cuadro. La investigación mediante CT, MRI y otros estudios especiales casi siempre confirma la impresión clínica.

Los tumores que producen casi siempre estos síndromes intracraneales singulares son los mencionados antes, además de varias malformaciones erosivas más en la base del cráneo. El meduloblastoma, hemangioblastoma y ependimoma del cuarto ventrículo pueden producir un cuadro clínico regional similar.

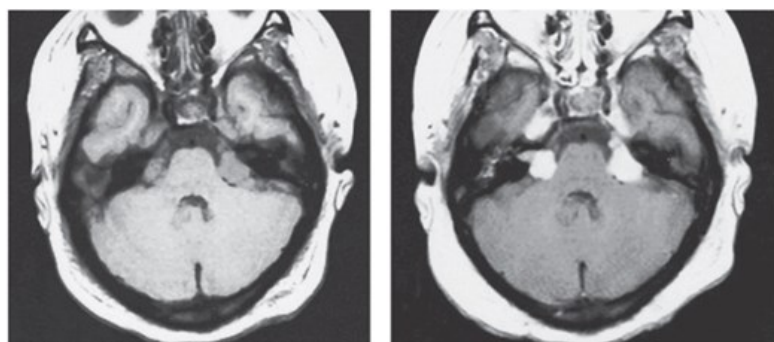
### Schwannoma vestibular (neurinoma del estadoacústico [neuroma acústico])

Sandifort fue el primero en describir este tumor como entidad patológica en 1777, el diagnóstico clínico lo estableció por primera vez Oppenheim en 1890 y se reconoció como una enfermedad tratable por medios quirúrgicos a principio del decenio de 1900. La monografía de [Cushing \(1917\)](#) fue un hito y los artículos de [House y Hitselberger](#), y [Ojemann et al.](#), presentan descripciones valiosas de las pruebas diagnósticas y el tratamiento quirúrgico en la era anterior a las imágenes modernas.

Cada año se diagnostican en Estados Unidos alrededor de 3 000 casos nuevos de neurinoma del estadoacústico (tasa de incidencia de 1 por 100 000 por año). Algunas veces el tumor surge como parte de la neurofibromatosis de von Recklinghausen, caso en el que adopta una de dos formas. En la enfermedad común de von Recklinghausen (neurofibromatosis periférica o de tipo 1), un schwannoma puede afectar de manera esporádica el nervio vestibulococlear, por lo general durante la vida adulta, y del mismo modo puede afectar a cualquier otro par craneal (en particular el trigémino) o cualquier raíz nerviosa espinal. Rara vez, si acaso, se presentan *neurinomas del estado acústico bilaterales* en esta forma de la enfermedad; sin embargo, constituyen la piedra angular de la neurofibromatosis de tipo 2 (NF2) definida desde el punto de vista genético, en la que casi siempre se presentan antes de los 21 años de edad y muestran una tendencia hereditaria firme (autosómica dominante) ([fig. 30-19](#)). Los schwannomas se distinguen de los neurofibromas (compuestos por células de Schwann y fibroblastos) que se encuentran en los nervios periféricos en la enfermedad de von Recklinghausen de tipo 1. Un pequeño porcentaje de los neurofibromas se vuelve maligno, un fenómeno en extremo raro en los schwannomas.

Figura 30-19.

Schwannomas vestibulares bilaterales en una neurofibromatosis del tipo 2. MRI ponderada en T1 en el plano axial antes (*izquierda*) y después (*derecha*) de la administración de medio de contraste.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor: Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En este contexto debe mencionarse una rara forma de schwannomatosis familiar, caracterizada por múltiples schwannomas sin tumores vestibulares, con rastreo genético hasta el cromosoma 22, aunque es distinto respecto de la NF2. No se ha definido el defecto genético primario de esta schwannomatosis familiar ([MacCollin et al.](#)), aunque en algunos pacientes se han identificado mutaciones en el gen *SMARCB1* en el cromosoma 22.

El schwannoma vestibular típico en los adultos se manifiesta como un tumor solitario. Dado que es un schwannoma, se origina en un nervio. El estudio de los tumores pequeños revela que siempre tienen su origen en la rama vestibular, no en la coclear, del octavo par, justo dentro del conducto

auditivo interno (fig. 30–19). Conforme el schwannoma del VIII par crece, se extiende hacia la fosa posterior para ocupar el ángulo que forman el cerebelo y el puente (ángulo pontocerebeloso). En esa posición lateral, comprime los pares craneales facial y trigémino, y menos a menudo el glossofaríngeo y vago, que se afectan en diversas combinaciones. Más tarde se desplaza y comprime el puente y la parte lateral del bulbo raquídeo, y obstruye la circulación del LCR; muy rara vez constituye una fuente de hemorragia subaracnoidea.

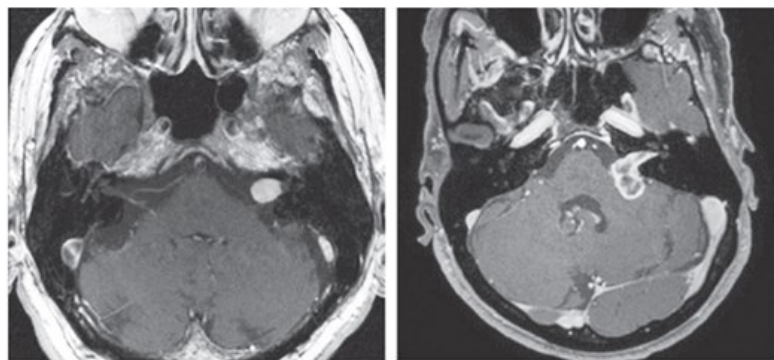
Algunos signos biológicos y clínicos tienen importancia clínica. La incidencia máxima se localiza en la quinta y el sexta décadas de la vida y el trastorno afecta por igual a ambos sexos. La afectación familiar es una característica habitual de la enfermedad de von Recklinghausen. El primer síntoma que informaron los 46 enfermos de la serie de [Ojemann et al.](#), publicada hace décadas, pero aún vigente, fue la pérdida de la audición (33 de 46 pacientes); cefalea (4); alteración del sentido del equilibrio (3); inestabilidad de la marcha (3), y un paciente presentó dolor facial, otro zumbidos y uno más debilidad de la cara. Algunos enfermos acuden al médico poco después de aparecer el síntoma inicial, otros lo hacen después y otros más sólo cuando se presentan otros signos. Una tercera parte de los pacientes estaba afectada por vértigo relacionado con náusea, vómito y presión en el oído. Los síntomas vertiginosos difirieron de los de la enfermedad de Ménière en la que las crisis discretas separadas por periodos de normalidad fueron raras. El vértigo coincidió más o menos con la pérdida de la audición y los zumbidos (más a menudo campanilleo unilateral de tono elevado, algunas veces un rugido de maquinaria o sonido sibilante, como el de una tetera). Algunos de los pacientes atendidos por los autores no concedieron importancia a su sordera, durante meses o años; muchas veces el primer signo de la presencia del tumor fue un cambio al otro oído (por lo regular del derecho al izquierdo) en el uso del teléfono. Otros soslayaron los síntomas al grado de que al acudir al médico tenían funciones mentales alteradas, desequilibrio e incontinencia esfintérica por compresión del tronco del encéfalo e hidrocefalia secundaria.

Los hallazgos neurológicos en el momento de la exploración en la serie anterior fueron los siguientes: afectación del nervio vestibulococlear (ramas auditivas y vestibulares) en 45 de los 46 pacientes, debilidad facial que incluyó trastornos del gusto (26 individuos), pérdida de la sensibilidad sobre la cara (26), anomalías de la marcha (19) y ataxia unilateral de las extremidades (9). Sólo unos cuantos sujetos presentaron desigualdades de los reflejos y parálisis de los nervios accesorio e hipogloso. Los signos de elevación de la presión intracraneal aparecen de manera tardía y se observan en no más de 25% de los pacientes de los autores. Estos datos son comparables con los informados por [House y Hitselberger](#) hace muchos años, y por [Harner y Laws](#) en años más recientes. Con el cambio reciente a la investigación sistemática de la pérdida auditiva unilateral con imágenes cerebrales, es frecuente encontrar estos tumores en una etapa mucho más temprana, como un hallazgo incidental en las imágenes cerebrales mucho antes de que el tumor induzca síntomas.

La CT con contraste identifica todos los schwannomas vestibulares mayores de 2 cm de diámetro y que se proyectan más de 1.5 cm en el ángulo cerebelopontino. Los tumores intracanaliculares mucho más pequeños (p. ej., los limitados al conducto auditivo interno) pueden detectarse de manera confiable en la MRI con gadolinio (fig. 30–20). Las secuencias de MRI especializadas con cortes delgados, como la precesión sin estado de equilibrio, permiten definir con exactitud las relaciones anatómicas entre el tumor y los pares craneales y vasos adyacentes con alta resolución.

Figura 30–20.

A, MRI de un pequeño schwannoma vestibular que surge del poro acústico izquierdo, con la típica intensificación homogénea por el gadolinio. B, un schwannoma vestibular atípico más grande con intensificación del borde que causa compresión del pedúnculo cerebeloso medio izquierdo.



A  
Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasadi:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La evaluación audiológica y vestibular incluye las pruebas descritas en el capítulo 14; es probable que la respuesta provocada auditiva del tronco del encéfalo sea la más sensible ante la presencia de un schwannoma auditivo. Cuando se combinan, permiten localizar la sordera y el trastorno



vestibular en los nervios coclear y vestibular, en lugar de sus órganos terminales. La proteína en el LCR se eleva en dos tercios de los pacientes (más de 100 mg/100 ml en un tercio de los enfermos); un schwannoma con prueba clínica es el que causa un aumento inesperado de la proteína del LCR cuando se realiza una punción lumbar por otras razones.

### Tratamiento

El tratamiento preferible en la mayor parte de los casos sintomáticos es la ablación quirúrgica. Los neurocirujanos con gran experiencia con estas malformaciones prefieren la operación microquirúrgica suboccipital transmeatal ([Martuza y Ojemann](#)). En la mayor parte de los casos, el nervio facial puede preservarse mediante vigilancia transoperatoria de las respuestas auditivas del tronco del encéfalo y electromiografía (EMG) de este nervio; en manos experimentadas, la audición se preserva en cerca de un tercio de los pacientes en quienes los tumores miden menos de 2.5 cm de diámetro. Si no se intenta salvar la audición, las tumoraciones pequeñas pueden resecarse con seguridad a través de un acceso translaberíntico.

Una alternativa al procedimiento quirúrgico es la radiación enfocada que controla el crecimiento de muchos de los tumores más pequeños. En una serie grande de pacientes tratados con radiocirugía, las funciones motoras y sensitivas faciales se preservaron en tres cuartos de los casos y no se identificaron nuevos déficits neurológicos al cabo de 28 meses de observación ([Kondziolka et al.](#)). Esta conducta es preferible en pacientes de mayor edad con pocos síntomas, pero cada vez se adopta más para otros enfermos. Las tasas de pérdida de la audición y entumecimiento facial y debilidad son comparables o más bajas respecto de la intervención quirúrgica, pero en casi todas las series el periodo de seguimiento es menor de cinco años ([Flickinger et al.](#)). También parece preferible la radiación enfocada con el bisturí y o el haz de protones a la cirugía en casos de recurrencia tumoral. El [bevacizumab](#), un antiangiógeno, redujo el tamaño de estos tumores en pacientes con NF2 en estudios preliminares ([Plotkin et al.](#)).

No hay consenso sobre el tratamiento de los tumores identificados de manera casual, pero es razonable la vigilancia con audiogramas e imágenes periódicas. Algunas fuentes sugieren que la mitad de las lesiones menores de 2 cm de diámetro no avanza o lo hace con tal lentitud que no altera la audición y el equilibrio. Sin embargo, las lesiones mayores de 2 cm se relacionan con más complicaciones quirúrgicas y conllevan menor probabilidad de conservación del oído.

### Otros tumores del ángulo cerebelopontino

En algunos casos, el *neurinoma o schwannoma del ganglio del trigémino (de Gasser)* o de los pares craneales contiguos y el *meningioma del ángulo cerebelopontino* son indistinguibles de un schwannoma vestibular. Los tumores del quinto par craneal siempre deben considerarse cuando la sordera, zumbidos y falta de respuesta a la estimulación calórica (“laberinto muerto”) no son los síntomas iniciales de un síndrome cerebelopontino. Un *colesteatoma (quiste epidermoide)* verdadero es un tumor relativamente raro que casi siempre se localiza en el ángulo cerebelopontino, donde puede simular un neurinoma del estadoacústico, pero casi siempre produce debilidad facial más grave. El derrame del contenido del quiste puede causar meningitis química grave. Otros trastornos incluidos en el diagnóstico diferencial son el tumor del glomo yugular (véase más adelante), cáncer metastásico, meningitis neoplásica (sobre todo linfomatosa), meningitis sifilítica, quiste aracnoideo y plasmacitoma epidural del hueso petroso. Todos estos trastornos pueden provocar un síndrome del ángulo cerebelopontino consistente en pérdida del equilibrio y pérdida auditiva unilateral, pero es más probable que produzcan múltiples neuropatías craneales y su evolución temporal difiere de la del schwannoma vestibular. En ocasiones, un tumor que surge del puente o el cuarto ventrículo (ependimoma, astrocitoma, papiloma, meduloblastoma), o bien un carcinoma nasofaríngeo, se manifiestan como un síndrome del ángulo pontocerebeloso.

### Craneofaringioma (quiste epidermoide supraselar, tumor de la bolsa de Rathke o del conducto hipofisario, adamantinoma)

Se trata de un tumor epitelioide histológicamente benigno originado al parecer de restos celulares (de la bolsa de Rathke [o divertículo adenohipofisario]) en la unión del infundíbulo y la hipófisis. Cuando el tumor alcanza un diámetro de 3 a 4 cm, casi siempre es quístico y con calcificación parcial. Por lo general yace por arriba de la silla turca, comprime el quiasma óptico y se extiende hacia el tercer ventrículo. Con menos frecuencia es subdiafragmático, es decir, se halla dentro de la silla, donde comprime el cuerpo hipofisario y erosiona una parte de la pared de la silla o un proceso clinoideo; rara vez ocasiona dilatación de la silla como un adenoma hipofisario. Los tumores grandes pueden obstruir el flujo del LCR.

El tumor es oval, redondo o lobulado y tiene una superficie lisa. La pared del quiste y las partes sólidas del tumor consisten en cordones y ovillos de células epiteliales (a menudo con puentes intercelulares y queratohialinos) separados por una red laxa de células estrelladas. Si se identificaban puentes entre las células tumorales, que pueden tener origen epitelial, se clasificaba anteriormente al tumor como un *adamantinoma*, término ya desechado de las clasificaciones recientes. El quiste contiene un líquido albuminoso oscuro, cristales de colesterol y depósitos de calcio; el calcio



puede verse en radiografías simples o imágenes de CT de la región supraselar en 70 a 80% de los casos. La silla bajo el tumor tiende a aplanarse y alargarse. La mayoría de los pacientes la conforman niños, pero el tumor no es raro en adultos y algunos de los pacientes de los autores tienen hasta 60 años de edad.

El síndrome de presentación puede ser el de presión intracraneal elevada, pero con más frecuencia toma la forma de una combinación de un trastorno hipofisario-hipotalámico-quiasmático. Los síntomas son a menudo perennes y de larga duración. En los niños, la pérdida visual y la diabetes insípida constituyen los signos más frecuentes y en unos cuantos casos aparecen después adiposidad, retraso del desarrollo físico y mental, cefalea y vómito. El trastorno visual toma la forma de disminución de la visión, defectos del campo visual por lesiones quiasmáticas, atrofia óptica y papiledema, como señalaron hace mucho [Kennedy y Smith](#). Las manifestaciones habituales en los adultos son deterioro de la libido, amenorrea, debilidad espástica ligera de una o ambas piernas, cefalea sin papiledema, disminución de la visión y dificultad de pensamiento y confusión. Uno de los casos más notables en la experiencia de los autores fue una enfermera de edad madura quien se tornó distraída e ineficaz en el trabajo y durante muchos meses se pensó que tan sólo estaba deprimida. Con frecuencia se advierte que más tarde ocurren somnolencia, parálisis ocular, diabetes insípida y alteraciones de la regulación de la temperatura (que indica afectación hipotalámica). La rotura espontánea de la lesión quística puede desencadenar meningitis aséptica grave, algunas veces con disminución de la concentración de glucosa en el LCR, síndrome similar al causado por la rotura del colesteatoma descrito con anterioridad.

En el *diagnóstico diferencial* de los diversos síndromes del craneofaringioma, un cuidadoso análisis clínico es a menudo más informativo que los procedimientos de laboratorio. Entre estos últimos, la MRI es la que proporciona la información más útil. Con frecuencia, el tumor muestra incremento de la señal en las imágenes ponderadas en T1 a causa del contenido de colesterol. Por lo general, el quiste es isoíntenso por sí mismo, como el LCR, pero en ocasiones puede causar un decremento de la señal en T2.

## Tratamiento

Las técnicas microquirúrgicas modernas, reforzadas mediante tratamiento con corticoesteroides antes y después de la cirugía, y el cuidadoso control de la temperatura y el equilibrio hídrico en el posoperatorio, permiten la escisión exitosa de todo el tumor o parte de él en casi todos los casos. Aunque los tumores más pequeños pueden extirparse por vía transesfenoidal, los intentos para la extirpación total requieren craneotomía y son muy difíciles porque muchas veces la tumoración está adherida a las estructuras circundantes ([Fahlbusch et al.](#)), además de la posibilidad de meningitis química posoperatoria por el contenido del quiste. La extirpación parcial asegura la recurrencia del tumor, casi siempre antes de tres años, y los riesgos quirúrgicos del nuevo procedimiento son considerables (mortalidad del 10% en series grandes). En ocasiones, la aspiración estereotáctica es un procedimiento paliativo útil, al igual que la radioterapia enfocada y la derivación ventricular en los pacientes con tumores sólidos imposibles de extirpar. El reemplazo endocrino es necesario por un tiempo indefinido. Muchas veces se ha observado un síndrome de delirio prolongado, pero reversible, después de la resección del tumor.

## Paragangliomas

### Tumor del glomo yugular

Este tumor es relativamente raro, pero de interés para los neurólogos. Es uno de los paragangliomas, así denominados por situarse en los paraganglios del sistema nervioso simpático, y por tanto vinculado con el tumor del cuerpo carotídeo, que se describe más adelante. Es una masa muy vascularizada de color rojo violáceo, compuesta de grandes células epitelioides dispuestas en forma de alveolos y que tienen una abundante red capilar. Se presupone que se deriva de cúmulos pequeños de células de paraganglioma no cromafines (cuerpo glómicos), que están más bien en la adventicia de la parte más alta del bulbo de la yugular (*glomus jugulare*), inmediatamente por debajo del suelo del oído medio, y de otros sitios más en el hueso temporal o su proximidad. Dichos cúmulos de células son parte del sistema quimiorreceptor que incluye también los cuerpos carotídeo, vagal, ciliar y aórtico. Los individuos que viven a grandes alturas muestran una incidencia mayor respecto de quienes residen a nivel del mar, y se debe a la estimulación de los quimiorreceptores por la hipoxia. Cerca de 25% corresponde a familiares y se han detectado algunos genes.

El síndrome consiste en sordera parcial, parálisis facial, disfagia y atrofia unilateral de la lengua, en combinación con un pólipo vascular en el orificio auditivo externo y una masa palpable por debajo de la apófisis mastoides y delante de ella, y en ocasiones el propio paciente percibe un soplo ("soplo autoaudible"). Otras manifestaciones neurológicas son la parálisis del nervio frénico, la insensibilidad de la cara, el síndrome de Horner, la ataxia cerebelosa y la epilepsia proveniente del lóbulo temporal. Tal y como ocurre con el schwannoma vestibular, la resonancia magnética ha identificado a estos tumores en fase más temprana.

Hay erosión del agujero yugular y puede haber mayor concentración de proteínas del LCR. El tumor afecta con mayor frecuencia a mujeres que a varones y alcanza su cifra máxima a mediados de la vida adulta. La masa crece lentamente durante muchos años, algunas veces 10 a 20 o más años. El tratamiento comprendía en épocas pasadas la mastoidectomía radical y la extracción de la mayor cantidad de tumor posible, seguida de radiación. La operación combinada intracraneal y extracraneal en dos etapas ha permitido la curación en muchos pacientes ([Gardner et al.](#)). En la actualidad también se utiliza la embolización antes de la extirpación. El artículo de [Kramer](#) incluye una relación detallada de todo lo referente a este tumor.

### Tumor del cuerpo carotídeo

Por lo general es un tumor benigno pero con potencial maligno que se origina en un pequeño agregado de células del paraganglioma de tipo neuroectodérmico. El cuerpo carotídeo normal es pequeño (4 mm en su diámetro mayor y 10 mg de peso) y se localiza en la bifurcación de la arteria carótida primitiva. Las células son de tamaño uniforme, tienen citoplasma abundante, son ricas en sustancia P y sensibles a los cambios de  $PO_2$ ,  $PCO_2$  y pH (es decir, son quimiorreceptoras; no deben confundirse con las barorreceptoras). Los tumores que proceden de estas células tienen aspecto idéntico al de las neoplasias de otros órganos quimiorreceptores, como la neoplasia del glomo yugular, descrita en la sección anterior (paraganglioma). Resulta interesante que son muchas veces más frecuentes en individuos que viven en grandes altitudes.

La presentación habitual es la de una masa indolora en un lado del cuello por debajo del ángulo del maxilar inferior; por lo tanto, debe distinguirse del quiste del surco braquial, el tumor mixto de glándulas salivales y los carcinomas y aneurismas de la región. A medida que el tumor crece (a una tasa calculada de 2 cm de diámetro cada cinco años) puede afectar los nervios simpático, glosofaríngeo, vago, espinal accesorio e hipogloso (síndrome del espacio retroparotídeo; véase el [cap. 47](#)). En algunos casos se observa pérdida de la audición, zumbidos y vértigo. Los tumores del cuerpo carotídeo son origen de ataques isquémicos transitorios en 5 a 15% de los 600 o más casos informados. Una de las presentaciones más interesantes incluye la apnea del sueño, sobre todo con tumores bilaterales (véase más adelante); tanto la depresión respiratoria como la labilidad de la presión arterial son problemas posoperatorios comunes. Sólo hay transformación maligna en 5% de los casos.

Se ha informado un *paraganglioma similar del nervio vago*; aparece de manera característica en el ganglio yugular o nodoso pero puede surgir en cualquier sitio a lo largo de la trayectoria del nervio. Estas malformaciones también pueden presentar cancerización en casi 5% de los casos, emitir metástasis o invadir la base del cráneo.

Se ha observado que un tumor del cuerpo carotídeo puede combinarse con la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) de von Recklinghausen y la enfermedad de von Hippel-Lindau. Se han identificado casos de origen familiar, en particular en el caso de tumores del cuerpo carotídeo bilaterales (alrededor de 5% de las neoplasias es bilateral). El tratamiento incluye la extirpación quirúrgica con embolización intravascular previa o sin ella; no se ha recomendado el uso de radioterapia.

### Adenoma hipofisario

Los tumores que se originan en la hipófisis anterior tienen gran interés para los neurólogos porque causan a menudo síntomas visuales o de otras clases relacionados con afectación de los elementos anatómicos que bordean la silla turca antes de que se manifieste un trastorno endocrino (véase también “[Insuficiencia hipofisaria](#)” en el [cap. 26](#)). Los tumores hipofisarios se vinculan con la edad y se vuelven cada vez más numerosas con cada decenio; hacia los 80 años se encuentran adenomas pequeños en más de 20% de las hipófisis. En algunos casos se cree que un estímulo para la formación del adenoma es la insuficiencia endocrina de órgano terminal, como sucede por ejemplo en la atrofia ovárica que induce la formación de un adenoma basófilo. Sólo una proporción pequeña (6% a 8%) agranda la silla, es decir, como se comenta más adelante, casi todos son “microadenomas”.

Con base en los métodos convencionales de tinción con hematoxilina-eosina, las células de la glándula hipófisis normal se clasificaron durante muchos años como cromóforas, acidófilas y basófilas, presentes en una relación de 5:4:1. Con más frecuencia, los adenomas de la hipófisis están compuestos por células cromóforas (cuatro a 20 veces más frecuentes que los adenomas de células acidófilas). La incidencia de adenomas de células basófilas es incierta. En la actualidad, el estudio histológico se basa en técnicas de tinción con inmunoperoxidasa, que definen la naturaleza de las hormonas dentro de las células hipofisarias, tanto de la glándula normal como de la glándula adenomatosa. Estos métodos muestran que las células cromóforas y las acidófilas pueden producir prolactina, hormona del crecimiento (GH) y hormona estimulante del tiroides (TSH), en tanto que las basófilas elaboran hormona adrenocorticotrópica (ACTH), lipotropina  $\beta$ , hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) y hormona estimulante del folículo (FSH, *follicle-stimulating hormone*).

El desarrollo de métodos sensibles para medir las hormonas hipofisarias en suero posibilitó la detección de adenomas en una etapa temprana de su desarrollo y la designación de diversos tipos de adenomas hipofisarios con base en el trastorno endocrino. Las pruebas hormonales para la identificación de los adenomas hipofisarios, que de preferencia deben efectuarse en una clínica de endocrinología, se listan en el [cuadro 30–4](#). Entre 60% y 70% de los tumores, tanto en varones como en mujeres, secretan prolactina. Alrededor de 10% a 15% liberan hormona del crecimiento y un número más pequeño hormona adrenocorticotrópica. Los que secretan gonadotropinas y TSH son muy raros. Estos tumores pueden ser monohormonales o plurihormonales y cerca de la tercera parte se compone de células no funcionales (nulas).

Cuadro 30–4

**PRUEBAS HORMONALES PARA LA DETECCIÓN DE ADENOMAS HIPOFISARIOS**

HORMONA	PRUEBA
Prolactina	Concentración sérica de prolactina, pruebas inductoras con <a href="#">clorpromazina</a> o TRH, supresión de L-dopa
<a href="#">Somatotropina</a> (GH)	Concentración sérica de GH, <a href="#">glucagon</a> , L-dopa, supresión de glucosa y GH, somatostatin C
Adrenocorticotropina	Cortisol sérico, esteroides urinarios, prueba de la <a href="#">metirapona</a> , supresión de <a href="#">dexametasona</a>
Gonadotropina	FSH sérica, LH, <a href="#">estradiol</a> , <a href="#">testosterona</a> , estimulación con GnRH
Tirotropina	TSH, T <sub>4</sub> , TRH
Vasopresina	Osmolalidad urinaria y sérica después de la restricción de agua por deficiencia de hormona; sin restricción de agua por exceso de hormona

FSH, hormona estimulante del folículo; GH, hormona del crecimiento; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante; T<sub>4</sub>, tiroxina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimulante del tiroides.

Los tumores hipofisarios suelen surgir como nódulos discretos en la porción anterior de la glándula (adenohipófisis). Son de color gris rojizo, blandos (casi gelatinosos) y a menudo parcialmente quísticos, con un reborde de calcio en algunos casos. Las células adenomatosas se distribuyen de manera difusa o en diversas configuraciones, con poco estroma y vasos sanguíneos escasos; con menos frecuencia, la estructura es de tipo sinusoidal o papilar. La variabilidad de la estructura nuclear, el hiperchromatismo, el pleomorfismo celular y las figuras del ciclo celular se interpretan como signos de tumor maligno, que es en extremo raro. Los tumores que miden menos de 1 cm de diámetro se conocen como *microadenomas* y al principio están confinados a la silla turca. Conforme el tumor crece, comprime primero la glándula hipófisis; a continuación, al extenderse hacia arriba y hacia el exterior de la silla, comprime el quiasma óptico; por último, a medida que el crecimiento prosigue, puede extenderse hacia el seno cavernoso, el tercer ventrículo, los lóbulos temporales o la fosa posterior. El reconocimiento de un adenoma cuando aún se halla confinado a la silla tiene importancia práctica considerable porque durante esta etapa es posible la remoción total del tumor mediante resección transesfenoidal o alguna forma de radiocirugía estereotáctica, con prevención del daño ulterior a la estructura glandular normal y el quiasma óptico. La penetración del diafragma de la silla turca por el tumor y la invasión de los elementos circundantes dificultan el tratamiento.

Los adenomas hipofisarios terminaron por atraer la atención médica debido a las anormalidades endocrinas o visuales que ocasionaban. Prácticamente la mitad de las personas con macroadenomas señala que padece cefalea, pero no es parte clara del síndrome. Por lo regular, el trastorno visual es la *hemianopsia bitemporal completa o parcial* que evoluciona de manera gradual y que tal vez no la perciba el paciente (véase en el [cap. 12](#) la descripción de los síndromes quiasmáticos en Causas neurológicas de visión reducida). En una etapa temprana puede haber afectación predominante en las partes superiores de los campos visuales, ya que esas fibras trascurren por la parte inferior del nervio y el quiasma ópticos. Un menor número de pacientes queda casi ciego de un ojo y sufre hemianopsia temporal en el otro. Los escotomas bitemporales hemianópsicos centrales son un hallazgo menos frecuente. Si el quiasma tiene una ubicación relativamente posterior, puede comprimirse hasta interrumpir algunas fibras de la retina nasal, que cuando se cruzan se proyectan en la base del nervio óptico contrario (rodilla de Wilbrand); la controversia sobre la validez de esta proyección en los humanos se menciona en el [capítulo 12](#). Esto causa un escotoma en uno o ambos lados (síndrome de la unión), además del

defecto típico en el campo temporal (fig. 12-3).

Si el trastorno visual es prolongado, las cabezas del nervio óptico se atrofian. En 5% a 10% de los casos, el adenoma hipofisario se extiende al seno cavernoso, lo que produce alguna combinación de parálisis motora ocular y posible compresión del segmento cavernoso de la arteria carótida interna. Otras anomalías neurológicas raras son las convulsiones por la indentación del lóbulo temporal medio, rinorrea de LCR por la erosión de la silla turca, y diabetes insípida, hipotermia y somnolencia por la compresión hipotalámica.

En cuanto al diagnóstico diferencial, la presencia de *hemianopsia bitemporal con silla de tamaño normal* señala que la lesión causal probablemente sea un aneurisma sacciforme del circuito de Willis o un meningioma del tubérculo hipofisario; el cuadro anterior puede ser simulado por la esclerosis múltiple y por la eventración del tercer ventrículo notoriamente hidrocefálico, en algunos casos sin causa precisa (cap. 12). El síndrome idiopático de “silla vacía” también ocasiona hemianopsia bitemporal y se describe más adelante.

En las páginas siguientes se revisan los principales síndromes endocrinos que causan los adenomas hipofisarios. Su clasificación funcional está incluida en la monografía de Kovacs y Asa. En las revisiones de Klibanski y Zervas, y Pappas et al. se encuentran comentarios detallados del diagnóstico y el tratamiento de los adenomas hipofisarios secretores de hormonas. También se recomienda el artículo de Anderson et al. que detalla los signos neurológicos de estos tumores. Un cuadro que justifica la atención es el síndrome catastrófico de la apoplejía hipofisaria, que se revisa más adelante.

### Síndrome de amenorrea y galactorrea

Como regla, este síndrome se manifiesta durante los años de la vida reproductiva. Los antecedentes suelen descubrir que la menarca ocurrió a la edad apropiada; la amenorrea primaria es rara. Un antecedente común es el consumo de anticonceptivos orales sin restablecimiento espontáneo de la menstruación tras su interrupción. La exploración puede revelar falta de anomalías distintas de la galactorrea. Las concentraciones séricas de prolactina se incrementan (casi siempre mayores de 100 ng/ml). En general, el tamaño del tumor (prolactinoma) es mayor cuanto más larga sea la duración de la amenorrea y más elevada la concentración sérica de prolactina. Las concentraciones elevadas de prolactina distinguen este trastorno de la galactorrea idiopática, en la que la concentración sérica de prolactina es normal.

Los varones con tumores secretores de prolactina rara vez experimentan galactorrea y suelen presentarse con un tumor de mayor tamaño y quejas como cefalea, impotencia y anomalías visuales. En las personas normales, la concentración sérica de prolactina se incrementa en grado notable en respuesta a la administración de clorpromazina u hormona liberadora de tirotropina (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*); los pacientes con un tumor secretor de prolactina no muestran esta reacción. Con los grandes tumores que comprimen el tejido hipofisario normal también se trastornan las funciones tiroidea y suprarrenal. Es importante insistir en que los grandes adenomas hipofisarios no funcionales también causan hiperprolactinemia pequeña al distorsionar el tubérculo hipofisario y disminuir la llegada de dopamina a células productoras de prolactina.

### Acromegalia

Este trastorno consiste en crecimiento acral y prognatismo en combinación con visceromegalia, cefalea y diversos trastornos endocrinos (hipermetabolismo, diabetes mellitus). La apariencia facial y corporal muy característica, bien conocida por todos los médicos, se debe a producción excesiva de hormona del crecimiento (GH) después de la pubertad; antes de ésta, la secreción excesiva de GH conduce a gigantismo. En un número pequeño de pacientes acromegálicos se encuentra secreción excesiva, tanto de GH como de prolactina, que al parecer se derivan de dos poblaciones distintas de células tumorales. El diagnóstico del trastorno, que a menudo se retrasa demasiado, se basa en los cambios clínicos característicos, la identificación de valores séricos elevados de GH (0.10 ng/ml) y la falla de la concentración sérica de GH para declinar en respuesta a la administración de glucosa o TRH. El pegvisomant, antagonista del receptor de hormona del crecimiento, se introdujo en fecha reciente para mitigar muchas de las manifestaciones de la acromegalia (véase la revisión de Melmed).

### Enfermedad de Cushing

Descrito en 1932 por Cushing, este trastorno tiene apenas una cuarta parte de la frecuencia de la acromegalia. Existe una diferencia entre la *enfermedad de Cushing* y el *síndrome de Cushing*, como se indica en el capítulo 26. El primer término se reserva para los casos debidos a secreción excesiva de ACTH por la hipófisis, que a su vez ocasiona hiperplasia suprarrenal; la base usual es un adenoma hipofisario. El *síndrome de Cushing* se refiere a los efectos del exceso de cortisol de cualquier origen: administración excesiva de esteroides (causa más frecuente), adenoma de la corteza suprarrenal y carcinoma bronquial productor de ACTH, y muy rara vez otros carcinomas que producen ACTH. Los efectos clínicos son los mismos en todos estos trastornos e incluyen obesidad troncal, hipertensión, debilidad de músculos proximales, amenorrea, hirsutismo, estrías abdominales,

hiperglucemia, osteoporosis y en algunos casos un trastorno mental característico (véase “Enfermedad de Cushing y psicosis por corticoesteroides” en el [cap. 49](#)).

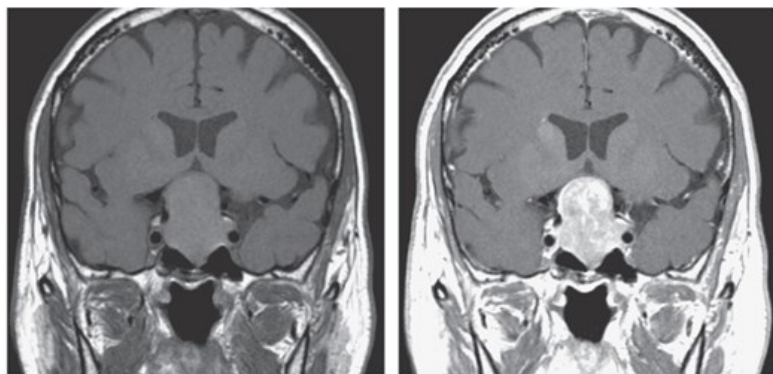
Cushing calificó originalmente a la enfermedad como basofilia hipofisaria y la atribuyó a un adenoma basófilo, pero los cambios patológicos pueden incluir sólo hiperplasia de células basófilas o de un microadenoma no basófilo. Pocas veces hay agrandamiento de la silla turca. En consecuencia, son raros los signos o síntomas visuales como resultado de afcción del quiasma óptico o de los nervios y la extensión al seno cavernoso. El diagnóstico de la enfermedad se establece al demostrar incremento de las concentraciones plasmáticas y urinarias de cortisol; estas concentraciones no se suprimen con la administración de dosis relativamente pequeñas de [dexametasona](#) (0.5 mg cuatro veces al día), pero sí con dosis altas (8 mg/día). Una concentración baja de ACTH y alta de cortisol en sangre, el aumento del cortisol libre en la orina y la falta de supresión de la función suprarrenal después de administrar grandes dosis de [dexametasona](#) son indicios de un origen suprarrenal del síndrome de [Cushing](#), por lo general un tumor y con menos frecuencia hiperplasia micronodular de la glándula suprarrenal.

#### Diagnóstico del adenoma hipofisario

Éste es casi seguro cuando un síndrome quiasmático se combina con un síndrome endocrino de tipo hipopituitario o hiperpituitario. Los datos de laboratorio confirman la presencia de un trastorno endocrino, como se describió antes, y en ocasiones se observa la silla turca abombada en las radiografías simples de cráneo. Los pacientes con sospecha de adenoma hipofisario deben examinarse mediante MRI con gadolinio; este procedimiento permite visualizar adenomas hipofisarios de tan sólo 3 mm de diámetro y muestran la relación del tumor con el quiasma óptico ([fig. 30-21](#)). Esta técnica también permite vigilar la respuesta del tumor al tratamiento. Hay que tener presente que el tejido hipofisario normal se intensifica en la CT y la MRI, lo que revela los tumores pequeños como nódulos con intensidad relativamente baja.

Figura 30-21.

Macroadenoma hipofisario. MRI coronal en T1 antes (*izquierda*) y después (*derecha*) de administrar el medio de contraste. Una masa con intensificación homogénea originada en la silla protruye hacia la cisterna suprasillar y desplaza el quiasma óptico y el hipotálamo inferior. La lesión también se extiende al seno cavernoso adyacente.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los tumores y lesiones distintos de los adenomas hipofisarios expanden algunas veces la silla turca. El crecimiento puede ser resultado de un craneofaringioma intrasillar, un meningioma, aneurisma carotídeo o un quiste de la hipófisis. Los quistes intrasillares recubiertos con epitelio son lesiones raras. Se originan en el vértice del saco de Rathke, el cual puede persistir como una hendidura entre los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis. Todavía más raros son los quistes intrasillares que no tienen recubrimiento epitelial y contienen un líquido espeso de color café oscuro, producto de hemorragias intermitentes. Ambos tipos de quistes intrasillares pueden comprimir la glándula hipófisis y simular los efectos supresores endocrinos de los adenomas hipofisarios. Las neoplasias originadas en la rinofaringe o los senos paranasales pueden invadir la silla y la hipófisis, y las lesiones sarcoideas en la base cerebral pueden hacer lo mismo. Además, la hipófisis y el infundíbulo (y el quiasma) pueden ser sitio de metástasis, la mayor parte de ellas de pulmones y mamas ([Morita et al.](#)); producen diabetes insípida, insuficiencia hipofisaria o dolor orbitario y raras veces son la primera manifestación de un tumor sistémico.

#### Síndrome de la silla vacía

El crecimiento no tumoral de la silla (“silla vacía”) es más frecuente que los trastornos ya descritos. Esto se debe a un defecto en el diafragma dural,

que puede ocurrir sin una causa evidente o en estados con presión intracraneal elevada, como el seudotumor cerebral ([cap. 29](#)) o la hidrocefalia, o bien puede seguir a la excisión quirúrgica de un adenoma hipofisario o meningioma del tubérculo de la silla, o de una apoplejía hipofisaria (véase más adelante). La aracnoides que cubre el diafragma de la silla se abulta hacia abajo a través del defecto en la duramadre y la silla aumenta de tamaño de forma gradual, quizá por la presión y las pulsaciones del LCR sobre sus paredes. Durante el proceso, la hipófisis se aplana, en ocasiones en grado extremo, pero sus funciones casi siempre quedan intactas. El aplanamiento de la glándula precede a la expansión ósea de la silla en muchos casos. No hay erosión ni dehiscencia del piso de la silla y la aparición de estos cambios implica otro tipo de lesión. Algunas veces hay herniación del quiasma óptico hacia abajo y puede producir trastornos visuales que simulan los del adenoma hipofisario ([Kaufman et al.](#)). Como se mencionó, una lesión supraselar primaria (aneurisma sacular de la porción distal de la arteria carótida, un meningioma o un craneofaringioma) provoca hemianopsia bitemporal con tamaño normal de la silla turca.

## Tratamiento

Varía con el tipo y el tamaño del tumor hipofisario, el estado de los sistemas endocrino y visual, y la edad y los planes de procreación de los pacientes. La administración del agonista de la [dopamina bromocriptina](#) (que inhibe a la prolactina) a la dosis inicial de 0.5 a 1.25 mg/día con los alimentos puede ser el único tratamiento necesario para los prolactinomas pequeños e incluso grandes, y es un auxiliar muy útil para tratar el síndrome de amenorrea y galactorrea. La dosis se incrementa en 2.5 mg o menos cada varios días hasta obtener una respuesta terapéutica. Bajo la influencia de la [bromocriptina](#), el tumor disminuye de tamaño en algunos días, las concentraciones de prolactina descienden y el defecto de los campos visuales mejora.

Algunos casos de acromegalia también responden a la administración de [bromocriptina](#), pero aún más al [octreótido](#), un análogo de la [somatostatina](#). La dosis inicial de este fármaco es de 200 mg/día, que aumenta en dosis divididas hasta 1 600 mg en incrementos semanales de 200 mg. En la serie de Lambert de pacientes acromegálicos, las concentraciones de hormona del crecimiento se normalizaron y el tamaño del tumor se redujo en 12 de 15 casos. El tratamiento con [bromocriptina](#) y octreótido debe ser continuo para prevenir las recaídas. Los más recientes análogos de la [somatostatina](#) de liberación lenta y los agonistas de la [dopamina](#) de acción prolongada, como la [cabergolina](#), se desarrollaron para emplearse en pacientes que no responden a los agentes convencionales ([Colao y Lombardi](#)).

Si el enfermo no tolera fármacos (o, en el caso de la acromegalia, no tolera el octreótido y fármacos recientes), el tratamiento es operatorio y para ello se usa la vía transesfenoidal con microcirugía, en un intento de extraer totalmente el tumor y conservar la función hipofisaria normal. Por desgracia, cerca del 15% de los tumores que secretan hormona de crecimiento y los prolactinomas reaparecen en término de un año. Por tal razón, después de la extirpación incompleta o la recidiva de la tumoración (o masas que no mejoran con la hormonoterapia) se aplica radioterapia.

Otro tratamiento primario de los tumores intrasillares incluye la radiocirugía estereotáctica, *a condición de que no haya peligro para la visión ni necesidad urgente de otra operación*. Dichas formas de radiación se enfocan en el tumor y lo destruyen. En décadas recientes, [Kjellberg y Kliman](#) han tratado más de 1 100 adenomas hipofisarios por medio de radiación con haz de protones, sin una sola muerte y con pocas complicaciones ([Kliman et al.](#)). Lo único necesario es una sola exposición breve. En la mayoría de los casos hay una deficiencia endocrina, que debe corregirse con tratamiento de reemplazo hormonal. Hay varios métodos equivalentes (bisturí y *Cyberknife*) más accesibles y ahora se usan con frecuencia. La ventaja de estos métodos radioterapéuticos es que la recurrencia tumoral es rara. Una desventaja es que el efecto de la radiación se obtiene sólo después de varios meses. [Estrada et al.](#) también informaron que la radioterapia con haz externo puede usarse después de la intervención transesfenoidal fallida de la enfermedad de Cushing. Después de unos 3.5 años de la radiación, 83% de los pacientes no mostraba signos de crecimiento tumoral. Sin embargo, existen unos cuantos informes de un declive de la memoria después de la radioterapia de cualquier tipo.

Las extensiones extrasillares grandes de una lesión hipofisaria deben extirparse mediante craneotomía, casi siempre con técnica transfrontal, seguida de radioterapia. A menudo persisten los defectos en los campos visuales, pero puede anticiparse cierta mejoría en la visión.

## Apoplejía hipofisaria

Este síndrome, que describieron por primera vez [Brougham et al.](#), es resultado del infarto de un adenoma que rebasó su suministro sanguíneo. Se caracteriza por el inicio agudo de cefalea intensa que puede ser retroorbitaria, frontal, bitemporal u oftalmoplejía generalizada; pérdida visual bilateral y, en los casos graves, somnolencia o estado de coma, con hemorragia subaracnoidea o pleocitosis y aumento de la proteína en el LCR. En la CT o la resonancia magnética se observa infarto del tumor, a menudo con hemorragia en el interior de la silla agrandada, o por arriba de ella. La apoplejía hipofisaria puede amenazar la vida, salvo que se trate con [hidrocortisona](#) el estado addisoniano agudo. Otra complicación temible es la



ceguera. Si después de 24 a 48 h no hay mejoría, o si la visión muestra deterioro notable, está indicada la descompresión transesfenoidal de la silla. Entre los factores que algunas veces desencadenan la necrosis o la hemorragia de un tumor hipofisario figuran los anticoagulantes, los métodos para valorar la función hipofisaria, la radiación, la administración de **bromocriptina** y los traumatismos craneoencefálicos; sin embargo, muchos de los casos se producen de manera espontánea. Algunos adenomas hipofisarios se han curado por este accidente.

La *necrosis isquémica de la hipófisis*, sin la presencia de un tumor seguido de hipopituitarismo, surge en circunstancias muy diversas y la más común es el parto o el periodo posparto (síndrome de Sheehan).

### Meningioma del reborde esfenoidal

Este tumor, mencionado antes en este capítulo, se sitúa sobre el ala menor del esfenoides. Conforme crece, puede expandirse en sentido medial para afectar los elementos de la pared del seno cavernoso, hacia delante en dirección de la órbita, o en sentido lateral hacia el hueso temporal. Setenta y cinco por ciento de estos tumores se produce en mujeres y la edad promedio de inicio es la de 50 años. Los síntomas más característicos son exoftalmos unilateral de lento desarrollo, abombamiento ligero del hueso en la región temporal y signos radiológicos de engrosamiento o erosión del ala menor del hueso esfenoides. Las variantes del síndrome clínico incluyen anosmia; parálisis oculomotora; oftalmoplejía dolorosa (síndromes de fisura esfenoidal y de Tolosa-Hunt; véase el [cuadro 44-2](#)); ceguera y atrofia del nervio óptico en un ojo, algunas veces con papiledema del otro (síndrome de Foster Kennedy); cambios mentales; convulsiones ("crisis uncinadas") y elevación de la presión intracraneal. En muy pocos casos se escucha un soplo craneal sobre un tumor muy vascularizado. En el diagnóstico diferencial deben considerarse los sarcomas que se originan en los huesos craneales, el carcinoma metastásico, el osteoma orbitoetmoidal, el tumor óseo benigno de células gigantes, los tumores del nervio óptico y los angiomas de la órbita. Las neuroimágenes con contraste permiten establecer el diagnóstico definitivo. El tumor puede researse sin lesión ulterior del nervio óptico si no hay invasión ósea.

### Meningioma del surco olfatorio

Este tumor se origina en las células aracnoideas a lo largo de la lámina cribosa. El diagnóstico depende de la identificación de anosmia o ceguera ipsolaterales o bilaterales, a menudo con atrofia óptica y cambios mentales. Los tumores pueden alcanzar gran tamaño antes de consultar al médico, pero muchos son pequeños y se detectan de modo incidental en estudios imagenológicos cerebrales ([fig. 30-7B](#)). Si la anosmia es unilateral, el paciente rara vez la informa. El trastorno visual unilateral puede consistir en desarrollo lento de un escotoma central. Las alteraciones psíquicas habituales por compresión de los lóbulos frontales inferiores ([cap. 21](#)) son abulia, confusión, desmemoria y jocosidad inapropiada (*witzelsucht*). El paciente puede ser indiferente a su ceguera o hacer bromas respecto de ella. Suelen presentarse cambios radiográficos a lo largo de la lámina cribosa. La MRI con gadolinio es diagnóstica. La extirpación es posible, salvo en el caso de tumores más grandes e invasores.

### Meningioma del tubérculo de la silla

Cushing fue el primero en delinear el síndrome causado por este tumor. Sus 23 pacientes eran mujeres. Los síntomas iniciales fueron visuales: hemianopsia bitemporal de avance lento con silla turca de tamaño normal. Con frecuencia, los defectos de los campos eran asimétricos, lo que indicaba afectación quiasmática y del nervio óptico combinada. Por lo general no se encuentra déficit hipotalámico o hipofisario. La ablación completa es posible si el tumor no es demasiado grande. La radioterapia de algún tipo es lo indicado cuando la remoción es incompleta o el tumor reaparece o experimenta cambios malignos. Entonces el pronóstico es reservado; varios pacientes de los autores murieron a los pocos años.

### Glioma del tronco del encéfalo

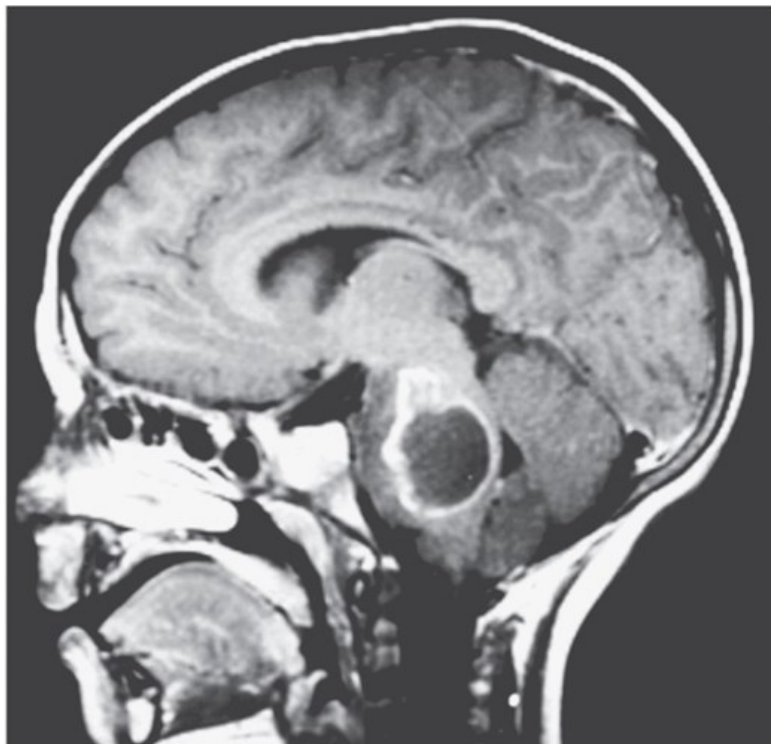
Los astrocitomas del tronco del encéfalo son tumores de crecimiento relativamente lento que infiltran los fascículos y los núcleos. Producen un cuadro clínico variable según sea la localización en el bulbo raquídeo, el puente o el mesencéfalo. Más a menudo, este tumor inicia durante la infancia (la edad de presentación más frecuente es de siete años) y 80% aparece antes de los 21 años. Por lo general, los síntomas están presentes durante tres a cinco meses antes de que el individuo busque atención médica. En muchos enfermos, la manifestación inicial es la parálisis de uno o más pares craneales, las más de las veces el VI y el VII en un lado, seguido por signos de fascículos largos (hemiparesia, ataxia unilateral, ataxia locomotora, paraparesia y trastornos hemisensitivos y de la mirada, además de disartria pseudobulbar y parálisis). En los pacientes restantes, los síntomas ocurren en orden inverso, es decir, los signos de los fascículos largos preceden a las anomalías de los pares craneales. Los individuos de este último grupo sobreviven más que los que tienen una enfermedad que inició con parálisis de los pares craneales. Son posibles cefalea, vómito y papiledema, casi siempre de manera tardía durante la progresión de la enfermedad. La evolución es lenta durante varios años, a menos que alguna parte del tumor se

torne más maligna (astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme) o, en raras ocasiones, se extienda hacia las meninges (gliomatosis meníngea), caso en el que la enfermedad puede matar al paciente en meses.

El problema principal en el diagnóstico consiste en distinguir esta enfermedad de una forma pontina de esclerosis múltiple, una malformación vascular del puente (casi siempre hemangioma cavernoso) o una encefalitis de tronco del encéfalo, y en diferenciar entre los tipos focal y difuso del glioma (véase más adelante). El procedimiento más útil para el diagnóstico y pronóstico es la MRI con contraste (fig. 30-22).

Figura 30-22.

Glioma pontino. MRI en T1 intensificada con contraste que demuestra una masa con intensificación periférica irregular notoria mediante gadolinio. El paciente era un niño de tres años de edad con déficit progresivo de los pares craneales y los fascículos largos.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Un estudio de 87 pacientes de Barkovich *et al.* enfatiza la importancia de distinguir entre los tumores difusamente infiltrativos y los nodulares focales. En el tipo difuso más frecuente se identifica un efecto de masa con una señal hipointensa en las MRI ponderada T1 e incremento heterogéneo en las señales T2, lo que refleja edema e infiltración tumoral. Estos tumores difusamente infiltrativos, que suelen mostrar crecimiento asimétrico del puente, tienen peor pronóstico que los focales o nodulares, que tienden a producirse en el dorso del tronco del encéfalo y a menudo protruyen de manera exofítica. Unos cuantos casos de glioma difuso del tronco del encéfalo requieren exploración quirúrgica para establecer el diagnóstico (inspección y tal vez biopsia). Sin embargo, las características histológicas de una muestra mínima de biopsia del tumor no tienen utilidad particular para determinar el pronóstico o el tratamiento, y el criterio general consiste en evitar la intervención quirúrgica, a menos que la tumoración tenga una evolución clínica extraordinaria o no se ajuste al aspecto típico del tipo difuso en la resonancia magnética.

### Tratamiento

El tratamiento del tipo infiltrante difuso es la radiación y si hay presión intracraneal elevada como resultado de la hidrocefalia es necesaria la derivación ventricular del LCR. La quimioterapia coadyuvante aún no muestra utilidad. Una serie de 16 pacientes que trataron Pollack *et al.* destaca el hecho de que los tumores focales y exofíticos del tronco del encéfalo casi siempre son astrocitomas de grado bajo; estos tumores, en contraste con los del tipo más difuso, suelen responder bien a la resección parcial y permiten una supervivencia prolongada porque recurren con lentitud y no experimentan transformación maligna. Los gangliocitomas o los astrogangliocitomas mixtos son imitadores raros del glioma nodular del tronco del encéfalo. El glioma quístico del tronco del encéfalo (fig. 30-22), un tumor pilocítico semejante a su contraparte en el cerebelo y más raro aún se trata

mediante resección del nódulo mural y, como ya se mencionó, tiene un pronóstico excelente. [Landolfi et al.](#) señalan que la sobrevida es más larga en adultos con glioma pontino (media de 54 meses) en comparación con los niños. La mayoría de los pacientes con tumores pontinos familiares tiene gliomas malignos.

### Glioma de los nervios y el quiasma ópticos

Esta neoplasia, como el glioma del tronco del encéfalo, se produce más a menudo durante la infancia y la adolescencia. En 85% de los casos aparece antes de los 15 años de edad (promedio de 3.5 años) y es dos veces más frecuente en las niñas ([Cogan](#)). Los síntomas iniciales consisten en un oscurecimiento de la visión con campos constreñidos, seguido por defectos bilaterales de los campos visuales de los tipos homónimo, heterónimo y en ocasiones bitemporal, que progresan hasta la ceguera y la atrofia óptica con o sin papiledema. La proptosis ocular por una masa orbitaria es el otro síntoma principal. Algunas veces se observan signos hipotalámicos (adiposidad, poliuria, somnolencia y atrofia genital) como resultado de la propagación proximal del tumor. Por lo regular se identifica el tumor con la CT, la MRI y la ecografía, y en la radiografía se observa ensanchamiento del agujero óptico (más de 7.0 mm). Este hallazgo y la falta de abombamiento de la silla turca o calcificación supraselar excluyen la presencia de adenoma hipofisario, craneofaringioma, enfermedad de Hand-Schüller-Christian y sarcoidosis. Los otros tumores que causan ceguera monoocular y proptosis en los adolescentes y los adultos jóvenes son los meningiomas esfenoidales mediales, del surco olfatorio e intraorbitarios (meningioma de la vaina del nervio óptico). La ablación quirúrgica puede ser curativa si todo el tumor es prequiasmático (la configuración menos común). Para los tumores que infiltran el quiasma o causan síntomas regionales e hidrocefalia, todo lo que puede ofrecerse es resección parcial seguida por radioterapia. En la enfermedad de von Recklinghausen puede haber gliomas y tumores no glióticos (hamartomatosos) en los nervios ópticos; estos últimos son a veces imposibles de distinguir de los gliomas del nervio óptico y deben vigilarse con cuidado.

### Cordoma

Esta neoplasia es una masa suave y gelatinosa de color gris rosado que se origina en los remanentes de la notocorda primitiva. Su localización más frecuente es el clivus (del dorso de la silla turca al agujero magno) y en la región sacrococcígea. Afecta más a menudo a los varones, casi siempre en la vida adulta temprana o madura, y es una de las raras causas de los síndromes que afectan a múltiples pares craneales o la cauda equina. Cerca del 40% de los cordomas se desarrolla en cada uno de estos dos extremos del neuroeje; el resto se localiza en cualquier punto en los cuerpos vertebrales intermedios. El tumor está formado por cuerdas o masas de células grandes con gránulos de glucógeno en su citoplasma, a menudo con múltiples núcleos y material mucoide intracelular. Los cordomas causan invasión local, sobre todo del hueso circundante, pero no producen metástasis.

El síndrome neurológico craneal originado por el tumor tiene como aspecto sobresaliente la afectación de todos los pares craneales, solos o en combinación, desde el segundo hasta el duodécimo, en uno o ambos lados. Los signos relacionados en la serie de [Kendall y Lee](#) fueron dolor facial, hipoacusia conductiva y ataxia cerebelosa, resultado de la compresión pontomedular y cerebelosa. Una característica es el dolor cervical irradiado al vértice del cráneo durante la flexión del cuello. Los tumores en la base del cráneo pueden destruir el clivus y abultarse en la rinofaringe, lo que produce obstrucción nasal y secreción, en ocasiones también disfagia. La extensión al espacio epidural cervical puede causar compresión medular. Por lo tanto, el cordoma es una de las lesiones que puede manifestarse como tumoración intracraneal y extracraneal; las otras son el meningioma, neurofibroma, tumor del glomo yugular y carcinoma sinusal o faríngeo. La CT de la base del cráneo ayuda a definir los márgenes óseos del tumor y la MRI permite identificar las estructuras neurales y vasculares adyacentes. Los granulomas mediales (de Wegener), histiocitosis, enfermedad de Erdheim-Chester y sarcoidosis también figuran en el diagnóstico diferencial. El condrosarcoma del clivus produce un síndrome similar.

El tratamiento del cordoma consiste en resección quirúrgica y radioterapia (radiación enfocada). Esta forma de tratamiento ha logrado la sobrevida quinquenal sin recidiva en casi 80% de los pacientes.

### Neoplasias nasofaríngeas que erosionan la base del cráneo (carcinoma nasofaríngeo de células transicionales; tumor de Schmincke)

Estas malformaciones se observan con frecuencia en hospitales generales; surgen de la membrana mucosa de los senos paranasales o de la nasofaringe cerca de la trompa de Eustaquio, es decir, la fosa de Rosenmüller. Además de los síntomas de enfermedad nasofaríngea o sinusal, que tal vez no sean característicos, son posibles dolor y adormecimiento faciales, parálisis del abductor y parálisis de otros pares craneales. El diagnóstico depende de la inspección y la biopsia de la masa nasofaríngea o un ganglio linfático cervical afectado y las evidencias radiológicas de erosión de la base del cráneo. La centelleografía ósea y la CT son útiles en el diagnóstico ([fig. 44-5](#)). El tratamiento es la resección quirúrgica y radiación, aunque cada vez se incluye con más frecuencia la quimioterapia. El carcinoma de los senos etmoidales o esfenoidales y la neuropatía posterior a la radiación,

que se presentan años después del tratamiento de un tumor nasofaríngeo, pueden producir cuadros clínicos semejantes y son difíciles de diferenciar. Los síndromes que resultan de los tumores nasofaríngeos se revisan en el [capítulo 47](#), “Enfermedades de los pares craneales”.

## Otros tumores de la base del cráneo

Además del meningioma, los tumores nasofaríngeos y otros ya enumerados en apartados anteriores, se han identificado innumerables neoplasias raras, que provienen de tejidos en la base del cráneo y senos paranasales, oídos y otras estructuras, y que han originado síndromes singulares; dentro de esta categoría figuran osteomas, condromas, fibromas osificantes, tumores de células gigantes de huesos, lipomas, epidermoides, teratomas, tumores mixtos de la glándula parótida, hemangiomas y cilindromas (carcinomas quísticos adenoides que proceden de las glándulas salivales), de los senos paranasales y la órbita; los granulomas sarcoides pueden inducir el mismo efecto. La mayor parte de estos tumores es benigna, pero algunos implican la posibilidad de cambio maligno. A este grupo deben añadirse el *estesioneuroblastoma* (de la cavidad nasal) con extensión hacia la fosa anterior y, tal vez los más comunes de todos, los *tumores malignos sistémicos que hacen metástasis hacia los huesos de la base del cráneo* (próstata, pulmón y mama son los orígenes más frecuentes) o que los afectan como parte de una neoplasia multicéntrica, por ejemplo linfoma primario, mieloma múltiple, plasmacitoma y leucemia linfocítica.

En esta región también se observan *quistes aracnoideos suprasilares*. El LCR fluye hacia arriba desde la cisterna interpeduncular, pero queda atrapado por arriba de la silla por una aracnoides engrosada (membrana de Liliequist). Conforme el LCR se acumula, forma un quiste que se invagina hacia el interior del tercer ventrículo; la cúpula del quiste puede bloquear de manera intermitente los agujeros de Monro y ocasionar hidrocefalia (véase [Fox y Al-Mefty](#)). El niño con este trastorno efectúa un movimiento curioso de aprobación y balanceo de la cabeza, similar a una muñeca con la cabeza pesada que descansa sobre un resorte en espiral. [Benton et al.](#) lo denominaron “síndrome de cabeza de muñeca balanceante”; puede curarse mediante vaciamiento del quiste. Estas lesiones suprasilares también pueden causar tipos de nistagmo en vaivén, pendulares y en sacudida.

Los [cuadros 30–5 y 44–1](#), adaptados del servicio de neurocirugía de [Bingas](#) en Berlín, resumen la información sobre los síndromes focales de la base del cráneo; se recomiendan como referencias su artículo autorizado y el más reciente de [Morita y Piepgras](#), ambos en el *Handbook of clinical neurology*.

Cuadro 30–5

### SÍNDROMES CLÍNICO CAUSADOS POR TUMORES DE LA BASE DEL CRÁNEO

SITIO DE LA LESIÓN	EPÓNIMO	SÍNTOMAS CLÍNICOS	CAUSAS <sup>a</sup>
Parte anterior de la base del cráneo		Trastornos olfatorios (anosmia unilateral o bilateral), posiblemente trastornos psiquiátricos, convulsiones	Tumores que invaden la parte anterior de la base del cráneo desde el seno frontal, la cavidad nasal o el hueso etmoides, osteomas. Meningiomas del surco olfatorio
Fisura orbitaria superior	Rochon-Duvigneau; síndrome de la fosa pterigopalatina (Behr) y de la base de la órbita (DeJean) que inicia con una lesión de las ramas maxilar y pterigoidea, y que evoluciona hasta el síndrome de la fisura orbitaria superior	Lesiones de los nervios oculomotor, troclear y abductor, y la primera división del trigémino con oftalmoplejía, dolor y trastornos sensitivos en el área de V <sub>1</sub> ; a menudo exoftalmos, ciertos trastornos vegetativos	Tumores: meningiomas, osteomas, quistes dermoides, tumores de células gigantes, tumores de la órbita, tumores nasofaríngeos, rara vez gliomas del nervio óptico; granulomas eosinófilos, angiomas, infecciones locales o adjuntas, traumatismos
Vértice de la órbita	Jacod-Rollet (a menudo en combinación con el síndrome de la fisura orbitaria superior);	Trastornos visuales, escotoma central, papiledema, atrofia del nervio óptico; exoftalmos ocasional, quemosis	Glioma del nervio óptico, aneurisma infraclinoideo de la arteria carótida interna, traumatismos, tumores

	síndrome infraclinoideo de Dandy		orbitarios, enfermedad de Paget
Seno cavernoso	Foix-Jefferson; síndrome de la fisura esfenopetrosa (Bonnet y Bonnet) que corresponde en parte al síndrome de Raeder del seno cavernoso	Oftalmoplejía causada por lesiones de los nervios oculomotor, troclear, abductor y a menudo trigémino, exoftalmos, trastornos vegetativos. Jefferson distinguió tres síndromes: 1) el anterosuperior, correspondiente al síndrome de la fisura orbitaria superior; 2) el medio, que produce oftalmoplejía y lesiones de V <sub>1</sub> y V <sub>2</sub> ; 3) el caudal, que además afecta a todo el nervio trigémino	Tumores de la región silla y parasillar, aneurismas infraclinoideos de la arteria carótida interna, tumores nasofaríngeos, fístulas del seno cavernoso y la arteria carótida (traumáticas), tumores de la fosa craneal media, p. ej., condromas, meningiomas y neurinomas
Vértice del peñasco del temporal	Gradenigo-Lannois	Lesiones de los nervios trigémino y abductor con neuralgia, trastornos sensitivos y motores, y diplopía	Procesos inflamatorios (otitis), tumores como colesteatomas, condromas, meningiomas y neurinomas del ganglio de Gasser y la raíz del trigémino, sarcomas primario y secundario de la base del cráneo
Esfenoides y peñasco del temporal (síndrome petroesfenoidal)	Jacod	Oftalmoplejía causada por pérdida de la función de los nervios oculomotor, troclear y abductor, amaurosis, neuralgia del trigémino tal vez con signos sensitivos	Tumores del esfenoides y el peñasco del temporal, y la fosa craneal media, tumores nasofaríngeos, metástasis
Agujero yugular	Vernet	Lesiones de los nervios glosofaríngeo, vago y accesorio con trastornos de la deglución; fenómeno de la cortina; trastornos sensitivos de lengua, paladar blando, faringe y laringe; disfonía; debilidad de los músculos esternocleidomastoideo y trapecio	Tumores del glomo yugular, neurinoma de los pares craneales VIII a XI; condromas, colesteatomas, meningiomas, tumores nasofaríngeos, y auditivos; infecciones, angiomas, rara vez traumatismos
Cóndilos occipitales anteriores	Collet-Sicard (Vernet-Sargnon)	Pérdida de la función del nervio hipogloso (pérdida de la movilidad normal de la lengua), además de los síntomas del agujero yugular	Tumores de la base del cráneo, el oído y la glándula parótida; infiltrados leucémicos; aneurismas, angiomas e inflamaciones
Espacio retroparotídeo (síndrome retrofaríngeo)	Villaret	Lesiones del grupo inferior de nervios (Collet-Sicard) y síndrome de Bernard-Horner con ptosis y miosis	Tumores del espacio retroparotídeo (carcinomas, sarcomas), traumatismos, inflamaciones
Mitad de la base del cráneo	Garcin (Guillain-Alajouanine-Garcin); descrito también por Hartmann en 1904	Pérdida de la función de los 12 pares craneales en un lado; en muchos casos quedan indemnes pares craneales aislados; rara vez hay signos de elevación de la presión intracraneal o síntomas del fascículo piramidal	Tumores nasofaríngeos, tumores primarios de la base del cráneo, infiltrados leucémicos de las meninges basales, traumatismos, metástasis
Ángulo pontocerebeloso		Pérdida de la función del nervio vestibulococlear (pérdida de la audición, vértigo, nistagmo); trastornos	Neuromas acústicos (elevación de las proteínas en el LCR), meningiomas,

		cerebelosos; lesiones de los pares craneales trigémino, facial y, quizá, glosofaríngeo y vago. Signos de elevación de la presión intracraneal, síntomas del tronco del encéfalo	colesteatomas, metástasis, tumores cerebelosos, neurinomas del grupo caudal de nervios y el nervio trigémino, procesos vasculares como angiomas, aneurismas basilares
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<sup>a</sup>Los depósitos metastásicos pueden producir cualesquiera de estos síndromes.

Fuente: adaptado a partir de Bingas. (Véanse también los cuadros 44-1 y 44-2.)

En la actualidad, las técnicas de imagen modernas ayudan a dilucidar muchos de los problemas diagnósticos que estos tumores plantean. La MRI tiene utilidad particular para delinear las estructuras de la base del encéfalo y la parte superior de la región cervical. La CT también puede determinar los valores de absorción del propio tumor y el sitio de erosión ósea. Cuando la lesión se analiza de esta manera, algunas veces es posible establecer un diagnóstico etiológico. Por ejemplo, el valor de absorción del tejido lipomatoso es distinto al del tejido encefálico, los gliomas, la sangre y el calcio. Las centelleografías óseas (con tecnecio y galio) muestran con fidelidad notable las lesiones destructivas activas, pero aun cuando éstas se ven, en algunos casos puede ser difícil obtener una biopsia satisfactoria.

### Tumores del agujero magno

Los tumores de la región del agujero magno tienen importancia particular por la necesidad de distinguirlos de enfermedades como esclerosis múltiple, malformación de Chiari, siringomielia y anomalías óseas de la unión craneocervical. Es de enorme relevancia identificar estas neoplasias porque casi todas benignas y extramedulares, es decir, se pueden extirpar y curar. Si no se reconocen son letales dado que ocasionan compresión bulbar y medular alta.

Estas tumoraciones no son frecuentes (en promedio, 1% de todos los tumores intracraneales e intrarraquídeos), pero varios investigadores han reunido series de buen tamaño (véase Meyer et al., que han publicado una bibliografía completa). En todas las series, los tipos más comunes son meningiomas, schwannomas, neurofibromas y quistes dermoides; otros, todos raros, comprenden teratomas, dermoides, granulomas, hemangiomas cavernosos, hemangioblastomas, hemangiopericitomas, lipomas y carcinomas epidurales.

El dolor en las regiones suboccipital o cervical posterior, sobre todo en el lado del tumor, suele ser la primera y por mucho la más común de las quejas. En algunos de los casos, el dolor se extiende hacia el hombro e incluso el brazo. Esta última localización es más frecuente en los tumores surgidos del conducto raquídeo y se extienden en sentido intracraneal. Por motivos inciertos, el dolor puede referirse hacia la parte baja de la espalda, incluso hacia el final de la columna vertebral. Puede reconocerse dolor espinal y radical, este último por afectación de las raíces C2 o C3, o ambas.

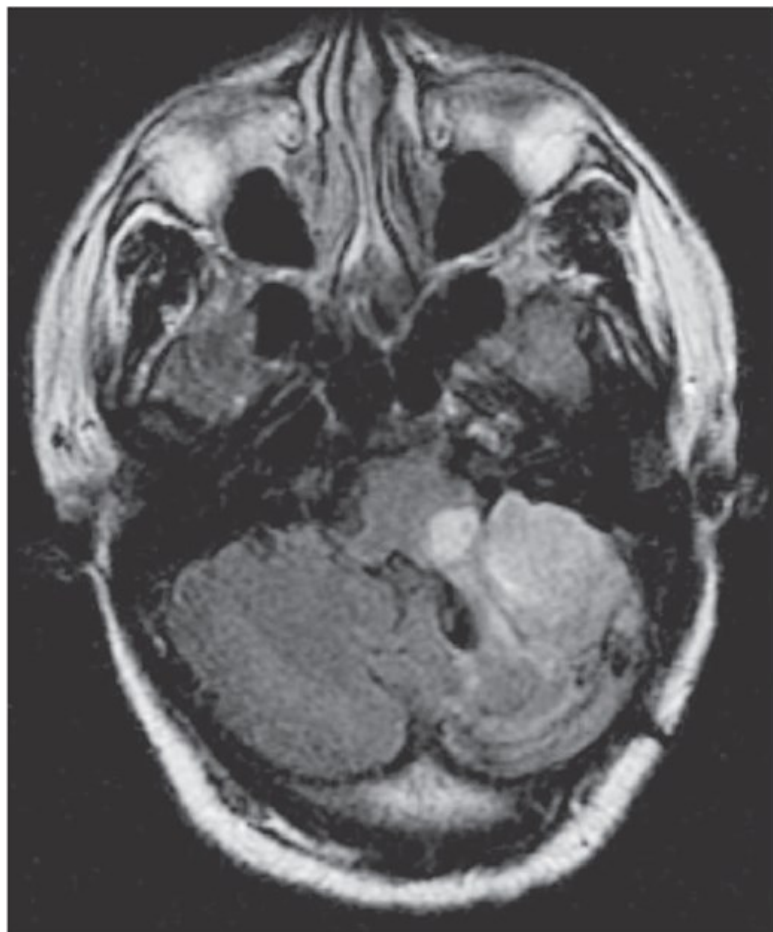
Un cuadro incluye la debilidad del hombro y el brazo que evoluciona hasta afectar al miembro pélvico del mismo lado y después a la pierna y el brazo contrarios ("parálisis de todos los cuadrantes"), como se indicó en el capítulo. 3. Otro es la triplejía, una sucesión característica pero no invariable de fenómenos que surge cuando el tumor comprime los fascículos de decusación corticoespinales a nivel del agujero occipital. En ocasiones sólo ambas extremidades superiores se afectan; de manera sorprendente, puede haber debilidad atrófica de la mano o el antebrazo, o incluso de los músculos intercostales con disminución de los reflejos tendinosos bastante por debajo del nivel del tumor, una observación que Oppenheim realizó primero. También se produce afectación de los fascículos sensitivos; más a menudo, la sensibilidad de la columna posterior es la que se trastorna en uno o ambos lados, con patrones de progreso semejantes a los de la parálisis motora. Otra queja inesperada es la sensación de frío intenso en el cuello y los hombros, lo mismo que la aparición de "bandas" de hiperestesia alrededor del cuello y la parte dorsal de la cabeza. En unos cuantos casos se demuestra pérdida sensitiva bibraquial segmentaria y con frecuencia se informa el signo de Lhermitte (en realidad un síntoma) de sensaciones de tipo eléctrico por toda la columna vertebral y las extremidades al doblar el cuello hacia delante. Los signos de los pares craneales agregados más a menudo e indicativos de la extensión intracraneal de un tumor del agujero magno son disfagia, disfonía, disartria y hombro caído (por afectación vagal, del hipogloso y el espinal accesorio); son menos frecuentes el nistagmo y la diplopía episódica, pérdida sensitiva en la cara y debilidad facial unilateral o bilateral, así como síndrome de Horner.

La evolución clínica de estas lesiones se prolonga con frecuencia por años, con fluctuaciones engañosas e inexplicables. El procedimiento diagnóstico importante es la MRI con contraste (fig. 30-23). En caso de quistes dermoides en la región cervical superior, como en el caso que publicaron Adams y Wegner, puede haber remisiones completas y prolongadas de la cuadriparesia.

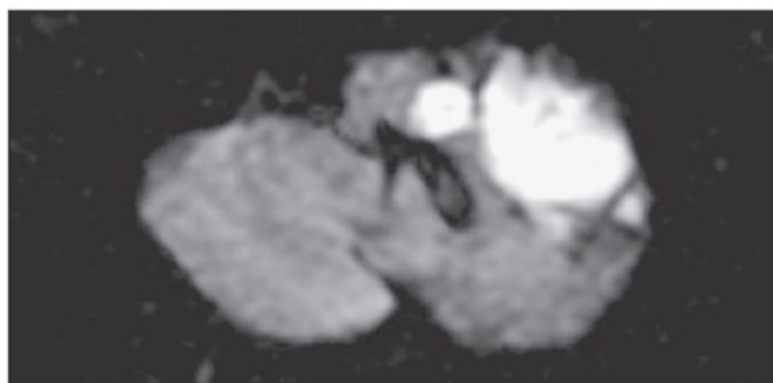


Figura 30-23.

MRI que muestra un quiste epidermoide en el ángulo cerebelopontino izquierdo, justo arriba del agujero magno. El quiste es heterogéneo e hiperintenso en la MRI ponderada en T2 (A) y muestra difusión disminuida (B), un rasgo característico.



A



B

Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Como se mencionó, los tumores del agujero magno deben distinguirse de la esclerosis múltiple espinal o del tronco del encéfalo y el cerebelo; de la malformación de Chiari con fístula, y de la compresión ósea. La neuralgia occipital persistente con un síndrome de agujero occipital sugiere en

particular un tumor en ese sitio. Es importante diferenciar el dolor occipitounal temprano respecto de la osteoartritis, trastorno muy frecuente. El tratamiento incluye la extirpación quirúrgica ([Hakuba et al.](#)), seguido de radiación particularizada si es incompleta la extirpación y si el tumor es radiosensible.

## EFFECTOS REMOTOS DE LAS NEOPLASIAS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO (TRASTORNOS PARANEOPLÁSICOS)

En los últimos 50 años se ha identificado un grupo de trastornos neurológicos que aparecen en individuos con neoplasias sistémicas a pesar de que en el sistema nervioso no haya metástasis, invasión directa ni compresión por el tumor ([Cuadro 30-6](#)). Son los llamados trastornos paraneoplásicos que no son específicos de los cánceres ni se circunscriben a ellos, pero están vinculados con una frecuencia mucho mayor de la que explicaría el azar. Asumen importancia especial porque en muchos casos el síndrome neurológico se manifiesta antes de que lo haga el tumor oculto o primario. La gran diversidad de cuadros clínicos de la enfermedad neurológica paraneoplásica puede reconocerse en la serie inicial que publicaron [Graus et al.](#) de 200 pacientes: neuropatía sensitiva en 54%, ataxia cerebelosa en 10%; encefalitis límbica en 9%; y otros, incluidos sitios múltiples, en 11%. Algunos de los trastornos paraneoplásicos que afectan nervios y músculos (en particular polineuropatía, polimiositis y síndrome miasténico-miopático de Lambert-Eaton) se describen en capítulos ulteriores sobre esos temas. En esta sección se presentan otros procesos paraneoplásicos que afectan la médula espinal, el cerebelo, el tronco del encéfalo y los hemisferios cerebrales.

Cuadro 30-6

PRINCIPALES TRASTORNOS PARANEOPLÁSICOS Y ANTICUERPOS RELACIONADOS<sup>a</sup>

TRASTORNO NEUROLÓGICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ANTICUERPO PREDOMINANTE	TUMOR
Degeneración cerebelosa	Ataxia, subaguda	Anticuerpos contra células de Purkinje: anti-Yo, conducto de calcio anti-P/Q, anti-CRMP5, anti-Ma, anti-Ri, anti-Zik4	Ovario, trompa de Falopio, pulmón, enfermedad de Hodgkin (anti-Tr)
Encefalomielitis, incluidas encefalitis límbica y del tronco del encéfalo	Confusión subaguda, signos del tronco del encéfalo, mielitis Psicosis, convulsiones, estado de hiperactividad simpática	Anti-Hu (ANNA 1) Anti-Ma, anti-CRMP-5, anti-VGKC (incl anti-LGI 1 y anti-Caspr2) Anti-NMDA, anti-mGluR5	Pulmonar microcítico, neuroblastoma, próstata, mama, Hodgkin, testículo (Ma) Teratoma ovárico (y otros sitios)
Opsoclono-mioclono-ataxia	Trastorno de la motilidad ocular, marcha atáxica	Anti-Ri (ANNA 2)	Mama, trompa de Falopio, pulmonar microcítico
Degeneración de la retina	Escotomas, ceguera, tumefacción del disco	Antirrecoverina (anti-CAR)	Pulmonar microcítico, timoma, célula renal, melanoma
Neuropatía y neuronopatía sensitivas subagudas	Pérdida sensitiva distal o proximal	Anti-Hu (ANNA-1), anti-CRMP-5	Pulmonar microcítico, Hodgkin, otros linfomas
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	Debilidad por cansancio proximal, síntomas autónomos (boca seca)	Contra el conducto del calcio controlado por voltaje (VGCC)	Pulmonar microcítico, Hodgkin, otros linfomas
Síndrome del hombre rígido y neuromiotonía	Espasmos y rigidez musculares	Antianfifisina, anti-Caspr2, anti-GAD	Mama, pulmón
Corea	Coreoatetosis bilateral	Anti-Hu, anti-CRMP-5	Pulmón, Hodgkin, otros
Neuropatía óptica	Ceguera	Anti-CRMP-5	Pulmón

<sup>a</sup>En casi todos los casos, un autoanticuerpo particular se relaciona con un tipo de tumor específico más que con el síndrome clínico (p. ej., cáncer pulmonar microcítico y polineuropatía con ANNA 1, cáncer de mama con anticuerpo contra células de Purkinje, tumores del testículo con anti-Ma). Pueden ocurrir síndromes similares a cada uno de los anteriores con el cáncer pulmonar microcítico y linfomas, pero con mayor frecuencia sin anticuerpos detectables.

Pueden encontrarse descripciones completas de los trastornos paraneoplásicos en los artículos de [Darnell y Posner](#), y [Dalmau y Rosenfeld](#). Algunos se relacionan con autoanticuerpos de inmunoglobulina G (IgG), pero debe insistirse en que, a pesar de las vinculaciones de anticuerpos con síndromes específicos, no siempre se relacionan con cánceres particulares y viceversa. Aún más, a algunas veces aparecen los mismos síndromes y anticuerpos sin un tumor manifiesto, y en algunos pacientes surgen múltiples autoanticuerpos. Esto se reveló en la encuesta de [Pittock et al.](#) de la Clínica Mayo, en la cual se reconoció que el 33% de los sueros de pacientes de trastornos neurológicos paraneoplásicos tenía más de un anticuerpo. Los autores sugirieron que esto refleja las innumerables proteínas onconeurales inmunógenas expresadas por los tumores. Por esa razón es necesario considerar como aproximadas o no excluyentes las relaciones entre anticuerpos particulares y los síndromes clínicos incluidos en el [cuadro 30-6](#). La presencia de un autoanticuerpo no señala de modo obligado que interviene en la disfunción neuronal y algunos autoanticuerpos pueden detectarse en el suero de

individuos normales (Dahm et al.). A pesar de ello, algunos síndromes surgen al parecer de manera desproporcionada, muchas veces con anticuerpos particulares. Los tumores que se vinculan con mayor frecuencia con tales problemas son el cáncer pulmonar microcítico (Gozzard et al.), el adenocarcinoma de mamas y ovario, el timoma (Evoli y Lancaster) y la enfermedad de Hodgkin, pero los síndromes neurológicos paraneoplásicos aparecen sólo en una proporción pequeñísima de personas con estas tumoraciones.

Aún no se comprenden del todo los mecanismos por los cuales los carcinomas ejercen sus efectos remotos. Quizá la teoría más plausible, como se sugirió antes, es que tienen una base autoinmunitaria. De acuerdo con esta teoría, ciertos tumores y neuronas centrales y periféricas comparten moléculas antigénicas. La respuesta inmunitaria se dirige entonces al antígeno compartido tanto en el tumor como en el sistema nervioso. El indicio de esta respuesta autoinmunitaria lo ejemplifica con más claridad el síndrome de Lambert-Eaton, en el que un anticuerpo derivado de un tumor se fija en los conductos de calcio regulados por voltaje en las uniones neuromusculares (cap. 46).

Además, en algunos tipos de trastornos paraneoplásicos se cuenta con datos muy interesantes de que el tumor provocado tiene antígeno en su superficie y que la autofijación del anticuerpo puede inhibir la proliferación neoplásica; ello tal vez explique la dificultad para detectar minúsculos cánceres pulmonares microcíticos, que son el punto de partida de algunos de los síndromes paraneoplásicos. Sin embargo, cabe señalar que no se ha comprobado que la supresión o eliminación del anticuerpo produzcan crecimiento del tumor.

### Encefalomiелitis relacionada con carcinoma y “encefalitis límbica”

Varios autores (Corsellis et al.; Henson y Urlich; Posner, 1995) han descrito la aparición de cambios encefalomielíticos regionales y bilaterales acompañados de carcinomas. En muchos de los casos publicados, el cuadro encefalítico se vinculó con carcinoma de los bronquios, por lo regular del tipo microcítico, pero se ha señalado que intervienen todos los tipos de neoplasias, incluida la enfermedad de Hodgkin. Desde el punto de vista histológico, los trastornos paraneoplásicos de este grupo se caracterizan por pérdida extensa de neuronas acompañada de proliferación microglial, manchas pequeñas de necrosis y formación notable de manguitos perivasculares por linfocitos y monocitos. Se observan focos de infiltración linfocítica en las leptomeninges adyacentes. Estos cambios patológicos pueden afectar al encéfalo y la médula espinal de manera difusa, pero más a menudo predominan en un sitio particular del sistema nervioso, en especial los lóbulos temporales mediales y los núcleos adyacentes (“encefalitis límbica”, fig. 30–24), el tronco del encéfalo, el cerebelo (véase antes) y la sustancia gris de la médula espinal. Desde luego, los síntomas dependen de la localización e intensidad de los cambios inflamatorios y pueden superponerse. Casi todos los casos son subagudos, lo que significa progresión en unas cuantas semanas o meses, pero con frecuencia los principales síntomas en la forma leve se presentan en unos cuantos días. Se han publicado casos raros de remisión.

Figura 30–24.

MRI FLAIR axial en T2 de una mujer con encefalitis límbica paraneoplásica por anticuerpos contra el conducto de potasio activado por voltaje (VGKC) secundaria a cáncer tiroideo. El hipocampo y la amígdala muestran hiperintensidad en T2 anormal.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los rasgos más distintivos de la *encefalitis límbica paraneoplásica* consisten en un estado de confusión y agitación, defecto de la memoria (síndrome de Korsakoff), convulsiones, alucinaciones y demencia, ya sea como manifestaciones únicas o en combinaciones con evolución subaguda (Gultekin et al.). Casi siempre hay un componente amnésico, que en la mayor parte de los casos es el componente central.

El vértigo, nistagmo, ataxia, náusea, vómito y diversas parálisis oculares y de la mirada reflejan un proceso diferente de *encefalitis paraneoplásica del tronco del encéfalo*. Como se indicó, a estos síntomas puede sumarse ataxia cerebelosa, y en otro grupo se presenta adicionalmente una neuropatía sensitiva. Los autores han observado casos de este trastorno que sólo incluyen el mesencéfalo y otros que afectan el bulbo, estos últimos con patrones respiratorios inusitados que incluyen jadeo, suspensión respiratoria en la inspiración y falta de coordinación vocal-respiratoria, y otros más con corea y características ganglionares basales adicionales. Los estudios histopatológicos han esclarecido en parte dichas formas de trastornos paraneoplásicos. En algunos pacientes no se observaron cambios demostrables en el cerebro, aunque tuvieron demencia avanzada durante su vida. En contraste, pueden reconocerse cambios inflamatorios diseminados sin que se registren anomalías clínicas durante la vida.

En la mayoría de los casos, la MRI muestra hiperintensidad T2 anormal y edema en las regiones afectadas, aunque de modo ocasional el encéfalo parece normal. En los casos graves puede haber zonas de necrosis focal. Con este trastorno se han observado convulsiones extrañas que incluyen epilepsia parcial continua, pero deben ser raras. Es posible que los síntomas sensitivos se relacionen con pérdida neuronal en las astas posteriores, aunada a pérdida de neuronas en la médula espinal o en los ganglios de las raíces dorsales, como se mencionó y se comenta más adelante.

Se ha observado que muchos sujetos con cáncer pulmonar microcítico y cualquiera de los tipos de encefalomiелitis paraneoplásica tienen anticuerpos IgG policlonales circulantes (*anticuerpo antineuronal tipo [ANNA 1] 1 o anti-Hu*) que se fijan al núcleo de las neuronas en muchas regiones del cerebro y la médula espinal, a células de ganglios de la raíz dorsal y a neuronas del sistema autónomo periférico. Los anticuerpos son reactivos con ciertas proteínas fijadoras del RNA nuclear. Rara vez los cánceres de próstata y mama y el neuroblastoma producen un anticuerpo semejante. El título de anticuerpos es mayor en el LCR que en el suero (algo similar a lo observado con el anticuerpo contra células de Purkinje, anti-Yo, en la degeneración cerebelosa paraneoplásica que se describe adelante), lo que indica la producción de anticuerpos dentro del sistema nervioso. En 15% de los sujetos

con cáncer microcítico que muestran normalidad en su sistema nervioso se detectan cuantificaciones pequeñas de anticuerpos anti-Hu, tal vez porque tales tumoraciones han expresado sólo concentraciones pequeñas de antígenos reconocidos por anti-Hu. En pacientes con encefalitis límbica sin cáncer (o más a menudo con él) se han identificado anticuerpos contra el conducto de potasio regulado por voltaje (VGKC) y sus acompañantes, proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina (LGI 1) y proteína 2 de la contactina (CASPR 2)([Vincent et al.](#) y [van Sonderen et al.](#))

#### Tratamiento

Además de la identificación y el tratamiento de un cáncer oculto en casos de encefalitis paraneoplásica, se recurre a la plasmaféresis o al concentrado de gammaglobulina intravenoso, con resultados clínicos variables que muy probablemente reflejen la magnitud de la pérdida neuronal irreversible.

#### Anti-VGKC y proteínas relacionadas

Se han observado características poco comunes de los anticuerpos contra VGKC y contra las proteínas LGI-1 y CASPR-2 acompañantes. Cerca de la mitad de los pacientes con anticuerpos contra LGI-1 experimenta convulsiones distónicas faciobraquiales, además de la encefalitis límbica. Los anticuerpos contra VGKC y CASPR-2 se vinculan con hiperexcitabilidad motora periférica además de la encefalitis límbica (se revisa de manera adicional en el [cap. 46](#)).

#### Encefalitis por anti-NMDA

Una forma especial de encefalitis paraneoplásica se expresa como un síndrome psiquiátrico agudo o subagudo consistente en alguna combinación de alucinaciones, pánico, delirio e incoherencia, junto con convulsiones, trastorno de la memoria e hipoventilación, que describieron [Vitaliani et al.](#) en cuatro mujeres con teratoma ovárico. Muchos pacientes tienen un pródromo no descrito de malestar, fatiga, cefalea, somnolencia excesiva o febrícula. [Dalmau et al. \(2007\)](#) demostraron que este síndrome se relaciona con anticuerpos contra un componente del receptor para NMDA. El teratoma de una de sus pacientes se localizaba en el mediastino, en lugar del ovario, y se han comunicado raros casos en el cáncer pulmonar microcítico, también en varones. La serie de [Dalmau de 100 enfermos \(2008\)](#) muestra con claridad que el trastorno predominó en mujeres en el tercer decenio de edad que iniciaron con trastorno psiquiátrico o deterioro de la memoria, aunque un gran número tenía discinesia, convulsiones o hipoventilación. Casi todas tenían docenas de leucocitos en el LCR, una mayoría mostraba formas en banda oligoclonales y la MRI reveló hiperintensidad T2 anormal en las regiones mediales de los lóbulos temporales, tal y como se observa en la encefalitis límbica anti-Hu.

Se ha descrito en detalle la hiperactividad autonómica en personas con este síndrome. Los episodios de hipertensión, taquicardia y diaforesis pueden ser evidentes, al igual que la sialorrea, dilatación pupilar y otros signos de disfunción simpática, ya sea individuales o en combinación.

[Dalmau et al.](#) identificaron el blanco del anticuerpo: la subunidad NR1 del receptor de NMDA. Existe un grado razonable de certeza de que el anticuerpo tiene efecto patógeno.

#### Tratamiento

La identificación temprana de este trastorno con extirpación rápida del ovario que contiene el teratoma o la resección de otro tumor causal aporta una gran ventaja. En ocasiones es necesaria la ecografía vaginal para demostrar la lesión ovárica, pero se requiere un estudio más extenso, como la CT o la PET para reconocer otros tumores. La mejoría después de la extirpación del tumor se acompaña de caída del título del anticuerpo a lo largo de muchas semanas, con buen resultado en la mayoría de los casos. Las decisiones sobre la ooforectomía son difíciles por la reducción de la fecundidad en las mujeres jóvenes.

En apariencia, una proporción sustancial de casos con anticuerpos anti-NMDA circulantes carece de un tumor detectable y pueden indicarse tratamientos inmunitarios, como gammaglobulina intravenosa. Es razonable comenzar estos mismos tratamientos inmunitarios mientras se espera la operación en casos con síntomas intensos.

#### Neuronopatía sensitiva paraneoplásica (ganglionopatía)

Éste es un síndrome distintivo que se relaciona en casi todos los casos con anticuerpos anti-Hu (véase también el [cap. 43](#)). Es importante señalar que una neuropatía en particular sensitiva no descrita es la acompañante más común del cáncer generalizado, que puede o no vincularse con anticuerpo anti-Hu. Como se describe en el [capítulo 43](#), es necesario diferenciar la polineuropatía sensitiva por agentes quimioterápicos, en especial los que



poseen platino y [vincristina](#), del síndrome de neuropatía anti-Hu.

Denny-Brown describió por primera vez en 1948 la neuronopatía y la neuropatía sensitiva y son notables porque sirvieron para introducir el concepto actual de enfermedad neurológica paraneoplásica. Los síntomas iniciales en ambos procesos son entumecimiento o parestesias, en ocasiones dolorosas, en una extremidad o en los dos pies. Al principio puede haber dolores lancinantes. En algunos casos, en el transcurso de unos días (pero con más frecuencia en semanas) los síntomas focales iniciales se tornan bilaterales y pueden diseminarse a todas las extremidades, sus porciones proximales y a continuación al tronco; dicha distribución extensa y proximal y la afectación de la cara, el cuero cabelludo, y a menudo la mucosa de la boca y genitales, son los elementos que caracterizan al proceso conocido como ganglionitis y radiculitis sensitivas y en el cual la fase subaguda sugiere con solidez la presencia de un fenómeno paraneoplásico.

A medida que evoluciona la enfermedad disminuyen de manera notable todas las formas de sensibilidad, con lo cual surge *ataxia* discapacitante y *movimientos pseudoatetoides* de las manos en extensión. Se pierden los reflejos, no siempre desde el comienzo, aunque hay conservación relativa de la potencia. Algunas veces también aparece *disfunción del sistema autónomo* que incluye estreñimiento o íleo adinámico, síndrome seco, arreflexia pupilar e hipotensión ortostática. Asimismo, se ha registrado como un fenómeno paraneoplásico (*disautonomía paraneoplásica*) una forma casi pura de insuficiencia autónoma periférica. Uno de los pacientes tratados por los autores, con neuronopatía sensitiva, experimentó atonía gástrica acompañada de aspiración letal después de vomitar, y otro murió a causa de arritmia cardíaca inesperada. Muy al principio de la enfermedad, los estudios electrofisiológicos son normales, pero dan paso a pérdida de todos los potenciales sensoriales, algunas veces con indicaciones de neuropatía motora leve.

El líquido cefalorraquídeo suele mostrar elevación de las proteínas y unos cuantos linfocitos. Al igual que sucede con la encefalomielitis paraneoplásica, en la mayor parte de los casos que se acompañan de cáncer pulmonar microcítico se demuestra el anticuerpo anti-Hu. Una pequeña proporción pero incierta del mismo síndrome es efecto del anticuerpo contra CRMP5, y aparece por lo regular con el cáncer pulmonar microcítico. Como se mencionó ya, con frecuencia se presentan juntas neuropatía y encefalomielitis. La neuronopatía y ganglionopatía sensoriales relacionadas con enfermedad de Sjögren y una variedad idiopática carecen de este anticuerpo, lo que determina que su presencia sea un marcador seguro de cáncer de pulmón en pacientes con neuropatía sensitiva. La polineuropatía y la neuronopatía sensitiva son resistentes a casi todas las formas de tratamiento, o se obtiene sólo un beneficio transitorio; la mayoría de los pacientes muere meses después del inicio, aunque existen algunos informes de remisiones breves con plasmáferesis y gammaglobulina intravenosa aplicada en la enfermedad temprana. La resección del tumor pulmonar puede detener la progresión de la enfermedad neurológica.

## Degeneración cerebelosa paraneoplásica

Durante muchos años se consideró que este trastorno era muy raro, pero tal vez es el más característico de los síndromes paraneoplásicos. Adams y Victor, al revisar el tema para una edición anterior de este libro en 1970, identificaron tan sólo 41 casos confirmados por estudios patológicos; en una revisión ulterior ([Henson y Urich](#)), se agregaron sólo unos cuantos casos. La incidencia real es mucho mayor de la que indicarían tales cifras. En el *Cleveland Metropolitan General Hospital*, en una serie de 1 700 necropsias consecutivas en adultos, se identificaron cinco casos de degeneración cerebelosa, vinculada con la neoplasia. En la experiencia de [Henson y Urich](#), la mitad en promedio de todos los pacientes con degeneración cerebelosa de inicio tardío y no familiar terminó tarde o temprano por desarrollar una neoplasia. Se han publicado grandes series de casos de la Clínica Mayo y del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* ([Hammack et al.](#) y N.E. Anderson *et al.*, respectivamente). Los autores atienden a algunas personas con este problema cada año, pero también tratan innumerables casos de un síndrome idéntico sin cáncer manifiesto ni anticuerpos, que probablemente es consecuencia de las diversas causas señaladas en el [capítulo 5](#) y en el [cuadro 5-1](#).

En cerca de la tercera parte de los casos, la neoplasia subyacente se encontró en el pulmón (más a menudo un carcinoma microcítico), una cifra que refleja la incidencia elevada de este tumor. Sin embargo, la relación con el carcinoma ovárico y el linfoma, en particular enfermedad de Hodgkin, que constituyen alrededor de 25 y 15%, respectivamente, es mucho más alta de lo esperable con base en la frecuencia de estas lesiones malignas. Los carcinomas de mama, intestino, útero y otras vísceras explican la mayor parte de los casos restantes (Posner, 1995).

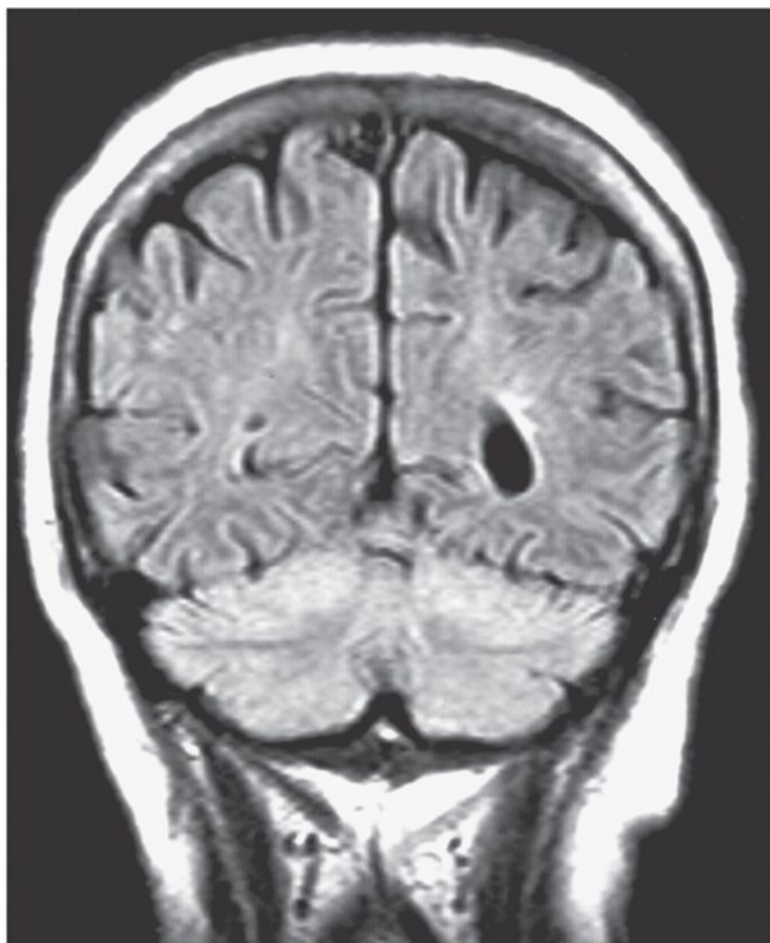
Los síntomas cerebelosos tienen inicio insidioso y progresión sostenida durante un periodo de semanas a meses; los signos cerebelosos se reconocen antes que los de la neoplasia relacionada en más de la mitad de los casos. Las manifestaciones usuales son ataxia simétrica locomotora y de miembros (de manera casi igual afecta brazos y piernas), disartria y nistagmo; algunos pacientes tienen vértigo. En los casos del todo desarrollados, un dato notable ha sido la intensidad de la ataxia, similar a la observada en unas cuantas enfermedades más. Algunas veces pueden acompañarse de mioclonos y opsoclonos o un temblor mioclónico de frecuencia rápida (“ojos y pies bailarines,” como se describe más adelante).

Además, se observan otros síntomas y signos que no provienen estrictamente del cerebelo, en especial diplopía, vértigo, signos de Babinski (común en los pacientes atendidos por los autores), hipoacusia neurosensitiva, trastornos de la movilidad extraocular y alteración del ánimo y funciones psíquicas, signos que permiten diferenciar el cuadro paraneoplásico de la degeneración alcohólica y otras variedades de degeneración cerebelosa. El síndrome de Lambert-Eaton aparece con la degeneración cerebelosa como enfermedad paraneoplásica, casi siempre junto con anticuerpos contra el conducto del calcio regulado por voltaje (VGCC). Esto resulta muy evidente en la serie de 47 pacientes que reunieron [Anderson et al.](#) y en los 55 casos de [Peterson et al.](#), que tabularon estas manifestaciones neurológicas no cerebelosas.

Es probable que el LCR muestre pleocitosis leve (hasta 50 células/mm<sup>3</sup> en unos cuantos de los pacientes de los autores) y aumento de proteína, aunque también puede ser del todo normal. En la etapa temprana de la enfermedad, la CT y la MRI no muestran alteraciones, pero después de unos cuantos meses aparece la atrofia del tronco del encéfalo y el cerebelo. En unos cuantos casos, la MRI revela incremento de la señal de la materia blanca cerebelosa ([Hammack et al.](#)), pero esto no ha sido una constante en la experiencia de los autores; además, no tiene una correlación precisa con el grado de pérdida de células de Purkinje ([fig. 30-25](#)). El estudio FDG-PET puede mostrar hipometabolismo en el cerebelo incluso antes de que sean detectables los cambios en la MRI.

Figura 30-25.

Degeneración cerebelosa paraneoplásica. MRI FLAIR coronal en T2 que muestra hiperintensidad difusa sutil en T2 de la corteza cerebelosa.



Fuente: A.M. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Desde el punto de vista patológico, existen cambios degenerativos difusos de la corteza cerebelosa y los núcleos cerebelosos profundos. Las células de Purkinje son las más afectadas y todas las partes de la corteza cerebelosa se alteran. En raras ocasiones se han identificado cambios degenerativos en la médula espinal que afectan las columnas posteriores y los fascículos espinocerebelosos. La degeneración de neuronas cerebelosas se acompaña a menudo de cúmulos perivasculares y meníngeos de células de inflamación. [Henson y Urich](#) consideran a los cambios inflamatorios como un cuadro independiente, que es parte de una encefalomiелitis paraneoplásica subaguda (véase más adelante); este criterio se sustenta por el dato de

que los anticuerpos específicos que surgen en la degeneración cerebelosa son distintos de los que aparecen en lesiones inflamatorias paraneoplásicas en otras partes del sistema nervioso.

Es posible encontrar anticuerpos contra células de Purkinje (llamados “anti-Yo”) en el suero de casi la mitad de los pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásica y en el de la mayor parte de mujeres que padecen carcinoma de mama o del aparato genital, que se relacionan de manera estrecha con el síndrome clínico y este anticuerpo. También se encuentran anticuerpos contra un antígeno nuclear, denominados anti-Hu; tienen relación más estrecha con la encefalomiелitis paraneoplásica descrita después. (Hu y Yo se tomaron de los nombres de los pacientes en quienes se encontró por primera vez el anticuerpo.) Por ejemplo, en la serie de la Clínica Mayo de 32 enfermos con degeneración cerebelosa paraneoplásica, 16 presentaron esos anticuerpos; todos eran mujeres y la mayoría con cánceres mamarios u ováricos. [Anderson et al.](#) publicaron una proporción similar, pero señalaron que mediante técnicas especiales es posible encontrar varios anticuerpos anti-Purkinje además del altamente característico ([cuadro 30-6](#)). Los enfermos fallecieron en término de cuatro a 18 meses. En un número igual de casos sin anticuerpos, la mitad correspondió a varones con cáncer de pulmón y de ellos algunos tuvieron el anticuerpo anti-Hu; de este modo, queda una fracción sin anticuerpos circulantes pese a lo cual tuvieron un tumor oculto que es necesario identificar por otros métodos auxiliares como la CT o la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) de todo el cuerpo. En otro grupo pequeño hay que aceptar que no se identifica algún tumor oculto o primario a pesar de las exploraciones extensas, incluso en la necropsia. El lapso que media hasta la muerte en dichos casos ha variado desde seis meses a varios años y depende de la evolución del tumor primario u oculto.

No es claro si los anticuerpos anti-Yo son meros marcadores de un tumor subyacente o los causantes de la destrucción de las células de Purkinje. Se unen con una proteína C-myc que inicia la degeneración de estas células. Cualquiera que sea la importancia patógena de los anticuerpos, su presencia en una persona con un trastorno neurológico típico conlleva importancia diagnóstica considerable. Como ya se mencionó, indican casi siempre que existe un cáncer primario en la mama o el ovario que puede ser asintomático y de tamaño tan pequeño que es posible retirarlo de modo satisfactorio. En ocasiones se identifican otros anticuerpos además de anti-Yo y anti-Hu, como los que se producen contra el receptor de glutamato en sujetos con enfermedad de Hodgkin ([Smitt et al.](#)). Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de ataxia cerebelosa subaguda son numerosas, como se señala en el [cuadro 5-1](#). Los aspectos principales por considerar son la cerebelitis posinfecciosa, la cerebelitis autoinmunitaria no paraneoplásica (con la presencia de los anticuerpos regulares sin tumor), una variante rara de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, y diversas intoxicaciones.

#### Tratamiento

Los informes de plasmaféresis intensiva o tratamiento con concentrados inmunoglobulínicos intravenosos en fase temprana del curso de los síntomas neurológicos sugieren algún beneficio, pero no debe presuponerse que dicha estrategia sea beneficiosa en muchos enfermos y, en este sentido, la experiencia de los autores ha sido desalentadora. La identificación y la ablación oportunas de un tumor logran los mejores resultados; no obstante, muchos pacientes permanecen con déficits sustanciales.

### Síndrome de opsoclono-mioclono-ataxia

En los niños, este síndrome es casi siempre manifestación del neuroblastoma, pero es más frecuente y afecta a adultos en relación con el cáncer de mama y el cáncer pulmonar microcítico. La única característica del neuroblastoma es una respuesta del síndrome a los corticoesteroides y a la ACTH en muchos niños y en algunos adultos y, una vez extirpado el neuroblastoma, los signos neurológicos muestran resolución. Un subgrupo de cánceres mamarios produce un anticuerpo antineuronal dirigido contra un antígeno diferente de unión al ácido ribonucleico (RNA) a partir del anticuerpo anti-Hu, el denominado “anti-Ri” (*anticuerpo antineuronal de tipo 2 [ANNA 2]*). Este anticuerpo no se encuentra en el síndrome de opsoclono-ataxia del neuroblastoma y se presenta sólo en raras ocasiones con el cáncer pulmonar microcítico. Los autoanticuerpos contra el receptor glicínico aparecen más bien en pacientes con cáncer pulmonar microcítico, pero también se los detecta en sujetos con opsoclono-mioclono ([Armangué et al.](#)). Asimismo, hay un número limitado de pruebas serológicas positivas en niños con opsoclono, al parecer sin un tumor subyacente. Pocos de esos pacientes tuvieron pleocitosis ligera en el LCR; la MRI suele ser normal. Se informan síndromes más complejos con el anticuerpo anti-Ri que incluyen rigidez y mioclono por estímulos sensitivos intensos, además de los rasgos característicos del opsoclono y la ataxia.

Los hallazgos neuropatológicos no son característicos; se han descrito pérdida celular ligera en la capa de células de Purkinje, olivas inferiores y tronco del encéfalo, con cambios inflamatorios ligeros ([Luque et al.](#)).

Además del cáncer mamario, los autores observaron un caso de opsoclono-mioclono en una mujer de mediana edad con carcinoma bronquial y en un hombre con carcinoma gástrico. Casos similares ocurren con ataxia cerebelosa y un temblor irregular, que los autores interpretan como de carácter

mioclónico, y se ha encontrado que estos pacientes tienen una marcada degeneración de los núcleos dentados. El pronóstico de este síndrome es un poco mejor que el de otras enfermedades paraneoplásicas, pero aparte de las pruebas con corticoesteroides, plasmaféresis o concentrado de globulina intravenosa, es poco lo que puede hacerse, salvo la detección del tumor y su extirpación, si es posible.

## Mielopatía paraneoplásica y neuronopatía motora

Además de la degeneración subaguda de haces de la médula espinal que puede relacionarse con la degeneración paraneoplásica del cerebelo (véase antes), se ha descrito una forma de rápida progresión de la degeneración de la médula espinal más extendida ([Mancall y Rosales](#)). La mielopatía se caracteriza por un déficit sensitivomotor que asciende con rapidez y provoca la muerte en unas cuantas semanas. Hay necrosis casi simétrica de las sustancias gris y blanca de la mayor parte de la médula espinal. Esta *mielopatía* necrosante es muy rara y su frecuencia es mucho menor que la de la compresión de la médula espinal por cáncer y aún menos frecuente que la de la metástasis en el interior de la médula espinal. [Flanagan et al.](#) resumieron una extensa serie de sus casos y describieron diversas formas de presentación, incluido el extenso compromiso longitudinal en las imágenes similar al patrón observado con los anticuerpos antiacuaporina de la enfermedad de Devic, descrita en los [capítulos 35 y 42](#). Por lo tanto, puede afirmarse que hay una *neuromielitis óptica* de tipo paraneoplásico. La mayoría de sus casos tenía pleocitosis en el LCR, la mitad con bandas oligoclonales y en la mayor parte se encontró uno de los autoanticuerpos paraneoplásicos conocidos.

Se ha definido mejor la *neuronopatía motora subaguda* que surge como efecto remoto del carcinoma broncogénico y también de la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas, como se mencionó antes en la descripción de la encefalomielitis ([Schold et al.](#)). Algunos casos toman la forma de debilidad motora pura benigna de las extremidades, con evolución y gravedad independientes de la neoplasia subyacente. Otros casos son graves y progresivos y causan insuficiencia respiratoria y muerte, por lo que simulan esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*); algunos de éstos muestran el anticuerpo anti-Hu ([Verma et al.](#); [Forsyth et al.](#)). El cambio neuropatológico básico es el agotamiento de las células del asta anterior; también se observan cambios inflamatorios y neuronofagia, como en la poliomiелitis crónica. Los pocos casos sometidos a necropsia muestran gliosis de las columnas posteriores, lo que señala afectación asintomática de la neurona sensitiva primaria y reducción del número de células de Purkinje.

[Forsyth et al.](#) dividieron sus casos de *síndromes paraneoplásicos de neurona motora* en tres grupos: 1) amiotrofia de rápida progresión y fasciculaciones con o sin reflejos vigorosos (sus tres pacientes presentaron anticuerpos anti-Hu, dos con cáncer pulmonar microcítico y uno con cáncer de próstata); 2) un síndrome de predominio corticorraquídeo que afecta la musculatura bucofaríngea y de las extremidades, sin indicios definitivos de desnervación, y que de esta manera se asemeja a la esclerosis lateral primaria (todos eran pacientes con cáncer de mama pero ninguno mostró anticuerpos antineuronales), y 3) un síndrome indistinguible de la ALS en seis pacientes con cáncer de mama o pulmonar microcítico, enfermedad de Hodgkin o cáncer de los ovarios, ninguno de los cuales tuvo anticuerpos antineuronales. En los dos últimos grupos no es seguro que el trastorno no fuera una aparición azarosa de la variedad idiopática de la enfermedad de neurona motora. No obstante, ésta es una causa tan rara de esta última afección que en los casos típicos de ALS no se requiere una valoración para tumor.

Es posible un síndrome paraneoplásico raro de mioclono espinal con espasmos **tónicos** y se presupone que es efecto de la inflamación de la sustancia gris de la médula espinal, como se explica en los [capítulos 4 y 42](#).

## Otros trastornos paraneoplásicos

Varios anticuerpos descubiertos en fechas más recientes, como CRMP-5 (proteína mediadora con respuesta a la colapsina [*collapsin-responsive mediator protein*]), anti-Ma1 y anti-Ma2, se han identificado en casos de encefalitis del tronco del encéfalo, incluso con oftalmoplejía, pero se han establecido relaciones con síndromes límbicos y diencefálicos, además de un cuadro de parkinsonismo hipocinético ([Dalmau et al., 2004](#)). Los anticuerpos anti-Ma tienen reacción cruzada con antígenos testiculares y se ha realizado la búsqueda de algún tumor testicular ([Voltz et al.](#)). Aunque son raros, los síndromes clínicos relacionados con el anticuerpo anti-Ma y tumores testiculares son diversos: límbico, del tronco del encéfalo o inflamación hipotalámica, y un síndrome de ataxia-opsoclonos más típico del anticuerpo anti-Ri (véase antes).

Se ha notificado en algunas series que el anticuerpo CRMP-5 es el segundo más frecuente, sólo después del anti-Hu. El carcinoma pulmonar fue la fuente más frecuente en la serie de [Yu et al.](#); el timoma, el tumor de células renales y otras neoplasias representan unos cuantos casos. Las manifestaciones clínicas son tan diversas como las del anticuerpo anti-Hu e incluyen convulsiones, demencia, confusión, depresión y diversas neuropatías periféricas y craneales, además del síndrome de Lambert-Eaton.

Se ha informado una enfermedad similar a la causada por anticuerpos anti-NMDA, el *síndrome de Ofelia*, como un cuadro paraneoplásico debido a anticuerpos dirigidos contra el receptor para glutamato metabotrópico mGluR5 ([Lancaster et al.](#)).

## Neuropatía óptica paraneoplásica

Es probable que la neuropatía óptica constituya el síndrome más específico que surge con la presencia del anticuerpo CRMP-5, como han descrito [Cross et al.](#) Las reacciones incluyen pérdida visual subaguda, papiledema y una reacción celular en el vítreo. Muchos enfermos muestran signos de otros síndromes paraneoplásicos. Algunos autores han destacado la aparición de corea como síntoma inicial, junto con los cambios ganglionares basales, detectados en la resonancia magnética. Para los autores es difícil conceder un significado particular a las características clínicas, salvo la neuropatía del óptico (en realidad una neuritis óptica), pero al parecer son similares a los de la encefalitis inflamatoria perivenosa y la neuritis de los síndromes con presencia de anticuerpos anti-Hu. Es probable que este anticuerpo cause algunos de los raros síndromes progresivos subagudos que se consideraban con anterioridad sin anticuerpos (negativos a anticuerpo); es necesario incluir métodos para identificar dicho anticuerpo si se sospecha un síndrome paraneoplásico infrecuente. La heterogeneidad de la respuesta de anticuerpos a estas proteínas expresadas podría explicar las diferentes manifestaciones clínicas del proceso inmunitario, pero no hay pruebas sólidas de su participación patógena.

## Retinopatía paraneoplásica

En los últimos años se han publicado varios casos de retinopatía como un síndrome paraneoplásico distinto de la neuropatía óptica ya descrita. El proceso maligno subyacente más común ha sido el carcinoma de células pequeñas. Casi en la mitad de los casos publicados, los síntomas retinianos se presentaron varios meses antes de descubrirse el tumor. La lesión se encuentra en las células fotorreceptoras y se han identificado en el suero anticuerpos antirretinianos (dirigidos contra una proteína de unión de calcio, la recoverina). Las principales características clínicas son fotosensibilidad, escotomas anulares y atenuación de las arteriolas de la retina; [Jacobson et al.](#) sugieren que constituyen una triada diagnóstica.

## Síndrome paraneoplásico del “hombre rígido” y trastornos neuromusculares relacionados

En ocasiones surge el síndrome del “hombre rígido” como enfermedad paraneoplásica (véase el [cap. 46](#)). Algunas veces se detectan grados menores de rigidez leve inexplicable, quizá como consecuencia de pérdida de neuronas internunciales de la médula espinal. [Folli et al.](#) describieron el caso de tres mujeres con cáncer mamario que desarrollaron al final un estado de hiperexcitabilidad motora y rigidez generalizadas. Por lo general, estas personas no tienen anticuerpos contra la ácido glutámico descarboxilasa (GAD, *glutamic acid decarboxylase*), como se observa en casos esporádicos de “síndrome del hombre rígido” y probablemente existen anticuerpos contra otras proteínas sinápticas.

La corea fibrilar de Morvan es un trastorno extraordinario de actividad continua de las fibras musculares, insomnio y alucinaciones que puede producirse por un anticuerpo paraneoplásico contra los conductos de potasio activados por voltaje, como se explica en el [capítulo 46](#). Este mismo anticuerpo, al igual que los anticuerpos contra el receptor para [acetilcolina](#), se relaciona con la neuromiotonía (*síndrome de Isaac*) observada en casos de cáncer pulmonar, linfoma y timoma. En el [capítulo 46](#) se exponen las sutilezas que diferencian a estos síndromes de actividad continua de la fibra muscular.

El *síndrome de Lambert-Eaton* es quizá el síndrome neurológico paraneoplásico más frecuente; se relaciona con anticuerpos dirigidos contra los conductos de calcio, como se mencionó ya. Este trastorno, que puede ocurrir al mismo tiempo que otros síndromes paraneoplásicos, como la ataxia cerebelosa, se describe en el [capítulo 46](#). Los síndromes de ganglios basales, y en particular la corea, se acompañan de anticuerpos anti-Hu y CRMP-5, según se ha comentado ya. Algunas veces las publicaciones notifican la aparición de un síndrome de mioclonos sin ataxia ni opsoclonos, que probablemente se derive de alguna de las mejor definidas enfermedades por anticuerpos.

## Toxicidad por radiación

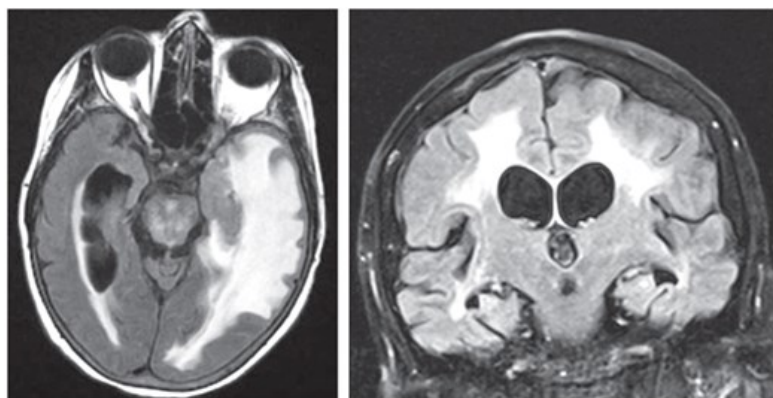
Es apropiado estudiar aquí la lesión del SNC por radiaciones, puesto que ocurre sobre todo en relación con el tratamiento de los tumores encefálicos. Se describen tres síndromes de lesión por radiación: agudo, temprano retrasado y tardío retrasado, aunque estas etapas a menudo se mezclan entre sí. La reacción aguda puede iniciar durante la última parte de una serie de tratamientos fraccionados o poco después. Es posible que sobrevengan una crisis convulsiva, un empeoramiento transitorio de los síntomas del tumor o los signos de presión intracraneal elevada. Aunque el trastorno se atribuye a edema cerebral, que no es identificable en las MRI, su origen se desconoce. Los síntomas desaparecen en días a semanas. Suelen administrarse corticosteroides, pero su efecto es incierto, excepto en los casos que se acompañan de edema demostrable. Al final de este capítulo se describe un síndrome, de reciente descubrimiento, de cefalea migrañosa y déficit neurológicos que se desarrolla muchos años después de la radiación encefálica.



En la experiencia de los autores, el síndrome por radiación temprano ha sido más problemático que la forma muy aguda. Como en el síndrome agudo, los síntomas tumorales focales pueden intensificarse y, como se observa en la MRI (fig. 30–26), la masa de la neoplasia aumenta, lo que eleva la posibilidad del crecimiento tumoral adicional, pero los síntomas casi siempre reflejan desmielinización extensa, pérdida de oligodendrocitos más allá de los límites del tumor y grados variables de necrosis tumoral. Es posible que la administración de **dexametasona** o un corticoesteroide similar acelere la resolución de este problema.

Figura 30–26.

Leucoencefalopatía por radiación. *Izquierda*, paciente sometido a radioterapia con haz de protones por un carcinoma de la región mastoidea izquierda, y que años más tarde tuvo necrosis posterior a la radiación manifestada por una convulsión. Se observa edema extenso del hemisferio de ese lado e hidrocefalia obstructiva del ventrículo contralateral. *Derecha*, otro paciente con cáncer pulmonar que recibió radiación profiláctica total del cerebro y que años después sufrió dificultad en la locomoción y deterioro cognitivo y en quien se detectó leucoencefalopatía con dilatación ventricular *ex vacuo*.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La lesión tardía retrasada es la más grave de las tres complicaciones por radiación. En estos casos se encuentra (en los tejidos adyacentes a una neoplasia cerebral, la hipófisis u otras estructuras de la cabeza y el cuello) necrosis de la sustancia blanca encefálica y algunas veces del tallo del encéfalo. En algunas regiones, los tejidos experimentan ablandamiento y licuefacción, con formación de cavidades. En los grados menos graves de lesión, el proceso es sobre todo desmielinizante, con preservación parcial de los axones. Las reacciones tardías parecen deberse a cambios vasculares como resultado de la energía radiante. A menudo se multiplican las células endoteliales y, como la ionización lesiona las células que se dividen, los más vulnerables son los vasos sanguíneos. El resultado es engrosamiento hialino de los vasos con necrosis fibrinoide y microtrombosis generalizada. El grado de lesión de las células gliales es menor. Las neuronas son relativamente resistentes, aunque pueden afectarse por la pérdida del soporte glial y la hipoperfusión del tejido.

Los síntomas de lesión tardía, que sobrevienen en un plazo de tres meses a muchos años después de la radioterapia, son los de una tumoración que evoluciona de manera subaguda y son difíciles de distinguir de los del crecimiento tumoral o de una demencia subaguda. El patrón clínico varía con el sitio de la lesión: convulsiones focales o generalizadas, trastornos de la función mental y en ocasiones elevación de la presión intracraneal (ICP). La radiación encefálica total global del tumor o la leucemia linfoblástica aguda puede producir zonas multifocales de necrosis y cambios espongiiformes holohemisféricos en la sustancia blanca, con atrofia cerebral difusa y aumento de tamaño de los ventrículos. Las principales características clínicas de dicho estado son demencia progresiva, ataxia e incontinencia urinaria (DeAngelis et al.). En su forma más leve no se observan cambios radiográficos además de los del tumor, pero el paciente se torna mentalmente mudo, muestra ligera desinhibición y con frecuencia está somnoliento durante largos periodos del día. El panhipopituitarismo es otra complicación de la radioterapia encefálica total, sobre todo en niños que también sufren retraso del crecimiento. La necrosis de la médula espinal por radiación se estudia más adelante en el [capítulo 42](#).

Desde luego, las dosis totales y fraccionadas de radiación y el tiempo durante el que el tratamiento se administra son factores importantes en la producción de necrosis por radiación, pero las cantidades exactas que producen esta lesión no pueden establecerse. Los grados aceptados de radiación de campo grande se aproximan a 6 000 cGy, a condición de que se administren en dosis diarias pequeñas (200 a 300 cGy) cinco días a la semana por un periodo de seis semanas. En los resultados deben influir otros factores aún no definidos, ya que cursos similares de radioterapia pueden dañar a un paciente y no afectar a otro. Ya se comentó antes en este capítulo la encefalopatía necrosante grave consecutiva al uso combinado



de metotrexato (por vía intratecal pero también intravenosa) en el apartado “Afectación del sistema nervioso central en la leucemia” (padecimiento en el que se describió por primera vez y con más frecuencia).

La CT y la MRI muestran una lesión que se intensifica con el contraste, y en la angiografía existe una masa avascular. Las pequeñas calcificaciones pueden aparecer muchos años después de la radiación. La MRI es un poco más sensible para distinguir la necrosis por radiación del tumor y los productos peritumorales, pero la PET es la manera más confiable para diferenciar entre ambos, lo que podría evitar la necesidad de la biopsia (Glantz et al., 1991). La tomografía por emisión de fotón único (SPECT, *single-photon emission tomography*) también puede ser útil para este fin (Carvalho et al.). Las imágenes por CT o MRI con perfusión también pueden usarse para distinguir entre la necrosis por radiación y la progresión tumoral; el volumen sanguíneo cerebral se reduce en la primera y por lo general se incrementa en la segunda.

El tratamiento consiste en la administración de corticoesteroides, que pueden inducir regresión de los síntomas y el edema circundante de la lesión. Es posible que se necesiten dosis muy altas, 40 mg o más de [dexametasona](#) (o su equivalente) al día. En contados casos se intenta la ablación quirúrgica de la masa necrótica edematosa, dado que se considera que con ella se evita el efecto expansivo intenso o la hernia.

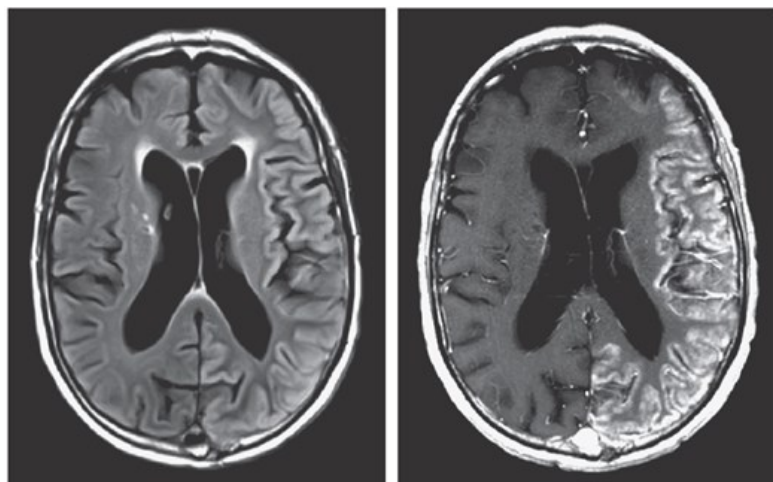
#### Síndrome de crisis de migraña semejantes a accidente cerebrovascular después de radioterapia (SMART)

Partap et al. y Pruitt et al. describieron un síndrome difícil de clasificar después de la radiación craneal semejante a la migraña. Este síndrome se conoce con el acrónimo *SMART* (*stroke-like migraine attacks after radiation therapy*). El caso típico es el de un adulto joven que años o decenios después de recibir radiación durante la infancia para una neoplasia intracraneal desarrolla episodios de cefalea intensa y síntomas simultáneos como afasia, hemiparesia o hemianopsia, en ocasiones durante días. Puede haber cefalea independiente indicativa de migraña. El síndrome surge sin que haya algún cáncer intracraneal que sustente la noción de que ese cuadro es resultado de la mera exposición a la radiación.

En muchos casos existe intensificación difusa de las circunvoluciones y edema en una región extensa de la corteza que abarca varias áreas arteriales (fig. 30-27). Los estudios imagenológicos de riego han indicado que antes de las anomalías en estudios de imagen y de epifenómenos como las convulsiones (Olsen et al.) se manifiesta un periodo transitorio de eficiencia regional del riego; esto sugiere que el elemento patológico básico es la lesión endotelial inducida por la radiación, que ocasiona deficiencia de la autorregulación cerebrovascular. En la fase inicial del trastorno no aparecen algunas veces cefalea ni convulsiones. De forma típica, los síntomas clínicos y las anomalías imagenológicas experimentan resolución en el transcurso de semanas o uno o dos meses. Algunas veces reaparece el síndrome SMART y en diferentes episodios puede haber afectación de diversas zonas de la corteza. Los corticoesteroides parecen ser útiles en algunos casos.

Figura 30-27.

Crisis de migraña semejantes a accidente cerebrovascular después de radioterapia (SMART). Un varón de 68 años sometido a radiación craneal profiláctica acudió años más tarde para atenderse por disfasia y hemiparesia derecha. La MRI detectó hiperintensidad anormal en T2 (*izquierda*) y contraste más intenso (*derecha*) en la corteza del hemisferio izquierdo, anomalías de imagen que cedieron semanas después. (Imágenes reproducidas con autorización de Olsen et al. y Wolters Kluwer).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las radiaciones pueden inducir la producción de tumores, casi siempre sarcomas, como se mencionó antes (Cavin et al.). Aunque es un hecho bien comprobado, ocurre en muy pocos casos y sólo después de un intervalo de muchos años. Los autores también observaron dos casos de fibrosarcoma de la región del plexo braquial en el campo de radiación por tumores mamarios (Gorson et al.). Estas lesiones aparecieron más de 10 años después del tratamiento inicial y se han registrado muchos casos de latencias aún más largas.

Los tumores de la médula espinal y los nervios periféricos se describen en los capítulos 42 y 43, respectivamente. En el capítulo 43 se revisan los diversos efectos neurológicos de la quimioterapia para tumores sistémicos, en especial la polineuropatía. En el capítulo 35, al exponer otros cuadros inflamatorios, se mencionó el interesante problema de la enfermedad de injerto contra hospedador en el sistema nervioso.

## REFERENCIAS

- Adams RD, Wegner W: Congenital cyst of the spinal meninges as cause of intermittent compression of the spinal cord. *Arch Neurol Psychiatry* 58:57, 1947. [PubMed: 20256250]
- Anderson JR, Antoun N, Burnet N, et al: Neurology of the pituitary gland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:703, 1999. [PubMed: 10329742]
- Anderson NE, Rosenblum MK, Posner JB: Paraneoplastic cerebellar degeneration: Clinical-immunologic correlations. *Ann Neurol* 24:559, 1998.
- Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al: Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases. *JAMA* 295:2683, 2006.
- Armangué T, Sabater L, Torres-Vega E, et al: Clinical and immunological features of opsoclonus-myoclonus syndrome in the era of neuronal cell surface antibodies. *JAMA Neurol* 73:417, 2016. [PubMed: 26856612]
- Attiyeh EF, London WB, Mossé YP, et al: Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med* 353:2243, 2005. [PubMed: 16306521]
- Aupérin A, Arrigada R, Pignon JP, et al: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 341:476, 1999. [PubMed: 10441603]
- Bailey P, Bucy PC: Oligodendrogliomas of the brain. *J Pathol Bacteriol* 32:735, 1929.
- Bailey P, Cushing H: *A Classification of Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis with a Correlated Study of Prognosis*. Philadelphia, Lippincott, 1926.
- Bainbridge MN, Armstrong GN, Gramatges MM, et al: Germline mutations in shelterin complex genes are associated with familial glioma. *Natl Cancer Inst* 107:384, 2014.
- Barcos M, Lane W, Gomez GA, et al: An autopsy study of 1,206 acute and chronic leukemias (1958–1982). *Cancer* 60:827, 1987. [PubMed: 3474054]
- Barkovich AJ, Krischer J, Kun LE, et al: Brainstem gliomas: A classification system based on magnetic resonance imaging. *Pediatr Neurosurg* 16:73, 1993.
- Bashir RM, Harris NL, Hochberg FH, Singer RM: Detection of Epstein-Barr virus in CNS lymphomas by in situ hybridization. *Neurology* 39:813, 1989. [PubMed: 2471116]
- Benton JW, Nellhaus G, Huttenlocher PR, et al: The bobble-head doll syndrome. *Neurology* 16:725, 1966.
- Beristain X, Azzarelli B: The neurological masquerade of intravascular lymphomatosis. *Arch Neurol* 59:439, 2002. [PubMed: 11890850]
- Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, et al: Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 79:210, 1993. [PubMed: 8331402]

Bingas B: Tumors of the base of the skull. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 17. Amsterdam, North-Holland, 1974, pp 136–233.

Bode U, Massimino M, Bach F, et al: Nimotuzumab treatment of malignant gliomas. *Expert Opin Biol Ther* 12:1649, 2012. [PubMed: 23043252]

Boughey AM, Fletcher NA, Harding AE: Central nervous system hemangioblastoma: A clinical and genetic study of 52 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:644, 1990. [PubMed: 2213041]

Brougham M, Heusner AP, Adams RD: Acute degenerative changes in adenomas of the pituitary body—with special reference to pituitary apoplexy. *J Neurosurg* 7:421, 1950. [PubMed: 14774761]

Brown CE, Alizadeh D, Starr R, et al: Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *New Engl J Med* 375:2561, 2016. [PubMed: 28029927]

Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al: Radiation plus procarbazine, CCNU and vincristine in low-grade glioma. *New Engl J Med* 374:1344, 2016. [PubMed: 27050206]

Cairncross JG, MacDonald DR: Chemotherapy for oligodendroglioma: Progress report. *Arch Neurol* 48:225, 1991. [PubMed: 1993014]

Carvalho PA, Schwartz RB, Alexander E, et al: Detection of recurrent gliomas with quantitative thallium-201/technetium-99m HMPAO single-photon emission computerized tomography. *J Neurosurg* 77:565, 1992. [PubMed: 1527616]

Cavin LW, Dalrymple GV, McGuire EL, et al: CNS tumor induction by radiotherapy: A report of four new cases and estimate of dose required. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:399, 1990. [PubMed: 2137438]

Chang SD, Alder JR: Treatment of cranial base meningiomas with linear accelerator radiosurgery. *Neurosurgery* 41:1019, 1997. [PubMed: 9361055]

Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB: The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 31:268, 1992. [PubMed: 1637135]

Cogan DG: Tumors of the optic nerve. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 17. Amsterdam, North-Holland, 1974, pp 350–374.

Colao A, Lombardi G: Growth-hormone and prolactin excess. *Lancet* 352:1455, 1998. [PubMed: 9808008]

Corsellis JAN, Goldberg GJ, Norton AR: Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain* 91:481, 1968. [PubMed: 5723018]

Cross SA, Salomano DR, Parisi JE, et al: Paraneoplastic autoimmune optic neuritis with retinitis defined by CRMP-5-IgG. *Ann Neurol* 54:38, 2003. [PubMed: 12838519]

Cuneo RA, Caronna JJ, Pitts L, et al: Upward transtentorial herniation. Seven cases and literature review. *Ann Neurol* 36:618, 1979.

Cushing H: *Intracranial Tumors: Notes upon a Series of 2000 Verified Cases with Surgical-Mortality Percentages Pertaining Thereto*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1932.

Cushing H: Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial tension. *Am J Med Sci* 124:375, 1902.

Cushing H: *The Pituitary Body and Its Diseases*. Philadelphia, Lippincott, 1912.

Cushing H: *Tumors of the Nervus Acousticus and Syndrome of the Cerebellopontine Angle*. Philadelphia, Saunders, 1917.

---

Cushing H, Eisenhardt L: *Meningiomas*. New York, Hafner, 1962.

---

Dahm L, Ott C, Steiner J, et al: Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol* 76:82, 2014. [PubMed: 24853231]

---

Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al: Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurology* 7:1091, 2008. [PubMed: 18851928]

---

Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al: Clinical analysis of anti-Ma1 associated encephalitis. *Brain* 127:1831, 2004. [PubMed: 15215214]

---

Dalmau J, Rosenfeld MR: Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 7: 327, 2008. [PubMed: 18339348]

---

Dalmau J, Tüzün E, Wu H, et al: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61:25, 2007. [PubMed: 17262855]

---

Darnell RB, Posner JB: Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 349:1543, 2003. [PubMed: 14561798]

---

Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P: Grading of astrocytomas: A simple and reproducible method. *Cancer* 62:2152, 1988. [PubMed: 3179928]

---

DeAngelis LM: Current management of primary central nervous system lymphoma. *Oncology* 9:63, 1995. [PubMed: 7718442]

---

DeAngelis LM, Delattre J-Y, Posner JB: Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 39:789, 1989. [PubMed: 2725874]

---

DeAngelis LM, Posner JB: *Neurologic Complications of Cancer*. Oxford. Oxford University Press, 2009.

---

Delattre J-Y, Safai B, Posner JB: Erythema multiforme and Stevens Johnson syndrome in patients receiving cranial irradiation and phenytoin. *Neurology* 38:194, 1988. [PubMed: 3340279]

---

Duffner PK, Cohen ME: Primitive neuroectodermal tumors. In: Vecht CJ, Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 28. Amsterdam, Elsevier, 1997, pp 221–227.

---

Duffner PK, Cohen ME, Myers MH, Heise HW: Survival of children with brain tumors: SEER program, 1973–1980. *Neurology* 36:597, 1986. [PubMed: 3703257]

---

Dunn J, Kernohan JW: Gliomatosis cerebri. *AMA Arch Pathol* 64:82, 1957. [PubMed: 13434574]

---

Estrada J, Boronat M, Mielgo M, et al: The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 336:172, 1997. [PubMed: 8988897]

---

Evoli A, Lancaster E: Paraneoplastic disorders in thymoma patients. *J Thoracic Oncology* 9:S143, 2014.

---

Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, et al: Surgical treatment of craniopharyngiomas: Experience with 168 patients. *J Neurosurg* 90:237, 1999. [PubMed: 9950494]

---

Fishman RA: *Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992.

---

Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, et al: Paraneoplastic isolated myelopathy. Clinical course and neuroimaging. *Neurology* 76:2089, 2011. [PubMed: 21670438]

---

Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, et al: Results of acoustic neuroma radiosurgery: An analysis of 5 years' experience using current methods.

---

Downloaded 2020-10-12 2:41 P Your IP is 190.106.205.238

*Neurosurgery* 94:1, 2001.

Fokes EC Jr, Earle KM: Ependymomas: Clinical and pathological aspects. *J Neurosurg* 30:585, 1969. [PubMed: 5305351]

Folli F, Solimena M, Cofield R, et al: Autoantibodies to a 128-kD synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *N Engl J Med* 328:546, 1993. [PubMed: 8381208]

Forsyth PA, Dalmau J, Graus F, et al: Motor neuron syndromes in cancer patients. *Ann Neurol* 41:722, 1997. [PubMed: 9189033]

Fox JL, Al-Mefty O: Suprasellar arachnoid cysts: An extension of the membrane of Liliequist. *Neurosurgery* 7:615, 1980. [PubMed: 6970903]

Friede RL, Janzer RC, Roessmann U: Infantile small-cell gliomas. *Acta Neuropathol* 57:103, 1982. [PubMed: 6181645]

Gandy SE, Heier LA: Clinical and magnetic resonance features of primary intracranial arachnoid cysts. *Ann Neurol* 21:342, 1987. [PubMed: 3579219]

Gardner G, Cocke EW Jr, Robertson JT, et al: Combined approach surgery for removal of glomus jugulare tumors. *Laryngoscope* 87:665, 1977. [PubMed: 191704]

Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al: A randomized trial of **bevacizumab** for newly diagnosed glioblastoma. *New Engl J Med* 370:699, 2014. [PubMed: 24552317]

Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, et al: A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium in adults with newly discovered brain tumors. *Neurology* 46:985, 1996. [PubMed: 8780077]

Glantz MJ, Hoffman JM, Coleman RE, et al: Identification of early recurrence of primary central nervous system tumors by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Neurol* 29:347, 1991. [PubMed: 1929205]

Glass J, Hochberg FH, Tutar DC: Intravascular lymphomatosis. A systemic disease with neurologic manifestations. *Cancer* 71:3156, 1993. [PubMed: 8490846]

Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group: Chemotherapy in adult high-grade glioma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359:1015, 2002.

Globus JH, Silbert S: Pinealomas. *Arch Neurol Psychiatry* 25:937, 1931.

Gorson KC, Musaphir S, Lathi ES, Wolfe G: Radiation-induced malignant fibrous histiocytoma of the brachial plexus. *J Neurooncol* 26:73, 1995. [PubMed: 8583247]

Gozzard P, Woodhall M, Chapman C, et al: Paraneoplastic neurologic disorders in small cell lung carcinoma. *Neurology* 85:235, 2015. [PubMed: 26109714]

Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: Analysis of 200 patients. *Brain* 124:1138, 2001. [PubMed: 11353730]

Guinee D Jr, Jaffe E, Kingma D, et al: Pulmonary lymphomatoid granulomatosis. *Am J Surg Pathol* 18:753, 1994. [PubMed: 8037289]

Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al: Paraneoplastic limbic encephalitis: Neurologic symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. *Brain* 123:1481, 2000. [PubMed: 10869059]

Hakuba A, Hashi K, Fujitani K, et al: Jugular foramen neurinomas. *Surg Neurol* 11:83, 1979. [PubMed: 424988]

Hammack JE, Kimmel DW, O'Neill BP, et al: Paraneoplastic cerebellar degeneration: A clinical comparison of patients with and without Purkinje cell antibodies. *Mayo Clin Proc* 65:1423, 1990. [[PubMed: 2232897](#)]

Harner SG, Laws ER: Clinical findings in patients with acoustic neurinoma. *Mayo Clin Proc* 58:721, 1983. [[PubMed: 6632970](#)]

Hart MN, Earle KM: Primitive neuroectodermal tumors of children. *Cancer* 32:890, 1973. [[PubMed: 4751919](#)]

Hegi ME, Diserens A, Gorlia T, et al: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352:997, 2005. [[PubMed: 15758010](#)]

Henson RA, Urich H: *Cancer and the Nervous System*. Oxford, England, Blackwell, 1982.

Hochberg FH, Miller DC: Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 68:835, 1988. [[PubMed: 3286832](#)]

House WF, Hitselberger WE: Acoustic tumors. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 17. Amsterdam, North-Holland, 1974, pp 666–692.

Jacobson DM, Thirkill CE, Tipping SJ: A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol* 28:162, 1990. [[PubMed: 2171418](#)]

Jakola AS, Myrmet KS, Kloster R, et al: Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade glioma. *JAMA* 308:1881, 2011.

Kaplan JG, DeSouza TG, Farkash A, et al: Leptomeningeal metastases: Comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphoma, and leukemias. *J Neurooncol* 9:225, 1990. [[PubMed: 2086737](#)]

Katzenstein AA, Carrington CB, Liebow AA: Lymphomatoid granulomatosis. A clinicopathologic study of 12 cases. *Cancer* 43:360, 1979. [[PubMed: 761171](#)]

Kaufman B, Tomsak RL, Kaufman BA, et al: Herniation of the suprasellar visual system and third ventricle into empty sellae: Morphologic and clinical considerations. *AJR Am J Roentgenol* 152:597, 1989. [[PubMed: 2783814](#)]

Kaye AH, Laws ER: *Brain Tumors. An Encyclopedic Approach*, 3rd ed. London, Elsevier, 2011.

Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al: Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 356:1527, 2007. [[PubMed: 17429084](#)]

Kendall BE, Lee BCP: Cranial chordomas. *Br J Radiol* 50:687, 1977. [[PubMed: 922277](#)]

Kennedy HB, Smith RJ: Eye signs in craniopharyngioma. *Br J Ophthalmol* 59:689, 1975. [[PubMed: 766825](#)]

Kepes JJ: *Meningiomas: Biology, Pathology, and Differential Diagnosis*. New York, Masson, 1982.

Kernohan JW, Uihlein A: *Sarcomas of the Brain*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1962.

Kernohan JW, Woltman HW: Incisura of the crus due to contralateral brain tumor. *Arch Neurol Psychiatry* 21:274, 1929.

Khalili K, Krynska B, Del Valle L, et al: Medulloblastomas and the human neurotropic polyomavirus JC virus. *Lancet* 353:1152, 1999. [[PubMed: 10209983](#)]

Kjellberg R, Kliman B: Bragg peak proton treatment for pituitary-related conditions. *Proc Roy Soc Med* 67:32, 1974.

Klatzo I: Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* 26:1, 1967. [[PubMed: 5336776](#)]



- 
- Klibanski A, Zervas NT: Diagnosis and management of hormone-secreting pituitary adenomas. *N Engl J Med* 324:822, 1991. [[PubMed: 1997855](#)]
- 
- Kliman B, Kjellberg RN, Swisher B, Butler W: Proton beam therapy of acromegaly: A 20-year experience. In: Black PM (ed): *Secretory Tumors of the Pituitary Gland*. New York, Raven Press, 1984, pp 191–211.
- 
- Kondziolka D, Lunsford D, McLaughlin MR, Flickinger JC: Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuroma. *N Engl J Med* 339:1426, 1998. [[PubMed: 9811917](#)]
- 
- Kovacs K, Asa SL: *Functional Endocrine Pathology*. Boston, Blackwell Scientific, 1991.
- 
- Kramer W: Glomus jugulare tumors. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 18. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp 435–455.
- 
- Krueger DA, Case MM, Holland K, et al: [Everolimus](#) for subependymal giant-cell astrocytomas. *N Engl J Med* 363:1801, 2010. [[PubMed: 21047224](#)]
- 
- Lai R, Rosenblum MK, DeAngelis LM: Primary CNS lymphoma. A whole brain disease? *Neurology* 59:1557, 2002. [[PubMed: 12451197](#)]
- 
- Lamberts SWJ: The role of somatostatin in the regulation of anterior pituitary hormone secretion and the use of its analogs in the treatment of human pituitary tumors. *Endocr Rev* 9:417, 1988. [[PubMed: 2905987](#)]
- 
- Lamszus K: Meningioma pathology, genetics, and biology. *J Neuropathol Exp Neurol* 63:275, 2004. [[PubMed: 15099018](#)]
- 
- Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al: Antibodies to metabotropic glutamate receptors in the Ophelia syndrome. *Neurology* 77:1698, 2011. [[PubMed: 22013185](#)]
- 
- Landolfi JC, Thaler HT, DeAngelis LM: Adult brainstem gliomas. *Neurology* 51:1136, 1998. [[PubMed: 9781543](#)]
- 
- Laurence KM, Hoare RD, Till K: The diagnosis of choroid plexus papilloma of the lateral ventricle. *Brain* 84:628, 1961. [[PubMed: 14462828](#)]
- 
- Leibel SA, Scott CB, Loeffler JS: Contemporary approaches to the treatment of malignant gliomas with radiation therapy. *Semin Oncol* 21:198, 1994. [[PubMed: 8153665](#)]
- 
- Levine AJ: Tumor suppressor genes. In: Levine AJ, Schmidek HH (eds): *Molecular Genetics of Nervous System Tumors*. New York, Wiley-Liss, 1993, pp 137–143.
- 
- Levine AJ: The oncogenes of the DNA tumor viruses. In: Levine AJ, Schmidek HH (eds): *Molecular Genetics of Nervous System Tumors*. New York, Wiley-Liss, 1993, pp 145–151.
- 
- Levitt LJ, Dawson DM, Rosenthal DS, Moloney WC: CNS involvement in the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 45:545, 1980. [[PubMed: 6986199](#)]
- 
- Li C-Y, Witzig TE, Phylly RL, et al: Diagnosis of B-cell non-Hodgkin's lymphoma of the central nervous system by immunocytochemical analysis of cerebrospinal fluid lymphocytes. *Cancer* 57:737, 1986. [[PubMed: 3080218](#)]
- 
- Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ: Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 3:457, 1972. [[PubMed: 4638966](#)]
- 
- Liubinas SV, Maartens N, Drummond KJ: Primary melanocytic neoplasms of the central nervous system. *J Clin Neurosci* 17:1227, 2010. [[PubMed: 20558070](#)]
- 
- Lobosky JM, Vangilder JC, Damasio AR: Behavioural manifestations of third ventricular colloid cysts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:1075, 1984. [[PubMed: 6502164](#)]
- 
- Lopes MBS, Vandenberg SR, Scheithauer BW: The World Health Organization classification of nervous system tumors in experimental
-

neurooncology, in Levine AJ, Schmidek HH (eds): *Molecular Genetics of Nervous System Tumors*. New York, Wiley-Liss, 1993, pp 1–36.

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al: The 2016 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 131:803, 2016. [PubMed: 27157931]

Louis DN, Pomeroy SL, Cairncross JG: Focus on central nervous system neoplasia. *Cancer Cell* 1:125, 2002. [PubMed: 12086870]

Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, et al: Anti-Ri: An antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol* 29:241, 1991. [PubMed: 2042940]

MacCabe JJ: Glioblastoma. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 18. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp 49–71.

MacCollin M, Willett C, Heinrich B, et al: Familial schwannomatosis: Exclusion of the NF-2 locus as the germline event. *Neurology* 60:1968, 2003. [PubMed: 12821741]

Mancall EL, Rosales RK: Necrotizing myelopathy associated with visceral carcinoma. *Brain* 87:639, 1964. [PubMed: 14236008]

Maris JM: Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med* 302:2202, 2010.

Martuza RL, Ojemann RG: Bilateral acoustic neuromas: Clinical aspects, pathogenesis and treatment. *Neurosurgery* 10:1, 1982. [PubMed: 7057963]

Matson DD, Crofton FDL: Papilloma of choroid plexus in childhood. *J Neurosurg* 17:1002, 1960. [PubMed: 13768200]

Melmed S: Acromegaly. *N Engl J Med* 355:2558, 2006. [PubMed: 17167139]

Mellinghoff IK, Wang WY, Vivanco I, et al: Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med* 353:2012, 2005. [PubMed: 16282176]

Meyer FB, Ebersold MJ, Reese DF: Benign tumors of the foramen magnum. *J Neurosurg* 61:136, 1984. [PubMed: 6726388]

Morita A, Meyer FB, Laws ER: Symptomatic pituitary metastases. *J Neurosurg* 89:69, 1998. [PubMed: 9647174]

Morita A, Piepgras DG: Tumors of the base of the skull. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Vecht C (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 68. Amsterdam, Elsevier, 1997, pp 465–496.

Mørk SJ, Løken AC: Ependymoma—a follow-up study of 101 cases. *Cancer* 40:907, 1977. [PubMed: 890671]

Nevin S: Gliomatosis cerebri. *Brain* 61:170, 1938.

Ojemann RG, Montgomery W, Weiss L: Evaluation and surgical treatment of acoustic neuroma. *N Engl J Med* 287:895, 1972. [PubMed: 5075549]

Olsen AL, Miller JJ, Bhattacharyya S, et al: Cerebral perfusion in stroke-like migraine attacks after radiation therapy syndrome. *Neurology* 86:787, 2016. [PubMed: 26819456]

Osborne RH, Houlsen MP, Tijssen CC, et al: The genetic epidemiology of glioma. *Neurology* 57:1751, 2001. [PubMed: 11723257]

Packer RJ: Chemotherapy for medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors of the posterior fossa. *Ann Neurol* 28:823, 1990. [PubMed: 2178331]

Pappas CTE, White WL, Baldree ME: Pituitary tumors: Anatomy, microsurgery, and management. *Barrow Neurol Inst Q* 6:2, 1990.

Partap S, Walker M, Longstreth WT, Spence AM: Prolonged but reversible migraine-like episodes long after cranial irradiation. *Neurology* 66:1105,

Downloaded 2020-10-12 2:41 P Your IP is 190.106.205.238

---

2006. [PubMed: 16606929]

---

Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322:494, 1990. [PubMed: 2405271]

---

Pencalet P, Maixner W, Sainte-Rose C, et al: Benign cerebellar astrocytoma in children. *J Neurosurg* 90:265, 1999. [PubMed: 9950497]

---

Peterson K, DeAngelis LM: Weighing the benefits and risks of radiation therapy for low-grade glioma. *Neurology* 56:1225, 2001.

---

Peterson K, Rosenblum MK, Katanider H, Posner JB: Paraneoplastic cerebellar degeneration: I. A clinical analysis of anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 42:1931, 1992. [PubMed: 1407575]

---

Peterson K, Walker RW: Medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor in 45 adults. *Neurology* 45:440, 1995. [PubMed: 7898692]

---

Pittock SJ, Kryzer TJ, Lennon VA: Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Ann Neurol* 56:715, 2004. [PubMed: 15468074]

---

Plotkin SR, Stermer-Rachaminov AO, Barker FG, et al: Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med* 361:358, 2009. [PubMed: 19587327]

---

Pollock BE, Huston J: Natural history of asymptomatic colloid cysts of the third ventricle. *J Neurosurg* 91:364, 1999. [PubMed: 10470808]

---

Polmeteer FE, Kernohan JW: Meningeal gliomatosis. *Arch Neurol Psychiatry* 57:593, 1947. [PubMed: 20241625]

---

Posner J, Chernik NL: Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 19:575, 1978.

---

Posner JB: Primary lymphoma of the CNS. *Neurol Alert* 5:21, 1987.

---

Price RA, Johnson WW: The central nervous system in childhood leukemia: I. The arachnoid. *Cancer* 31:520, 1973. [PubMed: 4511909]

---

Pruitt A, Dalmau J, Detre J, et al: Episodic neurologic dysfunction with migraine and reversible imaging findings after radiation. *Neurology* 67:676, 2006. [PubMed: 16707725]

---

Pui CH, Campano D, Pei D, et al: Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 360:2730, 2009. [PubMed: 19553647]

---

Reid T, Hedegus B, Wechsler-Reya R, Gutman DH: The neurobiology of neurooncology. *Ann Neurol* 60:3, 2006. [PubMed: 16802285]

---

Reifenberger G, Louis DN: Oligodendroglioma: Toward molecular definitions in diagnostic neuro-oncology. *J Neuropathol Exp Neurol* 62:111, 2003. [PubMed: 12578221]

---

Ribbert H: *Geschwulstlehre*. Bonn, Verlag Cohen, 1904.

---

Ringertz N: Grading system of gliomas. *Acta Pathol Microbiol Scand* 27:51, 1950. [PubMed: 15406242]

---

Robain O, Dulac O, Dommergues JP, et al: Necrotising leukoencephalopathy complicating treatment of childhood leukaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:65, 1984. [PubMed: 6693915]

---

Ropper AH: Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure. *N Engl J Med* 367:746, 2012. [PubMed: 22913684]

---

Rosenberg GA, Saland L, Kyner WT: Pathophysiology of periventricular tissue changes with raised CSF pressure in cats. *J Neurosurg* 59:606, 1983. [PubMed: 6886780]

---

Downloaded 2020-10-12 2:41 P Your IP is 190.106.205.238

- 
- 
- Rubinstein LJ: Embryonal central neuroepithelial tumors and their differentiating potential. *J Neurosurg* 62:795, 1985. [[PubMed: 2987439](#)]
- 
- Rubinstein LJ: Tumors of the central nervous system: Fasc 6, 2nd series, in *Atlas of Tumor Pathology*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1972.
- 
- Rubinstein AB, Shalit MN, Cohen ML, et al: Radiation-induced cerebral meningioma: A recognizable entity. *J Neurosurg* 61:966, 1984. [[PubMed: 6593438](#)]
- 
- Rudin CM, Hann CL, Laterra J, et al: Treatment of medulloblastoma with hedgehog inhibitor GDC-0449. *N Engl J Med* 361:1173, 2009. [[PubMed: 19726761](#)]
- 
- Russell DS: Cellular changes and patterns of neoplasia. In: Haymaker W, Adams RD (eds): *Histology and Histopathology of the Nervous System*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1982, pp 1493–1515.
- 
- Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, et al: Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 352:978, 2005. [[PubMed: 15758008](#)]
- 
- Sanai N, Alvarez-Buylla A, Berger MS: Neural stem cells and the origin of gliomas. *N Engl J Med* 353:811, 2005. [[PubMed: 16120861](#)]
- 
- Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS: Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med* 358:18, 2008. [[PubMed: 18172171](#)]
- 
- Schmidek HH: Some current concepts regarding medulloblastomas. In: Levine AJ, Schmidek HH (eds): *Molecular Genetics of Nervous System Tumors*. New York, Wiley-Liss, 1993, pp 283–286.
- 
- Schold SC, Cho E-S, Somasundaram M, Posner JB: Subacute motor neuronopathy: A remote effect of lymphoma. *Ann Neurol* 5:271, 1979. [[PubMed: 443760](#)]
- 
- Seizinger BR, Roulean GA, Ozelius LJ, et al: Von Hippel–Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal carcinoma. *Nature* 332:268, 1988. [[PubMed: 2894613](#)]
- 
- Shapiro WR: Therapy of adult malignant brain tumors: What have the clinical trials taught us? *Semin Oncol* 13:38, 1986. [[PubMed: 3513316](#)]
- 
- Shaw EG, Daumas-Duport C, Scheithauer BS, et al: Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 70:853, 1989. [[PubMed: 2715812](#)]
- 
- Sheibani K, Battifora H, Winberg CD, et al: Further evidence that “malignant angioendotheliomatosis” is an angiotropic large-cell lymphoma. *N Engl J Med* 314:943, 1986. [[PubMed: 3485768](#)]
- 
- Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al: Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 357:664, 2007. [[PubMed: 17699816](#)]
- 
- Smitt PS, Kinoshita A, Leeuw B, et al: Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med* 342:21, 2000. [[PubMed: 10620645](#)]
- 
- Söderberg-Nauclér C, Rahbar A, Stragliotto G: Survival in patients with glioblastoma receiving valganciclovir. *N Engl J Med* 369:985, 2013. [[PubMed: 24004141](#)]
- 
- Sorenson SC, Eagan RT, Scott M: Meningeal carcinomatosis in patients with primary breast or lung cancer. *Mayo Clin Proc* 59:91, 1984. [[PubMed: 6700268](#)]
- 
-

Sparling HJ, Adams RD, Parker F: Involvement of the nervous system by malignant lymphoma. *Medicine* 26:285, 1947. [PubMed: 20265268]

Stupp R, Mason W, van den Bent M, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987, 2005. [PubMed: 15758009]

Ulmer S, Braga TA, Barker FG, et al: Clinical and radiographic features of peritumoral infarction following resection of glioblastoma. *Neurology* 67:1688, 2006.

Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al: Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: The EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 366:985, 2005. [PubMed: 16168780]

Van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al: Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 87:1449, 2016. [PubMed: 27590293]

Verma A, Berger JR, Snodgrass S, Petito C: Motor neuron disease: A paraneoplastic process associated with anti-Hu antibody and small-cell lung carcinoma. *Ann Neurol* 40:112, 1996. [PubMed: 8687179]

Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: A potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 127:701, 2004. [PubMed: 14960497]

Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al: Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 58:594, 2005. [PubMed: 16178029]

Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, et al: A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 340:1788, 1999. [PubMed: 10362822]

Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB: Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: Experience with 90 patients. *Cancer* 49:759, 1982. [PubMed: 6895713]

Weiss HD, Richardson EP: Solitary brainstem metastasis. *Neurology* 28:562, 1978. [PubMed: 565887]

Wick W, Meisner C, Hentschl B, et al: Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology* 81:1515, 2013. [PubMed: 24068788]

Yan H, Parsons DW, Jin, GJ, et al: IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 360:765, 2009. [PubMed: 19228619]

Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al: CRMP-5 neuronal antibody: Marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 49:164, 2001.

Yung WA, Horten BC, Shapiro WR: Meningeal gliomatosis: A review of 12 cases. *Ann Neurol* 8:605, 1980. [PubMed: 6260012]

Zentner J, Wolf HK, Ostertun B, et al: Gangliogliomas: Clinical, radiological, and histopathological findings in 51 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:1497, 1994. [PubMed: 7798980]

Zülch KJ: *Brain Tumors, Their Biology and Pathology*, 3rd ed. New York, Springer-Verlag, 1986.

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 31: Infecciones del sistema nervioso por bacterias, hongos, espiroquetas y parásitos

### INTRODUCCIÓN

En este capítulo se revisan principalmente las infecciones bacterianas del sistema nervioso central (SNC), en particular meningitis bacteriana, tromboflebitis séptica, abscesos cerebral y epidural y empiema subdural. También se describen con cierto detalle las infecciones granulomatosas del SNC (en especial, tuberculosis, sífilis, otras infecciones por espiroquetas y algunas micosis). Asimismo, se analizan las infecciones e infestaciones del SNC por rickettsias, protozoos, gusanos y piojos.

Otras infecciones importantes del sistema nervioso se tratan de manera más apropiada en secciones diversas de esta obra. Las infecciones virales, por su frecuencia e importancia, se exponen por derecho propio en el [capítulo 32](#). Las enfermedades por exotoxinas bacterianas (como difteria, tétanos y botulismo) se estudian con otras toxinas que afectan el sistema nervioso ([cap. 41](#)). La lepra, que en esencia es una enfermedad de los nervios periféricos, se incluye en el [capítulo 43](#) y la triquinosis, una entidad patológica especial de los músculos, se describe en el [capítulo 45](#).

### INFECCIONES BACTERIANAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Estas infecciones llegan a las estructuras intracraneales por dos vías: propagación hematógena (émbolos de bacterias o trombos infectados), o por extensión desde estructuras craneales adyacentes al cerebro (oídos, senos paranasales, focos osteomielíticos en el cráneo, lesiones craneales penetrantes y fístulas congénitas) (consúltense los resúmenes sobre el tema de [Durand et al.](#) y [Thigpen et al.](#)). En algunos casos, la infección es yatrógena y se introduce en el curso de una intervención quirúrgica cerebral o raquídea, la colocación de una derivación ventriculoperitoneal o, en raras ocasiones, por una aguja de punción lumbar. Cada vez más la infección es nosocomial, es decir, adquirida en las instituciones hospitalarias; en los hospitales urbanos, la meningitis nosocomial es tan frecuente como las variedades que no se adquieren en esos lugares ([van der Beek et al.](#)).

Como aspecto sorprendente, poco se sabe de los mecanismos de propagación hematógena, y los experimentos en animales que comprendieron la inyección de bacterias virulentas en la corriente sanguínea han generado resultados algo contradictorios. El sistema nervioso no parece infectarse en la mayor parte de los casos de bacteriemia o septicemia; aun así, en ciertos sujetos el único antecedente manifiesto de meningitis es la bacteriemia por neumonía o endocarditis. La característica notable de la formación de absceso cerebral es la resistencia del tejido cerebral a la infección. La inyección directa de bacterias virulentas en el cerebro de un animal rara vez genera un absceso. En realidad, el trastorno se produce de manera sostenida sólo al inyectar medio de cultivo junto con las bacterias o al causar necrosis del tejido en el momento en que se inoculan las bacterias. En seres humanos, al parecer es un antecedente frecuente y tal vez necesario el infarto del tejido cerebral por oclusión arterial (trombosis o embolia) o venosa (tromboflebitis) porque puede causar un nido necrótico.

El mecanismo de la meningitis y el absceso cerebral por infección del oído medio y los senos paranasales es más fácil de comprender. Los espacios epidural y subdural craneales prácticamente nunca son los sitios en que asientan infecciones hematógenas, a diferencia del espacio epidural raquídeo, lugar en que tales infecciones se propagan por esa vía, pero que también pueden provenir de osteomielitis vecina. Aún más, los huesos del cráneo y la duramadre (los cuales constituyen esencialmente el periostio interno de dicha cavidad) la protegen del ingreso de bacterias. Dicho mecanismo de protección puede ser transgredido si se produce supuración en el oído medio, las celdillas mastoideas o los senos frontales, etmoidales y esfenoidales. Se han demostrado dos vías vinculadas con esos orígenes: 1) se pueden formar trombos infectados en las venas diploicas y propagarse por tales vasos y de ahí a los senos duros (dentro de los cuales desemboca la sangre de dichas venas) y, a partir de ese punto, de forma retrógrada, por las venas meníngeas al encéfalo, y 2) un foco osteomielítico puede erosionar la tabla interna del hueso e invadir la duramadre, el espacio subdural, la piamadre y aracnoides e incluso el encéfalo. Los autores observaron cada una de estas vías en algunos casos letales de absceso epidural, empiema subdural, meningitis, sinusitis venosa craneal y tromboflebitis meníngea, así como absceso encefálico. Sin embargo, la vía por la que se generó la infección no puede identificarse en muchos casos que llegan a la necropsia.



Con infección hematógena durante la evolución de una bacteriemia, un solo tipo de microorganismo virulento logra casi siempre entrar en la cavidad craneal. En el adulto, los microorganismos patógenos más frecuentes son neumococos (*Streptococcus pneumoniae*), meningococos (*Neisseria meningitidis*), estreptococo del grupo B, *Listeria monocytogenes* y estafilococos; en el recién nacido, *Escherichia coli* y estreptococo del grupo B; y en el lactante y el niño sin vacunar, *H. influenzae*. En contraste, cuando se producen émbolos de material séptico desde infecciones pulmonares, fístulas arteriovenosas pulmonares o lesiones cardíacas congénitas o cuando la infección se extiende de forma directa desde los oídos o los senos, puede transmitirse más de un tipo de flora bacteriana común en estas fuentes. Tales “infecciones mixtas” plantean problemas terapéuticos difíciles. En estos últimos trastornos, algunas veces la demostración de los microorganismos causantes fracasa, incluso a partir del pus de un absceso (en particular, por técnicas inadecuadas de cultivo para anaerobios y el uso previo de antibióticos). Las infecciones después de neurocirugía o de la colocación de un dispositivo craneal por lo general son causadas por estafilococos u otros gramnegativos anaerobios; unas pocas dependen de flora mixta, que incluyen anaerobios o algún microorganismo entérico. En la determinación del microorganismo invasor más probable debe tomarse en cuenta la edad del paciente, el cuadro clínico inicial de la infección (adquirida en la comunidad, posquirúrgica o nosocomial), el estado inmunitario del individuo y las evidencias de enfermedades generalizadas y craneales circunscritas.

## MENINGITIS BACTERIANA AGUDA (LEPTOMENINGITIS)

### Biología de las meningitis bacterianas

El efecto inmediato de las bacterias u otros microorganismos en el espacio subaracnoideo consiste en inducir una reacción inflamatoria en la piamadre y la aracnoides y el líquido cefalorraquídeo (LCR). El espacio subaracnoideo rodea de forma continua el cerebro, la médula espinal y los nervios ópticos, razón por la cual cualquier agente infeccioso que lo penetre en algún punto permite que se propague rápidamente en todo aquél, incluso en las zonas más alejadas; en otras palabras, la meningitis siempre tiene carácter cefalorraquídeo. La infección llega también a los ventrículos encefálicos, ya sea de modo directo desde los plexos coroideos o por reflujo a través de los agujeros de Magendie y Luschka.

La primera reacción a las bacterias o sus toxinas es hiperemia de las vénulas y los capilares meníngeos, además de incremento de la permeabilidad de estos vasos, seguido en poco tiempo por exudación de proteínas y migración de neutrófilos hacia la piamadre y el espacio subaracnoideo. El volumen del exudado subaracnoideo aumenta con rapidez, en particular alrededor de la base del encéfalo, y se extiende por las vainas de los pares craneales y raquídeos y, por una distancia muy corta, hacia los espacios perivasculares de la corteza. En los primeros días, las células predominantes son neutrófilos maduros e inmaduros, muchos de ellos con bacterias fagocitadas. En unos cuantos días, los recuentos relativos y absolutos de los linfocitos y los histiocitos aumentan de modo gradual. Durante este tiempo se produce exudado de fibrinógeno, que se convierte en fibrina luego de unos días. En la parte final de la segunda semana, aparecen células plasmáticas y luego su número se incrementa. Casi al mismo tiempo el exudado celular se organiza en dos capas: una exterior, por debajo de la membrana aracnoides, constituida por neutrófilos y fibrina, y una interior, cerca de la piamadre, compuesta sobre todo por linfocitos, células plasmáticas y células mononucleares o macrófagos. Los fibroblastos empiezan a proliferar con prontitud, pero no son muy notables hasta la etapa tardía de la evolución, durante la cual forman parte de la organización del exudado, lo que resulta en fibrosis de la aracnoides y loculación de sacos de exudado.

En el proceso de resolución, las células inflamatorias desaparecen casi en el mismo orden en que aparecieron. Los neutrófilos comienzan a desintegrarse hacia el cuarto o quinto día y, poco después, con el tratamiento, no surgen nuevos. Los linfocitos, las células plasmáticas y los macrófagos desaparecen con más lentitud y algunos linfocitos y células mononucleares pueden permanecer en pequeñas cantidades por varios meses. La resolución completa depende en gran medida de la etapa en la que la infección se detiene. Quizá no se encuentre ningún cambio residual en la aracnoides si se controla en las fases incipientes. Después de una infección de varias semanas de duración, sobreviene proliferación fibrosa permanente de las meninges que da lugar a una aracnoides engrosada, empañada u opaca y, a menudo, adherencias entre la piamadre y la aracnoides e incluso entre la aracnoides y la duramadre.

Desde las etapas incipientes de la meningitis, también se observan cambios en las arterias subaracnoideas pequeñas y de tamaño intermedio. Las células endoteliales se edematizan, multiplican y apiñan en la luz. Esta reacción aparece en 48 a 72 h y se incrementa durante los días siguientes. La vaina adventicia del tejido conjuntivo se infiltra con neutrófilos. En ocasiones, se forman focos de necrosis en la pared arterial. Neutrófilos y linfocitos migran desde la adventicia hacia la región subíntima y a menudo forman una capa definida. Más tarde se presenta fibrosis de la subíntima. Ésta es la característica sobresaliente de casi todos los tipos de infecciones subagudas y crónicas de las meninges, pero de manera más notable de las meningitis tuberculosa y sifilítica (arteritis de Heubner). En las venas, también puede ocurrir edema de las células endoteliales e infiltración de la adventicia. No se observa formación de la capa subíntima, como sucede en las arteriolas, pero puede haber infiltración difusa de toda la pared del

vaso. En las venas afectadas de esta manera es en las que se encuentran más a menudo necrosis focal de la pared vascular y trombos murales. Por lo general no aparece tromboflebitis cortical de las venas de mayor tamaño, que puede ser parte del proceso, antes del final de la segunda semana de la infección.

La inusual prominencia de los cambios vasculares se relaciona con sus peculiaridades anatómicas. La adventicia de los vasos subaracnoideos, tanto de arteriolas como de vénulas, está formada en realidad por una cubierta de membrana aracnoides, que siempre participa en el proceso infeccioso. Por tanto, en cierto sentido la pared vascular externa se afecta desde el inicio del proceso inflamatorio: una vasculitis infecciosa. El surgimiento mucho más frecuente de trombosis en las venas que en las arterias tal vez se explique por las paredes más delgadas y el flujo más lento de sangre en las primeras.

Aunque los nervios raquídeos y los pares craneales están rodeados por exudado purulento desde el principio de la infección, las células inflamatorias infiltran las vainas perineurales sólo después de varios días. Como dato excepcional, se observa infiltración del endoneurio y degeneración de fibras mielínicas, lo cual ocasiona formación de macrófagos de grasa y proliferación de fibroblastos. Con mayor frecuencia el daño agudo de las fibras nerviosas que cursan por el espacio subaracnoideo es pequeño o nulo. En ocasiones, se encuentran infiltrados celulares en los nervios ópticos o los bulbos olfatorios.

La membrana aracnoides constituye una barrera eficaz contra la propagación de infecciones al compartimiento vecino, pero a pesar de ello, puede haber alguna reacción secundaria en este espacio (derrame subdural); lo anterior tiene lugar mucho más a menudo en lactantes que en adultos; según [Snedeker et al.](#), en promedio 40% de lactantes menores de 18 meses de vida, con meningitis, terminan por mostrar derrames subdurales. Como regla no hay pus subdural ni bacteria, sólo un exudado amarillento estéril. En un porcentaje de los casos, se reconocen cantidades pequeñas de exudado fibrinoso en los cortes microscópicos que incluyen la duramadre raquídea.

En las etapas tempranas de la meningitis, pueden identificarse muy pocos cambios en la sustancia del encéfalo. Aparecen neutrófilos en los espacios perivasculares de Virchow-Robin, pero sólo entran en el encéfalo si hay necrosis. Después de varios días, los recuentos de células de la microglia y los astrocitos aumentan, al principio en la zona más exterior y más tarde en todas las capas de la corteza. Los cambios relacionados de las células nerviosas pueden ser muy ligeros. Desde luego, cierto trastorno de las neuronas corticales debe ocurrir desde el principio de la infección para explicar la aparición de estupor, coma y crisis convulsivas que se observan tan a menudo, pero es necesario que transcurran varios días antes que pueda demostrarse algún cambio al microscopio. No se ha dilucidado si dichos cambios corticales son consecuencia de la difusión de toxinas desde las meninges, de alteraciones de la circulación o de otro factor, como hipertensión intracraneal o trombosis venosa cortical. En consecuencia, los cambios incipientes en la corteza no surgen por invasión de bacterias en el cerebro y deben considerarse como una encefalopatía no infecciosa, a diferencia de la verdadera meningoencefalitis infecciosa, que se revisa más adelante. Cuando los macrófagos se exponen a endotoxinas, las células sintetizan y liberan citocinas, de las cuales las más importantes son la interleucina-1 y el factor de necrosis tumoral. Se cree que estas citocinas estimulan y modulan la respuesta inmunitaria local, pero también pueden afectar neuronas.

Se observan también pocos cambios en el epéndimo y los tejidos subependimarios, pero en etapas posteriores de la meningitis, de manera invariable aparecen cambios notables. El dato más evidente es la infiltración de los espacios perivasculares subependimarios, y a menudo del tejido encefálico por leucocitos neutrófilos, y más tarde por linfocitos y células plasmáticas. La microglia y los astrocitos proliferan y estos últimos a veces superan y sepultan los residuos de la túnica endimaria. Las bacterias pasan a través del recubrimiento endimario y establecen esta reacción inflamatoria en parte porque esta secuencia de acontecimientos la favorece una hidrocefalia en desarrollo, que estira y rompe el recubrimiento endimario. Las acumulaciones de astrocitos subependimarios protruyen en el ventrículo y dan lugar a la endimitis granular que, si es notable, puede estrechar y obstruir el acueducto de Silvio. A medida que cualquier meningitis se vuelve crónica, el exudado de la piaracnoides tiende a acumularse alrededor de la base del encéfalo (meningitis basilar), lo cual obstruye el flujo del LCR y produce hidrocefalia. En una revisión de la meningitis bacteriana de origen extrahospitalario, se detectó hidrocefalia sólo en 5% de los casos, pero su pronóstico fue insatisfactorio ([Kasanmoentalib et al.](#)).

El lector puede tener dudas acerca de esta larga exposición de asuntos que son más patológicos que clínicos, pero sólo el conocimiento de los aspectos morfológicos y secuencias cronológicas de la meningitis permite comprender el estado clínico y sus secuelas. Las reacciones meníngeas y endimarias a la infección bacteriana y las correlaciones clínicas de estas reacciones se resumen en el [cuadro 31-1](#).

Cuadro 31-1

**CORRELACIONES CLINICOPATOLÓGICAS EN LAS REACCIONES MENÍNGEAS AGUDAS, SUBAGUDAS y CRÓNICAS****I. Inflamación meníngea aguda:**

- A. *Piarcnoiditis pura*: cefalea, cuello rígido, signos de Kernig y Brudzinski.
- B. *Encefalopatía debajo de la piamadre*: confusión, estupor, coma y convulsiones. Los síntomas mencionados, en algunos pacientes pueden provenir del infarto cerebral por trombosis de una vena cortical.
- C. *Afectación inflamatoria o vascular de las raíces de los pares craneales*: los signos clínicos principales son parálisis oculares, debilidad facial e hipoacusia. Esta última puede deberse también a infección del oído medio, por extensión de la infección meníngea hacia el oído medio o efectos tóxicos de antimicrobianos.
- D. *Trombosis de las venas meníngeas*: pueden aparecer crisis epilépticas focales, anomalías cerebrales focales, como hemiparesia, afasia (rara vez avanzada), más a menudo después de la primera semana.
- E. *Ependimitis, plexitis coroidea*: se duda que haya efectos clínicos reconocibles.
- F. *Hernia de hemisferio cerebeloso o cerebral*: causada por edema, origina compresión de la porción superior de la médula cervical, con cuadriplejía o signos de compresión del mesencéfalo-III par.

**II. En las formas subaguda y crónica de meningitis:**

- A. *Hidrocefalia*: causada en primer lugar por el exudado purulento alrededor de la base del cerebro, más tarde por fibrosis meníngea y, en raras ocasiones, por estenosis del acueducto.
- B. *Derrame subdural*: trastorno del estado de alerta en niños, rechazo de los alimentos, vómito, inmovilidad, fontanelas abombadas y persistencia de la fiebre a pesar de la normalización del LCR.
- C. *Infarto venoso o arterial*: hemiplejía unilateral o bilateral, rigidez de decorticación o descerebración, ceguera cortical, estupor o coma con convulsiones o sin ellas. Infartos profundos pueden producirse a partir de una vasculitis infecciosa en la base del cerebro.

**III. Efectos tardíos o secuelas:**

- A. *Fibrosis meníngea alrededor de los nervios ópticos o de la médula y las raíces raquídeas*: ceguera y atrofia óptica y paraparesia espástica con pérdida de la sensibilidad en los segmentos inferiores del cuerpo (aracnoiditis optoquiasmática y meningomielitis, respectivamente).
- B. *Meningoencefalitis crónica con hidrocefalia*: demencia, estupor o coma y parálisis (p. ej., parálisis general del paciente con demencia). Si las raíces lumbosacras posteriores están lesionadas de manera crónica, el resultado es síndrome tabético. Infartos profundos.
- C. *Hidrocefalia persistente en el niño*: ceguera, detención de toda la actividad mental, hemiplejía espástica bilateral.

## Tipos de meningitis bacteriana

Casi toda bacteria, al entrar en el cuerpo, puede producir meningitis, pero son mucho más frecuentes *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, estreptococo del grupo B, *H. influenzae*, y *L. monocytogenes*, que constituyen cerca de 75% de los casos esporádicos (Thigpen et al.). Como se mencionó en la introducción, entre las causas menos ordinarias están: *Staphylococcus aureus* y estreptococos de los grupos A (*Streptococcus pyogenes*) y D, casi siempre en relación con abscesos cerebrales o epidurales, traumatismo craneoencefálico, técnicas neuroquirúrgicas o tromboflebitis craneal; *E. coli* estreptococos del grupo B en recién nacidos, *Pseudomonas* y *Enterobacteriaceae* como *Klebsiella*, y *Proteus*, que por lo común penetran gracias a técnicas como punción lumbar, raquianestesia o métodos de derivación para alivio de la hidrocefalia. Entre los patógenos menos frecuentes que afectan las meninges están *Salmonella*, *Shigella*, *Clostridium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bacillus cereus* y *Acinetobacter calcoaceticus*. En zonas endémicas, las infecciones por micobacterias (que se describirán más adelante), afectan con la misma frecuencia que las de otras bacterias. Aquéllas adquieren mayor importancia en países desarrollados conforme ha aumentado el número de sujetos inmunodeprimidos.

## Epidemiología

La meningitis neumocócica, gripal (*H. influenzae*) y meningocócica tiene distribución mundial y se presentan sobre todo durante el invierno y comienzos de la primavera y, en el caso de las primeras dos, también en el otoño, con ligera predominancia en varones. Cada una tiene una incidencia hasta cierto punto constante, aunque parecen surgir epidemias de meningitis meningocócica en ciclos aproximados de 10 años. Las cepas resistentes a fármacos aparecen con frecuencia variable y dicha información, obtenida de las notificaciones nacionales de vigilancia emitidas por los Centers for

*Disease Control and Prevention*, así como de informes de agencias locales y de vigilancia de infecciones en hospitales, tiene gran importancia práctica.

La meningitis por *H. influenzae*, que antes se hallaba sobre todo en lactantes y niños pequeños, se erradicó casi por completo en este grupo de edad como resultado de los programas de vacunación. Destaca el informe de [Schuchat et al.](#) quienes, en 1995, unos cinco años después de la introducción de la vacuna conjugada contra *H. influenzae* observaron disminución de la incidencia de meningitis bacteriana a la mitad en Estados Unidos. Este microorganismo aún es común en naciones menos desarrolladas y ahora presenta una frecuencia creciente en adultos. La meningitis meningocócica aparece más a menudo en niños y adolescentes, pero también se observa a lo largo de la mayor parte de la vida adulta, con una súbita reducción de su incidencia después de los 50 años de edad. La meningitis neumocócica predomina en los adultos muy jóvenes y ancianos. Además del relacionado con la vacunación contra *H. influenzae*, quizás el mayor cambio en la epidemiología de la meningitis bacteriana es el incremento de la incidencia de infecciones nosocomiales, que explica 40% de los casos en los grandes hospitales urbanos ([Durand et al.](#)); los bacilos gramnegativos y los estafilococos constituyen la fuente de una gran proporción de éstas.

La incidencia anual (por 100 000) de los microorganismos patógenos causantes es como sigue: *S. pneumoniae*, 1.1; *N. meningitidis*, 0.6; estreptococos del grupo B (principalmente en recién nacidos), 0.3; *L. monocytogenes*, 0.2, y *H. influenzae*, 0.2. En una revisión epidemiológica informativa sobre la meningitis bacteriana en Estados Unidos, de 1998 a 2007, [Thigpen et al.](#), observaron que el orden relativo de frecuencia de diversos microorganismos era muy similar y destacaron una vez más la disminución del surgimiento de enfermedades causadas sobre todo por el programa de vacunación contra *H. influenzae*. Dichos autores estimaron que la incidencia global reciente era de 4 100 casos anuales, los cuales originaban unos 500 fallecimientos. Es recomendable su artículo, que incluye un análisis detallado de edad, raza y cuadros clínicos primarios.

## Patogenia

Los agentes patógenos meníngeos más frecuentes habitan en la nasofaringe en una parte importante de la población y dependen de los antígenos antifagocíticos capsulares o de superficie para sobrevivir en los tejidos del hospedador infectado. En gran medida expresan su patogenidad por proliferación extracelular. Con base en la frecuencia con la que se detecta el estado de portador, es evidente que la colonización nasal no es una explicación suficiente para la infección de las meninges. Los factores que predisponen al paciente colonizado a la invasión del torrente sanguíneo, que es la ruta usual por la que las bacterias alcanzan las meninges, se desconocen, pero incluyen antecedentes de infecciones virales de las vías respiratorias superiores o, en el caso de *S. pneumoniae*, infecciones del pulmón. Una vez dentro de la sangre, los neumococos, *H. influenzae* y los meningococos muestran una predilección particular por las meninges, aunque no se han identificado los factores exactos que gobiernan dicho tropismo meníngeo. Tampoco se sabe si los microorganismos entran en el LCR por el plexo coroideo o los vasos meníngeos. Se ha propuesto que la alteración de la barrera hematoencefalorraquídea por traumatismos, endotoxinas circulantes o infección viral inicial de las meninges facilita la entrada de las bacterias en el espacio subaracnoideo. Estos microorganismos, que son comensales en la mayoría de las personas, crean inmunidad, aunque las bacterias pueden penetrar la mucosa. Ciertas características del agente patógeno incrementan su capacidad para causar infección; ello es cierto en particular con los meningococos ([Rosenstein et al.](#)).

Las vías distintas a la corriente sanguínea por las que las bacterias pueden lograr acceso a las meninges son malformaciones neuroectodérmicas congénitas, sitios de craneotomía y cirugía raquídea, enfermedades del oído medio y senos paranasales, en particular fístulas perilinfáticas, fracturas del cráneo y, en los casos de infección recurrente, desgarras duros por traumatismos remotos menores o mayores. En ocasiones, un absceso cerebral se rompe hacia el espacio subaracnoideo o los ventrículos, con lo cual las meninges quedan infectadas. El aislamiento de estreptococos anaerobios, *Bacteroides*, *Actinomyces* o una mezcla de microorganismos del LCR debe sugerir la posibilidad de un absceso cerebral con meningitis concomitante.

## Manifestaciones clínicas

### Adultos y niños

Los efectos clínicos iniciales de las meningitis bacterianas agudas son fiebre, cefalea casi siempre grave, y rigidez de cuello (resistencia al movimiento pasivo al flexionar la cabeza hacia delante) y, con menos frecuencia al inicio, con crisis convulsivas generalizadas y un trastorno del estado de consciencia (es decir, somnolencia, confusión, estupor y coma). La flexión a nivel de la cadera y la rodilla como reacción a la flexión del cuello hacia delante (signo de Brudzinski) y la incapacidad para extender por completo las piernas (signo de Kernig) tienen el mismo significado que la rigidez del cuello, pero se inducen con menos regularidad. En esencia, todos estos signos son parte de un reflejo flexor protector (una de las reacciones “nocifensivas” en términos de Fulton). La rigidez del cuello que forma parte de la rigidez paratónica o extrapiramidal no debe confundirse con la

observada en la irritación meníngea. La primera es casi igual en todas las direcciones de los movimientos, en contraste con la de la meningitis, que se reconoce sólo, o de manera predominante, cuando se realiza flexión hacia delante. No hay certeza de si la rigidez que incluye los grados iniciales de flexión del cuello o en la porción ulterior del movimiento, es más específica de la meningitis; la experiencia de los autores ha sido que esta última fase es más sensible, pero también se le confunde con otras enfermedades y por ello la primera fase quizá sea más específica de la meningitis.

El diagnóstico de la meningitis se dificulta cuando las manifestaciones iniciales corresponden sólo a fiebre y cefalea, cuando la rigidez del cuello aún no aparece y sólo se detecta dolor en el cuello o el abdomen, o un estado de confusión febril o delirio. Además, la rigidez del cuello tal vez no sea evidente en el paciente con estupor profundo o en estado de coma, ni en el lactante o anciano, como se indica más adelante.

Los síntomas que el síndrome meníngeo comprende son comunes a los tres tipos principales de meningitis bacterianas, pero ciertas características clínicas y el contexto en el que cada uno de ellos ocurre se correlacionan más de cerca con un tipo que con otro.

Siempre debe sospecharse *meningitis meningocócica* cuando la evolución es demasiado rápida (el delirio y el estupor pueden sobrevenir en cuestión de horas), se inicia mediante una erupción petequeal o purpúrica, o por equimosis grandes y un aspecto lívido de la piel de las partes inferiores del cuerpo, en caso de un choque circulatorio y, en especial, durante los brotes locales de meningitis. En promedio, 50% de las infecciones por meningococos se acompaña de petequias y, por tal razón, su presencia obliga a iniciar de inmediato el tratamiento con antibióticos, aunque se observa a veces un exantema similar en algunas infecciones virales (virus Echo serotipo 9 y otros enterovirus) y por *S. aureus* y, en raras ocasiones, en otras meningitis bacterianas.

A la *meningitis neumocócica*, la precede a menudo una infección pulmonar, de oídos, senos paranasales o válvulas cardíacas. De igual modo, debe sospecharse una causa neumocócica en alcoholísticos, pacientes esplenectomizados, en los pacientes ancianos y en aquéllos con meningitis bacterianas recurrentes, trayectos de senos dérmicos, anemia drepanocítica (“autoesplenectomizados”) y fractura de la base del cráneo. Por otro lado, la meningitis por *H. influenzae* por lo general ocurre después de infecciones de las vías respiratorias superiores y del oído en niños que no han sido vacunados.

Los cuadros clínicos particulares sugieren otras causas bacterianas específicas. La meningitis en presencia de furunculosis o tras un procedimiento neuroquirúrgico debe plantear la posibilidad de estafilococo coagulasa-positivo. Las derivaciones o drenes ventriculares insertados para mitigar la hidrocefalia favorecen la infección por estafilococo coagulasa-positivo y por *Propionibacterium acnes* y *difteroides*. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los trastornos mieloproliferativos o linfoproliferativos, las anomalías en los huesos craneales (tumor, osteomielitis), las collagenopatías, el cáncer metastásico y el tratamiento con inmunodepresores son situaciones clínicas que favorecen la invasión por agentes patógenos como Enterobacteriaceae, *L. monocytogenes*, *Acinetobacter calcoaceticus* y *Pseudomonas* y, algunas veces, parásitos. En pacientes de leucemia mielógena aguda los autores detectaron varios casos letales de meningitis por *Bacillus cereus* (Vodopivec et al).

Los signos cerebrales focales en las etapas tempranas de la enfermedad, aunque rara vez notorios, son más frecuentes en la meningitis neumocócica y por *H. influenzae* (Adams et al., 1948). Algunos signos cerebrales focales transitorios pueden representar estupor posictal (parálisis de Todd); otros pueden relacionarse con una meningitis focal notablemente intensa, por ejemplo, acumulación de material purulento en una cisura de Silvio. Se observan crisis convulsivas más a menudo en la meningitis por *H. influenzae*. Las convulsiones son más frecuentes en lactantes y niños, pero es difícil valorar su importancia porque los sujetos de corta edad pueden manifestarlas con fiebre de cualquier origen. Las lesiones cerebrales focales persistentes o las convulsiones resistentes al tratamiento, que surgen más a menudo en la segunda semana de la infección meníngea, se deben a una vasculitis infecciosa, como se describió, casi siempre con oclusión de las venas cerebrales superficiales e infarto del tejido cerebral. Las anomalías de los pares craneales son muy frecuentes con meningitis neumocócica, el resultado de invasión de los nervios por exudado purulento y tal vez por cambios isquémicos conforme el nervio atraviesa el espacio subaracnoideo. Por supuesto, la debilidad bilateral del sexto par se debe a la hipertensión intracraneal como consecuencia de cualquier forma de meningitis.

### Lactantes y recién nacidos

Se dice que la meningitis bacteriana aguda durante el primer mes de vida es más frecuente que en los 30 días posteriores. Supone diversos problemas especiales. Desde luego, los lactantes no pueden quejarse de cefalea, la rigidez del cuello quizás esté ausente y el médico cuenta sólo con signos inespecíficos de enfermedad general (fiebre, irritabilidad, somnolencia, vómito y convulsiones) y una fontanela abombada que sugiere la presencia de infección meníngea. Se observan signos de irritación meníngea, pero sólo en el curso tardío de la enfermedad. Las claves para el diagnóstico oportuno son una gran sospecha de esta posibilidad y del uso amplio de la punción lumbar. En situaciones óptimas, se practica la punción lumbar antes de administrar antibióticos o al menos, antes de obtener sangre para cultivos previos al tratamiento. El régimen antibiótico suficiente para

controlar un caso de septicemia puede permitir que la infección meníngea se vuelva latente y se reactive con más intensidad una vez que el tratamiento antibiótico para la infección general se interrumpe.

Algunos otros hechos de la evolución natural de la meningitis neonatal son notables. Es más frecuente en varones que en mujeres. Las anomalías obstétricas del tercer trimestre (nacimiento prematuro, trabajo de parto prolongado, rotura prematura de membranas fetales) ocurren a menudo en las madres de lactantes que desarrollan meningitis en las primeras semanas de la vida. El factor de mayor importancia en la patogenia de la meningitis es la infección materna (casi siempre una infección de vías urinarias o fiebre puerperal de causa no identificada). La infección en la madre y el lactante se debe con más frecuencia a enterobacterias gramnegativas, en particular *E. coli* y estreptococos del grupo B y, menos veces, a *Pseudomonas*, *Listeria*, *S. aureus* o *epidermidis* (antes llamado *albus*), y estreptococos del grupo A. El análisis del material de necropsia indica que, en la mayor parte de los casos, la infección se produce en el momento del nacimiento o cerca de éste, aunque los signos clínicos de infección tal vez no se evidencien hasta que pasan varios días o una semana.

En los lactantes con meningitis hay que anticipar un *derrame subdural* unilateral o bilateral simpático, cualquiera que sea el tipo de bacteria. De acuerdo con [Snedeker et al.](#), la edad temprana, la evolución rápida de la enfermedad, un recuento bajo de polimorfonucleares y un marcado aumento de las proteínas en el LCR se correlacionan con la formación de derrames. También estos atributos incrementan en grado considerable la posibilidad de que la meningitis se relacione con signos neurológicos. La transiluminación del cráneo es el método más sencillo para demostrar la presencia de derrame, pero la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) son las pruebas diagnósticas definitivas. Cuando se aspira, la mayor parte de los derrames resulta estéril. Se necesitan aspiraciones sucesivas si la recuperación se retrasa y los signos neurológicos persisten. Según fuentes autorizadas, los niños en quienes la meningitis se complica por derrames subdurales no tienen mayor posibilidad de mostrar signos neurológicos residuales y convulsiones, en comparación con los que no muestran tales derrames.

## Análisis del líquido cefalorraquídeo

Como se indicó, la punción lumbar es una parte indispensable de la exploración de los pacientes con síntomas y signos de meningitis o cualquier individuo en quien se sospeche este diagnóstico. La bacteriemia no es una contraindicación para la punción lumbar. El dilema relacionado con el riesgo de promover la producción de hernia transtentorial o cerebelosa con la punción lumbar, incluso sin una masa cerebral, como se indica en los [capítulos 2 y 16](#), se resuelve de modo favorable al efectuar la punción ante la sospecha razonable de meningitis.

Las estimaciones más altas del riesgo se derivan de estudios como el de [Rennick](#), quien informó una incidencia de 4% de empeoramiento en 445 niños sometidos a punción lumbar para el diagnóstico de meningitis aguda; la mayoría de las series suministra un número menor. Debe señalarse que un cono de presión cerebelosa (hernia amigdalina) puede ocurrir en la meningitis fulminante independiente de la punción lumbar; por tanto, tal vez el riesgo del procedimiento sea menor de lo que por lo general se establece. Como intento para determinar la utilidad del estudio de CT antes de una punción lumbar, [Hasbun et al.](#) identificaron varias características clínicas que probablemente se vincularan con una anomalía en el estudio de pacientes con sospecha de meningitis; incluyeron una convulsión reciente, coma o confusión, parálisis de la mirada y otras. En opinión de los autores, el dato más sobresaliente fue que solo 2% de 235 sujetos tuvo una lesión focal en masa que se juzgó como un riesgo para punción lumbar; muchos otros presentaron signos interesantes en la CT, incluidos algunos con efecto de masa difuso. Este estudio no aclara por completo el problema de la seguridad de la punción lumbar, pero destaca que es improbable que los individuos que carecen de signos neurológicos importantes tengan datos en la CT que impidan la punción lumbar.

Si se identifican manifestaciones clínicas de una lesión focal con hipertensión intracraneal, la primera medida prudente será obtener CT o MRI de la cabeza, en busca de una masa anormal, *pero en casi todos los casos no es necesaria tal medida y por ella no se retrasará la administración de antibióticos*.

Sólo un absceso o inflamación cerebrales importantes serían contraindicación absoluta para una punción lumbar cuando se sospecha meningitis bacteriana. Por otra parte, el hecho de que puede sobrevenir la muerte por herniación cerebral en muchos casos letales de meningitis bacteriana no significa que la punción lumbar precipite el fallecimiento. Cuando hay signos de herniación cerebral inminente o indicios de una configuración peligrosa en las imágenes cerebrales, tal vez se necesiten hemocultivos e iniciar tratamiento empírico en lugar de tomar el pequeño riesgo de generar una hernia con una punción lumbar. Cualquier coagulopatía que se considere un factor de riesgo para complicación hemorrágica por punción lumbar debe corregirse con rapidez, si es posible.



La presión del LCR está aumentada con tanta frecuencia (por arriba de 180 mmH<sub>2</sub>O), que la presión normal en la primera punción lumbar en quien se sospecha meningitis bacteriana puede sugerir otra entidad patológica o plantear la posibilidad de que la aguja se ocluyó de modo parcial o se bloqueó el espacio subaracnoideo raquídeo. Las presiones >350 mmH<sub>2</sub>O aproximadamente sugieren edema cerebral y la posibilidad de una hernia cerebelosa. Muchos neurólogos están a favor de la administración de [manitol](#) intravenoso si la presión es tan alta, pero esta práctica no asegura evitar la hernia.

Un signo diagnóstico es la *pleocitosis* en el LCR. El recuento de leucocitos en éste varía de 250 a 100 000 células/mm<sup>3</sup>, aunque el recuento usual es de 1 000 a 10 000. En ocasiones, en la meningitis por neumococos o virus de influenza, el líquido en cuestión puede contener gran cantidad de bacterias, pero en las primeras horas pocos neutrófilos, si es que aparecen. Si excede de 50 000 células/mm<sup>3</sup>, se plantea la posibilidad de rotura de un absceso cerebral y vaciamiento de su contenido en un ventrículo. Los neutrófilos predominan (85% a 95% del total), pero se encuentra una proporción incrementada de células mononucleares conforme la infección prosigue, sobre todo en la meningitis tratada de manera parcial. En las etapas tempranas, el análisis citológico cuidadoso puede descubrir que algunas de las células mononucleares son mielocitos o neutrófilos jóvenes. Más tarde, a medida que el tratamiento logra su efecto, las proporciones de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos se incrementan de manera sostenida. No obstante, se sabe de casos raros de citopenia o ausencia de células en el LCR con la meningitis, particularmente dentro del marco de neutropenia intensa y algunas formas de inmunodepresión.

En la meningitis, rara vez hay una hemorragia profusa o cantidades sustanciales de eritrocitos en el LCR y las excepciones son la meningitis por carbunco (véase [Lanska](#)) y ciertas infecciones virales raras (hantavirus, dengue, virus del Ébola, etc.) y algunos casos de meningoencefalitis amebiana.

El contenido de *proteína* rebasa los 45 mg/100 ml en más de 90% de los casos y, en muchos de ellos, queda dentro de los límites de 100 a 500 mg/100 ml. Por lo general, el contenido de *glucosa* disminuye hasta una concentración <40 mg/100 ml, o 40% de la concentración sanguínea de glucosa (medida de manera concomitante o en la hora previa) en tanto esta última sea <250 mg/100 ml. Sin embargo, en los *casos atípicos* o *negativos al cultivo* deben considerarse otros trastornos que se relacionan con reducción de la glucosa en el LCR; éstos incluyen hipoglucemia de cualquier origen; sarcoidosis del SNC; meningitis micótica o tuberculosa, y algunos casos de hemorragia subaracnoidea, carcinomatosis meníngea, inflamación generada químicamente por un craneofaringioma o un teratoma, y gliomatosis meníngea. Los factores que alteran la concentración de glucosa en LCR, en particular en los extremos de la glucemia, se exponen en el [capítulo 2](#).

Surge un problema especial en cuanto a la identificación de pacientes con un síndrome meningítico y pleocitosis en LCR, que de hecho no tienen meningitis bacteriana, pero tal vez muestran una causa viral o de otro tipo de su síndrome. Esto se explica por el deseo de evitar la exposición a antibióticos intravenosos de alta potencia que son posiblemente peligrosos. [Nigrovic et al.](#), para atender este problema, elaboraron una regla de predicción clínica que clasifica a los pacientes con muy bajo riesgo de padecer meningitis bacteriana, si en ellos no aparecen los criterios siguientes: positividad en la tinción de Gram del LCR; recuento absoluto de neutrófilos de dicho líquido de 1 000 células/ml, por lo menos; proteína de 80 mg/100 ml, como mínimo, en el líquido en cuestión; recuento absoluto periférico de neutrófilos de 10 000 células/ml, como mínimo, y el antecedente de una convulsión en la fecha de inicio de la enfermedad o poco después de ella. La regla anterior se corroboró en un estudio multicéntrico retrospectivo de cohortes en el cual participaron 3 295 pacientes. De aquéllos calificados con riesgo muy bajo, sólo dos tuvieron meningitis bacteriana. Dilucidar si esta cifra baja justifica la interrupción de la antibioticoterapia por supuesto depende de los criterios clínicos planteados directamente en el enfermo.

La *tinción de Gram del sedimento del LCR* permite identificar el agente causal en la mayor parte de los casos de meningitis bacteriana; los neumococos y *H. influenzae* se detectan de modo más fácil que los meningococos. Es posible que los recuentos pequeños de diplococos gramnegativos contenidos en los leucocitos sean indistinguibles del material nuclear fragmentado, que también puede ser gramnegativo y de la misma forma que las bacterias. En estos casos, la delgada película de LCR sin centrifugar conduce por sí misma a la interpretación morfológica de manera más sencilla que el frotis del sedimento. El error más frecuente cuando se interpretan los frotis de LCR coloreados con tinción de Gram consiste en considerar los gránulos o los desechos precipitados como cocos grampositivos, o confundir los neumococos con *H. influenzae*. Estos últimos microorganismos pueden teñirse con intensidad en los polos, de modo que dan la impresión de ser diplococos grampositivos y los neumococos viejos pierden a menudo su capacidad para adoptar una coloración grampositiva.

Los *cultivos del líquido cefalorraquídeo*, que son positivos en 70% a 90% de los casos de meningitis bacteriana, se consiguen de mejor manera mediante la obtención del líquido en un tubo estéril para inocular de inmediato placas de agar, tubos de tioglucolato (para anaerobios) y otros medios. La ventaja de usar estos medios consiste en que pueden cultivarse grandes cantidades de LCR. La importancia de obtener cultivos sanguíneos se expone más adelante.

El problema de identificar los microorganismos causales que no pueden cultivarse, en particular en pacientes que recibieron antibióticos, se supera

mediante la aplicación de varias técnicas especiales de laboratorio. Una de ellas es la contrainmunolectroforesis (CIE, *counterimmunolectrophoresis*), técnica sensible que permite identificar los antígenos bacterianos en el LCR en cuestión de 30 a 60 min. Tuvo utilidad particular en pacientes de meningitis tratada parcialmente, en la que el LCR aún contenía antígenos bacterianos, pero no microorganismos en las extensiones ni en los cultivos, aunque ha sido reemplazada por métodos más sensibles que se describen más adelante.

Otros métodos serológicos, como el radioinmunoanálisis (RIA, *radioimmunoassay*), la aglutinación de partículas de látex (LPA, *latex-particle agglutination*) y el enzimoimunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) pueden ser incluso más sensibles que la CIE. Un argumento en contra de estos procedimientos señala que no son costeables porque (en casi todos los casos en los que el antígeno puede detectarse) la tinción de Gram también muestra el microorganismo. La amplificación genética mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) es el avance más reciente y la técnica más sensible. En la medida en que se le ha podido practicar con mayor frecuencia en laboratorios clínicos, se ha facilitado el diagnóstico rápido, pero aún hay que insistir en el empleo cuidadoso de preparados con tinción de Gram.

Ha sido de interés que las concentraciones de cloruros en LCR se advierte que el nivel de dicho ion es pequeño, lo cual refleja la deshidratación y las bajas concentraciones de cloruro en suero. A diferencia de ello, la lactato deshidrogenasa (LDH, *lactate dehydrogenase*) en LCR, a pesar de que pocas veces se la mide, puede tener utilidad diagnóstica y pronóstica. Siempre se observa un incremento en la actividad total de dicha enzima en sujetos con meningitis bacteriana y éste se debe más bien a las fracciones 4 y 5, derivadas de granulocitos. Las fracciones 1 y 2 de la LDH, que al parecer se derivan del tejido encefálico, sólo están un poco altas en caso de meningitis bacteriana, pero aumentan de forma aguda en los pacientes que sufren secuelas neurológicas o que fallecen más tarde. En la meningitis, pueden incrementarse las concentraciones de enzimas en el LCR derivadas de leucocitos, células meníngeas o del plasma, pero se desconoce la importancia clínica de tal observación. Las concentraciones de ácido láctico en el LCR (determinadas mediante cromatografía de gas o análisis enzimático) también aumentan en las meningitis bacteriana y micótica (por arriba de 35 mg/100 ml) y pueden ayudar a distinguir estos trastornos de las meningitis virales, en las cuales las concentraciones de ácido láctico se mantienen normales; sin embargo, estas pruebas complementarias se utilizan con poca frecuencia.

## Otros datos de laboratorio

Además de los cultivos de LCR, hay que obtener *cultivos de sangre*, si es posible, porque muestran positividad en 40% a 60% de personas con meningitis por *H. influenzae*, meningococos y neumococos y pueden aportar la única pista definitiva del agente causal. Los cultivos sistemáticos de la bucofaringe son a menudo tan confusos como útiles porque los neumococos, *H. influenzae* y los meningococos son hospedadores habituales de la garganta de las personas sanas. En contraste, los *cultivos de la nasofaringe* pueden contribuir al diagnóstico, aunque muchas veces de forma tardía; la identificación de *H. influenzae* encapsulado o meningococos con grupos distintivos es sensible de proporcionar un indicio etiológico de la infección meníngea. Por el contrario, la ausencia de dicho dato antes del tratamiento antibiótico hace poco probable el origen por *H. influenzae* y meningococos. En general, el recuento de leucocitos en sangre es alto y por lo general se encuentran formas inmaduras. La meningitis puede complicarse después de varios días por hiponatremia grave, resultante de secreción inapropiada de hormona antidiurética (ADH, *antidiuretic hormone*).

## Estudios de imágenes

En los pacientes con meningitis bacteriana, las radiografías de tórax son esenciales porque pueden descubrir una zona de neumonitis o absceso. Las radiografías de los senos paranasales y del cráneo suministran indicios de osteomielitis craneal, sinusitis paranasal, mastoiditis u osteomielitis craneal, pero todos estos elementos anatómicos se observan mejor en las CT, que ocupan el lugar de las radiografías ordinarias en la mayor parte de los casos. La CT tiene utilidad particular en la identificación de lesiones que erosionan el cráneo o la columna vertebral y establecen una ruta de invasión bacteriana, como los tumores o defectos de la pared de los senos paranasales, así como durante la demostración de un absceso cerebral o empiema subdural. La MRI reforzada con gadolinio muestra el exudado meníngeo y la reacción cortical, y ambos tipos de imagen, con las técnicas apropiadas, delinear oclusiones venosas e infartos adyacentes. Se han señalado los aspectos correspondientes a un absceso y al edema encefálico en la meningitis y se describirán con mayor detalle. Los autores consideran recomendable practicar algunos de tales métodos de imagen.

## Meningitis bacteriana recurrente

Se observa más a menudo en personas que han sido objeto de algún tipo de derivación para el tratamiento de la hidrocefalia o quienes tienen una abertura dural cerrada de manera incompleta después de la intervención quirúrgica raquídea o craneal (véase [cap. 32](#)). Si no se identifica el origen de la recurrencia, el médico debe sospechar alguna fístula neuroectodérmica congénita o una conexión de este tipo entre los senos paranasales y el

espacio subaracnoideo. En estos últimos casos, la fístula tiene con más frecuencia un origen traumático (fractura previa de la base del cráneo) que uno congénito, aunque el intervalo entre la lesión y la crisis inicial de meningitis puede ser de varios años. Los sitios de traumatismo son los senos frontales o etmoidales, o la lámina cribosa, y *S. pneumoniae* es el microorganismo patógeno más usual. Muchas veces refleja el predominio de estas cepas en los portadores nasales. Estos casos suelen tener buen pronóstico; la mortalidad es mucho menor que en los casos ordinarios de meningitis neumocócica. Los quistes neuroentéricos son poco comunes, pero son otra causa de meningitis recidivante.

La *rinorrea (u otorrea) de LCR* está presente en algunos casos de meningitis postraumática, pero puede ser transitoria y muy difícil de identificar. Su presencia se sospecha por el inicio reciente de anosmia o el surgimiento de secreción nasal acuosa de sabor salado cuyo volumen se incrementa cuando la cabeza está erguida. Una forma de confirmar derrames del LCR consiste en medir la concentración de glucosa en las secreciones nasales; por lo general contienen poca, pero en la rinorrea de LCR la cantidad de glucosa se aproxima a la obtenida por punción lumbar (66% del valor sérico). A veces es adecuada la tira colorimétrica usada para estudio de la orina, pero por desgracia, se usan cada vez menos en los hospitales generales. Otro método directo para estudiar la rinorrea o la otorrea de LCR es valorar la cantidad de proteína en el líquido. La concentración alta de ésta como para que un pañuelo quede duro al secarse, sugiere que provino de la mucosa nasal. Si el líquido no endurece el pañuelo al secarse, se sospecha una fuga de LCR. El método más específico y sensible en casos de otorrea o rinorrea con LCR puede ser la identificación de transferrina  $\beta_2$  (tau) en el líquido reunido en un tubo de polipropileno, y salvo en LCR, no está en otros líquidos corporales.

El sitio de fuga de LCR se puede demostrar mediante la inyección de un colorante, sustancia radiactiva (radionucleidos) o un material de contraste hidrosoluble en el espacio subaracnoideo raquídeo para después detectar su aparición en las secreciones nasales o su sitio de salida con estudios de CT. Esta prueba se realiza mejor después que la infección aguda cesa. La persistencia de la rinorrea del LCR requiere reparación quirúrgica.

## Diagnóstico diferencial

No es difícil el diagnóstico de meningitis bacteriana en un paciente inmunocompetente. En el diagnóstico diferencial se incluye también a las meningitis por virus (más común que la bacteriana), y de tipo químico (después de punción lumbar, raquianestesia, mielografía o rotura de una lesión intracraneal que contenga material irritante, como un craneofaringioma o un quiste dermoide), la hemorragia subaracnoidea y las meningoencefalitis tuberculosas, por leptospira, sarcoidea y micótica, así como reacciones alérgicas inmunitarias, como la postmedicamentosa ocasional, como se señala en secciones posteriores.

Una septicemia abrumadora por sí misma o la insuficiencia de múltiples órganos que ésta genera pueden causar encefalopatía, pero si se presenta meningitis es imperativo identificarla de manera expedita para decidir el antibiótico de elección. Lo mismo puede decirse del sujeto alcohólico confuso. Con mucha frecuencia los síntomas se atribuyen a intoxicación o abstinencia alcohólica, o a encefalopatía hepática, hasta que el análisis del LCR revela meningitis. Este método puede resultar negativo en muchas pruebas del LCR, pero esto es preferible a la consecuencia de pasar por alto una meningitis bacteriana.

Diversas meningitis no bacterianas también deben considerarse en el diagnóstico diferencial cuando la *inflamación recurre de manera repetida* y todos los cultivos son negativos; en este grupo, se incluyen las infecciones por el virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*); la enfermedad de Behçet, que se caracteriza por úlceras recurrentes en la mucosa bucofaringea, uveítis, orquitis y meningitis; la meningitis de Mollaret, que consiste en episodios recurrentes de fiebre y cefalea, además de los signos de irritación meníngea (en muchos casos causada por el herpes simple, como se expone en el [cap. 32](#)), y el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, en el cual, junto con la meningitis recurrente, surge iridociclitis y despigmentación del cabello y la piel (poliosis y vitíligo). El LCR en estos tipos recurrentes puede tener gran número de linfocitos o polimorfonucleares, pero no bacterias, y no disminuye su contenido de glucosa (véanse los comentarios sobre Meningitis crónica y recurrente, [cap. 32](#)). Estos síndromes recurrentes rara vez aparecen de manera fulminante en la meningitis bacteriana aguda, pero en ocasiones sí lo hacen y las fórmulas de LCR pueden ser similares, incluida una reducción en la concentración en la glucosa. Pocas veces un caso fulminante de angitis cerebral o linfoma intravascular aparece con cefalea, fiebre y confusión de manera simultánea con una reacción inflamatoria meníngea.

## Tratamiento

La meningitis bacteriana es una urgencia médica. Las primeras medidas terapéuticas tienen como finalidad mantener la presión arterial, tratar el choque séptico (restitución de volumen, régimen con presores) y elegir un antibiótico bactericida para el microorganismo establecido o sospechado que sea capaz de entrar en el LCR en dosis eficaces. *El tratamiento debe iniciarse mientras se esperan los resultados de las pruebas diagnósticas* y modificarse más tarde de acuerdo con los datos de laboratorio. Antes bastaba con la penicilina para tratar casi todas las meningitis adquiridas fuera

del hospital, pero la elección inicial del antibiótico se complica cada vez más por la aparición de cepas resistentes de las bacterias causantes de meningitis. La selección de fármacos para combatir las infecciones nosocomiales plantea dificultades especiales.

En los últimos años, muchos informes documentaron una incidencia creciente de neumococos aislados que también tienen una resistencia a la penicilina relativamente alta, que alcanza 50% en algunos países europeos. Los cálculos actuales para algunas áreas de Estados Unidos refieren que 15% de estos aislados es hasta cierto grado resistente a la penicilina (la mayor parte tiene un nivel de resistencia relativamente bajo). En el decenio de 1970, se reconocieron las cepas de *H. influenzae* tipo B, productoras de lactamasa  $\beta$  y, por tanto, resistentes a la [ampicilina](#) y la penicilina. Hoy día, 30% de *H. influenzae* aislados producen la enzima lactamasa  $\beta$ , pero casi todos conservan su sensibilidad a las cefalosporinas de la tercera generación ([cefotaxima](#), [ceftizoxima](#) y [ceftriaxona](#)).

[Van de Beek et al.](#) (2006) y [McGill et al.](#) revisaron la decisión de emprender el tratamiento empírico y lo actualizaron, pues ello era necesario, y en el [cuadro 31-2](#) se resume su forma modificada. La selección de los fármacos varía con base en las características epidemiológicas, los patrones de resistencia y la región geográfica, pero los que se señalan en estos apartados constituyen una aproximación adecuada de la práctica actual en países desarrollados.

Cuadro 31-2

**TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LA MENINGITIS BACTERIANA**

EDAD DEL PACIENTE	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO <sup>a</sup>
0-4 semanas	<a href="#">Cefotaxima</a> más <a href="#">ampicilina</a>
4-12 semanas	Cefalosporina de tercera generación más <a href="#">ampicilina</a> (más <a href="#">dexametasona</a> )
3 meses-18 años	Cefalosporina de tercera generación más <a href="#">vancomicina</a> ( $\pm$ <a href="#">ampicilina</a> )
18-50 años	Cefalosporina de tercera generación más <a href="#">vancomicina</a> ( $\pm$ <a href="#">ampicilina</a> )
> 50 años	Cefalosporina de tercera generación más <a href="#">vancomicina</a> más <a href="#">ampicilina</a>
Estado de inmunodepresión	<a href="#">Vancomicina</a> más <a href="#">ampicilina</a> y <a href="#">ceftazidima</a>
Fractura de la base del cráneo	Cefalosporina de tercera generación más <a href="#">vancomicina</a>
Traumatismo craneoencefálico; neurocirugía	<a href="#">Vancomicina</a> más <a href="#">ceftazidima</a>
Derivación del LCR	<a href="#">Vancomicina</a> más <a href="#">ceftazidima</a>

<sup>a</sup>Para todas las edades a partir de los tres meses, un tratamiento alternativo incluye [meropenem](#) más [vancomicina](#) (no proporciona cobertura contra *Listeria*). Para la alergia grave a la penicilina, se consideran [vancomicina](#) y [cloranfenicol](#) (contra meningococos) y trimetoprim-sulfametoxazol (contra *Listeria*). Se informan muchos fracasos con el [cloranfenicol](#) en pacientes infectados por neumococo farmacoresistente.

En niños y adultos, probablemente la mejor combinación inicial contra los tres tipos principales de meningitis de origen comunitario son las cefalosporinas de la tercera generación, como [ceftriaxona](#), combinada con [vancomicina](#). En zonas con frecuencia baja de neumococos con gran resistencia a penicilina, es posible no agregar la [vancomicina](#). La [ampicilina](#) se añade al régimen cuando se sospeche meningitis por *Listeria*, en particular en el sujeto con inmunodepresiones. Los consumidores de fármacos intravenosos muestran frecuencia alta de meningitis por *S. aureus* y se les debe administrar [cefepima](#) o [ceftazidima](#) con [vancomicina](#). Si es imposible utilizar la penicilina y las cefalosporinas por alergia intensa, una alternativa idónea en algunas regiones (pero no contra *Listeria*) es el [cloranfenicol](#).

Los aislados de sangre o LCR de un microorganismo muy resistente requieren el uso de [ceftriaxona](#), con adición de [vancomicina](#) y [rifampicina](#). Por lo

menos en Estados Unidos, *N. meningitidis* aún es muy sensible a la penicilina y la [ampicilina](#). Las variaciones regionales y cambios constantes en los microorganismos infectantes inducidos por antibióticos subrayan la necesidad de concientizar constantemente sobre la resistencia farmacológica en el área local del médico, en especial en infecciones neumocócicas. Durante el ciclo terapéutico completo, es necesario tener acceso a un laboratorio confiable que pueda llevar a cabo pruebas de resistencia farmacológica rápidas y detalladas.

### Meningitis nosocomial

En los casos de meningitis causada por *S. aureus* coagulasa-positivo, que incluyen los que aparecen después de neurocirugía o graves lesiones craneoencefálicas, el primer paso razonable sería administrar la [vancomicina](#) y una cefalosporina de tercera generación (como [cefepima](#), [ceftazidima](#) o [meropenem](#)). Si se considera posible la participación de *Pseudomonas*, como sería después de neurocirugía, habrá que agregar una cefalosporina contra tales microorganismos, como [ceftazidima](#) o [cefepima](#). Una vez conocida la sensibilidad del microorganismo, se puede modificar el tratamiento o se simplifica con el uso de [vancomicina](#) o nafcilina sola. Van de Beck *et al.* (2010), han revisado estas estrategias. Dichos autores destacan que el recuento celular en LCR puede ser bajo en casos de meningitis vinculada con un catéter ventricular cerebral. También plantean recomendaciones sobre el uso de antibióticos con fin profiláctico después de una fractura de la base del cráneo, problema controvertido que se revisa en el [capítulo 34](#).

En el [cuadro 31-3](#), se incluyen las dosis recomendadas de los antibióticos más usados y, en el [cuadro 31-4](#), se señalan los antibióticos más indicados para tratar cuadros bacterianos específicos.

Cuadro 31-3

#### DOSIS DE ANTIBIÓTICOS RECOMENDADAS CONTRA LA MENINGITIS BACTERIANA EN ADULTOS CON FUNCIONES RENAL Y HEPÁTICA NORMALES<sup>a</sup>

ANTIBIÓTICO	DOSIS DIARIA TOTAL	INTERVALO ENTRE DOSIS (H)
Amikacinab	15 mg/kg	8
Ampicilina	12 g	4
Cefepima	4-6 g	8-12
Cefotaxima	12 g	4-6
Ceftazidima	6 g	8
Ceftriaxona	4 g	12-24
Ciprofloxacina	800-1 200 mg	12
Cloranfenicolc	6 g	6
Gentamicinab	5 mg/kg	8
Linezolida	1 200 mg	12
Meropenemd	3-6 g	8
Nafcilina	9-12 g	4
Oxacilina	9-12 g	4
Penicilina G	24 millones de unidades	4
Quinupristina-dalfopristina	22.5 mg/kg	8
Rifampicinae	600 mg	24
Tobramicinab	5 mg/kg	8
Trimetoprim-sulfametoxazol <sup>f</sup>	20 mg/kg	6-12
Vancomycinab,g	2-4 g	6-12

<sup>a</sup>A menos que se indique otra, el tratamiento se administra por vía intravenosa.

<sup>b</sup>No se utilizan aminoglucósidos como tratamiento único para meningitis. Deben vigilarse las concentraciones séricas máxima y mínima.

<sup>c</sup>Se recomiendan dosis más altas para meningitis neumocócica.

<sup>d</sup>Riesgo de crisis epilépticas con meropenem.

<sup>e</sup>Administración oral.



<sup>f</sup>Dosis basada en el componente trimetoprim.

<sup>g</sup>Quizá sea necesario vigilar las concentraciones en LCR en pacientes muy graves. En el caso de infecciones por estafilococos resistentes a meticilina se cuenta con nuevos fármacos, aunque no se han estudiado a cabalidad para usarlos en la meningitis estafilocócica: linezolid, quinupristina-dalfopristina y [daptomicina](#).

Cuadro 31-4

**ANTIBIOTICOTERAPIA ESPECÍFICA PARA LA MENINGITIS AGUDA**

MICROORGANISMO	TRATAMIENTO	TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS
<i>Haemophilus influenzae</i>		
Negativo a lactamasa β	<a href="#">Ampicilina</a>	Cefalosporina de tercera generación; <sup>a</sup> <a href="#">Cloranfenicol</a>
Positivo a lactamasa β	Cefalosporina de tercera generación <sup>a</sup>	<a href="#">Cloranfenicol</a> ; <a href="#">cefepima</a>
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina G o una cefalosporina de tercera generación	<a href="#">Cloranfenicol</a>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
MIC de penicilina < 0.1 mcg/ml (sensible)	Penicilina G o <a href="#">ampicilina</a>	Cefalosporina de tercera generación <sup>a</sup> ; <a href="#">cloranfenicol</a> ; <a href="#">vancomicina</a> más <a href="#">rifampicina</a>
MIC de penicilina 0.1–1.0 mcg/ml (sensibilidad intermedia)	Cefalosporina de tercera generación <sup>a</sup>	<a href="#">Vancomicina</a> ; <a href="#">meropenem</a>
MIC de penicilina ≥ 2.0 µg/ml (muy resistente)	<a href="#">Vancomicina</a> más cefalosporina de tercera generación	<a href="#">Meropenem</a>
Enterobacteriaceae	Cefalosporina de tercera generación <sup>a</sup>	<a href="#">Meropenem</a> ; fluoroquinolona; trimetoprim-sulfametoxazol, o <a href="#">cefepima</a>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<a href="#">Ceftazidima</a> o <a href="#">cefepima</a> <sup>b</sup>	<a href="#">Meropenem</a> ; fluoroquinolona <sup>b</sup> ; piperacilina
<i>Listeria monocytogenes</i>	<a href="#">Ampicilina</a> o penicilina G <sup>b</sup>	Trimetoprim-sulfametoxazol
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<a href="#">Ampicilina</a> o penicilina G <sup>b</sup>	Cefalosporina de tercera generación <sup>a</sup> ; <a href="#">vancomicina</a>
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Sensible a meticilina	Nafcilina u oxacilina más una cefalosporina de tercera generación	<a href="#">Vancomicina</a>
Resistente a meticilina <sup>d</sup>	<a href="#">Vancomicina</a> <sup>c</sup> más una cefalosporina de tercera generación	Linezolid, quinupristina-dalfopristina, <a href="#">tigeciclina</a>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<a href="#">Vancomicina</a> <sup>c</sup>	Linezolid, <a href="#">tigeciclina</a>

MIC, concentración inhibidora mínima (*minimal inhibitory concentration*).

<sup>a</sup>Cefotaxima o [ceftriaxona](#).

<sup>b</sup>Debe considerarse la adición de un aminoglucósido.

<sup>c</sup>Debe considerarse la adición de [rifampicina](#).

<sup>d</sup>Nuevas alternativas contra el estafilococo resistente a meticilina abarcan linezolid, quinupristina-dalfopristina y [daptomicina](#); se han estudiado sólo unos pocos casos.

### Duración del tratamiento

La mayor parte de los casos de meningitis bacteriana debe tratarse durante un periodo de 10 a 14 días, excepto cuando hay un foco parameningeo de infección persistente (origen ótico o sinusal), en que quizá sea necesario que el tratamiento sea prolongado. Los antibióticos se administran en dosis completas por vía parenteral (de preferencia intravenosa) durante todo el periodo de tratamiento. Los fracasos terapéuticos con ciertos fármacos, de manera notable la [ampicilina](#), pueden atribuirse a la administración oral o intramuscular, que tiene como resultado concentraciones insuficientes en el LCR. No se requieren punciones lumbares repetidas para valorar los efectos del tratamiento en tanto se produzca una mejoría clínica progresiva. La glucosa del LCR puede permanecer baja muchos días tras la desaparición de los otros signos de infección y sólo debe causar preocupación si las bacterias persisten y el paciente se mantiene febril y enfermo.

La persistencia de la fiebre o la aparición tardía de somnolencia, hemiparesia o convulsiones debe suscitar la sospecha de derrame subdural, mastoiditis, trombosis de los senos, flebitis de las venas corticales o yugulares o absceso cerebral; todos requieren que el tratamiento continúe por un periodo más largo. La recidiva bacteriológica después de interrumpir el tratamiento obliga a reemprenderlo y explorar en busca de un foco parameningeo persistente de la infección, como la columna vertebral.

### Corticoesteroides

Los primeros estudios controlados no demostraron efectos benéficos de los corticoesteroides en el tratamiento de la meningitis piógena. El valor terapéutico de la [dexametasona](#) en niños y adultos que experimentan meningitis se revaloró en estudios más recientes. En niños, a pesar de que no se modificó la mortalidad en el estudio importante realizado por [Lebel et al.](#), la fiebre desapareció con mayor rapidez y disminuyó la incidencia de sordera neurosensorial y otras secuelas neurológicas, en particular en los menores con meningitis por *H. influenzae*. Con tales bases, se ha recomendado que el tratamiento de la meningitis de niños incluya dosis altas de [dexametasona](#) (0.15 mg/kg cuatro veces al día durante cuatro días), que se inicia lo más pronto posible.

A pesar de resultados antagónicos en los primeros estudios sobre corticoesteroides en adultos, la investigación de [deGans](#) y van de Beck ha demostrado la disminución de la mortalidad y una mejoría en el desenlace global si se administraron 10 mg de [dexametasona](#) antes de aplicar la primera dosis de antibióticos, y tal medida se siguió cada seis horas durante cuatro días. La mejoría se reconoció en gran parte en sujetos infectados con neumococos. Como resultado de la administración de corticoesteroides, se redujo la incidencia de convulsiones y coma, pero no se afectaron las secuelas neurológicas, como la hipoacusia. A partir de varios estudios más pequeños, las autoridades en el campo de la meningitis bacteriana apoyan el suministro de [dexametasona](#) a las dosis mencionadas, especialmente si es posible iniciarla antes de los antibióticos y únicamente en pacientes de países desarrollados que tienen una infección neumocócica (véase [Tunkel y Scheld](#)). Estos investigadores también advierten contra el uso de este medicamento si hay choque séptico.

En países en desarrollo y sobre todo en aquellos con tasas altas de VIH, no se han definido los beneficios de la [dexametasona](#) complementaria. La prolongación de la supervivencia se circunscribió a personas que al final tuvieron bacterias aisladas del LCR, a diferencia de individuos en quienes se sospechó meningitis, pero cuyos cultivos fueron negativos. A pesar de ello, disminuyó la incidencia de sordera ([Nguyen et al.](#); [Scarborough et al.](#)).

### Otras formas de tratamiento

No hay evidencias de que la evacuación repetida de LCR que se utilizaba anteriormente sea un tratamiento efectivo. En realidad, la presión alta de este líquido durante la fase aguda de la meningitis bacteriana es sobre todo consecuencia del edema cerebral, en cuyo caso la punción lumbar puede

predisponer a la hernia cerebelosa. Como se mencionó, por lo general no se requiere una segunda punción lumbar a fin de valorar la eficacia del tratamiento, pero quizá tenga valor cuando el paciente empeora sin explicación. El [manitol](#) y la urea se emplean con buenos resultados aparentes en algunos casos de edema cerebral grave con presiones iniciales de LCR notablemente aumentadas (400 mmH<sub>2</sub>O). Al actuar como diuréticos osmóticos, estos fármacos entran con lentitud en el tejido cerebral y su efecto neto es la disminución del contenido de agua en el encéfalo. Sin embargo, el [manitol](#) y la urea aún no se estudian de manera controlada para el tratamiento de la meningitis. Es importante administrar un volumen adecuado, pero no excesivo de solución salina normal por vía intravenosa (no se utilizarán soluciones con agua libre). Se tendrán cuidados particulares con niños, para evitar la hiponatremia y la intoxicación hídrica que son causas posibles de edema cerebral. No es necesario administrar de forma sistemática antiepilépticos, pero se utilizan si surge una convulsión o hay datos de oclusión de una trombosis venosa cortical.

### Profilaxis

Es importante proteger con antibioticoterapia a todos los contactos domiciliarios de individuos con meningitis meningocócica. El peligro de casos secundarios es pequeño en adolescentes y adultos, pero varía de 2 a 4% en niños menores de cinco años de edad y probablemente la frecuencia sea mayor en los ancianos. Es eficaz una sola dosis de ciprofloxacina. Otra posibilidad sería la ingestión diaria de 600 mg de [rifampicina](#) cada 12 h en adultos y de 10 mg/kg del mismo antibiótico cada 12 h en niños, dos días. Cuando han transcurrido dos semanas o más desde el reconocimiento del caso índice, no se requiere profilaxis.

Como se mencionó, la inmunización contra *H. influenzae* redujo la incidencia de meningitis por este microorganismo. Además, muchas instituciones que albergan a adultos jóvenes, como los colegios y las corporaciones militares, instituyeron programas de inmunización contra *N. meningitidis*.

### Pronóstico y secuelas de meningitis

La meningitis bacteriana sin tratamiento por lo general es letal. La mortalidad global de meningitis sin complicaciones, pero tratada por *H. influenzae* y meningococos se ha conservado aproximadamente en 5% muchos años; en la meningitis neumocócica, la frecuencia es mucho mayor (en promedio, 15%), y ello quizá depende de la población de personas más ancianas y más enfermas que son afectadas. La meningococemia fulminante, con meningitis o sin ella, también tiene una mortalidad alta a causa del choque acompañante relacionado con las hemorragias suprarrenocorticales que ocurren en estos casos (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). Un número desproporcionado de defunciones por meningitis tiene lugar en lactantes y ancianos. La mortalidad es muy alta en los recién nacidos, de 40% a 75% en las series publicadas y por lo menos 50% de quienes se recuperan manifiesta secuelas neurológicas graves. En adultos, la presencia de bacteriemia, coma, convulsiones y diversas enfermedades concomitantes (incluidas alcoholismo, diabetes mellitus, mieloma múltiple y traumatismo craneoencefálico) empeoran el pronóstico. La triada de meningitis neumocócica, neumonía y endocarditis (de Osler) conlleva una frecuencia particularmente grande de letalidad.

De manera sorprendente, muchas veces resulta imposible explicar la muerte del paciente con meningitis o por lo menos rastrear la evolución hasta un mecanismo específico único. Los efectos de la infección abrumadora con bacteriemia e hipotensión o edema cerebral y hernia cerebelosa (véase [Rennick](#)) participan con claridad en las defunciones de algunos sujetos en las primeras 48 h. Estos sucesos pueden presentarse en la meningitis bacteriana de cualquier causa; sin embargo, son más comunes en la infección meningocócica y neumocócica. Algunas de las muertes que ocurren más tarde durante la evolución de la enfermedad son atribuibles a insuficiencia respiratoria, a menudo consecuencia de neumonía por aspiración.

Se ha establecido que relativamente pocos de los pacientes que se recuperan de la meningitis meningocócica manifiestan anomalías neurológicas residuales, en tanto que estas alteraciones se observan en por lo menos 25% de los niños que sufrieron meningitis por *H. influenzae* y hasta en 30% de niños y adultos con meningitis neumocócica. En su informe de adultos con meningitis neumocócica, [Kastenbauer y Pfister](#) resaltaron que la mortalidad aún es muy alta y que, según se comenta más adelante, en casi 33% de los casos sobrevino trombosis cerebral venosa o arterial. Asimismo, tuvieron dos pacientes con mielitis concomitante. Los autores han atendido a varios pacientes con infarto de la zona alta de la médula e inferior del bulbo raquídeo, en la meningitis bacteriana; la cuadriparesia y la insuficiencia respiratoria fueron el resultado de la compresión originada por el descenso de las amígdalas cerebelosas ([Ropper y Kanis](#)). Como se comentó, aún no se aclara la importancia de la punción lumbar en la promoción de esta complicación de la hernia cerebelosa.

En un estudio prospectivo de 50 casos de [Ferry et al.](#), se encontró en lactantes que sobrevivieron a la meningitis por *H. influenzae* que alrededor de 50% era normal, en tanto que 9% tuvo problemas conductuales y casi 30% déficits neurológicos (convulsiones o deterioro de la audición, el lenguaje, el estado psíquico y la función motora). En un informe de una serie personal de 185 niños que se recuperaban de meningitis bacteriana, [Pomeroy et al.](#), hallaron que 69 aún no eran normales en términos neurológicos al final del primer mes; sólo 18 tenían un déficit de la audición: 13, convulsiones

afebriles y, 8, múltiples deficiencias. El único indicador de predicción de convulsiones independiente fue la presencia de déficit neurológico. [Dodge et al.](#), identificaron que 31% de los niños con meningitis neumocócica tuvo pérdida neurosensoria de la audición persistente; en la meningitis meningocócica y por *H. influenzae*, las cifras fueron de 10.5 y 6%, respectivamente. Estos datos al parecer son cada vez menos frecuentes, de manera específica en países desarrollados, pero aun así reflejan la gravedad de tales secuelas en regiones menos desarrolladas del planeta.

Las parálisis de pares craneales, además de la hipoacusia, tienden a desaparecer después de unas cuantas semanas o meses, si es que suceden. La hipoacusia en tales infecciones es consecuencia de la destrucción supurada del caracol o, con menor frecuencia, de los efectos ototóxicos de los antibióticos aminoglucósidos. Las bacterias llegan a la cóclea principalmente a través del acueducto coclear, que une el espacio subaracnoideo con el conducto timpánico. Ello ocurre bastante pronto en la evolución de la infección y la hipoacusia es obvia en el lapso de un día tras el inicio de la meningitis; casi en 50% de estos casos la hipoacusia se resuelve. La hidrocefalia es una complicación rara que puede manifestarse meses después del tratamiento y a continuación requiere derivación si se afecta la marcha o el estado psíquico. Quizá sea difícil determinar por bases clínicas si una situación de desequilibrio residual resulta de la hidrocefalia o el daño del VIII par. Las complicaciones agudas de la meningitis bacteriana, las secuelas neurológicas inmediatas y tardías y las bases patológicas de estas anomalías se sintetizan en el [cuadro 31-1](#).

## ENCEFALITIS POR INFECCIONES BACTERIANAS

Además de las endocarditis bacterianas aguda y subaguda, que pueden ocasionar embolia cerebral y reacciones inflamatorias características en el encéfalo (véase más adelante), otras diversas infecciones bacterianas generales pueden complicarse por un tipo especial de encefalitis o meningoencefalitis. Las tres más comunes son las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, la meningoencefalitis por *L. monocytogenes* y la enfermedad de los legionarios. Es probable que la borreliosis de Lyme deba incluirse en esta categoría, pero es más crónica y se describe después en este capítulo con las infecciones por espiroquetas. Las encefalitis por rickettsias (en particular la fiebre Q), que simulan una meningoencefalitis bacteriana, también se consideran más adelante en este capítulo. La enfermedad por arañazo de gato (linforreticulosis benigna) es otra causa rara de meningoencefalitis bacteriana. Las meningoencefalitis que se deben a brucelosis son muy poco frecuentes en Estados Unidos. La enfermedad de Whipple, revisada más adelante, que parece ser una invasión focal del cerebro por una bacteria nueva, es poco frecuente pero también pertenece a esta categoría.

### Infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*

Este microorganismo, que causa 10% a 20% de todas las neumonías de origen comunitario, se vincula con varios síndromes neurológicos. La polineuritis de Guillain-Barré, neuritis craneal, miositis aguda, meningitis aséptica, mielitis transversa, encefalitis global, convulsiones, cerebelitis, encefalomiелitis aguda diseminada (posinfecciosa) y leucoencefalitis hemorrágica aguda (enfermedad de Hurst) se han notificado en relación con neumonías por micoplasmas o con signos serológicos de infección ([Westenfelder et al.](#); [Fisher et al.](#); [Rothstein y Kenny](#)). Los autores observaron varios casos con un notable síndrome cerebral, cerebeloso, del tronco del encéfalo o la médula espinal que se presentó durante o poco después de neumonía o traqueobronquitis por micoplasmas. Además de la cerebelitis, que es clínicamente similar a la enfermedad que sigue a la varicela, en algunos casos se informan síndromes encefalíticos poco comunes de coreoatetosis, convulsiones, delirio, hemiparesia y edema cerebral agudo (síndrome de Reye). Se calcula que la incidencia de estas infecciones es de 1 en 1 000 infecciones por micoplasmas, pero alcanza 5% cuando se realiza una supervisión cuidadosa durante las epidemias. Muchos de los casos de los autores presentaron una cefalea prodrómica intensa. Al inicio de los síntomas neurológicos, tal vez no haya signos de neumonía y en algunos sujetos sólo ocurre un síndrome de las vías respiratorias superiores.

El mecanismo del daño cerebral que complica las infecciones por micoplasmas se desconoce, pero algunas evidencias recientes sugieren que el microorganismo está presente en el SNC durante la enfermedad aguda. Hasta donde los autores tienen conocimiento, el microorganismo solo se cultivó del cerebro en un caso letal, pero las técnicas de la PCR detectaron fragmentos del ADN de micoplasma en el LCR de varios pacientes ([Narita et al.](#)). En otros casos, la naturaleza de las complicaciones neurológicas y su relación temporal con la infección por micoplasmas indica con claridad que operan factores autoinmunitarios secundarios, es decir, que éstos son casos de encefalomiелitis posinfecciosa (un tipo de encefalomiелitis aguda diseminada descrita en el [cap. 35](#)). Ello es casi indudablemente el mecanismo del síndrome de Guillain-Barré después de infección por micoplasmas. La mayoría de los pacientes con la variedad infecciosa se recupera con pocas secuelas o ninguna, pero rara vez se informan fallecimientos.

El LCR por lo general contiene un recuento escaso de linfocitos y otras células mononucleares y contenido de proteínas incrementado. El diagnóstico se confirma al identificar en cultivo el microorganismo en material de vías respiratorias (tarea difícil); al detectar concentraciones séricas crecientes de inmunoglobulina (Ig) fijadora de complemento G y anticuerpos IgM, y anticuerpos contra crioglobulinas en sangre y LCR y, en este último líquido, por medio de técnicas especializadas de detección de ADN.

## Tratamiento

Los antibióticos macrólidos, como la [azitromicina](#) y la [claritromicina](#), pero también los derivados de [eritromicina](#) y tetraciclinas aminoran la morbilidad al erradicar la infección pulmonar, pero se desconocen los efectos de tales fármacos en las complicaciones en el SNC.

## Infecciones por *Listeria monocytogenes*

Es más probable que las meningoencefalitis por este microorganismo ocurran en individuos inmunodeprimidos y debilitados y es una causa bien conocida y a veces letal de meningitis en el recién nacido. La meningitis es la manifestación neurológica habitual, pero se conocen numerosos casos de una verdadera encefalitis infecciosa bacteriana focal, rara vez con un LCR normal; la mayoría de los casos presenta pleocitosis que al principio puede ser polimorfonuclear. Entre 1929, cuando se descubrió el microorganismo, y 1962, cuando [Gray y Killinger](#) analizaron todos los casos publicados, se observó que 35% de los pacientes tuvo meningitis o meningoencefalitis como la manifestación primaria.

La infección puede asumir la forma de una encefalitis del tronco del encéfalo, o “rombencefalitis”, y el cuadro clínico específico incluye por varios días: cefalea, fiebre, náusea y vómito, seguidos de parálisis asimétrica de pares craneales, signos de disfunción cerebelosa, hemiparesia, cuadriparesia o pérdida sensitiva. Se han señalado casos de insuficiencia respiratoria. De 62 casos de encefalitis rombencefálica por *Listeria* que notificaron [Armstrong y Fung](#) hace 25 años, 8% se observó en sujetos inmunodeprimidos; sin embargo, actualmente sólo menos de 20% de los pacientes afectados son inmunocompetentes. En los ancianos al parecer no es necesaria una causa adicional de trastorno inmunitario. En las series mencionadas, sólo en 50% de los pacientes aparecieron signos meníngeos y hubo anomalías leves en el LCR, lo cual fue desorientador. En los cultivos de dicho líquido se identificó *Listeria* sólo en 40% de los pacientes (los resultados del cultivo de sangre fueron normales con mayor frecuencia). En concordancia con la información obtenida por los autores, las primeras CT a menudo fueron normales; sin embargo, en la MRI se identificaron signos de alteración en el parénquima del tronco del encéfalo.

La monocitosis, que proporciona su nombre al microorganismo, se refiere a la reacción en la sangre periférica de conejos, pero estas células no han sido notables en sangre o LCR de los pacientes. Con arreglo a los signos clínicos en algunos pacientes, la infección al parecer afecta el parénquima del tronco del encéfalo y la zona extraaxial de los pares craneales más bajos. El caso de un paciente descrito por [Lechtenberg et al.](#), correspondió a un absceso encefálico corroborado; otros pacientes han tenido múltiples abscesos pequeños ([Uldry et al.](#)), pero no se sabe si constituye un signo uniforme y constante de la enfermedad que explicaría la rombencefalitis.

## Tratamiento

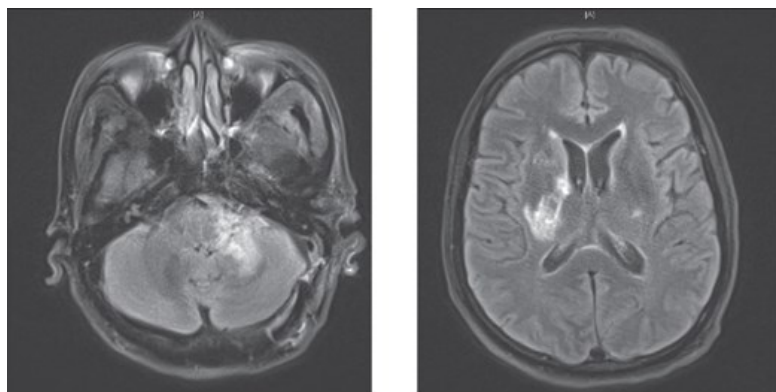
El tratamiento incluye [ampicilina](#) (2 g por vía intravenosa cada 4 h), en combinación con [gentamicina](#) (5 mg/kg por vía intravenosa en tres fracciones al día). El resultado a menudo es letal si la condición del hospedador está afectada, pero la mayoría de los pacientes de los autores sin una enfermedad médica grave tiene una recuperación completa y rápida con tratamiento.

## Melioidosis

En la India y el sureste de Asia, en particular Camboya y Tailandia, un trastorno del tronco del encéfalo como el cerebelo y las meninges similar al causado por *Listeria*, es consecuencia de la melioidosis (*Burkholderia pseudomallei*). El cuadro típico inicial incluye múltiples microabscesos con predilección por los haces de sustancia blanca del cerebro y el cerebelo ([fig. 31-1](#)). Su presencia debe sospecharse en viajeros que retornan de esa región, pero, por supuesto, la enfermedad es del conocimiento de los médicos en áreas en que el microorganismo es endémico. Los diabéticos en particular son proclives a tal infección. En el LCR se advierte una a varias docenas de leucocitos e incremento de la concentración de proteínas, pero la glucosa puede ser normal. Por lo regular, también aparece una infección pulmonar, aunque puede ser leve, y varía la magnitud del aumento de la temperatura. El diagnóstico se puede corroborar por medio del cultivo del microorganismo de muestras obtenidas de cualquier sitio corporal, LCR, faringe, sangre, orina o esputo, porque no constituye una bacteria comensal normal, pero se necesitan medios de agar-sangre y de Ashdown especial. Se cuenta con pruebas serológicas comerciales, pero hay alta positividad “comunitaria” en regiones endémicas.

Figura 31-1.

Secuencia FLAIR en MRI en que se detectan microabscesos de melioidosis en algunos sitios típicos de la porción profunda del cerebelo (conjunto de la izquierda) y la sustancia blanca cerebral (conjunto de la derecha).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

### Tratamiento

Éste se realiza en dos fases; la primera comprende el componente de erradicación intensiva con base en grandes dosis de [ceftazidima](#) intravenosa (o algunos regímenes equivalentes) por 10 a 14 días, seguida de una fase de erradicación que es necesaria para evitar las recurrencias, y para ello se utiliza trimetoprim/sulfametoxazol solo o acompañado de [doxiciclina](#).

### Enfermedad de los legionarios (*Legionella*)

Este padecimiento respiratorio potencialmente letal, cuya causa es el bacilo gramnegativo *Legionella pneumophila*, fue por primera vez una noticia médica en julio de 1976, cuando un gran número de miembros de la *American Legion* se enfermaron durante su convención anual en Filadelfia. La tasa de mortalidad fue alta. Además de la infección pulmonar evidente, se observaron con regularidad manifestaciones relacionadas con el SNC y otros órganos. [Lees y Tyrrell](#) describieron el caso de personas con afectación cerebral grave y difusa, y [Baker et al.](#), y [Shetty et al.](#), notificaron otros casos con síndromes cerebelosos o del tronco del encéfalo. Los detalles clínicos han variado. Un grupo de síntomas y signos consistió en cefalea, obnubilación, confusión aguda o delirio con fiebre alta y pruebas de insuficiencia respiratoria; otro tomó la forma de temblor, nistagmo, ataxia cerebelosa, parálisis de los músculos extraoculares y de la mirada y disartria.

Se han observado otras anomalías neurológicas, como secreción inapropiada de ADH o un síndrome de encefalomielitis más difusa o mielitis transversa, similar al observado con infecciones por micoplasmas. El LCR por lo general es normal y los estudios de CT del encéfalo son negativos, una circunstancia que dificulta el diagnóstico. La sospecha de que la enfermedad se hace con base en contactos con un caso de neumonía atípica o en presencia del mismo, debe obligar a la búsqueda del antígeno en orina y la obtención de cultivos de sangre y de LCR. Es posible realizar estudios serológicos, pero para ellos se necesitan pares de sueros y tienen escasa influencia en las decisiones clínicas. En muchos pacientes, los signos del trastorno del SNC muestran involución en un plazo breve y de forma completa, aunque se han señalado pacientes con deterioro residual de la memoria y ataxia cerebelosa. A la fecha, se ha aislado el bacilo de *Legionella* en el encéfalo y en el LCR de manera poco frecuente.

### Tratamiento

El régimen para adultos ha consistido en levofloxacina, moxifloxacina y [azitromicina](#) solas; en ocasiones se utiliza [rifampicina](#). En el pasado, se utilizaron por vía intravenosa 0.5 a 1.0 g de [eritromicina](#) cada 6 h por siete a 10 días.

### Linforreticulosis benigna (*Bartonella henselae*)

En las publicaciones médicas se han informado más de 100 casos de encefalitis por *linforreticulosis benigna*, y algunos de ellos se atendieron en los servicios donde laboran los autores, en el curso de los años, razón por la cual no se le considera una entidad patológica rara. El microorganismo causal es un bacilo gramnegativo denominado hoy día *Bartonella henselae* (antes *Rochalimaea henselae*). La enfermedad se inicia como una adenopatía axilar o cervical unilateral después de un arañazo en apariencia inocuo (rara vez mordedura) por un gato infectado. Los casos con los que los autores se encuentran familiarizados iniciaron con encefalopatía y fiebre alta (mayor temperatura en comparación con la que genera la mayor parte de otros microorganismos que son capaces de causar una encefalitis bacteriana), seguidas de convulsiones o estado epiléptico. Se ha dicho también que el microorganismo es una de las causas de vasculitis cerebral focal en individuos con VIH, y de neuritis óptica y neurorretinitis, por igual



en personas inmunodeprimidas y sin anomalías inmunitarias. La demostración de las concentraciones aumentadas en la fijación del complemento y la detección del microorganismo por medio de PCR o tinción de plata de un ganglio linfático extirpado es diagnóstica. Una sola medición alta de anticuerpos es inadecuada para este propósito.

#### Tratamiento

El tratamiento de primera elección incluye [azitromicina](#) o [doxiciclina](#), a veces junto con [rifampicina](#) en casos recalcitrantes. La [eritromicina](#) se utiliza con menor frecuencia. Casi todos los enfermos terminan por recuperarse del todo, pero uno de los pacientes atendidos por los autores y otros pocos más cuyos casos fueron publicados por otros investigadores fallecieron.

### Carbunco

Esta forma rara de meningoencefalitis se incluye aquí por el interés actual en *Bacillus anthracis* como arma biológica. Lanska pudo reunir de la bibliografía los casos de 70 pacientes con infección meníngea, en su mayoría encefalopáticos. Se calculó que <5% de los individuos infectados adquiere luego una meningoencefalitis; en el brote estadounidense de 2001, sólo 1 de 11 sujetos con neumonitis por carbunco tuvo esta complicación. Casi todos los casos se originaron por carbunco cutáneo, lo cual refleja la relevancia de la infección natural. Además de una evolución típicamente fulminante después de un período de uno o varios días, la característica excepcional fue una fórmula hemorrágica e inflamatoria del líquido raquídeo. En el material de necropsia, fue notable la hemorragia subaracnoidea, lo cual señala tal vez necrosis de la pared vascular como un efecto tóxico de *B. anthracis*.

#### Tratamiento

Los microorganismos naturales son sensibles a la penicilina pero poseen resistencia a las cepas obtenidas por bioingeniería; por esa razón, se recomienda comenzar con una combinación de ciprofloxacina y [clindamicina](#), [rifampicina](#) o [meropenem](#). No hay certeza del beneficio de una antitoxina específica una vez que surge la meningoencefalitis.

En fecha reciente, en pacientes con inmunodepresión, han surgido casos muy similares sobreagudos con meningitis y hemorragia subaracnoidea causada por *Bacillus cereus*.

### Brucelosis

Esta enfermedad mundial del ganado doméstico se transmite con frecuencia a los seres humanos en áreas donde la infección es enzoótica. En Estados Unidos es muy rara y desde 1980 se han notificado cada año 200 casos o menos y, de ellos, algunos en trabajadores de rastros. En el decenio de 1950, era una explicación de la fatiga crónica. La infección por *Brucella* atribuible a la ingestión de leche cruda aún es común en el Medio Oriente. En Arabia Saudita, por ejemplo, [al Deeb et al.](#), informaron una serie de 400 casos de brucelosis, de los cuales 13 experimentaban afección del sistema nervioso (meningoencefalitis aguda, papiledema y aumento de la presión intracraneal, además de manifestaciones meningovasculares). El LCR mostró pleocitosis linfocítica e incremento del contenido de proteínas. Las concentraciones de anticuerpos contra dicho microorganismo en sangre y LCR fueron > 1:640 y de 1:128, respectivamente. También se observa una osteomielitis similar a la tuberculosis que puede comprimir la médula espinal.

#### Tratamiento

Es prolongado e incluye [doxiciclina](#) con [estreptomicina](#) o [gentamicina](#); otra combinación posible es [doxiciclina](#) y [rifampicina](#) para suprimir la infección.

### Enfermedad de Whipple

Es un trastorno raro pero estudiado que predomina en seres humanos de mediana edad. Las manifestaciones sistémicas habituales comprenden pérdida de peso, fiebre, anemia, esteatorrea, dolor y distensión abdominal, artralgias, linfadenopatía e hiperpigmentación. Con menos frecuencia hay una relación con diferentes síndromes neurológicos; la causa es un bacilo grampositivo *Tropheryma whippiei* que reside de modo predominante en el intestino. La biopsia de la mucosa del yeyuno, que descubre macrófagos llenos con microorganismos positivos para el ácido peryódico de Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff*), es diagnóstica. También se identifican histiocitos positivos al PAS en el LCR y las regiones periventriculares, en los núcleos hipotalámico y tuberoso, o distribuidos de manera difusa en el encéfalo.

Las manifestaciones neurológicas por lo general toman la forma de una pérdida de la memoria o demencia lentamente progresiva de evolución subaguda o crónica inicial. Con menor frecuencia que el síndrome demencial, se observan oftalmoplejía supranuclear, ataxia, convulsiones, mioclonos, nistagmo y un movimiento oculomasticatorio muy característico que se describe como miorritmia (los autores creen que se trata más de un mioclonos rítmico). El mioclonos o espasmo rítmico surge en brotes sincrónicos que incluyen varias regiones adyacentes, en especial ojos, mandíbula y cara; este trastorno cinético es bastante específico, pero no tiene sensibilidad como para identificar la enfermedad de Whipple y aparece sólo en 10% de los pacientes, aproximadamente. Como han destacado [Matthews et al.](#), es más frecuente la ataxia cerebelosa, si bien es mucho menos específica de enfermedad de Whipple en el cerebro, y afecta en promedio a 50% de los casos corroborados. Las miorritmias casi siempre se acompañan de una paresia supranuclear de la mirada vertical que algunas veces afecta también los movimientos oculares horizontales. Se presume que las complicaciones neurológicas son el resultado de la infiltración del encéfalo por el microorganismo, pero aún no se establece de manera concluyente.

Cerca de 50% de los pacientes experimenta una pleocitosis leve y algunos de éstos tienen material positivo al PAS en el LCR. Las imágenes cerebrales registran diversidad de anomalías, ninguna característica, pero pueden encontrarse lesiones focales intensificadas y una imagen normal. El diagnóstico se establece sobre todo mediante la tinción de PAS de una biopsia intestinal (de yeyuno), como ya se comentó, complementada por la prueba de PCR del tejido intestinal o material de biopsia del encéfalo o un ganglio linfático. En casos de ataxia subaguda progresiva de la extremidad inferior y la marcha en varones de edad madura o mayores, en quienes no se descubre una causa por medios menos penetrantes, se justifica llevar a cabo estas pruebas ([cap. 5](#)). En raras ocasiones, las manifestaciones neurológicas aparecen sin signos de enfermedad del tubo digestivo ([Adams et al.](#), 1987). En la revisión extensa de [Louis et al.](#), efectuada en 84 personas con enfermedad de Whipple cerebral, 71% tuvo cambios cognitivos; 50% con características psiquiátricas; 31%, mioclonos; 18%, ataxia y, 20%, miorritmias oculomasticatorias y de músculo estriado ([Schwartz et al.](#)).

#### Tratamiento

Los regímenes recomendados hoy día incluyen un ciclo de inducción con penicilina o [ceftriaxona](#) durante dos semanas, al que seguirá la administración continua de trimetoprim-sulfametoxazol o [doxiciclina](#) durante un año. Otra estrategia sería utilizar dos semanas [ceftriaxona](#), seguidas de la administración de trimetoprim-sulfametoxazol o una [tetraciclina](#) durante un año. Se han identificado casos resistentes a antibióticos y situaciones de recurrencia después de la antibioticoterapia. Véase la revisión de [Anderson](#) en busca de detalles.

### Encefalopatía tóxica aguda

Los autores de este texto no tienen certeza de que exista tal situación, pero se han demostrado casos supuestos del trastorno, según descripción de [Lyon et al.](#), como “encefalopatía aguda de origen indeterminado en niños”, un cuadro febril y a veces letal que no puede atribuirse a la infección directa del sistema nervioso. Aún tiene cierta utilidad el término *encefalopatía tóxica aguda*, propuesto por dichos autores, pero es necesario llevar a cabo una búsqueda cuidadosa para las causas de coma febril mejor caracterizadas. Durante la etapa máxima de una infección sistémica bacteriana o en ocasiones viral, el niño se hunde en un coma, rara vez hay convulsiones, el cuello es flexible y el líquido raquídeo no muestra cambios o sólo unas cuantas células; sin duda, es una enfermedad de orígenes diversos y entre ellos están la sobrecarga hídrica y el desequilibrio de electrolitos, el síndrome de Reye ([cap. 29](#)) y posiblemente encefalitis posinfecciosa como entidad patológica más frecuente ([cap. 35](#)). No obstante, todavía se notifican casos como los de [Thi et al.](#), que sólo pueden clasificarse como una encefalopatía o encefalitis bacterianas no infecciosas. Es posible, pero no se ha comprobado, una relación con la “encefalopatía séptica” de adultos, que ha enfatizado el grupo de London, Ontario. Se han hecho señalamientos de encefalopatía necrosante aguda, en particular en niños asiáticos después de gripe, y pertenece a esta categoría y consiste en enfermedades diversas, tal y como han expuesto [Mizuguchi et al.](#)

## INFECCIÓN CRANEAL EPIDURAL Y SUBDURAL

### Empiema subdural

El empiema subdural es un cuadro intracraneal (a veces intrarraquídeo) purulento, entre la superficie interna de la duramadre y la externa de la aracnoides, que afecta de forma predominante a niños, y su frecuencia es cada vez menor gracias al tratamiento más temprano de diversas infecciones bacterianas. La infección por lo general se origina en los senos frontales o etmoidales o, menos a menudo, los esfenoidales, y en el oído medio y las celdillas mastoideas. En lactantes y en niños y pocas veces en adultos, puede propagarse desde una meningitis y el cúmulo es por lo general estéril. Se aplican diversos términos a este trastorno, entre otros, *absceso subdural*, aunque el nombre apropiado es *empiema*, que indica supuración en un espacio preformado. La trombosis de las venas corticales y los senos duros subyacentes constituye un acompañamiento frecuente.

La evolución clínica por lo general incluye la referencia de sinusitis crónica o mastoiditis con una activación reciente que causa dolor local y aumento del exudado purulento nasal o auditivo. En los casos sinusales, el dolor casi siempre se encuentra por arriba de la ceja o entre los ojos; esto se relaciona con hipersensibilidad a la presión sobre estas partes y, a veces, con edema orbitario. Malestar general, fiebre y cefalea (al principio circunscrita y después intensa, generalizada y acompañada de vómito) son los primeros datos de diseminación intracraneal. Unos cuantos días después, se observa somnolencia y aumento del estupor, que progresa en poco tiempo hasta el coma. Casi al mismo tiempo aparecen los signos neurológicos focales, los más importantes de los cuales son convulsiones motoras unilaterales, hemiplejía, hemianestesia, afasia y parálisis de la mirada conjugada lateral. La fiebre y la leucocitosis siempre se presentan y el cuello está rígido. Los casos que surgen después de una intervención quirúrgica quizá sean más inconstantes.

Los signos comunes en LCR son mayor presión de dicho líquido, pleocitosis en límites de 50 a 1 000 células/mm<sup>3</sup> con predominio de polimorfonucleares, mayor contenido proteínico (75 a 300 mg/100 ml) y concentraciones normales de glucosa. El líquido cefalorraquídeo por lo regular es estéril, aunque en ocasiones de él se cultiva algún microorganismo. Si la persona muestra estupor o coma, surge riesgo con la práctica de la punción lumbar y el médico en primer lugar debe practicar otros métodos diagnósticos. Por medio de la CT, es posible identificar las lesiones en los oídos o en los senos paranasales o la erosión de huesos. Hay intensificación de los contornos de las meninges alrededor del empiema y el cúmulo de pus se visualiza con mayor certeza con MRI. El empiema que aparece después de la meningitis tiende a circunscribirse en la cara inferior del lóbulo temporal y a veces obliga a obtener proyecciones coronales.

### Patogenia

La infección logra entrar en el espacio subdural por extensión directa a través del hueso y la duramadre o propagación desde una trombosis séptica de los senos venosos, en particular el seno longitudinal superior. Pocas veces la infección subdural es metastásica, proveniente de los pulmones infectados. Algunas veces se extiende desde un absceso cerebral.

En casos que ocurren después de cirugía craneal, el patógeno es el estafilococo. Si los senos son el origen de la infección, los microorganismos más frecuentes son los estreptococos (no hemolíticos y *viridans*), y les siguen en frecuencia los estreptococos anaeróbicos facultativos (frecuentemente *Streptococcus milleri*) o *Bacteroides*. En el siguiente orden causan el cuadro *S. aureus*, *E. coli*, *Proteus* y *Pseudomonas*. En cerca de 50% de los casos que no se relacionan con intervención quirúrgica, los microorganismos no pueden cultivarse ni se observan en la tinción de Gram.

### Histopatología

Una acumulación de pus subdural, en cantidades que varían desde unos cuantos hasta 100 a 200 ml, se encuentra sobre el hemisferio cerebral. El pus puede diseminarse hacia la fisura interhemisférica o confinarse en el sitio donde se encuentra; a veces se halla en la fosa posterior, sobre el cerebelo. La aracnoides, cuando se eliminan los exudados, está empañada y puede observarse trombosis de las venas menígeas. El hemisferio cerebral subyacente está deprimido y, en los casos letales, a menudo hay una hernia del lóbulo temporal ipsilateral. El análisis microscópico descubre grados diversos de organización del exudado sobre la superficie interior de la duramadre e infiltración de la aracnoides subyacente con escasos neutrófilos, linfocitos y mononucleares. Los trombos en las venas cerebrales parecen iniciar a los lados de las venas que se hallan más cercanas al exudado subdural. Las capas superficiales de la corteza cerebral experimentan necrosis isquémica, que tal vez explique las convulsiones focales y otros signos del trastorno de la función cerebral (Kubik y Adams).

Desde el punto de vista clínico es importante diferenciar algunos cuadros clínicos respecto del empiema subdural: meningitis bacteriana subaguda tratada, tromboflebitis cerebral, absceso cerebral (véase más adelante), encefalitis por herpes simple (cap. 32), encefalomiелitis diseminada aguda y leucoencefalitis hemorrágica necrosante (cap. 35), así como embolia séptica por endocarditis bacteriana (véase más adelante).

### Tratamiento

Muchos de los empiemas subdurales, hacia la fecha que se les identifica clínicamente, necesitan evacuación por múltiples orificios agrandados de trépano en la zona frontal o a través de una craneotomía en caso de que estén situados en zonas interhemisféricas, subtemporales o en la fosa posterior del cráneo. El procedimiento quirúrgico debe acompañarse de tratamiento adecuado con antibióticos, por lo general, una cefalosporina de tercera generación y metronidazol. Los datos bacteriológicos o una fuente inusual supuesta tal vez requieran un cambio a fármacos más apropiados, en particular cefalosporinas de última generación. La mayoría de los pacientes muere en siete a 14 días sin dicho tratamiento antimicrobiano e

intervención quirúrgica. Por otra parte, los sujetos que se tratan con prontitud pueden tener una recuperación notablemente buena, incluso la resolución total o parcial de las deficiencias neurológicas focales.

Como sucede con ciertos abscesos cerebrales, las pequeñas muestras subdurales de pus, que se reconocen mediante CT o MRI antes que sobrevengan el estupor y el coma, pueden reaccionar al tratamiento con grandes dosis de antibióticos nada más. La curación (o ausencia) del empiema puede vigilarse con facilidad mediante imágenes repetidas del encéfalo (Leys et al.).

## Absceso craneal epidural

Por lo general, este trastorno se relaciona con osteomielitis en un hueso del cráneo y se origina en una infección del oído o los senos paranasales, o como consecuencia de un procedimiento quirúrgico, en particular si los senos frontales o la apófisis mastoides se abrieron o se insertó en ellos un dispositivo extraño. Rara vez la infección es metastásica o se extiende hacia el exterior desde una tromboflebitis del seno dural. Pus y tejido de granulación se acumulan sobre la superficie exterior de la duramadre, lo cual la separa del hueso craneal.

Los síntomas son los de un proceso inflamatorio local: dolor frontal o auricular, exudado purulento desde los senos o el oído y fiebre e hipersensibilidad local. Algunas veces el cuello está un poco rígido. Por lo general no hay signos neurológicos de localización. En pocos casos, rara vez sobreviene una crisis convulsiva focal o se afectan los V y VI pares craneales por infecciones del peñasco del temporal. Por lo general, el LCR está claro y con presión normal, pero a veces contiene unos cuantos linfocitos y neutrófilos (20 a 100/ml; menos que en el empiema subdural) y una concentración un poco alta de proteínas.

El tratamiento comprende antibióticos, por lo común [vancomicina](#) sola o con una cefalosporina, dirigidos contra el patógeno o los patógenos apropiados (a menudo *S. aureus*). Más tarde, tal vez sea necesario resecar el hueso enfermo del seno frontal o la apófisis mastoides, donde se originó la infección extradural. Los resultados del tratamiento casi siempre son buenos.

## Abscesos epidural y subdural raquídeos

Este tipo de abscesos poseen características clínicas únicas y constituyen urgencias neurológicas y neuroquirúrgicas importantes (véase [cap. 42](#)). Se comentan en el [capítulo 42](#) con otras enfermedades de la columna vertebral y la médula espinal.

## TROMBOFLEBITIS SÉPTICA INTRACRANEAL

Los senos duros drenan la sangre de todo el encéfalo hacia las venas yugulares (Véase también [Cap. 33](#)). Los más grandes e importantes de estos senos y los que por lo general se ven afectados por infección son lateral (transverso), cavernoso, petroso y, menos a menudo, longitudinal (sagital). Un sistema complejo de senos de menor importancia y venas cerebrales conecta estos grandes senos entre sí, así como con las venas diploicas y meníngicas, y las venas de la cara y el cuero cabelludo. Los senos venosos basales se continúan con varios de los senos paranasales y de las celdillas mastoideas.

Por lo regular, se encuentran evidencias de que la tromboflebitis de los grandes senos duros se extiende desde una infección manifiesta del oído medio y las celdillas mastoideas, los senos paranasales o la piel que rodea los labios, la nariz y los ojos. En ocasiones, estos casos se complican con otras formas de infección intracraneal, incluidos meningitis, absceso epidural, empiema subdural y absceso cerebral. Algunas veces, una infección puede introducirse a causa de traumatismo directo de las grandes venas o los senos duros. Diversos microorganismos, entre ellos todos los que habitan de ordinario en los senos paranasales y la piel de la nariz y la cara, pueden provocar tromboflebitis intracraneal. Los estreptococos y los estafilococos son los microorganismos a los que se atribuye con más frecuencia la infección. Con excepción de la fiebre y el peor resultado final, los síndromes que se vinculan con flebitis séptica son similares a los consecutivos a trombosis blanda de las venas, como se comenta en el [capítulo 33](#), en enfermedades cerebrovasculares. En el texto siguiente se señalan algunas diferencias sutiles entre los síndromes que afectan los senos venosos mayores.

## Tromboflebitis séptica del seno transverso

En caso de tromboflebitis del seno transverso, que por lo general aparece después de infección crónica del oído medio, mastoides o peñasco del temporal, la otalgia y la hipersensibilidad mastoidea van seguidas, al cabo de unos cuantos días a algunas semanas, por cefalea generalizada y, en ocasiones, papiledema. No se observan otros signos neurológicos si la tromboflebitis se confina al seno transverso. La diseminación hacia el bulbo

yugular puede suscitar el síndrome del agujero yugular ([cuadro 44-1](#)) y la infección de la confluencia de los senos (prensa de Herófilo o tórula) conduce al incremento de la presión intracraneal. Un seno lateral, casi siempre el derecho, es normalmente mayor que el otro, lo cual puede explicar el aumento de la presión cuando se ocluye. Sin embargo, la afectación de estructuras vecinas, como el seno longitudinal superior y las venas corticales que de él salen, origina convulsiones y signos cerebrales focales (véase adelante).

Como en todas las formas de tromboflebitis intracraneal séptica, tiende a aparecer fiebre, pero es intermitente y tal vez sean notables otros signos del estado séptico. En el LCR, se advierte mayor presión, pero su contenido es por lo general normal, aunque hay escasas células y un incremento leve en la concentración de proteínas. Sir Charles [Symonds](#) introdujo el término “hidrocefalia otítica” para tal entidad patológica y ello dio la impresión errónea de que la hidrocefalia era la causa de la hipertensión intracraneal. Se menciona porque sigue siendo una descripción notable la que hizo de tal trastorno, como de otros problemas.

Los estudios de imagen como MRI y CT son los medios principales para confirmar el diagnóstico de trombosis de senos venosos. Con los dos estudios se detecta el origen local de la infección en el hueso o partes blandas, y otros cambios secundarios como infarto venoso, edema cerebral, abscesos e hidrocefalia. Es difícil diferenciar entre la trombosis sinusal venosa séptica y la estéril, salvo que haya una infección adyacente. Algunos signos como el reforzamiento intenso con el medio de contraste sugieren la infección.

La base del tratamiento es la administración prolongada de grandes dosis de antibióticos. La anticoagulación, que muestra beneficios en la oclusión venosa aséptica, aún es de valor incierto pero suele administrarse.

### Tromboflebitis séptica del seno cavernoso

Por lo general, este padecimiento es consecutivo a infecciones de los senos etmoidales, esfenoidales o maxilares o de la piel que circunda ojos y nariz; algunas veces se origina en lo que parece ser una lesión inocua. Además de cefalea, fiebre alta fluctuante y signos de toxicidad sistémica, se observan efectos locales característicos. La obstrucción de la vena oftálmica produce quemosis, proptosis y edema palpebral, frontal y nasal ipsolaterales. Las venas de la retina se ingurgitan y a esto pueden seguir hemorragias retinianas y papiledema. Sin embargo, más a menudo se pierde la visión en el ojo afectado por un mecanismo que aún no se aclara, quizá neuropatía óptica, como se señala más adelante, sin alteraciones visibles del fondo ocular. La afección de los pares craneales III, IV y VI y la división oftálmica del V, que se localizan en la pared lateral del seno cavernoso ([cap. 33](#)), produce ptosis, grados variables de parálisis ocular, dolor alrededor del ojo y pérdida de la sensibilidad sobre la frente. En unos cuantos días, la diseminación a través del seno circular hacia el seno cavernoso opuesto induce síntomas bilaterales. La parte posterior del seno cavernoso puede infectarse a través de las venas petrosas superior e inferior sin que ocurra edema orbitario u oftalmoplejía, pero casi siempre con parálisis del abductor y el facial. El LCR por lo general es normal a menos que el problema se relacione con meningitis o empiema subdural.

El único tratamiento eficaz en la variedad fulminante, que se acompaña de trombosis de la porción anterior del seno, es la administración de grandes dosis de antibióticos activos contra los estafilococos coagulasa-positivos y a veces también contra gramnegativos patógenos y anaerobios si ha habido sinusitis. Como en la flebitis séptica del seno lateral, algunas veces se emplean anticoagulantes, pero su valor aún no se comprueba. En los casos de los autores, las parálisis de los pares craneales se resolvieron en gran medida, pero la pérdida visual tendió a permanecer, con datos que sugieren infarto de la porción retroorbitaria del nervio óptico. Es necesario diferenciar la trombosis del seno cavernoso, de otras entidades patológicas como la infección por mucormicosis de senos paranasales y la celulitis orbitaria que suele afectar sujetos con diabetes no controlada, y de otras micosis (en particular, por *Aspergillus*), síndrome de Tolosa-Hunt ([cap. 44](#)), fístula cavernosa de la arteria carótida, granulomatosis de Wegener y meningioma de las alas del esfenoides.

### Trombosis séptica del seno longitudinal superior

Hoy día, esta anomalía es menos frecuente que en la época en que eran comunes las infecciones no controladas del oído y de los senos. El trastorno se manifiesta con fiebre, cefalea, convulsiones unilaterales (con mayor frecuencia y más notables en la pierna) y debilidad motora, primero en una mitad del cuerpo y después en la otra, como consecuencia de la extensión de la tromboflebitis en las venas cerebrales superiores. Los signos anteriores casi siempre se acompañan de papiledema e hipertensión intracraneal. Un signo típico es la cefalea intensa, generalizada y del vértice, aunque no es un signo invariable. Como consecuencia de la localización de la función en la corteza drenada por el seno, la parálisis adopta la forma de una monoplejía crural (miembro inferior) o, menos a menudo, de una paraplejía. Puede haber pérdida sensitiva en la misma distribución. También se observan hemianopsia homónima o cuadrantanopsia, afasia, parálisis de la mirada conjugada e incontinencia urinaria (en los casos bilaterales).

Como en la trombosis aséptica, la pérdida del líquido que drena en el seno sagital superior en la MRI muestra el coágulo. Un cambio semejante puede

identificarse en las imágenes axiales de la CT intensificada con contraste al alterar las ventanas de visión para identificar el coágulo dentro de la porción posterior del seno sagital. La CT obtenida al principio de la enfermedad sin infusión de medio de contraste también puede mostrar el coágulo de alta densidad dentro de las venas corticales, pero sólo si se estudia con cuidado y altera la ventana de visión en la consola del aparato.

El tratamiento consiste en administrar grandes dosis de antibióticos y esperar hasta que el trombo se recanalice. Aunque no es un beneficio probado (como sucede en la trombosis venosa cerebral blanda), los autores usan [heparina](#) en dichas circunstancias, salvo que existan infartos hemorrágicos biparietales grandes. Debido a la muy alta naturaleza epileptógena del infarto venoso acompañante, también han administrado con fin profiláctico antiepilépticos, pero en este sentido no se cuenta con estudios clínicos adecuados que orienten al médico. La recuperación de la parálisis puede ser completa, pero en otros casos el paciente permanece con convulsiones y grados variables de espasticidad en las extremidades inferiores.

Debe insistirse en que todos los tipos de tromboflebitis, en especial los que se relacionan con una infección del oído y los senos paranasales, pueden acompañarse de otras formas de infección purulenta intracraneal, como meningitis bacteriana, empiema subdural o absceso cerebral. El tratamiento de estas formas complicadas de infección debe individualizarse. Como regla, el mejor plan consiste en instituir tratamiento antibiótico para la enfermedad intracraneal y decidir, luego de ponerla bajo control, si se requiere intervención quirúrgica en el oído o el seno afectado. La cirugía sobre el foco primario antes de controlarlo con un régimen médico presupone un desastre. En los casos complicados por meningitis bacteriana, el tratamiento de esta última suele preceder la intervención quirúrgica de las complicaciones, como un absceso cerebral y un empiema subdural.

La *trombosis aséptica de senos venosos intracraneales y venas cerebrales* se expone en el [capítulo 33](#), en el apartado de enfermedades cerebrovasculares; en el [capítulo 29](#), se señalan aspectos vinculados con la presión intracraneal, en el apartado de circulación del líquido cefalorraquídeo.

## ABSCESO CEREBRAL

Con excepción de una proporción pequeña de los casos (cerca de 10%), en los que la infección puede introducirse desde el exterior (fracturas expuestas de cráneo, cirugías intracraneales, heridas por proyectil de arma de fuego), el absceso cerebral siempre es consecutivo a bacteriemia y a un foco bacteriano en otras partes del cuerpo. Hoy día, las infecciones pulmonares purulentas (abscesos, bronquiectasia) y la endocarditis bacteriana causan el máximo número de abscesos cerebrales. En el presente, una proporción cada vez menor de éstos se vincula con enfermedades de los senos paranasales, el oído medio y las celdillas mastoideas. De los trastornos que nacen en el oído, en promedio 33% se sitúa en la porción anterolateral del hemisferio cerebeloso; el resto aparece en las zonas media e inferior del lóbulo temporal. Los senos implicados con mayor frecuencia son los frontales y los esfenoidales, y los abscesos provenientes de ellos, se sitúan en los lóbulos frontal y temporal, respectivamente.

### Patogenia

Los abscesos otógenos y rinógenos llegan por extensión directa al sistema nervioso, en el cual el hueso del oído medio o los senos nasales se convierten en el asiento de osteomielitis, con penetración de la duramadre y las leptomeninges, infección que puede propagarse por las venas intracraneales mayores. La tromboflebitis de las venas piales y los senos dures, al ocasionar infarto del tejido encefálico, hace que éste se vuelva más vulnerable a la invasión de material infectante. La cercana relación anatómica del seno transversal con el cerebelo explica la frecuencia con la cual dicho órgano intracraneal es infectado por la vía venosa. La propagación por los conductos venosos también explica la manera en que a veces se forma un absceso a distancia considerable del foco primario en el oído medio o los senos paranasales.

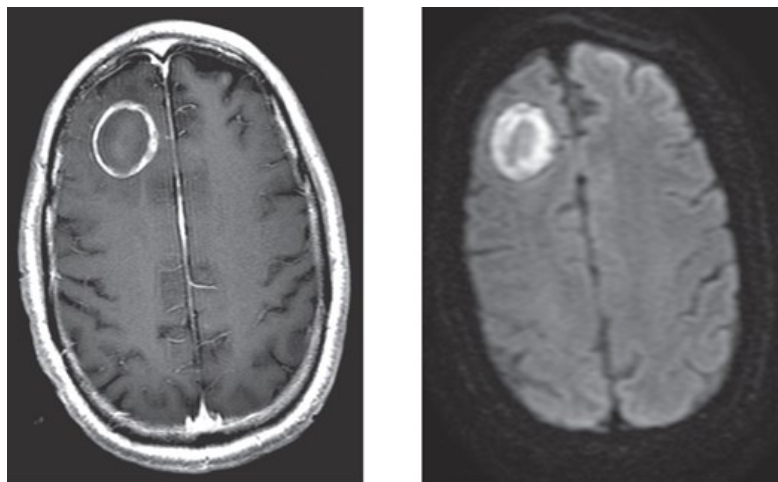
Como se mencionó, la mayor parte de los abscesos encefálicos son metastásicos, es decir, hematógenos. Pueden originarse en endocarditis bacteriana o un foco séptico primario en los pulmones o la pleura, como se describió en párrafos anteriores. Algunos casos se vinculan con infecciones de órganos pélvicos, piel, amígdalas, abscesos dentales y osteomielitis de huesos extracraneales. Son particularmente vulnerables a mostrar un absceso cerebral los individuos con un defecto cardíaco congénito con cortocircuito de derecha a izquierda o una malformación arteriovenosa pulmonar (incluida la de Osler-Weber-Rendu) que permita a los émbolos no pasar por la circulación pulmonar, y llegar al encéfalo. En 20% de los casos, aproximadamente, es imposible identificar su origen.

Los abscesos metastásicos con propagación hematógena por lo regular están situados en el territorio distal de las arterias cerebrales medias ([fig. 31-2](#)) y, en ocasiones, se multiplican, a diferencia de lo observado con los abscesos otógenos y rinógenos. Asimismo, prácticamente todos los abscesos cerebrales profundos provienen de un foco sistémico. También hay que destacar que las características clínicas y radiográficas de un absceso solitario remedan las de un tumor cerebral. Los abscesos pequeños y miliares pueden evolucionar y tornarse grandes.



Figura 31-2.

MRI en la que se observan abscesos en la mitad derecha frontal del cerebro, proveniente de endocarditis bacteriana (*S. aureus*) en un varón de 55 años de edad. Se advierte el contraste característico en forma anular con gadolinio (*izquierda*) y difusión restringida dentro del absceso (*derecha*).



Fuente: A.J. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Antes se hacía una diferenciación cuidadosa entre los efectos neuropatológicos de la endocarditis causada por microorganismos diferentes. En el pasado, se formularon divisiones de las endocarditis bacterianas en agudas (*ABE, acute bacterial endocarditis*) y subagudas (*SBE, subacute bacterial endocarditis*), pero ahora se les define con mayor precisión, con arreglo a la virulencia del microorganismo causal. Por ejemplo, la endocarditis causada por el implante de estreptococos de poca virulencia (estreptococos  $\alpha$  y  $\gamma$ ) o microorganismos similares en válvulas que estaban ya dañadas por la fiebre reumática muy raras veces ocasiona un absceso cerebral. A diferencia de ello, *S. aureus* y bacterias gramnegativas muestran mayor propensión a causar abscesos. Las lesiones cerebrales de todas las formas de endocarditis son consecuencia de oclusión embólica de vasos por fragmentos de vegetaciones y de bacterias, que originan infarto del tejido cerebral y una respuesta inflamatoria circunscrita alrededor de los vasos afectados y las meninges suprayacentes ("cerebritis"). La evolución ulterior del proceso es la que depende de la tendencia inherente del microorganismo por ser invasor. Como consecuencia, ha disminuido la utilidad de la diferenciación antigua entre las endocarditis bacterianas aguda y subaguda. Los síntomas cerebrales de un accidente cerebrovascular pueden ser las primeras manifestaciones de la enfermedad. Con el paso del tiempo, la arteria inflamada puede formar un aneurisma (micótico) que más adelante origine hemorragia del parénquima o del plano subaracnoideo ([cap. 33](#)). La meningitis bacteriana rara vez aparece con abscesos y muy a menudo el LCR es estéril, pero existen excepciones.

Los signos cerebrales de evolución rápida en individuos con endocarditis aguda casi siempre son causados por infarto embólico séptico o por hemorragia y no por un absceso. Se ha demostrado que los anticoagulantes no disminuyen la aparición de embolias provenientes de la endocarditis; no se sabe a ciencia cierta el riesgo de inducir hemorragia, pero quizás en el pasado haya sido sobreestimada. En individuos con endocarditis o una prótesis en válvulas cardíacas, puede continuarse el uso de anticoagulantes, pero se suspenderá tal tratamiento si surge un infarto hemorrágico del cerebro. No es necesario revertir la anticoagulación presente, salvo que surja y evolucione una hemorragia cerebral.

Se calcula que cerca de 5% de los casos de *cardiopatía congénita* se complica por absceso encefálico ([Cohen, Newton](#)). Desde otra perspectiva, en niños, más de 60% de los abscesos cerebrales se relaciona con cardiopatía congénita. El absceso por lo general es solitario; este hecho, junto con la posibilidad de corregir la anomalía cardíaca subyacente, torna un asunto de importancia práctica considerable el reconocimiento del absceso encefálico en caso de cardiopatía congénita. Por algún motivo que aún no se aclara, el absceso encefálico que se vincula con cardiopatía congénita rara vez se observa antes del tercer año de vida. La tetralogía de Fallot es con gran ventaja la anomalía más frecuente relacionada con absceso cerebral, pero este último puede ocurrir con los cortocircuitos de derecha a izquierda intracardíacos o intrapulmonares que permiten que la sangre venosa que regresa al corazón entre en la circulación general sin pasar primero por los pulmones. Los émbolos pulmonares, mediante un aumento retrógrado de la presión en el lado derecho del corazón, pueden abrir (hacer permeable) un agujero oval oculto. Las malformaciones arteriovenosas pulmonares tienen un efecto similar. Casi 50% de los casos notificados de fístulas arteriovenosas pulmonares presenta también telangiectasia hereditaria *de Osler-Rendu-Weber*. Cuando el efecto filtrante de los pulmones se esquiva, las bacterias o los émbolos infectados de muy diversos orígenes acceden al encéfalo, donde, con ayuda de los efectos de la estasis venosa y quizá del infarto, se establece un absceso.

## Etiología

Los microorganismos que con mayor frecuencia causan un absceso cerebral son los estreptococos virulentos, muchos de los cuales son anaerobios o microaerófilos. Tales microorganismos aparecen a menudo en combinación con otros anaerobios, en particular *Bacteroides*, *Fusibacterium* y *Prevotella* y, con menor frecuencia, *Propionibacterium* (difteroides), y pueden combinarse con *Haemophilus*, Enterobacteriaceae, como *E. coli* y *Proteus*. Los estafilococos a menudo originan abscesos cerebrales, pero casi nunca neumococos, meningococos ni *H. influenzae*. Además, se pueden identificar bacterias grampositivas, como *Actinomyces* y *Nocardia*, y algunos hongos que se describen más adelante, en particular *Candida*, *Mucor* y *Aspergillus* están aislados en algunos casos.

El tipo de organismo tiende a variar con el origen del absceso; los abscesos estafilocócicos por lo general son consecuencia de traumatismos accidentales o quirúrgicos, a veces de endocarditis, especialmente en toxicómanos intravenosos; los abscesos originados por infecciones otíticas generalmente contienen flora bucofaríngea, incluidos anaerobios y organismos entéricos; y los estreptococos anaerobios son comúnmente metastásicos de los senos pulmonares y paranasales. Un factor que predispone al absceso cerebral por *Nocardia* es la misma infección a los pulmones a menudo en personas inmunodeprimidas; el diagnóstico no es preciso si no existe un infiltrado neumónico. En pacientes inmunodeprimidos los abscesos cerebrales son ocasionados por microorganismos no bacterianos; prevalecen los hongos y los parásitos (toxoplasmosis), aunque son comunes micobacterias, *Listeria* y melioidosis, pero constituyen casos especiales de un trastorno encefálico con microabscesos. Por todo lo expuesto, el conocimiento de los antecedentes de la persona permite emprender el tratamiento apropiado mientras se esperan los resultados de cultivos en busca de bacterias y hongos.

## Histopatología

El exudado inflamatorio circunscrito, la trombosis séptica de los vasos y los agregados de leucocitos en degeneración representan la primera reacción a la invasión bacteriana del encéfalo. Alrededor del tejido necrótico se hallan macrófagos, células de astroglia, células de microglia y muchas venas pequeñas, algunas de las cuales muestran hiperplasia endotelial, contienen fibrina y están cubiertas por polimorfonucleares. Hay edema intersticial en la sustancia blanca circundante. Durante esta etapa, que rara vez se observa en la necropsia, la lesión está mal circunscrita y tiende a acrecentarse por coalescencia de focos inflamatorios. El término *cerebritis* se aplica de forma laxa a esta encefalitis supurativa local o absceso inmaduro.

La intensidad de la reacción empieza a disminuir en varios días y la infección tiende a delimitarse. El centro del absceso tiene el pus característico; en la periferia, proliferan los fibroblastos a partir de la adventicia de vasos de neoformación y forman tejido de granulación que se identifica fácilmente en estudios histopatológicos en término de dos semanas de haber comenzado la infección, pero se evidencia en fecha más temprana en la forma de restricción de la difusión en la MRI (fig. 31-2). Conforme el absceso se torna más crónico, el tejido de granulación se sustituye con tejido conjuntivo colagenoso. Además, se observa en animales de experimentación o seres humanos, que la cápsula del absceso no es de espesor uniforme y muchas veces es más delgada en su superficie medial (paraventricular). Estos factores explican la propensión de los abscesos cerebrales a extenderse hacia la profundidad de la sustancia blanca, causar abscesos hijos o una cadena de abscesos y edema cerebral extenso y, en algunos casos, culminar en rotura letal hacia los ventrículos.

## Manifestaciones clínicas

La cefalea probablemente constituye el síntoma inicial más frecuente de los abscesos intracraneales, pero tal situación es variable y un número importante de casos se identifica de manera casual. Otros síntomas que inician el cuadro clínico, en orden burdo de frecuencia, son somnolencia y confusión, crisis convulsivas focales o generalizadas y trastornos motores focales, sensitivos o del lenguaje. La fiebre y la leucocitosis no surgen de manera uniforme, según sea la fase evolutiva del absceso al momento en que aparecen los primeros datos de la anomalía (véase más adelante). En los sujetos que albergan infecciones crónicas de oído, senos paranasales o pulmones, una activación reciente de la infección puede preceder a la primera manifestación de los síntomas cerebrales. En los individuos sin un foco notable de infección, pueden aparecer de manera repentina cefalea y otros síntomas cerebrales sobre un fondo de mala salud general o cardiopatía congénita. En algunos pacientes la invasión bacteriana del encéfalo puede ser asintomática o acompañarse sólo de un trastorno neurológico focal transitorio, por ejemplo, cuando un émbolo séptico se alberga en una arteria cerebral. Algunas veces, la cefalea generalizada se acompaña de cuello rígido, lo cual sugiere el diagnóstico de meningitis (en especial, la tratada de manera incompleta).

Los signos neurológicos de localización se tornan claros tarde o temprano, pero como en el papiledema, aparecen de manera hasta cierto punto tardía durante la evolución de la enfermedad. La naturaleza de la anomalía neurológica focal dependerá, por supuesto, del sitio en que está el

absceso, y se señala en detalle en el [capítulo 21](#). En el caso de *absceso cerebeloso*, la cefalea por lo común es retroauricular u occipital; los signos son los que cabría esperar en la enfermedad de esta zona del cerebro.

El aspecto traicionero del absceso cerebral es que quizá no aparezca ninguno de los signos de infección sistémica. La fase invasora de infección cerebral puede ser tan intrascendente y la evolución tan inconstante, que todo el cuadro clínico sea muy similar al de un tumor cerebral maligno. En la fase inicial de la invasión de absceso cerebral, hay *febrícula* mínima, como característica, pero la temperatura puede normalizarse conforme quede encapsulado el absceso, situación que también se observa en la leucocitosis. La velocidad de eritrosedimentación por lo común se incrementa. Aunque no se recomienda la punción lumbar, en las fases incipientes del absceso, la presión del LCR aumenta de manera moderada, se observa pleocitosis leve o moderada, con 10% a 80% de neutrófilos y hay escaso incremento del contenido de proteínas que casi nunca excede de 100 mg/100 ml. No disminuyen las concentraciones de glucosa y el LCR es estéril, salvo que también exista meningitis bacteriana. Como ya se mencionó, sólo en ocasiones hay una combinación de absceso cerebral y meningitis bacteriana aguda. En algunos pacientes, el absceso se combina con empiema subdural y, en estos casos, quizá el cuadro clínico sea muy complejo, aunque predominan cefalea, fiebre y signos focales. En muy pocos pacientes y en particular en quienes han recibido tratamiento parcial, no se identifican alteraciones del LCR y la velocidad de eritrosedimentación puede ser normal.

De la revisión anterior, es posible advertir que no existe un estereotipo del cuadro clínico de absceso cerebral. La cefalea es la manifestación más notable en muchos de los pacientes, pero en otros predominan las convulsiones o algunos signos focales y, en un número importante de sujetos, el cuadro inicial incluye sólo signos de hipertensión intracraneal. En algunos casos la evolución es muy rápida, en el transcurso de una semana, y se agregan más síntomas día con día. En estos pacientes, el absceso se descubre sólo cuando las imágenes cerebrales obtenidas para valorar la cefalea u otros síntomas revelan una masa con un reforzamiento en anillo. Incluso en este caso, no es directa la diferenciación entre tumor y absceso, que depende con frecuencia de la presencia de una cápsula de realce uniforme que es típica de un absceso maduro (véase más adelante). Un rasgo notable del absceso cerebral es la imposibilidad para predecir la evolución de los síntomas, en particular en niños. Como consecuencia, un sujeto cuyo estado clínico parece estabilizarse, en el transcurso de horas o uno o dos días, puede progresar a un estado de coma irreversible. Muchas veces esto se debe a rotura del absceso hacia el LCR subaracnoideo o ventricular.

## Diagnóstico

Los métodos diagnósticos más importantes son CT y MRI. En el primero, hay mayor densidad de la cápsula del absceso y el centro del mismo, y la sustancia blanca edematosa vecina muestra hipodensidad. En el caso de la MRI, en las imágenes con ponderación en T1, la cápsula tiene mayor contraste, y el interior del absceso es hipointenso y muestra difusión restringida; en las imágenes con ponderación en T2, se advierte el edema vecino y la cápsula es hipointensa; también se advierte restricción variable a la difusión dentro de la lesión ([fig. 31-2](#), derecha). La cápsula del absceso tiende a ser más delgada en el lado dirigido hacia el ventrículo lateral. La inflamación del cerebro asume la forma de zonas puntiformes de menor densidad, que muestran contraste con el gadolinio. Casi todos los abscesos que miden más de 1 cm producen pruebas positivas. En realidad, es improbable que se trate de un absceso cerebral si los estudios de CT y MRI intensificados son negativos. Para el diagnóstico completo de absceso cerebral son indispensables los cultivos de sangre, la medición de la velocidad de eritrosedimentación y las radiografías de tórax, aunque cabe advertir que tal vez no se obtengan datos firmes con los cultivos de sangre, salvo en casos de endocarditis aguda.

Si no hay un origen aparente de la infección y se cuenta sólo con signos y síntomas de lesión que ocupa espacio, el diagnóstico diferencial comprende absceso tuberculoso o micótico, glioma, carcinoma metastásico, toxoplasmosis, hematoma subdural, infarto subagudo de los núcleos basales o del tálamo y hemorragia o infarto cerebrales en etapa de involución. A veces solo con la exploración quirúrgica se esclarece la situación, pero el médico debe tener cautela en la interpretación de la biopsia de material obtenido por estereotaxia, si se identifica solamente tejido inflamatorio y gliótico, porque los cambios en cuestión pueden surgir en zonas vecinas del absceso o de un tumor.

## Tratamiento

Durante la etapa de cerebritis y de la formación temprana del absceso, que en esencia es una encefalitis purulenta focal aguda, la cirugía intracraneal logra poco y tal vez no haga más que lesionar e incrementar el edema del tejido encefálico y diseminar la infección. Algunos casos pueden curarse en esta etapa mediante la administración de los antibióticos adecuados en dosis altas. Incluso antes del estudio bacteriológico de la masa intracerebral, se administran algunos antibióticos, y su selección se basa en el trastorno predisponente ([vancomicina](#), una cefalosporina de segunda o tercera generación como la [ceftriaxona](#), y [meropenem](#) o [metronidazol](#)). Si se sospecha o se identifica algún microorganismo sensible a penicilina u oxacilina, ambos fármacos son mejores que la [vancomicina](#). Estos fármacos se administran por vía intravenosa y en fracciones diarias. El [metronidazol](#) se absorbe de modo importante del tubo digestivo y es posible utilizar 500 mg de éste cada 6 h.

La selección de agentes antimicrobianos se basa en el hecho de que los estreptococos anaeróbicos y los *Bacteroides* son algunos de los gérmenes causales y que muchos abscesos son polimicrobianos. La evidencia de infección estafilocócica puede suponerse si en fecha reciente se practicó una intervención neuroquirúrgica u ocurrió un traumatismo craneoencefálico o una endocarditis bacteriana demostrable con este microorganismo. Debe asumirse que los abscesos causados por bacterias provenientes de la cavidad bucal contienen niveles altos de organismos gramnegativos; la penicilina y el [metronidazol](#) casi siempre son adecuados contra infecciones odontógenas, pero a menudo se utiliza una cefalosporina de tercera o cuarta generación, como [cefotaxima](#) o [cefepima](#) intravenosa. En todos los casos, se recomienda que el tratamiento dure varias semanas.

El médico debe tratar el incremento inicial de la presión intracraneal y la amenaza de hernia del cerebelo o del lóbulo temporal con [manitol](#) (o solución salina hipertónica) intravenoso y [dexametasona](#) en dosis de 6 a 12 mg cada 6 h. Si la mejoría no inicia pronto, se torna necesario aspirar el absceso de manera estereotáxica o resecarlo mediante un procedimiento abierto para el diagnóstico etiológico preciso (tinción de Gram y cultivo). La decisión en cuanto a la aspiración o la remoción abierta del absceso depende del sitio en que se encuentre y la evolución de los signos clínicos, así como del efecto de la lesión que ocupa espacio y el edema circundante, según se observa en los estudios de imagen repetidos.

La excisión total sólo debe intentarse si el absceso es solitario, superficial y bien encapsulado o se relaciona con un cuerpo extraño; si es profundo, el método de elección actual es la aspiración estereotáxica y repetida en caso de ser necesario. Cuando la ubicación del absceso causa hidrocefalia obstructiva, por ejemplo, en la porción del tálamo adyacente al tercer ventrículo o en el cerebelo, es aconsejable resecarlo o aspirarlo y drenar los ventrículos durante un tiempo limitado. Los autores insisten en recomendar la resección completa de los abscesos de la fosa posterior y micóticos o su aspiración si son profundos, pero aún no hay consenso acerca del criterio quirúrgico óptimo. Algunos neurocirujanos instilan antibióticos en la cavidad del absceso después de la aspiración, pero es difícil juzgar la eficacia de este tratamiento.

Los resultados menos eficaces se obtienen si la persona está en coma antes de iniciar el tratamiento; en el pasado, más de 50% de dichos pacientes fallecía. Si el régimen terapéutico se inicia mientras el sujeto conserva el estado de alerta, la mortalidad se ubica en los límites de 5% a 10%, e incluso los múltiples abscesos metastásicos llegan a reaccionar. Cerca de 30% de los pacientes que sobreviven conserva secuelas neurológicas. De éstas, la epilepsia focal es una de las más problemáticas. Después del tratamiento exitoso del absceso encefálico en un sujeto que experimenta cardiopatía congénita, está indicada la corrección de la anomalía cardíaca para prevenir la recurrencia. El médico puede considerar incluso la posibilidad de obturar el agujero oval persistente por métodos penetrantes o quirúrgicos abiertos, si no se tiene otra explicación del absceso.

## FORMAS SUBAGUDA Y CRÓNICA DE MENINGITIS

Muchos procesos infecciosos inducen inflamación de las leptomeninges de menor intensidad y mayor cronicidad que las formas agudas descritas antes. Éstos incluyen algunas infecciones bacterianas y la mayor parte de las micosis, así como tuberculosis, sífilis, enfermedad de Lyme, infección por VIH y presuntas causas no infecciosas, como linfoma, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener y otras. Como han señalado [Ellner y Bennett](#) muchos decenios atrás, el síndrome clínico comprende confusión o deterioro cognitivo, convulsiones, ausencia de signos cerebrales de lateralización y focales, con cefalea o rigidez leve del cuello o sin ellas. En casi todos los pacientes la fiebre es mínima o no aparece, ni se detectan otras manifestaciones de la infección. En el estudio del LCR, no se advierte al agente causal porque por naturaleza los microorganismos son más difíciles de detectar y de cultivar. Las principales formas identificables de meningitis subaguda y crónica se describen a continuación. El enfoque para el complicado problema de la meningitis crónica (variedad aséptica), cuya causa no puede encontrarse, se describe en el [capítulo 32](#), al cual debe remitirse el lector durante toda la lectura de esta sección.

### Meningitis tuberculosa

En Estados Unidos y la mayor parte de los países occidentales, la aparición de meningitis tuberculosa, que refleja la frecuencia de la tuberculosis generalizada, había disminuido de forma sostenida y marcada desde la Segunda Guerra Mundial hasta hace poco. A partir de 1985, se ha observado un incremento moderado de la tuberculosis generalizada (y meningitis tuberculosa) en Estados Unidos (incremento de 16% anual, en comparación con la disminución anual promedio de 6% en los 30 años anteriores [[Snider y Roper](#)]). Esto se debió en parte a la aparición del VIH. En realidad, la tuberculosis puede ser la primera manifestación clínica de la infección por VIH ([Barnes et al.](#)); entre los pacientes con manifestaciones plenas de VIH, la tuberculosis es de casi 500 veces la registrada en la población general ([Pitchenik et al.](#)). En países en desarrollo, en particular los de África Subsahariana, las estimaciones recientes de tuberculosis sugieren que su frecuencia es 25 veces mayor que la de Estados Unidos, debido en parte, una vez más, a la prevalencia de la infección por el VIH. La tendencia de incremento de la incidencia se ha revertido recientemente en regiones del mundo donde se ha logrado un mejor control para erradicar el VIH.

## Patogenia

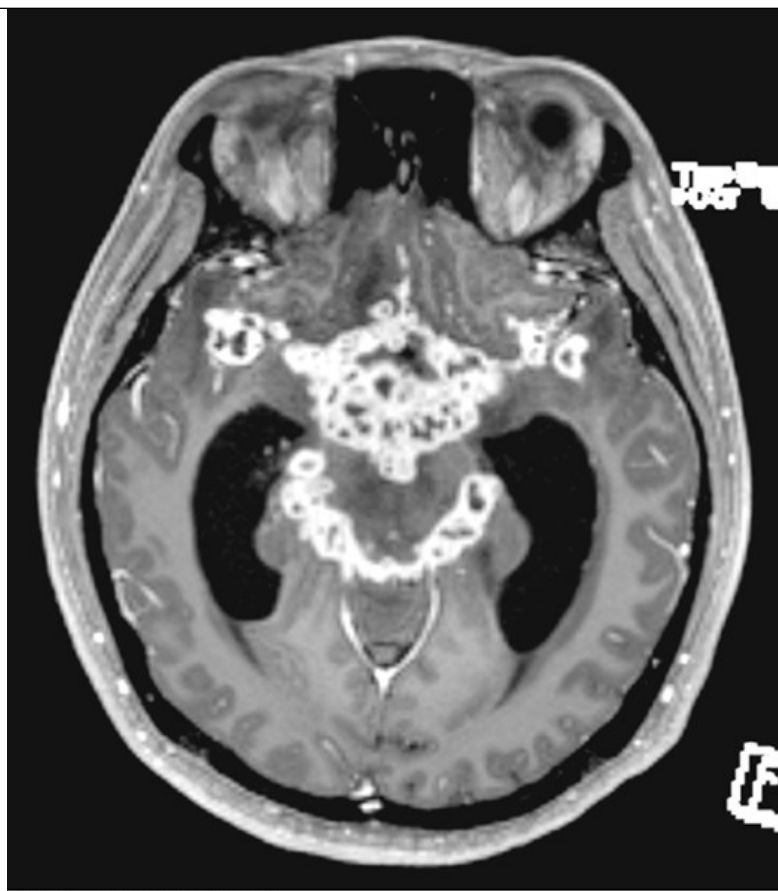
La causa de la meningitis tuberculosa suele ser *Mycobacterium tuberculosis*, microorganismo acidorresistente, y de manera excepcional, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium avian*, *Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium fortuitum* (este último después de métodos neuroquirúrgicos y de traumatismo craneoencefálico). La aparición de VIH ha hecho que aumenten de modo notable los casos cuya fuente abarca ambos microorganismos principales, pero también las dos micobacterias atípicas. Rich, en una monografía lo suficientemente esclarecedora hoy como hace 70 años, describió dos etapas en la patogenia de la meningitis tuberculosa: en primer lugar, la siembra bacteriana de las meninges y las regiones subpiales del cerebro con la formación de tubérculos y, después, la rotura de uno o más de tales tubérculos y la salida de bacterias y su paso al espacio subaracnoideo. Se ha debatido el concepto de que la meningitis tuberculosa siempre se origina de un tubérculo (parte de la enfermedad miliar), a diferencia de la noción corriente de la implantación hematógena en otras meningitis bacterianas.

## Datos histopatológicos

Tubérculos blancos, definidos y pequeños se esparcen sobre la base de los hemisferios cerebrales y, en menor grado, en las convexidades. El efecto del proceso patológico recae sobre las meninges basales, donde se acumula un exudado gelatinoso denso que obstruye las cisternas pontina e interpeduncular y se extiende hacia las meninges alrededor del bulbo raquídeo, el piso del tercer ventrículo y la región subtalámica, el quiasma óptico y las superficies inferiores de los lóbulos temporales. Se advierten a veces múltiples abscesos pequeños (fig. 31-3) o un exudado más uniforme en las leptomeninges (fig. 31-3). En comparación, las convexidades se afectan poco, tal vez porque la hidrocefalia acompañante obstruye el espacio subaracnoideo cerebral. Desde el punto de vista microscópico, los tubérculos meníngicos se parecen a los de otras partes del cuerpo y consisten en una zona central de caseificación rodeada por células epiteliales y cierta cantidad de células gigantes, linfocitos, células plasmáticas y tejido conjuntivo. El exudado se compone de fibrina, linfocitos, células plasmáticas, otras células mononucleares y algunos leucocitos polimorfonucleares. El epéndimo y los plexos coroideos están tachonados de tubérculos resplandecientes minúsculos. El exudado rodea también la médula espinal. A diferencia de las típicas meningitis bacterianas, el cuadro histopatológico no se circunscribe al espacio subaracnoideo, sino que a menudo abarca la piamadre y el epéndimo e invade el encéfalo subyacente, y por ello el trastorno es una *meningoencefalitis*.

Figura 31-3.

MRI en la meningitis tuberculosa, en la cual se observa contraste con gadolinio de las meninges de la base del cráneo, que significa presencia de múltiples abscesos, acompañada de hidrocefalia y parálisis de pares craneales.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e.  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Otros cuadros patológicos dependen de la cronicidad del proceso anormal y recapitulan los cambios que aparecen en las fases subaguda y crónica de otras meningitis purulentas (cuadro 31-1). Los pares craneales se afectan con frecuencia debido al exudado inflamatorio en su trayectoria por el espacio subaracnoideo, en realidad mucho más en relación con la meningitis bacteriana clásica. Las arterias pueden inflamarse y ocluirse, lo cual produce infartos cerebrales. El bloqueo de las cisternas basales resulta muchas veces en un tipo de tensión meníngea obstructiva de hidrocefalia. La ependimitis notable con impedimento de la circulación del LCR en el acueducto o el cuarto ventrículo es una causa menos común. El exudado predomina alrededor de la médula espinal, lo que provoca múltiples radiculopatías espinales y compresión de la médula espinal.

### Manifestaciones clínicas

La meningitis tuberculosa surge en personas de todas las edades. Antes era más frecuente en niños pequeños, pero hoy día lo es más en adultos, por lo menos en Estados Unidos. Las manifestaciones iniciales por lo general son febrícula, malestar general, cefalea (más de 50% de los casos), letargo, confusión y cuello rígido (75% de los casos), con signos de Kernig y Brudzinski. Estos síntomas evolucionan con menor rapidez en la meningitis tuberculosa que en la bacteriana, por lo general durante un periodo de una o dos semanas y a veces más tiempo. Los síntomas habituales en niños pequeños y lactantes son apatía, hiperirritabilidad, vómito y convulsiones; la rigidez del cuello quizá no sea evidente o incluso puede estar ausente.

Ante el carácter crónico inherente de la enfermedad, a veces están presentes en la fecha en que se identifica la infección (20% de los casos) signos de afectación de pares craneales (por lo común parálisis oculares y, con menor frecuencia, de la cara o hipoacusia) y papiledema. A veces el cuadro inicial puede consistir en algún déficit neurológico focal de comienzo rápido, debido a infarto hemorrágico, con manifestaciones de hipertensión intracraneal o signos atribuibles a la médula espinal y las raíces nerviosas. En algunos de los enfermos atendidos por los autores, signos tempranos adicionales pueden ser hipotermia e hiponatremia.

En aproximadamente 66% de personas con meningitis tuberculosa, se identifican signos de tuberculosis activa en otras zonas corporales, por lo común en pulmones y a veces en intestino delgado, huesos, riñones u oídos. Sin embargo, en algunos pacientes se detectan únicamente lesiones pulmonares inactivas y en otros no hay pruebas de tuberculosis fuera del sistema nervioso. Como ya se mencionó, en los adultos atendidos por los



autores, la meningitis tuberculosa ha afectado casi de forma exclusiva a quienes padecen sida, los alcohólicos y personas que han migrado de Asia, África e India y algunos sitios de la antigua Unión Soviética. Excepto por el surgimiento de microorganismos resistentes a fármacos, la infección por VIH no parece cambiar las manifestaciones clínicas o el pronóstico de la meningitis tuberculosa. Sin embargo, otros están en desacuerdo e insisten en que la evolución de la infección bacteriana se acelera en los pacientes con VIH, con afectación más frecuente de otros órganos distintos a los pulmones. Se esclarezca o no si la infección por VIH altera el curso natural de la meningitis tuberculosa, el tratamiento de la infección por dicho virus asume importancia capital y es necesario comenzarlo en término de dos semanas de haber iniciado el régimen con antifímicos.

Si la enfermedad no se trata, su evolución se caracteriza por confusión y estupor cada vez más profundo y coma, junto con parálisis de pares craneales, anomalías pupilares, déficits neurológicos focales, aumento de la presión intracraneal y posturas de descerebración; la muerte sucede de modo invariable al cabo de cuatro a ocho semanas del inicio.

## Estudios de laboratorio

El método diagnóstico más importante es la punción lumbar, que debe efectuarse antes de administrar antibióticos. El LCR por lo general, está bajo presión alta y contiene entre 50 y 500 leucocitos/mm<sup>3</sup>, rara vez más. Muy al principio de la enfermedad puede haber un recuento más o menos igual de polimorfonucleares y linfocitos, pero después de varios días los linfocitos predominan en la mayor parte de los casos. No obstante, en algunos pacientes *M. tuberculosis* ocasiona una pleocitosis polimorfonuclear persistente; las otras causas habituales de esta composición del LCR son *Nocardia*, *Aspergillus* y *Actinomyces* (Peacock). El contenido de proteínas del LCR siempre está aumentado, entre 100 y 200 mg/100 ml en la mayor parte de los casos, pero las concentraciones son mucho más altas si el flujo del LCR se bloquea alrededor de la médula espinal. La glucosa se reduce a concentraciones menores de 40 mg/100 ml, pero rara vez hasta valores tan bajos como los que se observan en la meningitis piógena; la glucosa disminuye con lentitud y la reducción se puede evidenciar sólo varios días después del ingreso del sujeto al hospital. El sodio en suero a menudo disminuye, en muchos casos por la secreción inapropiada de ADH o por un cuadro addisoniano causado por la tuberculosis de las suprarrenales. En el pasado, se hicieron adelantos con concentraciones bajas de cloruro en LCR.

Casi todos los niños con meningitis tuberculosa tienen pruebas cutáneas de **tuberculina** positivas (85%), pero la tasa es mucho más baja en adultos con VIH o sin él: 40% a 60% en casi todas las series. En la época actual se usa la cuantificación de la liberación de **interferon gamma** para corroborar la infección tuberculosa actual o pasada. Los estudios hemáticos al parecer son muy sensibles, pero no perfectos, y muestran una especificidad de 90% respecto a la infección tuberculosa activa en pacientes de meningitis, como han indicado [Sali et al.](#), pero hay que tener precaución en zonas endémicas en donde hay altos índices de positividad. La prueba se ha usado en LCR con resultados similares, pero no se sabe si es útil como prueba de rutina.

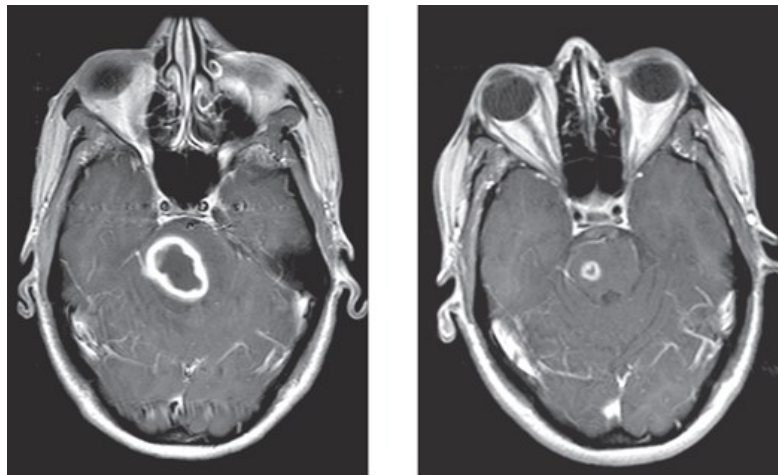
Los métodos convencionales para demostrar la presencia de bacilos de la tuberculosis en el LCR utilizados anteriormente eran contradictorios y muchas veces demasiado lentos para tomar decisiones clínicas inmediatas. El éxito con la tradicional identificación de bacilos de la tuberculosis en los frotis del sedimento del LCR teñidos por el método de Ziehl-Neelsen depende no sólo de su número, sino también de la persistencia con que se busquen. Existen métodos eficaces para cultivo de los bacilos tuberculosos; sin embargo, dada su escasa cantidad, habrá que prestar atención a una técnica apropiada. La cantidad de LCR que se envía al laboratorio es de suma importancia; las posibilidades para recuperar el microorganismo son mayores cuanto más grande sea la cantidad cultivada. A menos que se utilice una de las nuevas técnicas, el crecimiento en medio de cultivo no se ve durante tres a cuatro semanas.

Un estudio muy usado hoy día es la amplificación con reacción de cadena de polimerasa, del LCR, que permite detectar rápidamente cantidades pequeñas de bacilos tuberculosos. La sensibilidad de dicho estudio, según señalamientos, se acerca a 80%, pero hay 10% de resultados positivos falsos. Existe también una técnica de cultivo rápido que permite identificar los microorganismos en menos de una semana. Sin embargo, incluso estos nuevos métodos diagnósticos pueden suministrar resultados inciertos o tomar varios días para demostrar el microorganismo y no pueden considerarse para excluir el diagnóstico. Por tales razones, si se realizó el diagnóstico de presunción de meningitis tuberculosa y pueden excluirse criptococosis y otras infecciones micóticas, así como neoplasias meníngeas, el tratamiento se instituye de inmediato sin esperar los resultados del estudio bacteriológico.

Los procedimientos imagenológicos son útiles en pacientes que presentan o generan incremento de la presión intracraneal, hidrocefalia o déficit neurológicos focales. Es posible visualizar también uno o más tuberculomas ([figs. 31-3 y 31-4](#)) o puede haber un infarto cerebral profundo por oclusión de los vasos del circuito de Willis o de alguna de sus ramas primarias. Por medio de angiografía de MRI o CT, es posible detectar una vasculopatía oclusiva por la infiltración granulomatosa de las paredes de arterias.

Figura 31-4.

Tuberculoma de la protuberancia anular, en la resonancia magnética con gadolinio como medio de contraste (*izquierda*). Se advierte un borde grueso uniforme de contraste. La masa tiene un comportamiento clínico similar a la de un cáncer cerebral. En la imagen derecha, se observa la misma lesión después del tratamiento antituberculoso.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Otras formas de tuberculosis del sistema nervioso central

### Meningitis tuberculosa serosa

Este trastorno, en esencia una meningitis autolimitada, se observa con cierta frecuencia en los países donde la tuberculosis es prevalente. El LCR muestra pleocitosis moderada en algunos casos, aunque no en todos, contenido normal o aumentado de proteínas y concentraciones normales de glucosa. Algunos individuos tienen cefalea, letargo y confusión y hay signos meníngeos leves. [Lincoln](#), quien fue el primero en llamar la atención sobre el síndrome, creía que era una reacción meníngea a un foco tuberculoso adyacente que no progresaba hasta la meningitis evidente.

### Tuberculomas

Son lesiones de tipo tumoral de tejido de granulación tuberculoso, a veces múltiples, que se forman en el parénquima del encéfalo y cuyo diámetro varía de 2 a 12 mm ([fig. 31-4](#)). Los de mayor tamaño pueden producir síntomas de lesión que ocupa espacio y los periventriculares tal vez ocasionen hidrocefalia obstructiva, pero muchos no se acompañan de síntomas de encefalopatía focal. En Estados Unidos, los tuberculomas son muy inusuales; sin embargo, en los países en desarrollo constituyen 5% a 30% de todas las lesiones intracraneales que ocupan espacio. En algunas naciones tropicales, los tuberculomas cerebelosos son los tumores intracraneales más frecuentes en niños. A causa de su proximidad con las meninges, el LCR por lo general contiene escasos linfocitos y aumento de las proteínas (meningitis serosa), pero la concentración de glucosa no se reduce. Los verdaderos abscesos tuberculosos del encéfalo son raros excepto en sujetos con VIH. Dos de los pacientes de los autores, que tenían un tuberculoma del tronco del encéfalo, experimentaron meningitis serosa que progresó hasta meningitis tuberculosa generalizada letal.

### Mielorradiculitis

La médula espinal puede afectarse de diversas maneras en el curso de la infección tuberculosa. Además de comprimir las raíces y la médula espinales, lo cual causa bloqueo raquídeo, el exudado meníngeo inflamatorio puede invadir el parénquima subyacente y producir signos de las columnas posterior y lateral, y enfermedad de las raíces raquídeas. Los síntomas de la médula espinal pueden acompañar también a la osteomielitis tuberculosa raquídea con compresión medular por un absceso epidural, una masa de tejido de granulación (paraplejía de Pott o enfermedad de Pott) o menos a menudo por los efectos mecánicos de la angulación de la columna vertebral. En el [capítulo 42](#) se comenta la enfermedad de Pott, una osteomielitis tuberculosa de la columna vertebral que conduce a la compresión de los cuerpos vertebrales y una deformación cifótica muy característica a nivel torácico o lumbar alto.

## Tratamiento de las infecciones tuberculosas del sistema nervioso central

El tratamiento de la meningitis tuberculosa comprende la administración de cuatro fármacos en combinación: **isoniazida** (INH), **rifampicina** (RMP), **etambutol** (EMB) o **pirazinamida** (PZA) o ambos durante los primeros dos meses. Algunos regímenes omiten el último fármaco, pero recomendaciones recientes planteadas por diversas sociedades estadounidenses prefieren la combinación de cuatro medicamentos. Otro régimen sería el que incluye INH, PZA, RMP en dosis grandes, y moxifloxacina. Todos los fármacos mencionados tienen la capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica y los más potentes al respecto son INH y PZA, en comparación con los demás. Están en fase de aparición cepas resistentes de microorganismos tuberculosos que obligan a utilizar fármacos de segunda elección. Se ha destacado que personas provenientes de algunos países muestran concentraciones grandes de microorganismos resistentes a INH y, en ocasiones, a EMB. En tales casos de resistencia a múltiples fármacos, habrá que agregar como quinto medicamento la etionamida (ETA). Los antibióticos deben administrarse durante un periodo prolongado, nueve a 12 meses como regla general (aunque quizá no sea necesario administrar los tres o los cuatro fármacos durante todo el periodo).

La INH es el fármaco particular más eficaz; se puede administrar en una sola dosis diaria de 5 mg/kg en adultos y de 10 mg/kg en niños. Sus principales efectos adversos son neuropatía y hepatitis, en particular en alcohólicos. La neuropatía puede prevenirse si se administran 50 mg de **piridoxina** todos los días. En los pacientes que manifiestan los síntomas de hepatitis o que tienen pruebas anormales de la función hepática, debe interrumpirse la administración de INH. La dosis diaria usual de RMP es de 10 mg/kg para los adultos y 15 mg/kg para los niños. La dosis diaria única de **etambutol** es de 15 mg/kg de peso. La dosis del ETA es de 15 a 25 mg/kg al día para los adultos; por su tendencia a producir irritación gástrica, se administra en dosis divididas que se toman después de las comidas. Los dos últimos fármacos (EMB y ETA) pueden ocasionar neuropatía óptica, de modo que los individuos que los ingieren deben someterse a pruebas regulares de la agudeza visual y la discriminación de los colores rojo y verde. El **etambutol** puede causar neuropatía óptica si se usa en dosis mayores de 20 mg/kg de peso y es causa de dicha neuropatía evitable, en países en desarrollo. Riesgos de los niveles tóxicos del fármaco son insuficiencia renal y pérdida de peso. La **pirazinamida** se administra una vez al día a dosis de 20 a 35 mg/kg. Los principales efectos adversos son erupción cutánea, trastornos del tubo digestivo y hepatitis. Salvo la INH, todos estos fármacos pueden suministrarse sólo por vía oral o a través de sonda gástrica. La INH y la **rifampicina** se pueden aplicar por vía parenteral.

Los **corticoesteroides** sólo deben utilizarse en personas cuyas vidas se ven amenazadas por los efectos del bloqueo subaracnoideo o el aumento de la presión intracraneal y de manera obligada junto con antituberculosos. Los datos de un estudio con asignación al azar que se realizó en Vietnam e incluyó a individuos con VIH o sin él, indicaron que la adición de **dexametasona** (0.4 mg/kg diarios por una semana y luego disminución gradual de tal dosis por tres a seis semanas), disminuyó la mortalidad de 41% a 32%, pero no modificó de modo alguno la discapacidad residual (**Thwaites et al.**).

El tuberculoma intracraneal requiere un ciclo similar de antibióticos, como se señaló antes. Bajo la influencia de estos fármacos, el (los) tuberculoma(s) pueden disminuir de tamaño y por último desaparecer o calcificarse, a juzgar por la CT; si no lo hacen, y en especial si se observa un “efecto de masa”, quizá sea necesario extirparlos. Los pacientes con osteomielitis de la columna vertebral o granulomas localizados con compresión de la médula espinal (paraplejía de Pott), deben explorarse por medios quirúrgicos después de un ciclo inicial de quimioterapia, y debe hacerse un intento por resecar el foco tuberculoso. Sin embargo, los autores trataron con éxito la osteomielitis tuberculosa de la porción cervical de la columna (sin un absceso notable o compresión de la médula) mediante inmovilización en un collar duro y un triple régimen farmacológico (a sugerencia del padre del paciente, quien era médico en la India), tras determinar que la columna vertebral se encontraba estable, el collar pudo eliminarse. Por lo comentado, la radiografías en flexión-extensión pueden ser útiles si es posible obtenerlas de manera segura.

## Pronóstico

La mortalidad global de los individuos con tuberculosis del SNC aún es importante (cerca de 10%); lactantes y ancianos están en mayor riesgo de morir. En sujetos infectados por VIH, la mortalidad por meningitis tuberculosa es considerablemente mayor (21% en la serie de **Berenguer et al.**), como consecuencia de retrasos en el diagnóstico y, de mayor importancia, de resistencia a los antifímicos en algunos pacientes (**Snider y Roper**). La forma más resistente de tuberculosis en países desarrollados es consecuencia del tratamiento intermitente e ineficaz. Como consecuencia, la terapia de observación directa con regímenes breves (DOTS, *directly observed therapy short course*) durante dos meses como mínimo se ha vuelto un método sistemático en ciertas áreas (véase también “Mielitis tuberculosa” en el **cap. 42**). Como cabría esperar, el diagnóstico oportuno incrementa las posibilidades de sobrevivir. La mortalidad se acerca a 50% en quienes reciben tratamiento tardío durante la enfermedad, cuando el coma ya sobrevino. Entre 20% y 30% de los sobrevivientes manifiesta diversas secuelas neurológicas residuales; las más importantes son retraso de la función intelectual, trastornos psiquiátricos, convulsiones recurrentes, trastornos visuales y oculomotores, hipoacusia y hemiparesia. **Wasz-Hockert y Donner** hicieron una revisión detallada de estas secuelas.

## Neurosífilis

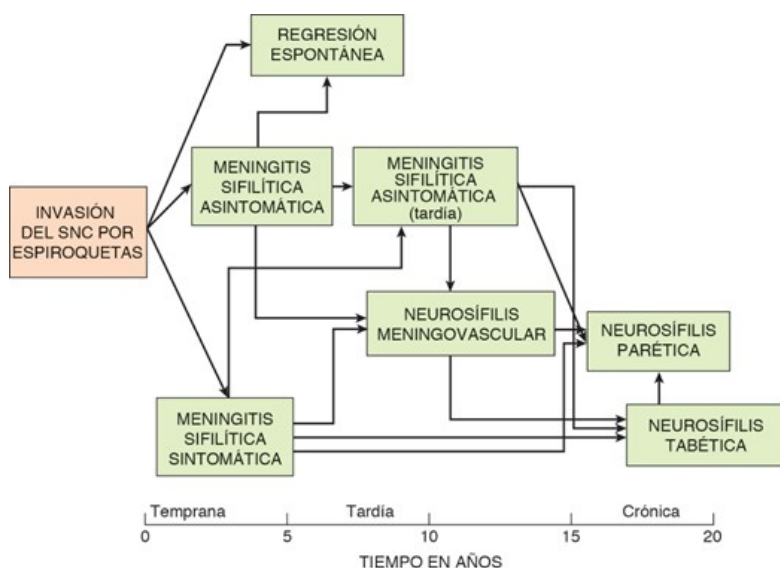
La incidencia de neurosífilis, como la de tuberculosis del SNC, disminuyó de manera notable durante los decenios que siguieron a la Segunda Guerra Mundial, gracias al advenimiento de la penicilina. En Estados Unidos, por ejemplo, la tasa de primeros ingresos en los hospitales mentales a causa de neurosífilis cayó de 4.3 por 100 000 habitantes (en 1946) hasta 0.4 por 100 000 (en 1960). Sin embargo, en años más recientes el número de casos informados de sífilis temprana se incrementó tanto en individuos sin inmunodepresión, como en los infectados por VIH en particular. También es notable el cambio del cuadro clínico inicial de la neurosífilis desde la lesión parenquimatosa, ahora muy rara, hasta una meningovascularopatía crónica, sobre todo en pacientes con VIH. La sífilis congénita es un problema especial, que se comenta con las enfermedades del desarrollo en el [capítulo 37](#).

### Etiología y patogenia

La sífilis se debe a un microorganismo delgado, espiral y móvil llamado *Treponema pallidum*. En la [figura 31-5](#) se resume la evolución desde la infección primaria hasta las formas diversas de enfermedades neurosífilíticas.

Figura 31-5.

Esquema de la evolución de la neurosífilis.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El suceso inicial en la infección neurosífilítica es una meningitis, que ocurre en cerca de 25% de todos los casos de sífilis. El *treponema* por lo general invade el SNC en un plazo de tres a 18 meses después de su inoculación. Si el sistema nervioso no está afectado hacia el final del segundo año, sólo hay una posibilidad en 20 de que el paciente genere neurosífilis como resultado de la infección original; la probabilidad de que el sujeto experimente neurosífilis disminuye a 1% si el LCR es negativo al final de los primeros cinco años. Por lo general, la meningitis es asintomática y sólo puede descubrirse mediante punción lumbar. Como un signo excepcional, es más intensa y ocasiona parálisis de pares craneales, convulsiones, accidente cerebrovascular y síntomas de hipertensión intracraneal. Hoy día, los médicos tienen poca disposición para considerar la posibilidad de neurosífilis con dichos síndromes. La meningitis puede persistir en un estado asintomático y, por último, después de un periodo de años, causar daño parenquimatoso. Sin embargo, en algunos casos la meningitis desaparece de manera natural.

Todas las formas de neurosífilis inician como meningitis y una inflamación meníngea más o menos activa es el acompañante invariable de todas las modalidades de neurosífilis. Los síndromes clínicos iniciales son la meningitis aséptica y la sífilis meningovascular; las secundarias o tardías son la sífilis vascular (1 a 12 años), seguida incluso en etapa ulterior por la sífilis terciaria, la paresia general, la tabes dorsal, la atrofia óptica y la mielitis subaguda. En todos los casos de neurosífilis terciaria, la secuencia patológica es resultado de meningitis sífilítica crónica y reclutamiento subpial de microglia y otras células de inflamación. Los síndromes clínicos son consecuencia de daño progresivo y crónico de neuronas vecinas y tejidos de sostén. Se desconocen los mecanismos intermedios por los que se produce la transformación desde la meningitis sífilítica asintomática y persistente o la recurrente, hasta las formas tardías de neurosífilis del parénquima.

Desde el punto de vista clínico, la neurosífilis asintomática quizá sea la modalidad más importante, porque si se le identifica y trata de manera adecuada, es posible evitar en casi todos los casos las variedades sintomáticas. La neurosífilis asintomática se identifica únicamente por los cambios en el LCR.

Rara vez existen en forma pura *síndromes clínicos*, como meningitis sifilítica, sífilis meningovascular, paresia general, tabes dorsal, atrofia del nervio óptico y meningiomielitis. Al parecer todas las entidades en cuestión tienen su origen común en la meningitis y, por lo regular, se observan combinaciones de dos o más síndromes con una predominante, como meningitis y sífilis vascular, tabes y paresias. Incluso aunque los síntomas del paciente se refieran a sólo una parte del sistema nervioso, el examen *post mortem* por lo general descubre cambios difusos, tanto en el encéfalo como en la médula espinal, de gravedad suficiente para identificarse desde el punto de vista clínico.

Los síndromes clínicos y las reacciones patológicas de la *sífilis congénita* son similares a los de las formas adquiridas; sólo difieren en la edad en la que ocurren. Todos los sucesos biológicos que se mencionaron antes se aplican por igual a la neurosífilis congénita y la infantil.

El LCR es un indicador sensible de la presencia de infección neurosifilítica activa. Las alteraciones en el LCR consisten en: 1) pleocitosis incluso de 100 células/mm<sup>3</sup> y, a veces, recuentos mayores, en su mayor parte linfocitos y pocos plasmacitos y otros mononucleares (los recuentos pueden ser menores en individuos con VIH y en quienes padecen leucopenia); 2) aumento de las proteínas totales, de 40 a 200 mg/100 ml; 3) incremento de la gammaglobulina, que se advierte con la técnica de bandas oligoclonales, y 4) pruebas serológicas positivas. La mayor cantidad de IgG en el LCR se genera en el interior del raquis y se ha demostrado que se adsorbe a *T. pallidum* (Vartdal et al.). Por tal razón, la globulina y constituye una respuesta de anticuerpos específicos contra dicho microorganismo. El contenido de glucosa por lo general es normal.

Más tarde, los cambios del LCR pueden variar. En caso de remisión espontánea o por el tratamiento de la enfermedad, las células desaparecen primero, las proteínas totales se normalizan después y, por último, la concentración de la globulina y se reduce. Las pruebas serológicas positivas son las últimas en volver a lo normal. Se recomienda ser cauto al interpretar los resultados de LCR en individuos que también tienen VIH. Por una parte, una reacción aséptica quizá sea consecuencia de la sola presencia del VIH; por otro lado, los pacientes con leucopenia profunda o deficiencias de linfocitos T pueden presentar o no una reacción celular escasa en el LCR (consúltese Katz y Berger). En la neurosífilis congénita, pero no en la del adulto, los primeros cambios en el LCR, consistentes en pleocitosis y aumento de las proteínas, pueden ocurrir durante las primeras semanas de la infección, antes que las pruebas serológicas se vuelvan positivas.

A menudo la serología del LCR permanece positiva a pesar de los ciclos repetidos de tratamiento y la desaparición de todos los signos de actividad inflamatoria. Una vez que esto ocurre, puede concluirse con seguridad que la inflamación sifilítica del sistema nervioso se consumió y que el progreso ulterior de la enfermedad tal vez no se presente. Si el tratamiento restablece la normalidad del LCR, en particular el recuento de células y la concentración de proteínas, los síntomas clínicos casi siempre se detienen. La reaparición de las células y el aumento de las proteínas preceden o acompañan a las recurrencias clínicas.

#### Diagnóstico serológico de sífilis

Éste depende de la demostración de uno de dos tipos de anticuerpos: los inespecíficos o no treponémicos (reagina, RPR) y los treponémicos específicos. Las pruebas comunes para la reagina son la de Kolmer, que usa una técnica de fijación de complemento, y la prueba de laminilla llamada *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), que emplea la técnica de floculación. Las pruebas de reagina, *si resultan positivas en el LCR*, son diagnósticas de neurosífilis. La reactividad sérica sola demuestra exposición al microorganismo en el pasado, pero no implica la presencia de neurosífilis. Sin embargo, las pruebas séricas de reagina son negativas en una proporción considerable de los pacientes con sífilis tardía y, en particular, en los que tienen neurosífilis (*sífilis seronegativa*). En los pacientes de ese tipo (y en otros en quienes se sospeche una prueba positiva falsa en suero), es esencial utilizar métodos para identificar anticuerpos dirigidos específicamente contra antígenos de treponema. Estos últimos son positivos en el suero de casi todos los casos de neurosífilis. La prueba fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos (FTA-ABS, *fluorescent treponemal antibody-absorbed*) es una de las que se usan a menudo y resulta más que adecuada para la mayoría de las situaciones clínicas. La prueba de inmovilización de *T. pallidum* (TPI, *T. pallidum immobilization*) es la más digna de confianza, pero resulta costosa, difícil de efectuar y sólo está disponible en unos cuantos laboratorios.

## Tipos principales de neurosífilis

### Neurosífilis asintomática

En esta entidad patológica no hay síntomas ni signos físicos, salvo en casos raros, anomalías pupilares en las cuales falta la reacción fotomotora, pero persiste la miosis como parte de la respuesta cercana (acomodación con la convergencia) (pupilas de Argyll Robertson, [cap. 13](#)). El diagnóstico se basa totalmente en los datos obtenidos del LCR, pero como ya se mencionó, éstos pueden variar.

### Sífilis meníngea

Pueden reconocerse síntomas de afección meníngea en cualquier momento después de la inoculación, pero casi siempre aparecen durante los dos primeros años. Los síntomas más frecuentes son cefalea, cuello rígido, parálisis de pares craneales, convulsiones y confusión mental. En ocasiones, se agregan al cuadro clínico manifestaciones como cefalea, papiledema, náusea y vómito (como consecuencia de la presencia de hipertensión intracraneal). La persona no tiene fiebre, situación diferente a la que ocurre en la meningitis tuberculosa. En el LCR, siempre se detecta una reacción linfocítica de mayor intensidad que en la meningitis sifilítica asintomática. Desde luego, la meningitis es más intensa en el tipo sintomático y puede acompañarse de hidrocefalia. Con tratamiento adecuado, el pronóstico es bueno. Los síntomas por lo general desaparecen en cuestión de días a semanas, pero si el LCR permanece anormal, es probable que alguna otra forma de neurosífilis se genere de manera subsecuente si se suspende el régimen terapéutico.

### Sífilis meningovascular

Como se indicó antes, es probable que este síndrome clínico sea la forma más frecuente de neurosífilis en la actualidad. En el pasado, los accidentes cerebrovasculares por meningitis sifilítica comprendían sólo 10% de los síndromes neurosifilíticos, pero hoy día se estima que su frecuencia es de 35%. El lapso más habitual en que aparece la sífilis meningovascular es de seis a siete años después de la infección original, pero puede surgir incluso a los nueve meses o en una fase tardía, a los 10 a 12 años. Por tal razón, constituye la manifestación principal de lo que se ha denominado “sífilis secundaria”.

El LCR casi siempre muestra alguna anomalía, por lo general incremento de las células, el contenido de proteínas y la globulina  $\gamma$ , así como una prueba serológica positiva.

Los cambios patológicos en este último trastorno consisten no sólo en infiltrados meníngeos, sino también en inflamación y fibrosis de arterias de pequeño calibre (*arteritis de Heubner*), que conducen a estrechamiento y, por último, oclusión. La mayor parte de los infartos surge en los territorios distales de las ramas lenticuloestriadas de calibre medio y pequeño que se originan en los troncos de las arterias cerebrales media y anterior. Quizá sea más característica una lesión capsular interna que se extiende a los núcleos basales adyacentes. Otra pauta frecuente es la presencia de lesiones múltiples pequeñas pero no contiguas adyacentes a los ventrículos laterales. A menudo, se observan lesiones asintomáticas pequeñas en los núcleos caudado y lenticular. Varios pacientes de los autores tuvieron síntomas neurológicos prodrómicos transitorios.

Los signos neurológicos que persisten después de seis meses por lo general son permanentes, pero el tratamiento adecuado previene episodios vasculares posteriores. Si los accidentes cerebrovasculares se repiten a pesar del tratamiento adecuado, el médico debe pensar en la posibilidad de una encefalopatía vascular no sifilítica.

### Neurosífilis parética (paresia general, demencia paralítica)

El marco general de esta forma de sífilis cerebral es la meningitis de vieja fecha, la cual, junto con la tabes, constituye una forma de “sífilis terciaria”. Como se señaló antes, el inicio de la parálisis por lo general está separado de la infección original por 15 a 20 años. La evolución de la enfermedad está entrelazada con algunos de los principales sucesos históricos en neuropsiquiatría. En 1798, Haslam, y casi al mismo tiempo Esquirol, describió por primera vez el estado clínico. En 1822, Bayle publicó sus comentarios respecto de la aracnoiditis y la meningitis y Calmeil lo hizo sobre la lesión encefalítica. Nissl y Alzheimer añadieron detalles a las descripciones patológicas. Lasague, Fournier y otros investigadores sospechaban la naturaleza sifilítica de la enfermedad mucho antes que Schaudinn y Hoffman descubrieran la espiroqueta; la confirmación la efectuó Noguchi en 1913. Una de las revisiones clásicas es la monografía sobre la *General paresis* que publicó Kraepelin en 1913 (véase el trabajo de [Merritt et al.](#), respecto a ella y otras referencias históricas).

Hace algún tiempo constituía una causa importante de algunas formas de enfermedad psíquica y explicaba 4% a 10% de los internamientos en asilos (por esa razón, se le llamó “paresia general de los locos” [GPI, *general paresis of the insane*]), pero la paresia general es rara hoy día. La persona se contagia de sífilis más bien a finales de la adolescencia y los comienzos de la vida adulta, razón por la cual el periodo común en que comienzan los



síntomas paréticos incluye de los 35 a los 50 años de edad. No se han identificado casos de tal problema en individuos con VIH y posiblemente la inmunodeficiencia alteró la reacción biológica al microorganismo.

El cuadro clínico en su forma florida incluye demencia, disartria, espasmos mioclónicos, temblor de acción, convulsiones, hiperreflexia, signo de Babinski y pupilas de Argyll Robertson. Sin embargo, se atribuye mayor importancia al diagnóstico en una etapa más temprana, cuando pocas de estas manifestaciones son notorias. El inicio insidioso de defectos de la memoria, trastornos del razonamiento y reducción de las capacidades de análisis (junto con rarezas menores del comportamiento y la conducta, irritabilidad y falta de interés en la apariencia personal) no difiere mucho del síndrome de demencia que se describió en los [capítulos 20 y 38](#), en especial de la variedad frontotemporal. Es posible advertir lo evasiva que esta enfermedad puede ser en cualquier punto de su evolución temprana. Por consiguiente, ante la poca sospecha que tiene el médico de la enfermedad, el diagnóstico que se hace en la fase anterior a la demencia por lo general es accidental y no deliberado.

Los escritos clásicos destacaron la aparición de sistemas delirantes, de modo notable en la dirección de la manía, pero los síntomas de ese tipo son excepcionales en la fase temprana o preparalítica. La demencia simple ha sido más común y, en ella, hay disminución de las capacidades intelectuales, pérdida de memoria, trastornos del lenguaje y la escritura y preocupaciones vagas en cuanto a la salud. En algunos sujetos, el primer signo que orienta hacia la encefalitis sifilítica, como ya se mencionó, pueden constituirlo pulsaciones faciales; temblor de las manos; habla indistinta y apresurada; mioclono y convulsiones (que recuerdan al delirio o la encefalitis viral aguda). Conforme el deterioro prosigue hasta la etapa paralítica, la función intelectual declina de forma progresiva y aparecen afasias, agnosias y apraxias.

La desintegración física progresa de manera concomitante: trastornos de la bipedación y la marcha, debilidad, inestabilidad, disartria y temblor de la lengua y las manos. Todas estas incapacidades culminan en confinamiento del enfermo a la cama; de ahí el término *parético*. Otros síntomas son hemiplejía (de ahí el término “paresia”), hemianopsia, afasia, parálisis de pares craneales y crisis convulsivas con signos focales acentuados de enfermedad unilateral del lóbulo frontal o temporal, un síndrome que se conoce como esclerosis cerebral de Lissauer.

Las psicosis agitada, delirante, depresiva y esquizoide son síndromes psiquiátricos especiales que es necesario diferenciar de la paresia general, por factores como la ausencia de deterioro mental, de signos neurológicos y de datos en el LCR en los trastornos psiquiátricos. Las características neuropsiquiátricas de la enfermedad generan un cuadro clínico diferente al de muchas enfermedades degenerativas (con la excepción notable de la categoría de demencias frontotemporales que se exponen en el [cap. 38](#)). No se olvide que muchas de las ideas y los criterios respecto del cerebro y la mente fueron modeladas históricamente por dicha enfermedad.

### Cambios patológicos

Consisten en el engrosamiento de las meninges, la atrofia cerebral, el agrandamiento de los ventrículos y la endodimitis granulosa. Vistos al microscopio, los espacios perivasculares están llenos de linfocitos, células plasmáticas y células mononucleares; las células nerviosas desaparecen; se observan numerosos microglíocitos en forma de bastón y astrocitos de tipo pesado en partes de la corteza devastadas por la pérdida neuronal; se deposita hierro en las células mononucleares y las espiroquetas pueden verse en la corteza mediante coloraciones especiales. Los cambios son pronunciados al máximo en los lóbulos frontal y temporal. Las superficies endodimarias de los ventrículos están tachonadas de elevaciones granulosas que protruyen entre las células endodimarias (endodimitis granulosa). En muchos casos, se presenta fibrosis meníngea con hidrocefalia obstructiva.

### Tratamiento

En el pasado, el pronóstico en casos tratados en fase temprana era muy satisfactorio; 35% a 40% de los pacientes lograban algún reajuste ocupacional; otro 40% a 50% mostraba detención de la enfermedad, pero el paciente quedaba en una situación de dependencia. Sin tratamiento, como se expone más adelante, surge deterioro mental progresivo y el paciente por lo general muere en término de tres a cuatro años.

### Neurosífilis tabética (tabes dorsal)

Este tipo de neurosífilis, que describió Duchenne en su clásica monografía *L'ataxie locomotrice progressive* (1858), casi siempre se desarrolla 15 a 20 años después del inicio de la infección. Los síntomas mayores son dolores fulgurantes, ataxia e incontinencia urinaria; los signos principales abarcan ausencia de los reflejos tendinosos de la rodilla y el tobillo, trastorno de la sensación vibratoria y la posición en los pies y las piernas, y signo de Romberg. La ataxia es resultado puramente de una anomalía sensitiva. A diferencia de ello, la fuerza se conserva plenamente en muchos enfermos. Las pupilas son anormales en más de 90% de los casos y su tipo por lo general es la de Argyll Robertson (véase [cap. 13](#)). La atrofia óptica es frecuente.

Los dolores lancinantes o fulgurantes (que se encuentran en alrededor de 90% de los casos) son, como su nombre lo indica, agudos, terebrantes y breves, como si los produjera un destello u otro tipo de descarga eléctrica. Ocurren más a menudo en las piernas que en otras partes, pero vagan por todo el cuerpo desde la cara hasta los pies, y algunas veces surgen de forma persistente en un sitio “como si fuera la vibración repetida de una cuerda de violín”, en las palabras de Wilson. Pueden sobrevenir en crisis que duran varias horas o algunos días. También se encuentran “pinchazos de agujas”, frialdad, adormecimiento, hormigueo y otras parestesias, y se relacionan con trastornos invariables de las sensaciones del tacto, el dolor y la temperatura. La vejiga es insensible e hipotónica, lo cual ocasiona incontinencia por reflujo impredecible. Estreñimiento y megacolon, así como impotencia son otras expresiones de la disfunción de las raíces y los ganglios sacros.

En la fase establecida de la enfermedad, que hoy día rara vez se ve, el aspecto más prominente es la ataxia. Se advierte de modo manifiesto el signo de Romberg. El paciente se tambalea y vacila mientras se encuentra de pie y camina. En la forma leve, se observa mejor a medida que el individuo camina entre obstáculos o sobre una línea recta, gira de modo repentino o se detiene. Para corregir su inestabilidad, el sujeto coloca los pies y las piernas muy separados, flexiona el cuerpo un poco y contrae de manera repetida los músculos extensores de los pies conforme se balancea (*danza de los tendones*). Al moverse hacia delante, de pronto lanza la pierna endurecida y el pie choca contra el suelo con un golpe resonante de un modo que rara vez se observa en la ataxia de la enfermedad cerebelosa. El paciente zapatea durante su camino con los ojos fijos en el suelo. Si se le bloquea la visión, queda desamparado. Cuando la ataxia es grave, la marcha se vuelve imposible a pesar de la fuerza hasta cierto punto normal de los músculos de las piernas.

Lesiones tróficas, úlceras perforantes de los pies y articulaciones de Charcot son complicaciones características del estado tabético. La deformidad de las *articulaciones de Charcot* desaferenciadas se observa en < 10% de los tabéticos (en el presente, la causa más frecuente es la neuropatía diabética, que también ocasiona dolores lancinantes). Muy a menudo afecta las caderas, las rodillas y los tobillos, pero a veces también abarca la columna lumbar o las extremidades superiores. Por lo general, el proceso inicia como una osteoartritis que, con la lesión repetida de la articulación insensible, progresa hasta la destrucción de las superficies articulares. La estructura ósea se desintegra, con fracturas, luxaciones y subluxaciones, algunas de ellas con malestar ocasional. La artropatía ocurre con tanta frecuencia durante la fase de agotamiento como en la fase activa de la tabes; por tanto, sólo se relaciona de manera indirecta con el proceso sifilítico. La anomalía básica parece un traumatismo repetido de una articulación anestésica, pero el proceso no siempre es doloroso. Tal vez la hipoalgesia profunda e incompleta y la pérdida de la función autónoma sean suficientes para interferir con los mecanismos de protección. En el [capítulo 43](#), se describen las articulaciones de Charcot dentro del marco de las polineuropatías sensitivas.

Otra manifestación interesante de la enfermedad son las crisis viscerales, aunque ahora son raras. Las que mejor se conocen son las gástricas. El paciente experimenta de manera súbita dolor epigástrico que se extiende alrededor del cuerpo o hacia arriba por el tórax. Puede haber una sensación de constricción torácica y náusea y vómito, estos últimos repetidos hasta que el sujeto no expulsa más que moco y bilis teñidos con sangre. Es posible que los síntomas duren varios días; la radiografía con trazo de bario en ocasiones describe piloroespasmos. La crisis desaparece con tanta rapidez como apareció y deja a la persona agotada, con malestar en la piel a nivel epigástrico. Las crisis intestinales con cólico y diarrea, las faríngeas y laríngeas con movimientos de ahogamiento y episodios de disnea, las rectales con tenesmo doloroso y las genitourinarias con estranguria y disuria son menos frecuentes, pero están bien documentadas.

En la mayor parte de los casos que ahora se observan, el LCR es normal cuando el paciente se examina por primera vez (la llamada tabes agotada). Esto es anormal, con una frecuencia menor de la observada en la paresia general.

### Histopatología

El estudio histopatológico señala notable delgadez y color gris de las raíces posteriores, en particular las lumbosacras y adelgazamiento de la médula espinal, sobre todo como consecuencia de la degeneración de las columnas posteriores. Sólo se observa una pérdida ligera de neuronas en los ganglios de las raíces dorsales; por tanto, los nervios periféricos son en esencia normales. Durante muchos años, se discutió si la espiroqueta atacaba primero las columnas posteriores de la médula espinal, las raíces posteriores conforme perforan la pia madre, la porción más distal de los nervios radicales donde adquieren sus vainas aracnoideas y de la duramadre o las células ganglionares de las raíces dorsales. Las observaciones de los colegas de los autores de casos activos raros muestran que la inflamación se produce a todo lo largo de la raíz posterior y que la pérdida leve de células de las raíces dorsales y la degeneración de las columnas posteriores son secundarias.

La hipotonía, la arreflexia y la ataxia se relacionan con destrucción de las fibras propioceptivas de las raíces sensitivas. La hipotonía y la insensibilidad de la vejiga se deben a desaferentación en los niveles S2 y S3; lo mismo sucede con la impotencia y el estreñimiento. Los dolores centelleantes y las

crisis viscerales no pueden explicarse por completo, pero tal vez quepa atribuir las lesiones incompletas de las raíces posteriores a diferentes niveles. La analgesia y la insensibilidad articular se relacionan con pérdida parcial de las fibras A y C en las raíces.

### Tratamiento

La detección de antígeno en el LCR y la ausencia de tratamiento previa, como se describió anteriormente, obliga a utilizar penicilina en el tratamiento. La prueba VDRL del LCR puede ser positiva años después del tratamiento. Sin embargo, si en el líquido en cuestión no se identifica pleocitosis, si su contenido proteínico es normal y no hay manifestaciones de sífilis cardiovascular o de otro tipo, no se necesita el tratamiento antisifilítico. Los autores no tienen certeza de cuál debe ser el tratamiento más adecuado en personas con tabes y que durante decenios han tenido infección por VIH. Los síntomas residuales en la forma de dolores centelleantes, crisis gástricas, articulaciones de Charcot o incontinencia urinaria persisten a menudo mucho después que desaparecen todos los signos de la infección neurosifilítica activa. Estas molestias se tratan de manera sintomática y no con fármacos antisifilíticos.

### Atrofia óptica sifilítica

Asume la forma de ceguera progresiva en un ojo, para afectar después al siguiente, en término de los meses que siguen a la infección primaria como parte de la sífilis meningovascular, o como manifestación tardía. El dato usual es constricción de los campos visuales, pero en casos raros pueden identificarse escotomas. Los discos ópticos son de color blanco grisáceo. El LCR casi siempre es anormal, aunque el grado de alteración puede ser ligero en algunos pacientes. El pronóstico es malo si la visión de ambos ojos se reduce mucho. Si tan sólo un ojo está muy afectado, por lo general puede salvarse la visión del otro. En situaciones excepcionales, el trastorno visual puede proseguir incluso después que el LCR se torna negativo. Los cambios patológicos consisten en meningitis perióptica (reacción inflamatoria alrededor de los nervios ópticos, quiasma y haces), y las fibras degeneradas del nervio son sustituidas por gliosis subpial y fibrosis. De modo excepcional, se producen lesiones vasculares con infarto de las partes centrales del nervio.

### Sífilis espinal

Hay varios tipos de este tipo de sífilis además de la tabes. En ocasiones, se observan dos de tales cuadros que son la *meningomielitis sifilítica* (en el pasado, se le llamó paraplejía espástica de Erb porque destacaban los signos del fascículo corticoespinal en ambos lados) y la *sífilis meningovascular espinal*, aunque con menor frecuencia que la tabes. La segunda forma de la sífilis a veces se manifiesta por el síndrome de la arteria espinal anterior. En la meningomielitis, se advierte pérdida por debajo de la piamadre de fibras mielínicas y gliosis como consecuencia directa de la meningitis fibrótica crónica. Rara vez se encuentran gomas en las meninges raquídeas y la médula espinal. No se observaron en ninguno de los casos del estudio de [Merritt y Adams](#) de sífilis espinal. La atrofia muscular progresiva (amiotrofia sifilítica) es una enfermedad muy rara de causa sifilítica dudosa; casi todos los casos son degenerativos ([cap. 38](#)). Lo mismo se dice de la paquimeningitis o la aracnoiditis hipertrófica sifilítica, que al parecer originan dolor radicular, amiotrofia de las manos y signos de afección de los fascículos largos en las piernas (*amiotrofia sifilítica con paraparesia espástica atáxica*). En todos los síndromes mencionados, se advierten anomalías del LCR salvo, por supuesto, que esté inactiva la infección neurosifilítica.

El pronóstico en la neurosífilis espinal es incierto. Se observa mejoría o por lo menos detención del proceso patológico en la mayor parte de los casos, aunque unos cuantos pacientes pueden progresar un poco después de iniciar el tratamiento. El avance sostenido de la enfermedad ante un LCR negativo por lo general indica que ocurrió mielopatía constrictiva o que el diagnóstico original era incorrecto y que el paciente sufre algún otro padecimiento, por ejemplo, una forma espinal de esclerosis múltiple como enfermedad degenerativa.

### Hipoacusia nerviosa y vestibulopatía sifilítica

El cuadro clínico en cuestión a veces aparece en las fases temprana o tardía de la meningitis sifilítica y puede combinarse con otros síndromes del mismo origen. Lo anterior puede originar un síndrome vestibular de vértigo tratable, con hipoacusia o sin ella, razón por la cual habrá que practicar procedimientos serológicos en individuos con disfunción vestibular oculta. Algunas de las características de la neurosífilis vestibular son idénticas a las de la enfermedad de Ménière, en que incluye pérdida episódica de la función ([Baloh y Honrubia](#)). Como dato curioso, rara vez existe el antecedente de una infección sifilítica primaria neta. El cuadro histopatológico que incluye de manera predominante endarteritis en el caracol y los laberintos, es idéntico al de la hipoacusia sifilítica congénita, más común, que se describe en el [capítulo 37](#).

### Tratamiento de la neurosífilis

El tratamiento de las formas terciarias mencionadas de la neurosífilis consiste en la administración intravenosa de penicilina G en dosis de 18 a 24 millones de unidades diariamente (tres a cuatro millones cada 4 h), 10 a 14 días. En Estados Unidos, los CDC recomiendan la aplicación de penicilina procaínica y [probenecid](#) y [ceftriaxona](#) como alternativa a la penicilina, en caso de alergia. La penicilina es el fármaco preferido al grado que habría que desensibilizar a estos pacientes a ella, inclusive, en circunstancias óptimas. La reacción de Jarisch-Herxheimer, que se produce después de la primera dosis de penicilina y es motivo de preocupación en el tratamiento de la sífilis primaria, tiene por lo general pocas consecuencias en la neurosífilis; casi siempre, consiste en no más que una febrícula y leucocitosis.

En pacientes con neurosífilis junto con infección por VIH, se ha recomendado el tratamiento y la vigilancia más largos en busca de recidivas. En vez de la penicilina en ellos, cabe usar doxicilina ingerible, durante 30 días.

Los efectos terapéuticos en ciertos síntomas de la neurosífilis, en especial la tabética, son impredecibles y con frecuencia se alteran poco por el tratamiento con penicilina; se requieren otras medidas para los síntomas. Los dolores centelleantes pueden reaccionar a la [gabapentina](#) o la [carbamazepina](#). Es posible que los analgésicos sean de utilidad, pero los opiáceos deben evitarse. Las articulaciones neuropáticas (de Charcot) requieren armazones o fusión ósea. Se dice que la [atropina](#) y los derivados de la fenotiazina ayudan en el tratamiento de las crisis viscerales.

En todas las formas de neurosífilis, el paciente debe reexaminarse cada tres a seis meses y el LCR se somete a prueba otra vez después de un intervalo de seis meses. No se requiere tratamiento adicional si al cabo de seis meses el sujeto está libre de síntomas y las anomalías del LCR se corrigen (desaparición de células, reducción de la concentración de proteínas, globulina y y concentraciones serológicas). La vigilancia debe incluir exploraciones clínicas aproximadamente a los 12 meses, y otra punción lumbar. Si persiste la pleocitosis habrá que repetir los métodos en cuestión, cada seis meses. En opinión de la mayoría de los expertos, la prueba serológica (VDRL) débilmente positiva después que las células y las concentraciones de proteínas se normalizan, no constituye una indicación para instituir tratamiento adicional. Una fórmula del LCR de esta clase asegura que la enfermedad está latente o se detuvo. Otros no están convencidos de la confianza que puede tenerse en este concepto y prefieren administrar más penicilina. Si al final de los primeros seis meses aún se observa un número incrementado de células y aumento de las proteínas en el LCR, debe suministrarse otro ciclo completo de penicilina. Las recurrencias clínicas casi siempre se acompañan de reaparición de las células e incremento de las concentraciones de proteínas en el LCR. La progresión clínica rápida con este último negativo sugiere la presencia de una enfermedad no sifilítica del encéfalo o la médula espinal.

## Borreliosis (Enfermedad de Lyme)

Hasta fecha reciente, las espiroquetas no venéreas tenían poco interés para los neurólogos del mundo occidental. El pian o frambesia, el mal del pinto y la sífilis endémica rara vez afectan el sistema nervioso. La leptospirosis era en esencia una enfermedad hepática aguda y sólo una variante producía meningitis linfocítica no icterica; las fiebres recurrentes transmitidas por garrapatas y piojos eran curiosidades médicas en cuyo tratamiento no participaban los neurólogos. Sin embargo, entre 1975 y 1979, en la zona oriental de Estados Unidos, se identificó un cuadro que afectaba múltiples órganos, con manifestaciones neurológicas sobresalientes (se había detectado en el norte de Europa). Recibió el nombre del pueblo de Lyme, Connecticut, en el que se reconoció por primera vez un cúmulo de casos en 1975. Una manifestación cutánea temprana de la enfermedad se describió antes en Europa Occidental y se denominó *eritema crónico migratorio*. [Burgdorfer et al.](#), en 1982, identificaron la espiroqueta causante, *Borrelia burgdorferi*. Las manifestaciones tardías de la enfermedad (que toman la forma de dolor radicular agudo seguido por meningitis linfocítica crónica y con frecuencia acompañado de neuropatías periféricas y craneales) se conocían en Europa como síndrome de [Bannwarth](#) o Garin-Bujadoux desde tiempo atrás. La identidad de estas enfermedades está establecida, lo mismo que sus relaciones estrechas con la fiebre recurrente, una afectación causada también por espiroquetas del género *Borrelia* y transmitida por garrapatas. Hoy día, todo el grupo ha sido clasificado como borreliosis, pero se advierten notables diferencias clínicas y serológicas entre las variedades norteamericana y europea de la enfermedad.

Si no se administra tratamiento, todas estas espiroquetosis inducen una enfermedad subaguda o crónica en el ser humano, que evoluciona por etapas mal definidas, con espiroquetemia temprana, lesión vascular en muchos órganos y nivel aumentado de neurotropismo. Como en la sífilis, el sistema nervioso se invade con prontitud en la forma de una meningitis asintomática. Más tarde aparecen anomalías neurológicas, pero sólo en una proporción de estos casos. Las complicaciones neurológicas tempranas se derivan sobre todo de la meningitis. A diferencia de la sífilis, por lo general hay daño de nervios periféricos y pares craneales (véase más adelante y [cap. 43](#)). Los factores inmunitarios pueden ser importantes en las fases ulteriores de la enfermedad y en la génesis de síndromes neurológicos.

La enfermedad de Lyme es menos aguda que la leptospirosis (enfermedad de Weil) y menos crónica que la sífilis. Afecta de forma sucesiva piel, sistema nervioso, corazón y estructuras articulares durante un año o más, aunque un aspecto u otro pueden predominar. El microorganismo causal,

como se comentó, es la espiroqueta *B. burgdorferi* y el vector en Estados Unidos es la garrapata común del venado (*Ixodes dammini*). No se conocen a detalle la participación exacta de la espiroqueta infectante, los anticuerpos que origina y otras características de la respuesta del hospedero humano en la génesis de los síntomas y los signos clínicos, pero la obtención de un modelo animal, por parte de [Pachner et al.](#), sugiere que existe una forma crónica de la infección por *Borrelia*.

La borreliosis de Lyme tiene distribución mundial, pero las manifestaciones neurológicas típicas (y los exámenes serológicos) difieren un poco en Europa y el continente americano, como lo señala la revisión de [García-Monico y Benach](#). En Estados Unidos, país en el que se informan unos 15 000 casos al año, la enfermedad se encuentra en especial en todos los estados del noreste y norcentrales. La mayor parte de las infecciones se adquiere entre mayo y julio. En 60 a 80% de los pacientes, la manifestación inicial es una lesión de la piel (eritema crónico migratorio o eritema *migrans*) en el punto de la picadura de la garrapata, y aparece en término de 30 días de la exposición. Es una lesión eritematosa solitaria, que aumenta de tamaño, posee forma anular y puede estar rodeada por otras lesiones satélites también anulares. Por lo general, la fatiga y los síntomas similares a la gripe (mialgia, artralgia y cefalea) se relacionan y al parecer son más evidentes en la forma norteamericana de la enfermedad (*B. burgdorferi*) que en la europea (*Borrelia afzelii* y *Borrelia garinii*), lo cual puede atribuirse a especies más virulentas de espiroquetas ([Nadelman y Wormser](#)). Esto asume importancia en individuos que quizá se contagiaron de la enfermedad en otra zona del mundo y, en ellos, posiblemente no se haga el diagnóstico preciso si no se busca el anticuerpo específico correspondiente al microorganismo regional. La variante europea muestra propensión a ocasionar meningorradiculitis linfocítica dolorosa, o síndrome de Bannwarth, tal como lo han resumido [Pachner y Steiner](#) en su revisión.

Semanas a meses después aparecen síntomas neurológicos o cardíacos en 15 y 8% de los casos, respectivamente. Más tarde aún, si el sujeto permanece sin tratamiento, surge artritis o, de manera más precisa, sinovitis en cerca de 60% de los casos. El sujeto no muere por la enfermedad y, como consecuencia, son pocos los conocimientos sobre el cuadro histopatológico. Cabe esperar un periodo prolongado de incapacidad si la enfermedad no se reconoce y trata.

El diagnóstico no es difícil durante el verano en las regiones donde la anomalía es endémica y cuando todas las manifestaciones clínicas están presentes. Pese a ello, en algunos casos no se observa lesión cutánea o tal vez se haya olvidado, o quizá se encuentren sólo unas cuantas lesiones secundarias o ninguna y el paciente se atiende por primera vez en la etapa neurológica de la afección. Por ende, el diagnóstico clínico puede dificultarse.

## Manifestaciones neurológicas

El tipo usual de afección neurológica es uno de meningitis aséptica o meningoencefalitis fluctuante con neuritis craneal o periférica, que dura meses (Reik). Para el momento en que los trastornos neurológicos surgen, es probable que los síntomas generales y las lesiones cutáneas hayan desaparecido mucho tiempo antes, normalmente por varias semanas o meses. Un tipo de cardiopatía que a veces acompaña o que surge de manera independiente respecto de los cambios neurológicos, incluye formas de miocarditis, pericarditis o un bloqueo auriculoventricular.

Los síntomas iniciales del sistema nervioso son muy inespecíficos. Consisten en cefalea, rigidez leve del cuello, náusea y vómito, malestar general y fatiga crónica, que fluctúan durante un periodo de semanas a meses. El meningismo leve sin pleocitosis se ha observado al inicio del síndrome y estaría justificada la repetición de las pruebas en casos muy sospechosos. Estos síntomas se relacionan con la meningitis. Hay linfocitosis del LCR con recuentos celulares de 50 a 3 000/ml y concentraciones de proteínas de 75 a 400 mg/100 ml, pero ambos valores son casi siempre más bajos. Los polimorfonucleares pueden aumentar de forma marcada en la fase inicial del padecimiento. El contenido de glucosa por lo general es normal. Somnolencia, irritabilidad, falta de memoria, humor deprimido y cambios en la conducta se interpretan como manifestaciones de encefalitis, pero es difícil separarlas de los efectos de la meningitis. Se informan convulsiones, movimientos coreicos, ataxia cerebelosa y demencia, pero son poco frecuentes. También está documentado un síndrome mielínico raro que causa cuadriparesia.

Cerca de 50% de los casos experimenta neuropatías craneales habitualmente unas semanas después que inicia la enfermedad. La más frecuente es la parálisis facial en uno o ambos lados, pero se ha observado afectación de otros pares craneales que incluye el VI par y el nervio óptico, casi siempre acompañados de la meningitis. De los pacientes con meningitis, 33 a 50% tiene lesiones nerviosas radicales o periféricas múltiples en diversas combinaciones. Éstas se estudian en el [capítulo 43](#). Además de las parálisis faciales, es en particular característica una meningorradiculitis grave y dolorosa de la cola de caballo (síndrome de [Bannwarth](#)) y al parecer es más común en Europa que en Estados Unidos (el síndrome tiene otras causas, incluidos virus del herpes y citomegalovirus). También se presenta rara vez el síndrome de Guillain-Barré después de la infección de Lyme, otra vez al parecer más habitual en Europa, pero no hay razón para pensar que la enfermedad difiere entonces de otros casos de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda consecutiva a muchas otras infecciones.

El conocimiento de la naturaleza de la encefalitis de Lyme aún es muy impreciso a causa de la escasez de material de necropsia. Cuando dicho material patológico está disponible, muestra un proceso inflamatorio linfocítico perivascular de las leptomeninges y presencia de lesiones desmielinizantes subcorticales y periventriculares, como las de la esclerosis múltiple. Oski *et al.* recuperaron ADN de *B. burgdorferi* de las áreas dañadas, lo cual sugiere que la encefalitis se debe a la invasión directa de la espiroqueta.

En los nervios periféricos ([cap. 43](#)), se advierten infiltrados dispersos de linfocitos, sin vasculitis. En opinión de los autores, probablemente se detectará al final el microorganismo en tejido nervioso, como agente causante, porque surge una producción activa de anticuerpos que se refleja en el LCR.

Un aspecto problemático de la enfermedad de Lyme se relaciona con la aparición en algunos individuos de encefalopatía crónica leve en conjunción con fatiga extrema. Es indudable que este trastorno puede ocurrir después de un episodio bien documentado de enfermedad de Lyme. Sin embargo, en caso de no existir el antecedente de erupción característica, artritis o meningitis aséptica, casi siempre será erróneo atribuir la fatiga sola u otros síntomas psíquicos imprecisos, como la dificultad para la concentración, a la enfermedad de Lyme, incluso si hay pruebas serológicas de exposición a la espiroqueta. No es exagerado afirmar que muchos pacientes están convencidos de que sus síntomas son consecuencia de la infección de Lyme y que solicitan y reciben tratamiento innecesario. En párrafos siguientes se comentan los hallazgos imagenológicos de la enfermedad de Lyme.

### Diagnóstico por estudios de laboratorio

En los casos agudos y subagudos que afectan las raíces espinales o de pares craneales o la médula espinal, el LCR de manera sistemática muestra pleocitosis (20 a 250 linfocitos/mm<sup>3</sup>) con moderado incremento de los valores de proteína; la concentración de glucosa por lo común es normal, aunque puede ser un poco menor. La mayor parte de los sujetos con la sola parálisis facial, tiene un contenido idóneo de los componentes del LCR, aunque hay excepciones.

Las pruebas serológicas son de gran utilidad, pero es necesario interpretarlas con cautela si no se detecta un síndrome clínico desencadenante de eritema migrans o artritis, o la picadura corroborada de una garrapata. La detección inicial más valiosa es con ELISA; cerca de 90% de los sujetos experimentan una respuesta de IgM positiva si se someten a prueba de sueros de etapas aguda y de convalecencia. Después de las primeras semanas, la mayoría de los pacientes tiene respuestas de anticuerpo IgG contra la espiroqueta ([Berardi et al.](#)) y una prueba positiva de esta naturaleza sólo significa una exposición previa. La proporción entre los anticuerpos IgG intratecal contra *Borrelia* y los del suero, supera las dos unidades en caso de neuroborreliosis; dicha cifra mayor constituye en Europa un criterio necesario para el diagnóstico. [Blanc et al.](#), sin embargo, estudiaron una muestra de 123 enfermos consecutivos con signos clínicos de afectación del sistema nervioso y observaron que la sensibilidad de dicho índice era sólo de 75% y su especificidad fue de 97%. Los autores en cuestión han planteado criterios diagnósticos más pragmáticos, aunque más circunscritos, para identificar neuroborreliosis, que consiste en la presencia de cuatro de los cinco puntos siguientes: ausencia del antecedente de neuroborreliosis que expliquen una serología positiva; datos positivos en el LCR con ELISA; índice de anticuerpos contra *Borrelia* mayor de dos unidades; desenlace favorable después del tratamiento con antibióticos específicos y ausencia de otro diagnóstico. En algunas de las situaciones de individuos que reaccionan a la reagina sifilítica, se observan resultados positivos falsos; en el LCR, se puede demostrar la presencia de anticuerpos específicos de *B. burgdorferi* (también se deduce por la detección de bandas oligoclonales).

En casos clínicamente dudosos habrá que identificar positividad de los estudios ELISA, para seguir con el análisis de inmunoelectrotransferencia u otras técnicas serológicas más precisas. Estas últimas pruebas son difíciles de realizar y no se han uniformado, pero la presencia de anticuerpos IgG e IgM es un signo sólido de una infección reciente, mientras que la IgG es útil en los casos tardíos. [Steere et al.](#) (2016) describieron y pusieron en perspectiva tales problemas de diagnóstico por pruebas de laboratorio. Si se sospecha que existe la variedad europea de borreliosis, se necesitan análisis serológicos diferentes, pero los principios generales del diagnóstico son iguales a los de los casos de Estados Unidos y otros países.

Sólo en aproximadamente 30% de los pacientes se detecta el microorganismo en el LCR, por medio de técnicas de PCR, por lo común en el comienzo de la neuropatía. La neuroborreliosis no genera signos imagenológicos característicos. En algunos casos agudos hay mayor contraste de un par craneal o la raíz de un nervio raquídeo afectados. En la fase crónica de la enfermedad, la CT y la MRI pueden mostrar lesiones cerebrales multifocales y periventriculares, pero aisladas de ningún modo indican enfermedad de Lyme, ya que también se presentan en muchos otros padecimientos. No se ha corroborado la relación entre dichas lesiones, cuando surgen en la enfermedad de Lyme, y la encefalopatía.

### Tratamiento



El tratamiento recomendado en la primera etapa de la enfermedad, orientado más bien al exantema inicial y a la presencia subsiguiente de parálisis del nervio facial o de otros pares craneales, es la [doxiciclina](#) oral (100 mg cada 12 h) por 14 días. Otros fármacos comprenden la [amoxicilina](#) a razón de 500 mg cada 8 h, usado a veces en niños, o [cefuroxima](#) axetilo, en dosis de 500 mg dos veces al día. Con tal régimen se puede evitar en casi todos los casos la afectación del SNC, el corazón y el cuadro artrítico. El corolario en estos casos sería que el médico está justificado en su sospecha de casos de “enfermedad tardía de Lyme”, si se administró de manera expedita el tratamiento adecuado. Si hay afección de meninges y de los sistemas nerviosos central o periférico, en Estados Unidos por lo regular se utiliza la vía intravenosa para administrar 2 g de [ceftriaxona](#) diariamente durante cuatro semanas.

Se recomienda administrar 500 mg de [tetraciclina](#) cada 6 h por 30 días en personas alérgicas a los fármacos intravenosos comentados. Otras posibilidades serían: [cefotaxima](#), 2 g por vía IV cada 8 h y 18 a 20 millones de unidades de penicilina G en fracciones cada cuatro horas. En el caso de anomalías tardías o persistentes atribuidas a la enfermedad de Lyme, ningún antibiótico ha resultado eficaz. Sin embargo, muchos de los síntomas tienden a mostrar regresión, sea cual sea el tipo de régimen terapéutico utilizado.

Según Kaiser, en aproximadamente un año de tratamiento hay resolución de más de 90% de neuropatías y parálisis faciales subagudas, pero mejora una proporción menor de los casos de mielopatía espástica y atáxica. En otros estudios, incluso 20% de niños con parálisis facial presenta enfermedad residual.

## Leptospirosis

Esta infección sistémica por espiroquetas, generada por *Leptospira interrogans*, se caracteriza sobre todo por hepatitis, pero puede incluir meningitis aséptica en la segunda parte de una enfermedad bifásica. Al principio, hay fiebre alta, mialgias, dolores en tórax y abdomen y tos. Una forma extrema (enfermedad de Weil) se distingue por insuficiencias hepática y renal. Signos típicos de la leptospirosis son la hiperemia conjuntival y la fotofobia y deben orientar en el diagnóstico, pero las infecciones virales que causan meningitis pueden originar los mismos signos oculares. El LCR durante la fase meningítica contiene unos 100 linfocitos/mm<sup>3</sup>, pero se han señalado más de 10 000 células y la concentración de proteína puede llegar a concentraciones altas. Se sabe que ocurre hemorragia subaracnoidea e intracerebral, al parecer de los vasos sanguíneos inflamados. El diagnóstico se confirma por métodos serológicos (ELISA, técnica de hemoaglutinación indirecta, seguida de pruebas de aglutinación y cultivo específicos).

### Tratamiento

La antibioticoterapia parece eficaz sólo si se aplica durante la etapa febril inicial. Se ha utilizado penicilina, [doxiciclina](#) o [ceftriaxona](#). La meningitis suele autolimitarse.

## INFECCIONES MICÓTICAS DEL SISTEMA NERVIOSO

En las páginas siguientes se describen enfermedades infecciosas, menos comunes que las bacterianas, en las cuales una micosis sistémica afecta de manera secundaria el SNC. En lo que toca al neurólogo, el diagnóstico depende de dos pautas de información clínica: datos de infección en pulmones, piel u otros órganos y aparición de un cuadro encefalítico multifocal o meningítico subagudo. Aunque el número de micosis que pueden afectar el sistema nervioso es muy grande, sólo unas cuantas lo hacen con regularidad. De 57 casos reunidos por [Walsh et al.](#), 27 eran por candidosis, 16 por aspergilosis y 14 por criptococosis. Entre las micosis por oportunistas (véase adelante), casi siempre intervienen *Aspergillus* y *Candida*. Es menor la frecuencia de mucormicosis y coccidioidomicosis y sólo en casos aislados se detectan blastomicosis y actinomicosis (*Nocardia*). Sin embargo, en todas las infecciones mencionadas, la meningitis criptocócica, que a veces afecta a sujetos inmunocompetentes, se ha observado con mayor frecuencia como consecuencia de su vínculo con VIH y en pacientes que toman fármacos inmunodepresores.

Las infecciones micóticas del SNC pueden surgir sin causa predisponente alguna, pero de forma característica, complican otros cuadros patológicos que suprimen la función inmunitaria, como VIH, quimioterapia del cáncer, trasplantes de órganos, quemaduras intensas, leucemia, linfoma u otros cánceres, diabetes, conjuntivopatías o corticoterapia prolongada. Se conocen como *oportunistas*. Los factores que intervienen en tales situaciones clínicas incluyen la interferencia con la flora normal del cuerpo y el deterioro de las respuestas de los linfocitos T y humores. Como consecuencia, las micosis tienden a ocurrir en personas con leucopenia, función inadecuada de los linfocitos T o con anticuerpos insuficientes. En tales circunstancias, otros agentes infecciosos, incluidas las bacterias (*Pseudomonas* y otros gramnegativos, *L. monocytogenes*), protozoos (*Toxoplasma*) y virus (citomegálico, del herpes simple y varicela zoster), pueden tornarse oportunistas y debe considerarse su intervención en dichas situaciones clínicas.

## Manifestaciones generales

De manera regular, la meningitis micótica surge de manera gradual, durante un periodo de varios días o algunas semanas, como la meningitis tuberculosa; los síntomas y los signos son casi los mismos que los de la infección tuberculosa. Muchas veces la evolución de la meningitis micótica se complica con afectación de diversos pares craneales, arteritis con trombosis e infarto cerebral, microabscesos corticales y subcorticales múltiples e hidrocefalia, del mismo modo que en todas las meningitis crónicas. A veces la persona no tiene fiebre o, si la manifiesta, es intermitente.

Los cambios en el LCR en la meningitis micótica también son similares a los de la meningitis tuberculosa. La presión se incrementa en grado variable, la pleocitosis es moderada y predominan los linfocitos. Como una situación excepcional, en los casos agudos, se observa pleocitosis que rebasa las 1 000 células/mm<sup>3</sup> con una respuesta de polimorfonucleares preponderante (que también se observa en infecciones bacterianas, *Nocardia* y *Actinomyces*). Por otra parte, en individuos con VIH o con leucopenia intensa por otras causas, la pleocitosis puede ser mínima o no aparecer. La concentración de glucosa es subnormal y aumenta la de proteína a veces a concentraciones muy altas.

El diagnóstico específico se corrobora con base en frotis del sedimento de LCR, así como por cultivos y demostración de antígenos del microorganismo, inmunodifusión, aglutinación de partículas de látex o métodos de identificación de antígeno similares. El análisis del LCR además debe incluir búsqueda de bacilos tuberculosos y leucocitos anormales a causa de la concurrencia no poco frecuente de infección micótica y tuberculosis, leucemia o linfoma.

Más adelante se describen algunas de las características especiales de las infecciones micóticas más comunes.

### Criptococosis (torulosis, blastomicosis europea)

La criptococosis es una de las micosis más frecuentes del SNC y afecta personas normales y hospedadores con inmunodepresión. El microorganismo causal por lo general es *Cryptococcus neoformans*, pero se le ha atribuido el trastorno también a *Cryptococcus gattii*. El criptococo es un hongo común del suelo que se encuentra en los sitios donde se resguardan aves, en particular palomas. Por lo regular, el microorganismo entra por las vías respiratorias y menos a menudo por la piel y las mucosas. Los cambios patológicos son los de la meningitis granulomatosa; además, puede haber pequeños granulomas y quistes dentro de la corteza cerebral y, en ocasiones, se forman grandes granulomas y nódulos quísticos en las profundidades del encéfalo (criptococomas). Los quistes corticales contienen un material gelatinoso y grandes cantidades de microorganismos; los nódulos granulomatosos sólidos se componen de fibroblastos, células gigantes, agregados de microorganismos y áreas de necrosis.

La meningitis criptocócica por lo general significa un síndrome clínico impreciso. En muchos casos, la evolución es subaguda, semejante a la que se observa en otras micosis y la tuberculosis. En muchas situaciones no aparecen cefaleas, fiebre, ni rigidez de cuello y el cuadro clínico inicial comprende síntomas de presión intracraneal cada vez mayor, por la hidrocefalia (en 50% de los pacientes aparece papiledema), o con un estado confusional, demencia, ataxia cerebelosa o paraparesia espástica, por lo común sin otras deficiencias neurológicas focales. En unos cuantos sujetos, el comienzo es explosivo y en término de un día el individuo se afecta de manera grave. Grandes series de sujetos afectados indican que en la primera exploración no se detecta fiebre en 20 a 40% de los enfermos (la cifra es válida para personas sin VIH). Pocas veces se observa parálisis de pares craneales. Rara vez se forma una lesión granulomatosa en alguna parte del encéfalo y los únicos indicios acerca de la causa de la masa cerebral son una lesión pulmonar y una anomalía del LCR.

Lesiones meningovasculares, que aparecen como pequeñas apoplejías profundas de manera idéntica a la sífilis meningovascular, pueden superponerse al cuadro clínico. De acuerdo con la experiencia de los autores, el tipo más ordinario de apoplejía es una hemiplejía motora pura, como la debida a una laguna hipertensiva.

El curso de la enfermedad es muy variable; puede ser letal en pocas semanas si no se trata. Con mayor frecuencia su evolución es constante en un lapso de semanas o meses; en unos cuantos pacientes, tiene un carácter notablemente inactivo, que dura años y, en ese lapso, puede haber periodos de mejoría clínica y normalización del LCR. Los factores predisponentes hasta en 50% de los pacientes son linfoma, enfermedad de Hodgkin, leucemia, carcinoma, tuberculosis y otras enfermedades debilitantes que alteran las respuestas inmunitarias. Como se ha destacado, los individuos con VIH son particularmente vulnerables a la infección criptocócica; se ha estimado que 6 a 12% de los sujetos con este síndrome puede presentar meningoencefalitis por dicho microorganismo.

En el LCR, se advierte pleocitosis linfocítica variable, casi siempre <50 células/mm<sup>3</sup>, pero en personas con VIH son pocas las células o no se identifican

(66% de enfermos de ese tipo tiene 5 células/mm<sup>3</sup> o menos). La composición inicial del LCR puede mostrar polimorfonucleares, pero cambia con rapidez a un predominio linfocítico. En 75% de los casos, está reducida la glucosa (una vez más, por lo general es normal en individuos con VIH) y las proteínas pueden llegar a valores altos.

El diagnóstico específico en países desarrollados depende de la detección de antígenos de *Cryptococcus neoformans* en el LCR. Una de las imágenes de dicho patógeno es el de células esféricas de 5 a 15 µm de diámetro que captan el colorante de Gram y están rodeadas por una cápsula gruesa refringente. Las preparaciones de tinta china son distintivas y diagnósticas en manos experimentadas (los desechos celulares y las partículas de talco de los guantes que se emplearon para la punción lumbar pueden confundirse con el microorganismo), pero la frecuencia de pruebas positivas en las mejores circunstancias es de 75%. Las partículas de carbono del colorante no penetran la cápsula y dejan una franja amplia circular alrededor de la pared doblemente refringente del microorganismo. A veces se necesita contar con cantidades grandes de LCR (20 a 40 ml) para detectar el microorganismo, pero en otro líquido puede abundar. La búsqueda de dichos microorganismos asume importancia particular en personas con sida en quienes los recuentos de células y mediciones de glucosa y proteínas en LCR pueden ser totalmente normales, pero las dificultades para interpretar la imagen de la preparación con tinta china han hecho que se utilicen tales pruebas con frecuencia cada vez menor.

En la actualidad, se dispone de una técnica de aglutinación de látex para el antígeno polisacárido del criptococo en el LCR que ofrece resultados rápidos. La última prueba, si es negativa, excluye la presencia de meningitis criptocócica con límites de confianza >90% en pacientes con sida, pero es menos confiable en otros (Chuck y Sande). En casi todos los casos, los microorganismos proliferan fácilmente en el agar de glucosa de Sabouraud a temperatura ambiental y a 37°C, pero los resultados tardan varios días en manifestarse. Están en fase de valoración nuevos métodos de enzimoanálisis de adsorción.

Entre las enfermedades principales por considerar en el diagnóstico diferencial están meningitis tuberculosa; vasculitis cerebral granulomatosa (concentraciones normales de glucosa en el LCR); formas no identificables de meningoencefalitis viral (valores normales de glucosa en LCR); sarcoidosis, y linfomatosis o carcinomatosis de las meninges (células neoplásicas en el LCR).

### Tratamiento

En pacientes sin VIH, consiste en la administración intravenosa de anfotericina B, en dosis de 0.7 a 1.0 mg/kg de peso/día, o anfotericina en liposomas, a razón de 3 a 4 mg/kg/día. La administración intratecal del fármaco además de la vía intravenosa no parece ser esencial. El fármaco debe suspenderse si la concentración de nitrógeno ureico en sangre llega a 40 mg/100 ml y reanudarse cuando disminuya a las concentraciones normales. Con frecuencia, la acidosis tubular renal también complica el tratamiento con anfotericina B. La adición de flucitosina (100 mg/kg/día) a este último fármaco tiene como resultado menos fracasos o recurrencias, esterilización más rápida del LCR y menor nefrotoxicidad que el uso de anfotericina B sola. Ambos medicamentos por lo general se mantienen por al menos durante seis semanas y un poco más si los cultivos de LCR se mantienen positivos.

Sin embargo, este régimen, que tiene una tasa de éxito de 75% a 85% en sujetos inmunocompetentes, demostró ser mucho menos eficaz en personas con sida. El tratamiento recomendado en tales circunstancias incluye anfotericina complementada con flucitosina por dos semanas. Más adelante, se administran [fluconazol](#) o un antimicótico triazólico oral (o como otra opción menos válida, [itraconazol](#) oral), incluso durante un año o por tiempo indefinido para evitar la recurrencia (Saag et al.; Powderly et al.). Se puede interrumpir el tratamiento con medicamentos si el recuento de CD4 rebasa las 100 células/mm<sup>3</sup> y la carga de VIH queda suprimida. Aún no se establece el uso óptimo de estos medicamentos y algunos estudios clínicos han proporcionado resultados ambiguos en pacientes con sida y en otros. El lector puede consultar los detalles de una investigación con asignación al azar hecha en casos con sida, en la cual se comparó la anfotericina, mencionada antes, con un régimen al que se agregó flucitosina, según datos de [Day et al.](#) Esos autores no demostraron ventaja alguna respecto del régimen inicial con ambos fármacos, en comparación con la anfotericina sola.

La mortalidad por meningoencefalitis criptocócica, incluso en ausencia de sida u otra enfermedad, es alta.

### Candidosis (Moniliasis)

La candidosis probablemente sea el tipo más frecuente de micosis por microorganismos oportunistas. Los antecedentes más notables de sepsis por *Candida* son quemaduras graves y el uso de nutrición parenteral total, en especial en niños. Los sitios usuales de infección primaria son orina, sangre, piel y en particular el corazón (miocardio y válvulas) y los pulmones (proteinosis alveolar). Esta infección micótica no se diferencia de otras por características especiales; las principales formas del cuadro clínico inicial son meningitis, meningoencefalitis y abscesos cerebrales, casi siempre

múltiples y pequeños. En general, el LCR contiene cientos de células (incluso 2 000)/mm<sup>3</sup>. En la mitad de los pacientes se identifica por microscopia directa la levadura. Incluso con la administración de anfotericina B intravenosa el pronóstico es muy grave.

### Aspergilosis

En la mayor parte de los casos, esta micosis surge en la forma de sinusitis crónica (en particular, esfenoidal) con osteomielitis en la base del cráneo o como una complicación de la otitis y la mastoiditis. Los pares craneales adyacentes al hueso o el seno infectados pueden afectarse. Los autores observaron también abscesos encefálicos y granulomas de la duramadre craneales y raquídeos. En uno de sus pacientes, los microorganismos *Aspergillus* formaron una masa granulomatosa que comprimía la médula espinal cervical. El cuadro inicial de la aspergilosis no es semejante al de la meningitis, pero puede haber invasión de los vasos cerebrales por hifas, y aparecer trombosis, necrosis y hemorragia, es decir, surgir una vasculitis infecciosa. En algunos casos, la infección se adquiere en el hospital y casi siempre la precede una infección pulmonar resistente a los antibióticos. A menudo, el diagnóstico puede establecerse mediante el hallazgo del microorganismo en una biopsia o mediante su cultivo directo de una lesión. Asimismo, en la sangre se detectan anticuerpos específicos.

### Tratamiento

En algunos casos, la anfotericina en liposomas en combinación con el [voriconazol](#) y las equinocandinas constituyen el tratamiento recomendado, pero tal régimen no genera la misma eficacia contra la aspergilosis, como la tiene contra la criptococosis. Se recomienda la adición de [itraconazol](#), 200 mg dos veces al día, en pacientes con menos daño inmunitario. Algunos enfermos se recuperan si se administra anfotericina B después de la remoción quirúrgica del material infectado.

### Mucormicosis (cigomicosis, ficomicosis)

Ocurre como una complicación rara en personas con diabetes, en especial en la acidosis diabética, toxicómanos y enfermos de leucemia y linfoma, en particular quienes reciben tratamiento con corticoesteroides y citotóxicos.

La infección cerebral inicia en los cornetes nasales y los senos paranasales y se extiende a lo largo de los vasos infectados hacia los tejidos retroorbitarios y el seno cavernoso (donde causa proptosis, oftalmoplejía y edema de los párpados y la retina) y luego al tejido cerebral adyacente, lo cual causa un infarto hemorrágico. Numerosas hifas están presentes en el interior de los trombos y la pared vascular y a menudo invaden el parénquima circundante. La forma cerebral de la mucormicosis casi siempre es letal a corto plazo. La corrección rápida de la hiperglucemia y la acidosis y el tratamiento con anfotericina liposómica o [posaconazol](#) produjeron la recuperación en algunos pacientes. Puede ser necesario el desbridamiento, que llegue incluso a la enucleación, para erradicar la infección local. La entidad patológica que se incluye en el diagnóstico diferencial de manera clásica es la trombosis séptica de senos cavernosos en un diabético.

### Coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis y actinomicosis

La *coccidioidomicosis* es una infección común en el suroeste de Estados Unidos. Por lo general, produce sólo una enfermedad benigna del tipo de la gripe con infiltrados pulmonares que semejan los de la neumonía no bacteriana, pero en unos cuantos individuos (0.05% a 0.2%), la enfermedad adopta una modalidad diseminada, de la cual la meningitis puede ser una parte. Tanto las reacciones patológicas en las meninges y el LCR como los aspectos clínicos son muy similares a los de la meningitis tuberculosa. *Coccidioides immitis* se obtiene con dificultad del LCR, pero con facilidad de pulmones, ganglios linfáticos y lesiones cutáneas ulceradas. La serología se lleva a cabo a partir del LCR.

El tratamiento consiste en administración intravenosa de anfotericina B junto con la implantación de un reservorio de Ommaya en el ventrículo lateral, que permite inyectar el fármaco durante un periodo de años. La instilación del fármaco mediante punciones lumbares repetidas es una alternativa, aunque resulta un procedimiento incómodo. Incluso con el más asiduo programa de tratamiento, sólo sobrevive cerca de 50% de los individuos que padecen infecciones meníngeas.

En ocasiones, un tipo similar de meningitis puede complicar la *histoplasmosis*, la *blastomicosis* y la bacteria anaeróbica, *actinomicosis*. Las meningitis crónicas mencionadas no poseen características específicas, salvo la actinomicosis, situación similar a la de algunos casos de tuberculosis y nocardiosis y puede causar una *pleocitosis persistente por polimorfonucleares* (véase Meningitis crónica persistente y recurrente, [cap. 32](#)). El LCR contiene el microorganismo en una minoría de los pacientes; por tanto, el diagnóstico depende del cultivo de sitios extraneurales, biopsia del absceso cerebral si está presente, así como conocimientos de la epidemiología de estos hongos. Los sujetos con meningitis crónica, en quienes no puede

descubrirse una causa, deben someterse también a pruebas del LCR en busca de anticuerpos contra *Sporothrix schenckii*, hongo poco frecuente y difícil de cultivar. Un artículo publicado por [Swartz y Dodge](#) consigna varios hongos aún más raros que deben considerarse en el diagnóstico de meningitis crónica.

#### Tratamiento

Hoy día, el tratamiento preferido es [fluconazol](#) y anfotericina B y antimicóticos complementarios. En sujetos con recurrencias, se administra anfotericina por vía intratecal.

## INFECCIONES POR RICKETTSIAS, PROTOZOOS y OTROS PARÁSITOS

### Rickettsiosis

Las rickettsias son parásitos intracelulares obligados que al microscopio se ven como cocobacilos pleomórficos. Las principales se conservan en la naturaleza por un ciclo que abarca un reservorio animal, un insecto vector (piojos, pulgas, ácaros y garrapatas) y el ser humano. El tifo epidémico es una excepción, puesto que su ciclo transcurre sólo a través del piojo y el ser humano, así como la fiebre Q, que tal vez se contraiga por inhalación. Durante la Primera Guerra Mundial, las enfermedades por rickettsias, en particular el tifo, eran muy prevalentes y de enorme gravedad. En Europa Oriental, entre 1915 y 1922, se calcularon 30 millones de casos de tifo con tres millones de defunciones. Ahora las rickettsiosis tienen menor importancia como resultado del control de insectos mediante diclorodifeniltricloroetano (DDT) y otros productos químicos y de la eficacia terapéutica de los antibióticos de amplio espectro contra estos microorganismos patógenos. En Estados Unidos estas anomalías son muy raras, pero adquieren importancia porque hasta 33% de los pacientes tiene manifestaciones neurológicas. Cada año, se registran cerca de 2 000 casos de fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (la rickettsiosis más frecuente), con una mortalidad de 5% o menor. Las manifestaciones neurológicas se observan nada más en una parte pequeña de estos casos y quizá los neurólogos no encuentren un solo caso durante la práctica de toda su vida. Por este motivo, sólo se mencionan de manera breve.

Las rickettsiosis principales son las siguientes:

1. *Tifo epidémico*, del que se encuentran pequeños cúmulos de casos en muchas partes en vías de desarrollo del mundo. Se transmite mediante el piojo al ser humano y de una persona a otra.
2. *Tifo murino (endémico)* se presenta en las mismas regiones de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (véase más adelante). Lo transmiten las pulgas de la rata y éstas al ser humano.
3. *Tifo de las malezas o fiebre tsutsugamushi* se confina a las porciones oriental y suroriental de Asia. Lo transmiten ácaros de roedores o seres humanos infectados.
4. *Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas*, descrita por primera vez en Montana, es más frecuente en Long Island, Tennessee, Virginia, Carolina del Norte y Maryland. La transmiten variedades especiales de garrapatas.
5. *Fiebre Q*, que tiene distribución mundial (salvo los países escandinavos, Nueva Zelanda y los trópicos). La transmiten en la naturaleza las garrapatas, pero también se adquiere por inhalación de polvo y manipulación de materiales contaminados con el microorganismo causante, *Coxiella burnetii*.

Con excepción de la fiebre Q, las manifestaciones clínicas y los efectos patológicos de las rickettsiosis son muy similares, sólo varían en gravedad. El tifo puede tomarse como prototipo. El periodo de incubación varía entre 3 y 18 días. El inicio es por lo general repentino, con fiebre que llega a niveles extremos durante varios días, cefalea a menudo intensa y postración. Un exantema macular, que se parece al del sarampión e incluye el tronco y las extremidades, aparece entre el cuarto y quinto días del periodo febril. Un signo diagnóstico importante en caso de tifo de las malezas es la úlcera necrótica con escara en el sitio en que el ácaro infectado se fijó. El delirio (seguido por estupor y coma progresivos, fiebre constante y a veces signos neurológicos focales y neuritis óptica) caracteriza a los casos no tratados. En muy pocos pacientes, se observa rigidez del cuello y el LCR puede ser por completo normal o mostrar sólo pleocitosis linfocítica leve.

En los casos letales, las lesiones por rickettsiosis se diseminan de forma difusa por todo el encéfalo y afectan por igual las sustancias gris y blanca. Los

cambios consisten en tumefacción y proliferación de células endoteliales de los vasos pequeños y una reacción microglial, con formación de los llamados nódulos del tifo.

La *fiebre Q*, a diferencia de las otras rickettsiosis, no se acompaña de exantema. En los pocos casos con los que los autores están familiarizados, los síntomas principales fueron los de meningitis no maligna. Se informan también casos raros de encefalitis, cerebelitis y mielitis, posiblemente como complicaciones posinfecciosas. Por lo general hay traqueobronquitis o neumonía atípica (en la cual el microorganismo puede cultivarse a partir del esputo) y a menudo cefalea prodrómica intensa. En estos sentidos, las enfermedades pulmonar y neurológica semejan la secundaria a *M. pneumoniae*, el otro agente causal de “neumonía atípica”. Es importante sospechar la presencia de *Coxiella*, que es el microorganismo que provoca la fiebre Q, si también hay cuadros respiratorios y meningoencefalíticos concomitantes y la persona estaba expuesta a un animal que ha parido, a ganado (que incluye trabajadores de rastros, que también están expuestos a *Brucella* y carbunco) o a fauna silvestre, como venados o conejos. El incremento de varias veces en los anticuerpos de inmunofijación específicos establece el diagnóstico. Los sujetos que sobreviven a la enfermedad casi siempre se recuperan por completo; unos cuantos quedan con signos neurológicos residuales.

## Tratamiento

Consiste en la administración de [doxiciclina](#) o [cloranfenicol](#), que son muy eficaces en todas las rickettsiosis. Si estos fármacos se administran con oportunidad, en coincidencia con la aparición del exantema, los síntomas se abaten de forma impresionante y se requiere muy poco tratamiento ulterior. Los casos que se reconocen durante la parte tardía de la evolución demandan cuidados de sostén considerables, incluidos administración de corticoesteroides, conservación del volumen sanguíneo para superar los efectos de la reacción séptica-tóxica e hipoproteïnemia.

## Enfermedades por protozoos

### Toxoplasmosis

*Toxoplasma gondii* causa esta enfermedad, parásito intracelular obligado minúsculo (2 a 5 µm) que se reconoce con facilidad en las preparaciones con tinción de Wright o Giemsa. Adquirió una gran importancia en los últimos decenios por la frecuencia con la que daña el encéfalo en pacientes con VIH. De hecho, las manifestaciones de la toxoplasmosis dependen de la respuesta del sistema inmunitario del hospedador, a la infección. La infección en seres humanos es congénita o adquirida. La infección congénita es resultado de parasitemia de la madre, que se embaraza en el momento de su infección inicial (asintomática) por *Toxoplasma*. (Como consecuencia, es posible asegurar a las pacientes embarazadas con tratamiento que será mínimo el riesgo de efecto residual de procrear a un segundo lactante infectado.) Se han descrito diversos modos de transmisión de la forma adquirida: ingestión de carne de res cruda, manipular carne de carnero sin cocinar (en Europa Occidental) y, más a menudo, entrar en contacto con el excremento del gato, que es el hospedador natural de *Toxoplasma*. La mayor parte de las infecciones en individuos con VIH tiene lugar en ausencia de una fuente obvia.

La *infección congénita* atrae la atención por sus efectos destructivos graves sobre el encéfalo neonatal, como se expone en el [capítulo 37](#). Signos de infección activa (fiebre, exantema, convulsiones y hepatoesplenomegalia) pueden aparecer al nacimiento. Con más frecuencia, las manifestaciones principales son coriorretinitis, hidrocefalia o microcefalia, calcificaciones cerebrales y retraso psicomotor. Tales manifestaciones se pueden detectar poco después del nacimiento o, con mayor frecuencia, si la infección es asintomática y se manifiesta sólo varios meses o años después con coriorretinitis. La mayoría de los lactantes muere; otros sobreviven con grados variables de las anomalías mencionadas.

Las investigaciones serológicas señalan que es generalizada la exposición a la toxoplasmosis en adultos (en promedio, 40% de habitantes de ciudades estadounidenses tienen anticuerpos específicos), aunque son poco comunes los casos de infección activa clínicamente manifiesta. Tiene interés que, en 1975, previa a la epidemia de sida, la bibliografía médica consignaba sólo 45 casos bien documentados de toxoplasmosis adquirida del adulto ([Townsend et al.](#)); más aún, 50% de ellos tenía una enfermedad general subyacente (neoplasias malignas, trasplantes renales, vasculopatías de la colágena) que se había tratado de manera intensiva con inmunodepresores. Hoy día se han detectado innumerables casos de toxoplasmosis adquirida, porque es la causa más frecuente de lesiones cerebrales focales en individuos con VIH ([cap. 33](#)). Muchas veces, los síntomas y los signos de la infección por *Toxoplasma* se asignan a la enfermedad primaria inmunodepresora con la que la toxoplasmosis se relaciona o con enfermedades que ocasionan lesiones que ocupan espacio.

El problema predominante, y uno de los más interesantes de este capítulo, es el de la toxoplasmosis encefálica en un paciente con VIH ([fig. 31–6](#)). El cuadro clínico por lo general abarca una convulsión aislada, un síndrome neurológico focal, cefalea u otros signos de hipertensión intracraneal. En



estudios imagenológicos del encéfalo se pueden descubrir involuntariamente una lesión por contraste en halo o múltiples lesiones de toxoplasmosis. A veces es difícil diferenciar dicho cuadro del linfoma del SNC menos frecuente que surge en pacientes inmunodeprimidos. En términos generales la toxoplasmosis cerebral aparece en enfermos con VIH y recuento de linfocitos CD4 menor de 100 células/mm<sup>3</sup>, y puede haber un número mayor de otros oportunistas y linfoma. En muchos casos el síndrome de toxoplasmosis cerebral define la transformación de la infección por VIH, en sida.

Figura 31-6.

MRI de un paciente con VIH, donde se detecta un absceso por *Toxoplasma* con un contraste en forma de aureola en el hemisferio cerebral izquierdo, en plano profundo. Se manifestó un efecto de masa y edema vecino, signos que son variables.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El cuadro clínico de la toxoplasmosis sistémica es variable. Muy a menudo acaece un proceso subclínico o se manifiesta por una linfadenopatía indolora, un síndrome similar a mononucleosis o coriorretinitis aguda. Se advierte una infección muy diseminada aunque rara vez fulminante, con un exantema similar al causado por rickettsias, encefalitis, miocarditis y polimiositis. A menudo, surgen signos de una meningoencefalitis, es decir, crisis epilépticas, confusión psíquica, irritación meníngea, coma y pleocitosis linfocítica e incremento en la concentración de proteína en LCR. En estos casos, el encéfalo muestra uno o más focos de necrosis inflamatoria, esencialmente un absceso (fig. 31-6) con microorganismos *T. gondii* libres y enquistados que se diseminan a lo largo de las sustancias blanca y gris. Las grandes áreas de necrosis rara vez se manifiestan como una o más lesiones de gran tamaño.

En un paciente inmunocompetente, son útiles datos como concentraciones muy altas del anticuerpo IgG, su incremento reciente o la positividad de la prueba de anticuerpos fluorescentes indirecta (IgM) u otro estudio serológico. Sin embargo, las personas con VIH y otras que por lo demás muestran inmunodepresión, incremento de sus concentraciones.

Se puede plantear un diagnóstico provisional sobre bases clínicas en un paciente con VIH e iniciar el tratamiento empírico antes de estudios

confirmatorios. Si no hay mejoría del cuadro clínico o de los estudios de imagen después de un ciclo de tratamiento con antibióticos, se intentará la evaluación en busca de linfoma u otras masas cerebrales.

### Tratamiento

En sujetos en los que se supone la presencia de toxoplasmosis cerebral, se administran **sulfadiazina** (4 g inicialmente para seguir con 4 a 6 g al día) y **pirimetamina** (200 mg como dosis inicial, para continuar con 50 a 100 mg al día), o si está en juego el costo y la disponibilidad de ambos fármacos, se recurre a la combinación de **sulfametoxazol y trimetoprima**. Se administra leucovorín 15 a 20 mg/día, para contrarrestar la acción antifolato de la **pirimetamina**. El tratamiento debe continuar seis semanas por lo menos. En pacientes con VIH, se extiende el tratamiento hasta que el recuento de linfocitos CD4 rebasa las 200 o 250 células/ $\mu$ L por seis meses o más; por lo demás, el tratamiento debe ser permanente para evitar recurrencias. El comienzo del tratamiento de VIH puede desencadenar una respuesta inflamatoria fulminante (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, [IRIS, immune reconstitution inflammatory syndrome]) alrededor del absceso con el parásito.

### Meningoencefalitis amebiana

Esta enfermedad es causada por amebas flageladas de vida libre, por lo regular del género *Naegleria* y con menos frecuencia *Acanthamoeba* y *Balamuthia*. *Naegleria* se adquiere al nadar en estanques o lagos con agua dulce tibia. Son enfermedades raras pero letales y, en el último decenio, en Estados Unidos se ha sabido de varias docenas de casos en estados al sureste del país.

La enfermedad originada por *Naegleria* casi siempre comienza de forma repentina e incluye cefalea intensa, fiebre, náusea y vómito y rigidez de cuello. La evolución es inexorable (aparecen convulsiones, estupor cada vez más profundo y coma y signos neurológicos focales) y todo casi siempre culmina en la muerte, por lo común en término de una semana del comienzo. La reacción en el LCR es similar a la observada en la meningitis bacteriana aguda: incremento de la presión de dicho líquido, gran recuento de polimorfonucleares (no de eosinófilos, como ocurre en las parasitosis que más adelante se describen), y aumento de la concentración de proteínas y disminución de la de glucosa. Pueden aparecer eritrocitos en el LCR, lo cual refleja el carácter hemorrágico y necrótico de algunas lesiones cerebrales amebianas. El diagnóstico se sustenta gracias al antecedente de haber nadado en agua dulce tibia, en particular en episodios subacuáticos por periodos largos, y la detección de trofozoítos viables en preparados húmedos de LCR no centrifugado. El microorganismo no se detecta con la tinción de Gram ni con los cultivos corrientes.

La necropsia descubre meningitis purulenta y numerosos microabscesos casi granulomatosos en la corteza y sustancia blanca subyacente.

La *meningoencefalitis granulomatosa amebiana subaguda y crónica* causada por amebas es una enfermedad rara en el ser humano. En sujetos debilitados e inmunodeprimidos (Gonzalez et al.), se han señalado casos aislados. Quizá sea difícil cultivar el microorganismo obtenido de LCR; muchos de los diagnósticos se han confirmado por medio de biopsia. El caso de un paciente leucopénico que atendieron los autores, y que terminó por fallecer, incluyó la administración de factor estimulante de granulocitos y su evolución fue subaguda durante un mes, con cefalea, febrícula, estupor y disminución inconmensurable de glucosa en LCR al acercarse la muerte (Katz et al.). Al principio había lesiones dispersas, redondas, resaltadas en la MRI que desaparecieron con corticoesteroides, como en el linfoma; más adelante se observaron lesiones confluentes más irregulares en la sustancia blanca. En la biopsia de cerebro, se identificaron amebas que pudieron confundirse fácilmente con macrófagos o restos celulares; el microorganismo resultó ser *Balamuthia*.

El tratamiento con los antiprotozoos usuales es ineficaz. A causa de la sensibilidad *in vitro* de *Naegleria* a la anfotericina B, éste es el fármaco que debe utilizarse, como en la meningitis criptocócica. Otros regímenes sugeridos incluyen trimetoprim y sulfametoxazol en combinación, **rifampicina** y los antimicóticos. Se estudia un fármaco nuevo, la miltefosina, solo y en combinación con otros medicamentos para combatir a naegleria y acantamoeba.

### Paludismo

Cierto número de las enfermedades por protozoos tiene gran importancia en regiones tropicales. Una de ellas es el *paludismo cerebral*, que complica a cerca de 2% de los casos de infección por *Plasmodium falciparum*. Se estima que a nivel mundial surgen unos 200 millones de casos al año, y de ellos mueren de la enfermedad, unas 500 000 personas. Es una enfermedad rápidamente letal caracterizada por dolores de cabeza, convulsiones y coma, con edema cerebral difuso y sólo muy rara vez por alteraciones focales, como hemiplejía, afasia, hemianopsia o ataxia cerebelosa. Según casos notificados, entre los signos frecuentes están bruxismo e hipo. Los capilares y las venillas cerebrales se encuentran “ocluidas” con eritrocitos parasitados y el cerebro tiene innumerables focos pequeños de necrosis rodeados de glía (nódulos de Dürck). Se ha sugerido como un signo fiable de paludismo grave, tal como lo han resumido Beare et al., la retinopatía que consiste en emblanquecimiento macular, color naranja o blanco de los

vasos retinianos y hemorragias intrarretinianas “en mancha”.

Estos datos constituyen la base de diversas hipótesis (una de las cuales atribuye los síntomas cerebrales a la obstrucción mecánica de los vasos), pero ninguna es del todo satisfactoria. Además, parece poco probable que un trastorno de los mecanismos inmunitarios participe de manera directa en la patogenia (véanse las revisiones de [Newton et al.](#) y [Turner](#) para un análisis de las hipótesis actuales). En un estudio de [Seydel et al.](#), la presencia de tumefacción cerebral en la MRI culminó en la muerte. Tales autores identificaron diversos cambios en las señales cerebrales, ninguno constante en todos los pacientes, aunque hubo grados diversos de edema cerebral y restricción de la difusión.

Por lo general, los síntomas neurológicos aparecen en la segunda o tercera semana de la infección, pero pueden ser las manifestaciones iniciales. Los niños de las regiones hiperendémicas son los más susceptibles al paludismo cerebral. Entre los adultos, sólo las embarazadas y los individuos no inmunes que interrumpen el medicamento profiláctico son proclives a la afectación del SNC ([Toro y Roman](#)). Los datos de laboratorio de utilidad son anemia y eritrocitos parasitados. La presión del LCR puede encontrarse aumentada, el cual a veces alberga algunos leucocitos y su contenido de glucosa es normal. Con las infecciones por *Plasmodium vivax*, puede haber somnolencia, confusión y convulsiones sin invasión encefálica del parásito.

#### Tratamiento

La quinina, la [cloroquina](#) y los fármacos relacionados son curativos si los síntomas cerebrales no son pronunciados; 20% a 30% de los pacientes no sobrevive una vez que el coma y las crisis convulsivas sobrevienen. Se usan cada vez más mefloquina, artemeter con lumefantrina y [atovuona](#). Se afirma que el uso de grandes dosis de [dexametasona](#), administrada tan pronto se presentan los síntomas cerebrales, puede salvar la vida, pero casi todos los estudios han comentado que los corticoesteroides son ineficaces. Las transfusiones de sangre o de recambio suelen proporcionar un beneficio pequeño en casos graves.

#### Tripanosomosis

Es una enfermedad frecuente en África Ecuatorial y Centroamérica y Sudamérica. Las hay de dos tipos. *Trypanosoma brucei*, *rhodesiense* y *gambiense* producen el tipo africano (“enfermedad del sueño”), que diversas especies de la mosca tse-tsé transmiten. El segundo tipo es la enfermedad de Chagas, que aparece predominantemente en Sudamérica. Muchos de los pacientes en Estados Unidos estuvieron afectados después de retornar de safaris africanos. Hubo un incremento alarmante de la enfermedad en países subsaharianos en los últimos decenios, pero hoy día se han notificado algunos miles de casos menos, gracias a las intervenciones de erradicación activa. La infección comienza con un chancro en el sitio de inoculación y linfadenopatía localizada. En la infección del SNC es muy característica una adenopatía cervical posterior (signo de Winterbottom); otro signo de interés neurológico es el dolor intenso en sitios de lesiones menores (la llamada hiperestesia de Kerandel). Más adelante, aparecen episodios de parasitemia y en alguna época durante la etapa de diseminación, por lo general en el segundo año de la infección, los tripanosomas originan meningoencefalitis difusa. Esta última se manifiesta en clínica por sí misma como un síndrome neurológico progresivo crónico que consiste en una reversión o alteración del ritmo circadiano del sueño (es por ello que le llaman “enfermedad del sueño”), expresión facial vacía y, en algunos, ptosis y oftalmoplejía, disartria y, a continuación, mudez, convulsiones, apatía progresiva, estupor y coma.

*Trypanosoma cruzi* origina la variedad sudamericana de la tripanosomosis (enfermedad de Chagas) y se transmite de los animales infectados al ser humano por mordedura de reduvidos. Se han conocido casos raros causados por transfusión de sangre y trasplante de órganos. La secuencia de linfadenopatía local, diseminación hematógna y meningoencefalitis crónica es similar a la de la tripanosomosis africana. Por supuesto, existen otros muchos aspectos de la enfermedad, como alteraciones de la motilidad esofágica y cólica, y cardiopatías. En hospedadores inmunodeprimidos, el cuadro inicial puede incluir meningoencefalitis y absceso cerebral. En pacientes inmunodeprimidos por trasplante de órganos la infección puede reactivarse. Se dispone de pruebas serológicas para confirmar el diagnóstico.

#### Tratamiento

Antes, el tratamiento consistía en compuestos del grupo del arsénico (arsenicales) pentavalentes, sobre todo melarsoprol, que seran más eficaces en la forma africana de la enfermedad que en la sudamericana, pero es sumamente tóxico. (Tiene interés histórico que la búsqueda de fármacos contra los tripanosomas hizo que Ehrlich creara la “bala mágica”, el Salvarsan, arsenical fenólico pentavalente, que constituyó el primer fármaco realmente eficaz contra la sífilis). Durante la administración del tratamiento, surgió una encefalopatía en 10% de los enfermos; en 50% de ellos fue letal. Como han destacado [Braakman et al.](#), la encefalopatía por arsenicales se caracteriza por múltiples lesiones en la sustancia blanca, a veces con hemorragia y,

en 50% y 75% de los casos, suele ser muy grave y letal. Hoy día, se utilizan contra la forma gambiense de la enfermedad fármacos nuevos o combinaciones, en particular la **eflornitina** con nifurtimox. La pentamidina y la suramina se usan en las etapas incipientes de la forma africana, pero son menos eficaces si aparecieron ya manifestaciones en el sistema nervioso. El tratamiento de la enfermedad de Chagas incluye nifurtimox, una **nitrofurantoína**, y el benznidazol, derivado nitroimidazólico. **Kennedy** revisó el tema de la tripanosomosis y **Bern**, el de la enfermedad de Chagas, específicamente.

## Enfermedades causadas por nematodos

De las enfermedades en cuestión, la triquinosis es de máxima importancia para los neurólogos (véase **cuadro 31-5**). Más adelante se describen las infecciones por otros vermes redondos como *Angiostrongylus*, que causan una meningitis eosinófila.

Cuadro 31-5

### CAUSAS PARASITARIAS DE LAS LESIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

ENFERMEDAD (MICROORGANISMO)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS
<b>Cestodos (tenias)</b>		
Cisticercosis ( <i>Taenia solium</i> ) y cenurosis ( <i>Taenia multiceps</i> )	Convulsiones con lesiones maduras, hidrocefalia, implantación ventricular y subaracnoidea múltiple	Quiste con escólex; calcificación tardía
Asparaginositis ( <i>Spirometra</i> )	Nódulo subcutáneo, convulsiones	Granuloma o masa migratorio(a)
Enfermedad hidatídica ( <i>Echinococcus</i> )	Signos cerebrales focales; hipertensión intracraneal	Quiste grande lleno con líquido, "quitinoma" sólido
<b>Nematodos (nematelmintos)</b>		
Triquinosis	Lesiones cutáneas, miositis grave, lesiones del encéfalo, eosinofilia, meningitis, encefalitis (rara)	Granuloma
Angiostrongiloidosis ( <i>Angiostrongylus cantonensis</i> )	Meningoencefalitis, eosinofilia	Granuloma, nódulo, trayecto migratorio
Gnatostomosis ( <i>Gnathostoma spinigerum</i> )	Meningoencefalitis eosinófila	
Baylisascariosis ( <i>Baylisascarus procyonis</i> )	Meningoencefalitis eosinófila (por mordedura de mapache)	
Strongiloidosis ( <i>Strongyloides stercoralis</i> )	Encefalitis, mielitis, crisis epilépticas	Lesiones nodulares irregulares aumentadas, pueden cambiar de posición
Larva visceral migratoria ( <i>Toxocara canis</i> , <i>T. cati</i> )	Meningoencefalitis eosinófila	
<b>Trematodos (fasciolas)</b>		
Esquistosomosis ( <i>Schistosoma japonicum</i> , <i>S. mansoni</i> , <i>S. haematobium</i> )	Mielopatía, convulsiones, síntomas tumorales, prurito de los nadadores	Granuloma único, puede ser grande
Paragonimosis	Convulsiones, meningoencefalitis, lesiones pulmonares	Granuloma único

### Otras infecciones tropicales y parasitarias

Toxoplasmosis ( <i>T. gondii</i> )	Convulsiones, datos encefálicos focales	Lesiones únicas o múltiples aumentadas
Amebosis	Colitis, absceso hepático, absceso encefálico raro	Absceso o encefalopatía
<i>Entamoeba histolytica</i> , <i>N. fowleri</i> , <i>B. mandrallis</i>	Meningoencefalitis amebiana primaria, crisis epilépticas (después de nadar) Encefalitis granulomatosa	Múltiples lesiones por absceso pequeño
Tuberculoma ( <i>M. tuberculosis</i> y formas atípicas)	Convulsión	Granuloma

### Triquinosis o triquinosis

Esta enfermedad se debe al nematodo intestinal *Trichinella spiralis* (véase también [cap. 45](#)). La infección en el ser humano es resultado de ingestión de carne de cerdo cruda o mal cocinada (y, en ocasiones, carne de oso) que contiene las larvas enquistadas de *T. spiralis*. Las larvas se liberan de sus quistes por acción de los jugos gástricos y se convierten en gusanos machos y hembras adultos en el duodeno y el yeyuno. Tras la fecundación, la hembra se sepulta en la mucosa intestinal, donde deposita varias camadas sucesivas de larvas. Éstas se abren camino (a través de los vasos y los ganglios linfáticos regionales, el conducto torácico y el torrente sanguíneo) hacia todas partes del cuerpo. Las nuevas larvas penetran en todos los tejidos, pero sobreviven sólo en el músculo estriado, en el cual se enquistan y acaban por calcificarse. Los animales se infectan de la misma manera que el ser humano y el ciclo sólo puede repetirse si un nuevo hospedador ingiere las larvas enquistadas. [Gould](#) publicó una revisión excelente de este tema.

Los primeros síntomas de la enfermedad, que empiezan uno o dos días después de la ingestión de la carne de cerdo, son los de la gastroenteritis leve. Más tarde los síntomas coinciden con la invasión de los músculos por las larvas. Estos últimos inician hacia el final de la primera semana y pueden durar cuatro a seis semanas. Las manifestaciones usuales son febrícula, dolor e hipersensibilidad de los músculos, edema de conjuntivas y párpados, y fatiga. En el [capítulo 45](#), se exponen en detalle los aspectos miopáticos de la infestación por *Trichinella*.

La infección particularmente intensa se vincula con un trastorno del SNC por migración larvaria a través de dicho sistema, sin formación de quistes. Los síntomas ordinarios son cefalea, cuello rígido y estado confusional leve. A veces también se observa delirio, coma, hemiplejía y afasia. El líquido cefalorraquídeo por lo general es normal, pero puede contener un número moderado de linfocitos y rara vez parásitos.

Una leucocitosis eosinófila suele aparecer una vez que los músculos están invadidos. Las pruebas serológicas (precipitinas) y cutáneas se tornan positivas al principio de la tercera semana. A menudo se afecta el corazón, lo cual se manifiesta como taquicardia y cambios electrocardiográficos; la miocarditis puede ir seguida por embolia encefálica estéril. Es posible que estos datos ayuden en el diagnóstico, que se confirma al encontrar las larvas en una biopsia muscular mediante la técnica de revisión con bajo aumento del tejido húmedo comprimido entre dos laminillas de vidrio.

La triquinosis rara vez es letal. La mayoría de los pacientes se recupera por completo, aunque las mialgias pueden persistir durante varios meses. Una vez que aparecen las convulsiones recurrentes y los déficits neurológicos focales, quizá perduren por tiempo indefinido. Estos últimos se basan en el surgimiento inusual de encefalitis por triquina (las larvas filiformes pueden verse en los capilares cerebrales y el parénquima cerebral) y émbolos provenientes de trombos murales que se originan en el músculo cardíaco infectado.

### Tratamiento

(véase también [cap. 45](#)). En el *tratamiento de la triquinosis intensa* son de utilidad particular el [albendazol](#), un antihelmíntico, y los corticoesteroides. Este fármaco previene la reproducción larvaria y, por tanto, es benéfico en los pacientes que ingirieron carne contaminada por triquinas. También interfiere con el metabolismo de las larvas que residen en los músculos. Fiebre, mialgias y eosinofilia responden bien a los efectos antiinflamatorios e inmunodepresores de la [prednisona](#) (40 a 60 mg/día) y también se observa un efecto saludable sobre las complicaciones cardíacas y neurológicas.

Otros nematodos, en particular toxocara (la causa de la larva visceral migratoria), estrongiloides y angiostrongiloides, migran en raras ocasiones al encéfalo, pero cada uno se caracteriza por una enfermedad sistémica, que es bastante más común que la neurológica. La meningitis parasitaria se describe más adelante.

## Enfermedades causadas por cestodos

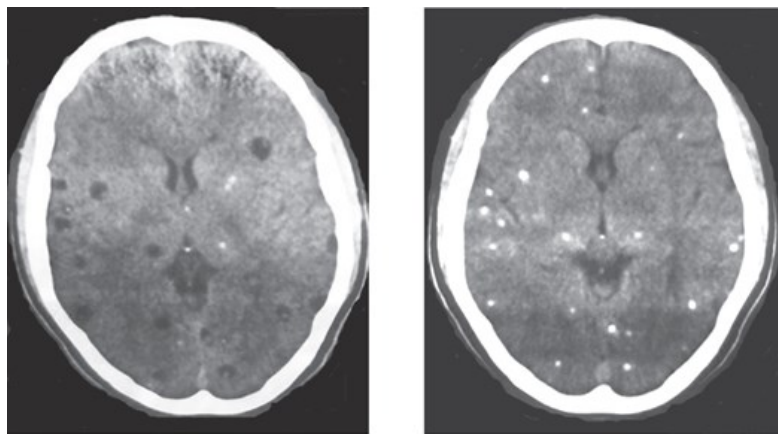
### Cisticercosis

Ésta es la etapa larvaria o intermedia de la infección por la solitaria del cerdo *Taenia solium* (véase [cuadro 31-5](#)). La cisticercosis es una causa importante de epilepsia y otros trastornos neurológicos en Centroamérica y Sudamérica, así como en partes de África y la India. La emigración considerable desde estas regiones endémicas es la causa de que hoy día se vean con cierta regularidad pacientes con cisticercosis en países donde la enfermedad no se conocía. El diagnóstico casi siempre se establece por CT o MRI cerebrales, pero también por la presencia de múltiples lesiones calcificadas en los músculos de muslos, piernas y hombros, y en el cerebro.

Las manifestaciones cerebrales de la cisticercosis son diversas y se relacionan con el enquistamiento y la calcificación subsiguiente de las larvas en el parénquima cerebral, el espacio subaracnoideo y los ventrículos del encéfalo ([fig. 31-7](#)). Las lesiones muy a menudo son múltiples, aunque pueden ser solitarias; en Estados Unidos y países no endémicos, los quistes aislados son más comunes. Los estudios de CT y MRI pueden visualizar el escólex antes que el quiste se degenere y al final se calcifique. Con más frecuencia la enfermedad neurológica se presenta con crisis convulsivas, aunque muchos individuos están por completo asintomáticos y los quistes se descubren cuando se toman radiografías por otros motivos. La reacción inflamatoria y granulomatosa se desencadena y los síntomas focales surgen hasta que el quiste se degenera, muchos meses o años después de la infestación inicial.

Figura 31-7.

Cisticercosis en la tomografía computarizada (CT) sin medio de contraste. Se identifican múltiples lesiones vesiculosas, algunas con escólices visibles y sin efecto expansivo (*izquierda*) que se calcificaron dos años después (*derecha*).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En algunos sujetos, un gran quiste subaracnoideo o intraventricular obstruye el flujo de LCR y, en ese caso, es necesario resecar el quiste o efectuar un procedimiento de derivación. Sin embargo, [Proano et al.](#), publicaron una serie de estos casos con quistes >5 cm de diámetro, que trataron médicamente. En una forma más maligna de la enfermedad, los cisticercos se localizan en el espacio subaracnoideo basilar, donde originan una reacción inflamatoria intensa que provoca hidrocefalia, vasculitis e infarto cerebral, así como parálisis de pares craneales. El uso de prazicuantel o cualquier otra forma de tratamiento ([Estanol et al.](#)) altera muy poco esta modalidad de la enfermedad llamada racemosa y responde menos bien que la forma quística.

### Tratamiento

Convendría que el lector consultara la revisión de [Nash et al.](#), para conocer el tratamiento integral de la neurocisticercosis. Se presenta un resumen de los principios terapéuticos actuales. El tratamiento de este trastorno mejoró de modo notable en los últimos años gracias a la utilización de la CT y la



MRI, además de la administración de [albendazol](#) o praziquantel, un antihelmíntico que también es activo contra todos los esquistosomas. El [albendazol](#) se administra a razón de 5 mg/kg cada 8 h, 15 a 30 días. Al principio puede parecer que este régimen exacerba los síntomas neurológicos, con un incremento del contenido de células y proteínas en el LCR, pero después los pacientes mejoran y se vuelven asintomáticos, con disminución notable del tamaño y el número de quistes en la CT. Por lo común se usan los corticoesteroides en el comienzo del tratamiento antihelmíntico, en particular si una gran lesión ocasiona síntomas por su efecto de masa.

### Otras infecciones por cestodos

Es posible que la infección por *Echinococcus* afecte el encéfalo. Las fuentes ordinarias de la infección son agua y vegetales contaminados por excremento canino. Tras su ingestión, los huevecillos maduran y los embriones liberados emigran, en particular a pulmón e hígado, pero algunas veces al encéfalo (en cerca de 2% de los casos), donde puede formarse un gran quiste solitario (hidatídico). La lesión típica es un gran quiste lleno de líquido con el parásito visible mediante procedimientos de imagen, pero también se sabe que ocurre una lesión cerebral nodular sólida, un “quitinoma”. Asimismo, los autores observaron una lesión compresiva de la médula espinal. Se recomienda el tratamiento con [albendazol](#) o [mebendazol](#) cuando la intervención quirúrgica es imposible.

La cenurosis cerebral (*coenurus cerebralis*) es una infestación poco frecuente originada por las larvas de *Taenia multiceps*. Ocurre sobre todo en las regiones donde se crían ovejas en las que hay muchos perros y estos últimos son los hospedadores definitivos. Las larvas forman quistes con forma de racimo de uvas, más a menudo en la fosa posterior, lo cual obstruye las vías de circulación del LCR y produce signos de aumento de la presión intracraneal. La remoción quirúrgica es posible.

Otro cestodo, *Spirometra mansoni*, puede migrar al interior del encéfalo y dejar un trayecto visible conforme se mueve. Los nódulos subcutáneos son las lesiones más comunes. Este parásito se encuentra sobre todo en el Lejano Oriente.

El sistema nervioso también puede experimentar invasión directa de ciertos gusanos (*Ascaris*, *filaria*) y duelas (*Schistosoma*, *Paragonimus*). Estas enfermedades son casi inexistentes en Estados Unidos, excepto entre quienes regresaron en fecha reciente de áreas endémicas. Sin embargo, la esquistosomosis es tan importante y con frecuencia invade el sistema nervioso en formas tan características que más adelante se considera con detalle.

## Enfermedades por trematodos

### Esquistosomosis

Los huevecillos de los *trematodos* rara vez afectan el sistema nervioso, pero cuando lo hacen, el microorganismo infeccioso suele ser *Schistosoma japonicum* o, menos a menudo, *Schistosoma haematobium* o *Schistosoma mansoni* (véase [cuadro 31-5](#)). Se dice que *Schistosoma japonicum* tiende a localizarse en los hemisferios cerebrales y *S. mansoni* en la médula espinal, pero las excepciones son muchas. Las lesiones cerebrales se forman en relación con la invasión directa de los vasos sanguíneos por los parásitos y adoptan la modalidad de focos parenquimatosos mixtos necrosados e isquémicos, en los cuales se infiltran eosinófilos y células gigantes ([fig. 31-8](#)) ([Scrimgeour y Gajdusek](#)). Las lesiones no se calcifican.

Figura 31-8.

MRI de un caso de esquistosomosis (*S. mansoni*) con gadolinio como medio de contraste de lesiones dispersas en el lóbulo temporal izquierdo en una persona que retornó de un viaje a Ghana.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La esquistosomosis es una enfermedad diseminada en las regiones tropicales, 80% de los casos se encuentra en África Subsahariana; los neurólogos estadounidenses tienen poco contacto con ella excepto por los viajeros que se bañaron en lagos o ríos donde abunda el caracol que aloja al parásito. Con frecuencia, la manifestación inicial es una irritación local de la piel en el sitio de entrada del parásito (prurito de los nadadores), o un gran exantema urticante serpiginoso en el tórax, fiebre de Katayama, quizás en particular cuando hay una exposición previa, pero muchas veces el paciente no proporciona esta información a menos que se busque. Muy pocos pacientes terminaron por manifestar síntomas neurológicos meses después del contacto. Aparecieron cefaleas, convulsiones (focales o generalizadas) y otros signos encefálicos; en el caso de lesiones de mayor tamaño, a veces apareció papiledema que remedió un tumor cerebral. Se ha planteado la hipótesis de que los viajeros están más predispuestos a mostrar enfermedad sintomática del sistema nervioso, por la intensa reacción inflamatoria que rodea a los huevecillos depositados.

Algunos tipos de infección por *Schistosoma* (también llamada *Bilharzia*), sobre todo *mansoni*, tienden a localizarse en la médula espinal y causan una mielitis aguda o subaguda que se concentra en el cono medular. El cuadro clínico es de una lesión medular transversa de evolución subaguda. Con frecuencia hay dolor previo en las extremidades o radicular y se afecta de manera notable el control vesical. Los autores han observado unos cuantos casos en estudiantes que regresan de África; sus lesiones se encontraban en el cono. A menos que se trate de inmediato, puede haber parálisis permanente de las piernas y la vejiga por destrucción inflamatoria y microvascular de la médula baja.

La eosinofilia es frecuente en personas sintomáticas y se cuenta con un método serológico para el diagnóstico, pero a menudo se torna negativo poco después de la infección inicial. El análisis del LCR en la forma mielítica identifica pleocitosis, a veces con un incremento del número de eosinófilos (más de 50% de los pacientes), contenido proteínico aumentado y mayor tensión de abertura. El diagnóstico se confirma por el dato de huevecillos en las heces o la orina. Los estudios serológicos probablemente sean más sensibles. Desde hace algún tiempo, se ha sabido que *Paragonimus*, el otro trematodo mayor, invade el encéfalo incluso en 25% de los casos, y en ese órgano crea un nódulo granulomatoso solitario, similar al que se observa en la esquistosomosis.

## Tratamiento

Consiste en prazicuantel oral en dosis de 20 mg/kg tres veces al día. En una serie, ocho de nueve personas con epilepsia causada por esquistosomosis cerebral dejaron de padecer las convulsiones después de tratarlas con prazicuantel. En ocasiones, está indicada la extirpación quirúrgica de tumores granulomatosos raquídeos, pero los resultados son impredecibles. Los corticosteroides se administran a menudo de manera simultánea.

## Meningoencefalitis eosinófila y meningitis causada por parásitos

Una meningoencefalitis eosinófila con alteraciones de pares craneales y dolor polirradicular se informó en infecciones por *Angiostrongylus cantonensis*, *Gnathostoma*, *Paragonimus* y *Toxocara canis* y *cati*. En las infecciones por *Angiostrongylus*, los caracoles, los langostinos de agua dulce y la lechuga sin lavar portan el nematodo. La enfermedad resultante puede durar semanas a meses, con dolor, parestesias, anomalías sensitivomotoras y un estado confusional como sus principales manifestaciones. Cook revisó estas y otras infecciones del SNC por protozoos y helmintos. Slom et al., en un grupo de estudiantes de medicina que volvieron de Jamaica a Estados Unidos, describieron un brote interesante; las manifestaciones más notables fueron parestesias y disestesias, pero surgió eosinofilia en la sangre o el LCR sólo en 50% de los enfermos. La enfermedad meníngea de Hodgkin, otros linfomas y los émbolos de colesterol también pueden causar una meningitis eosinófila.

En las monografías de Bia y Gutierrez, pueden encontrarse descripciones más detalladas de las parasitosis del sistema nervioso.

## REFERENCIAS

- Adams RD, Kubik CS, Bonner FJ: The clinical and pathological aspects of influenzal meningitis. *Arch Pediatr* 65:354, 1948. [PubMed: 18878161]
- Adams M, Rhyner PA, Day J, et al: Whipple's disease confined to the central nervous system. *Ann Neurol* 21:104, 1987. [PubMed: 2435222]
- Al Deeb SM, Yaqub BA, Sharif HS, Phadke JG: Neurobrucellosis: Clinical characteristics, diagnosis, and outcome. *Neurology* 39:498, 1989. [PubMed: 2927673]
- Anderson M: Neurology of Whipple's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:1, 2000. [PubMed: 10601388]
- Armstrong RW, Fung PC: Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: Case report and review. *Clin Infect Dis* 16:689, 1993. [PubMed: 8507761]
- Baker P, Price T, Allen CD: Brainstem and cerebellar dysfunction with legionnaires' disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:1054, 1981. [PubMed: 7334394]
- Baloh RW, Honrubia V: *Clinical Neurophysiology of the Vestibular System*. Oxford, Oxford University Press, 2001, pp 232–234.
- Bannwarth A: Chronische lymphocytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und "Rheumatismus." *Arch Psychiatr Nervenkr* 113:284, 1941.
- Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE Jr: Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 324:1644, 1991. [PubMed: 2030721]
- Beare NAV, Taylor TE, Harding SP, et al: Malarial retinopathy: A newly established diagnostic sign in malaria. *Am J Trop Med Hyg* 75:790, 2006. [PubMed: 17123967]
- Berardi VE, Weeks KE, Steere AC: Serodiagnosis of early Lyme disease: Evaluation of IgM and IgG antibody responses by antibody capture enzyme immunoassay. *J Infect Dis* 158:754, 1988. [PubMed: 3049839]
- Berenguer J, Moreno S, Laguna F, et al: Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 326:668, 1992. [PubMed: 1346547]

Bern C: Chagas' disease. *New Engl J Med* 373:456, 2015. [PubMed: 26222561]

Bia F (ed): Parasitic diseases of the nervous system. *Semin Neurol* 13(2):1, 1993. [PubMed: 8511410]

Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, et al: Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. *Neurology* 69:953, 2007. [PubMed: 17785663]

Braakman HM, van de Molengraft FJJ, Hubert WW, et al: Lethal African trypanosomiasis in a traveler: MRI and neuropathology. *Neurology* 66:1094, 2006. [PubMed: 16606924]

Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, et al: Lyme disease CA tick-borne spirochetosis. *Science* 216:1317, 1982. [PubMed: 7043737]

Chuck SL, Sande MA: Infection with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 321:794, 1989. [PubMed: 2671735]

Cohen MM: The central nervous system in congenital heart disease. *Neurology* 10:452, 1960. [PubMed: 13810988]

Cook GC: Protozoan and helminthic infections. In: Lambert HP (ed): *Infections of the Central Nervous System*. Philadelphia, Decker, 1991, pp 264–282.

Day JN, Chau TTH, Wolbers M, et al: Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 368:1291, 2013. [PubMed: 23550668]

deGans J, van de Beck D, et al: Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 347:1549, 2002. [PubMed: 12432041]

Dodge PR, Davis H, Feigin RD, et al: Prospective evaluation of hearing impairment as a sequela of acute bacterial meningitis. *N Engl J Med* 311:869, 1984. [PubMed: 6472398]

Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al: Acute bacterial meningitis: A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 328:21, 1993. [PubMed: 8416268]

Ellner JJ, Bennett JE: Chronic meningitis. *Medicine (Baltimore)* 55:341, 1976. [PubMed: 957996]

Estanol B, Corona T, Abad P: A prognostic classification of cerebral cysticercosis: Therapeutic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:1131, 1986. [PubMed: 3783174]

Ferry PC, Culbertson JL, Cooper JA, et al: Sequelae of *Haemophilus influenzae* meningitis: Preliminary report of a long-term follow-up study. In: Sell SH, Wright PF (eds): *Haemophilus Influenzae—Epidemiology, Immunology and Prevention of Disease*. New York, Elsevier, 1982, sec 3, pp 111–116.

Fisher RS, Clark AW, Wolinsky JS, et al: Postinfectious leukoencephalitis complicating *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Arch Neurol* 40:109, 1983. [PubMed: 6824440]

Garcia-Monico JC, Benach JL: Lyme neuroborreliosis. *Ann Neurol* 37:691, 1995. [PubMed: 7778842]

Gonzalez MM, Gould E, Dickinson G, et al: Acquired immunodeficiency syndrome associated with *Acanthamoeba* infection and other opportunistic organisms. *Arch Pathol Lab Med* 110:749, 1986. [PubMed: 3488048]

Gould SE: *Trichinosis in Man and Animals*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1970.

Gray ML, Killinger AH: *Listeria monocytogenes* and *Listeria* infections. *Bacteriol Rev* 30:309, 1966. [PubMed: 4956900]

Gutierrez Y: *Diagnostic Pathology of Parasitic Infections with Clinical Correlations*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2000.

Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ: Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 345:1727, 2001. [PubMed: 11742046]

Downloaded 2020-10-12 2:42 P Your IP is 190.106.205.238

- 
- 
- Kasanmoentalib ES, Brouwer MC, vander Ende A, von de Beek D: Hydrocephalus in adults with community-acquired bacterial meningitis. *Neurology* 75:918, 2010. [[PubMed: 20820003](#)]
- 
- Kastenbauer S, Pfister HW: Pneumococcal meningitis in adults. Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 126:1015, 2003. [[PubMed: 12690042](#)]
- 
- Katz DA, Berger JR: Neurosyphilis in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Neurol* 46:895, 1989. [[PubMed: 2757530](#)]
- 
- Katz JD, Ropper AH, Adelman L, et al: A case of *Balamuthia mandrillaris* meningoencephalitis. *Arch Neurol* 57:1210, 2000. [[PubMed: 10927804](#)]
- 
- Kennedy PGE: The continuing problem of human African Trypanosomiasis (sleeping sickness). *Ann Neurol* 64:116, 2008. [[PubMed: 18756506](#)]
- 
- Kubik CS, Adams RD: Subdural empyema. *Brain* 66:18, 1943.
- 
- Lanska DJ: Anthrax meningoencephalitis. *Neurology* 59:327, 2002. [[PubMed: 12177364](#)]
- 
- Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, et al: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind trials. *N Engl J Med* 319:964, 1988. [[PubMed: 3047581](#)]
- 
- Lechtenberg R, Sterra MF, Pringle GF, et al: *Listeria monocytogenes*: Brain abscess or meningoencephalitis? *Neurology* 29:86, 1979. [[PubMed: 370686](#)]
- 
- Lees AW, Tyrrell WF: Severe cerebral disturbance in legionnaires' disease. *Lancet* 2:1331, 1978. [[PubMed: 82838](#)]
- 
- Leys D, Destee A, Petit H, Warot P: Management of subdural intracranial empyemas should not always require surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:635, 1986. [[PubMed: 2874195](#)]
- 
- Lincoln EM: Tuberculous meningitis in children. Serous meningitis. *Annu Rev Tuberculosis* 56:95, 1947.
- 
- Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, et al: Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol* 40:561, 1996. [[PubMed: 8871574](#)]
- 
- Lyon G, Dodge PR, Adams RD: The acute encephalopathies of obscure origin in children. *Brain* 84:680, 1961. [[PubMed: 14467623](#)]
- 
- Matthews BR, Jones LK, Saad DA, et al: Cerebellar ataxia and central nervous system Whipple disease. *Arch Neurol* 62:618, 2005. [[PubMed: 15824262](#)]
- 
- McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, et al: Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet* 388:3036, 2016. [[PubMed: 27265346](#)]
- 
- Merritt HH, Adams RD, Solomon H: *Neurosyphilis*. New York, Oxford University Press, 1946.
- 
- Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, et al: Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 115:45, 2007. [[PubMed: 17362276](#)]
- 
- Naber SP: Molecular pathology—diagnosis of infectious disease. *N Engl J Med* 331:1212, 1994. [[PubMed: 7935661](#)]
- 
- Nadelman RB, Wormser GP: Lyme borreliosis. *Lancet* 352:557, 1998. [[PubMed: 9716075](#)]
- 
- Narita M, Matsuzono Y, Togashi T, et al: DNA diagnosis of central venous system infection by *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatrics* 90:250, 1992. [[PubMed: 1641291](#)]
- 
- Nash TE, Singh G, White AC, et al: Treatment of neurocysticercosis: current status and future research needs. *Neurology* 67:1120, 2006. [[PubMed:](#)
-

---

17030744]

---

Newton CRJ, Hien TT, White N: Cerebral malaria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:433, 2000. [PubMed: 10990500]

---

Newton EM: Hematogenous brain abscess in cyanotic congenital heart disease. *Q J Med* 25:201, 1956. [PubMed: 13323250]

---

Nguyen TH, Tran TH, Thwaites G, et al: Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 357:2431, 2007. [PubMed: 18077808]

---

Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, et al: Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA* 297:52, 2007. [PubMed: 17200475]

---

Peacock JE: Persistent neutrophilic meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 4:747, 1990. [PubMed: 2277197]

---

Pitchenik AE, Fertel D, Bloch AB: Mycobacterial disease: Epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Chest Med* 9:425, 1988. [PubMed: 3044679]

---

Pachner AR, Steiner I: Lyme neuroborreliosis: Infection, immunity, and inflammation. *Lancet Neurol* 6:544, 2007. [PubMed: 17509489]

---

Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD: Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 323:1651, 1990. [PubMed: 2233962]

---

Proano JV, Madrazo I, Avelar F, et al: Medical treatment for neurocysticercosis characterized by giant subarachnoid cysts. *N Engl J Med* 345:879, 2001. [PubMed: 11565520]

---

Rennick G: Cerebral herniation during bacterial meningitis in children. *BMJ* 306:953, 1993. [PubMed: 8490469]

---

Rich AR: *The Pathogenesis of Tuberculosis*, 2nd ed. Oxford, England, Blackwell, 1951.

---

Ropper AH, Kanis KB: Flaccid quadriplegia from tonsillar herniation in pneumococcal meningitis. *J Clin Neurosci* 7:330, 2000. [PubMed: 10938613]

---

Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al: Meningococcal disease. *N Engl J Med* 344:1378, 2001. [PubMed: 11333996]

---

Rothstein TL, Kenny GE: Cranial neuropathy, myeloradiculopathy, and myositis: Complications of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Arch Neurol* 36:476, 1979. [PubMed: 116630]

---

Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, et al: Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute HIV-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 326:83, 1992. [PubMed: 1727236]

---

Sali M, Buonsenso D, Goletti D, et al: Accuracy of QuantiFERON-TB Gold Test for Tuberculosis Diagnosis in Children. *PLoS One* 10:e0138952, 2015.

---

Scarborough M, Gorodon SB, Whitty CJ, et al: Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 357:2441, 2007. [PubMed: 18077809]

---

Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al: Bacterial meningitis in the United States. *N Engl J Med* 337:970, 1997. [PubMed: 9395430]

---

Schwartz MA, Selhorst JB, Ochs AL, et al: Oculomasticatory myorhythmia: A unique movement disorder occurring in Whipple disease. *Ann Neurol* 20:677, 1986. [PubMed: 2434019]

---

Scrimgeour EM, Gajdusek DC: Involvement of the central nervous system in *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* infection. *Brain* 108:1023, 1985. [PubMed: 3935269]

---



- 
- Seydel KB, Kampondeni SD, Valim C, et al: Brain swelling and death in children with cerebral malaria. *N Engl J Med* 372: 1126, 2014.
- 
- Shetty KR, Cilvo CL, Starr BD, Harter DH: Legionnaires' disease with profound cerebellar involvement. *Arch Neurol* 37:379, 1980. [[PubMed: 7387470](#)]
- 
- Slom TJ, Cortese MM, Gerber SJ, et al: An outbreak of eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* in travelers returning from the Caribbean. *N Engl J Med* 346:688, 2002.
- 
- Snedeker JD, Kaplan SL, Dodge PR, et al: Subdural effusion and its relationship with neurologic sequelae of bacterial meningitis in infancy: A prospective study. *Pediatrics* 86:163, 1990. [[PubMed: 2371091](#)]
- 
- Snider DE, Roper WL: The new tuberculosis. *N Engl J Med* 326:703, 1992. [[PubMed: 1736110](#)]
- 
- Steere AC, Strle F, Wormser GP, et al: Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers* 2:1, 2016.
- 
- Swartz MN: "Chronic meningitis"—many causes to consider. *N Engl J Med* 317:957, 1987. [[PubMed: 3627215](#)]
- 
- Swartz MN, Dodge PR: Bacterial meningitis: A review of selected aspects. *N Engl J Med* 272:725, 779, 842, 898, 1965.
- 
- Symonds C: Hydrocephalic and focal cerebral symptoms in relation to thrombophlebitis of the dural sinuses and cerebral veins. *Brain* 60:531, 1937.
- 
- Thi VA, Nordmann P, Landrieu P: Encéphalopathie associée aux infections bactériennes sévères de l'enfant: ("encéphalite presuppurative" ou "syndrome toxi-infectieux"). *Rev Neurol* 158:709, 2002. [[PubMed: 12486900](#)]
- 
- Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier et al: Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med* 364:2016, 2011. [[PubMed: 21612470](#)]
- 
- Thwaites GE, Bang ND, Dung NH, et al: Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 351:1741, 2004. [[PubMed: 15496623](#)]
- 
- Toro G, Roman G: Cerebral malaria. *Arch Neurol* 35:271, 1978. [[PubMed: 348169](#)]
- 
- Townsend JJ, Wolinsky JS, Baringer JR, Johnson PC: Acquired toxoplasmosis. *Arch Neurol* 32:335, 1975. [[PubMed: 1094993](#)]
- 
- Tunkel AR, Scheld WM: Corticosteroids for everyone with meningitis? *N Engl J Med* 347:1613, 2002. [[PubMed: 12432049](#)]
- 
- Turner G: Cerebral malaria. *Brain Pathol* 7:569, 1997. [[PubMed: 9034566](#)]
- 
- Uldry PA, Kuntzer T, Bogousslavsky J, et al: Early symptoms and outcome of *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis: 14 adult cases. *J Neurol* 240:235, 1993. [[PubMed: 8496712](#)]
- 
- van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EFM: Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 354:44, 2006. [[PubMed: 16394301](#)]
- 
- van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR: Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med* 362:146, 2010. [[PubMed: 20071704](#)]
- 
- Vartdal F, Vandvik B, Michaelsen TE, et al: Neurosyphilis: Intrathecal synthesis of oligoclonal antibodies to *Treponema pallidum*. *Ann Neurol* 11:35, 1982. [[PubMed: 7036846](#)]
- 
- Vodopivec I, Rinehart EM, Griffin GK, et al: A Cluster of CNS Infections Due to *B. cereus* in the Setting of Acute Myeloid Leukemia: Neuropathology in 5 Patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 74:1000, 2015. [[PubMed: 26352989](#)]
- 
- Walsh TJ, Hier DB, Caplan LR: Fungal infections of the central nervous system: Comparative analysis of risk factors and clinical signs in 57 patients. *Neurology* 35:1654, 1985. [[PubMed: 4058755](#)]
-

---

Wasz-Hockert O, Donner M: Results of the treatment of 191 children with tuberculous meningitis. *Acta Paediatr* 51(Suppl 141):7, 1962.

---

Westenfelder GO, Akey DT, Corwin SJ, Vick NA: Acute transverse myelitis due to *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Arch Neurol* 38:317, 1981.  
[\[PubMed: 7224922\]](#)

---

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 32: Infecciones virales del sistema nervioso y enfermedades por priones

### ENCEFALITIS VIRAL Y MENINGITIS

Algunos virus comparten la tendencia peculiar de afectar predominantemente el sistema nervioso del ser humano. En algunos casos los efectos sistémicos de la infección viral son insignificantes, y el paciente acude al médico sólo cuando se manifiesta un trastorno neurológico, es decir, cuando los virus son neurotrópicos. En este grupo se encuentran los de inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2); los de herpes humano, incluyendo el de herpes simple (HSV-1 y HSV-2 [*herpes simplex virus*]) y el de herpes zóster o de varicela zóster (VZV, *varicella zoster virus*); el de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), el citomegalovirus (CMV), los poliovirus, el de la rabia y algunos virus estacionales transmitidos por artrópodos (Flavivirus). Algunos muestran afinidad por tipos específicos de neuronas: así, el de la poliomielitis tiene preferencia por las neuronas motoras; el VZV por las neuronas sensitivas periféricas, y el de la rabia por las neuronas del tronco del encéfalo. Otros atacan células de sostén extraneuronales; el virus John Cunningham (JC) que causa la leucoencefalopatía multifocal progresiva, es el ejemplo principal. En muchos de los otros virus la afinidad es menos selectiva porque afectan a todos los elementos del sistema nervioso. Por ejemplo, el virus del herpes simple puede devastar las partes mediales de los lóbulos temporales y destruir neuronas, células gliales, fibras nerviosas mielinizadas y vasos sanguíneos, y el VIH puede inducir múltiples focos de necrosis hística en la totalidad del encéfalo. Estas y otras relaciones, que son tema del presente capítulo, tienen gran interés en medicina.

#### Vías de la infección

Los virus logran entrar al cuerpo por una de varias vías. Los de la parotiditis, el sarampión y la varicela zóster ingresan por las vías respiratorias. Los virus de la poliomielitis y otros virus entéricos penetran en el cuerpo por la vía bucal-intestinal y el HSV lo hace más bien por la boca o por las mucosas de los genitales. Otros virus se adquieren por inoculación, como resultado de mordeduras o picaduras de animales (p. ej., rabia), garrapatas, ácaros o mosquitos (infecciones transmitidas por artrópodos o arbovirus). El feto puede infectarse a través de la placenta por el virus de la rubeola, los CMV y el virus de inmunodeficiencia humana. En todos los casos mencionados, la viremia es la etapa intermedia hasta la siembra del cerebro o del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Otra vía de infección es el trayecto de los nervios periféricos; el sistema de transporte axoplásmico retrógrado favorece el movimiento centrípeto del virus. Los virus del herpes simple, VZV y la rabia utilizan esta vía nerviosa periférica, lo que explica por qué los síntomas iniciales de la rabia aparecen de manera local, a un nivel segmentario que corresponde a la mordedura del animal. Se demostró de manera experimental que el HSV puede extenderse al sistema nervioso central (SNC) mediante la afección de las neuronas olfatorias de la mucosa nasal; las proyecciones centrales de estas neuronas pasan por aberturas de la lámina cribosa y hacen sinapsis con células de bulbo olfatorio (sistema nervioso central). Otra vía potencial es la constituida por el nervio trigémino y el ganglio de Gasser; no obstante, la función de estas vías en la infección humana no está clara. Entre las diferentes vías de infección la hematogena es la más importante para la mayor parte de los virus.

Además, el VZV reside en los ganglios sensitivos y se reactiva más tarde en la vida, de manera que causa vesículas herpéticas decenios después de la infección primaria que produce la varicela. El virus de JC también queda latente en los tejidos, posiblemente en los riñones y la médula ósea, sólo para reaparecer en situaciones de depresión inmunitaria y con ello infectar el encéfalo.

#### Mecanismos de las infecciones virales

Los virus, una vez que invaden el sistema nervioso, producen diversos efectos clínicos y patológicos. Una de las razones de esta diversidad consiste en que la susceptibilidad de las distintas poblaciones de células del SNC a las infecciones por diferentes virus varía. Para ser susceptible a una infección viral, la célula hospedadora debe tener sitios receptores específicos sobre su membrana citoplásmica, a los que los virus se fijan. Por consiguiente, algunas infecciones se confinan en las células meníngeas, las más frecuentes consecutivas a enterovirus, en cuyo caso las manifestaciones clínicas son las de una meningitis aséptica benigna. Otros virus afectan clases particulares de neuronas del encéfalo o la médula espinal y causan trastornos más graves como encefalitis y poliomielitis, respectivamente. El virus o su nucleocápside deben ser capaces de penetrar en la célula, sobre todo mediante

el proceso de endocitosis, y liberar su cubierta nucleoproteínica protectora. Para que el virus se reproduzca, la célula debe tener capacidad metabólica para transcribir y traducir las proteínas de cubierta del virus, replicar el ácido nucleico viral y, bajo la dirección del genoma viral, ensamblar viriones. Algunos agentes dependen de receptores en la superficie celular para penetrar en la célula; tales relaciones pueden tener interés terapéutico, por ejemplo, el uso del receptor de la serotonina para incorporar el virus JC en el interior de oligodendrocitos.

Los efectos patológicos de los virus sobre las células susceptibles son muy variables. En la encefalitis aguda el virus invade de manera directa las neuronas susceptibles y éstas experimentan lisis. Se produce una reacción glial e inflamatoria apropiada. Una característica de este fenómeno es la neuronofagia (fagocitosis de las neuronas por las células de la microglia). En la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*) ocurre lisis selectiva de los oligodendrocitos, que tiene como resultado focos de desmielinización. En ciertas infecciones congénitas, como el sarampión y la rubeola, el virus persiste en el tejido nervioso durante meses o años. En otras circunstancias, puede existir una infección viral en el sistema nervioso por largo tiempo antes de desencadenar una reacción inflamatoria como panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE, *subacute sclerosing panencephalitis*); en esos casos la enfermedad puede seguir un curso tan poco doloroso que imite un cuadro degenerativo.

Las células del encéfalo fetal que están en etapa de diferenciación son muy vulnerables y la incorporación viral puede originar malformaciones e hidrocefalia; un ejemplo es el virus de la parotiditis con destrucción endimaria y estenosis del acueducto.

En los animales de experimentación pueden inducirse neoplasias cerebrales cuando el genoma viral se incorpora al DNA de la célula hospedadora. Se conoce evidencia sugerente de dicho mecanismo relacionado con el EBV en el linfoma cerebral de linfocitos B. Los priones tienen además otros mecanismos para afectar a las células, aunque no concuerdan con los conceptos clásicos de la infección y se exponen en una sección posterior de este capítulo.

## SÍNDROMES CLÍNICOS

El número de virus que afectan el sistema nervioso es enorme. Entre los enterovirus, cerca de 70 tipos serológicos distintos se relacionan con enfermedades del SNC y aún siguen descubriéndose tipos adicionales de los virus de esta y otras familias. No es necesario considerarlos de manera individual, porque sólo hay un número limitado de formas mediante las cuales se expresan por sí mismos desde el punto de vista clínico: 1) meningitis aséptica aguda ("linfocítica"); 2) una meningitis recurrente menos común; 3) encefalitis o meningoencefalitis agudas; 4) ganglionitis por herpes zóster; 5) invasión crónica del tejido nervioso por retrovirus, es decir, VIH y paraparesia espástica tropical (*tropical spastic paraparesis*, TSP); 6) poliomiелitis anterior aguda, y 7) infecciones virales crónicas que incluyen el agente que causa la PML y la SSPE.

### Meningitis Aséptica Aguda

El término *meningitis aséptica* se empleó por primera vez para designar lo que se creía era una enfermedad "aséptica" específica porque los cultivos bacterianos eran negativos. El término ahora designa a un conjunto sintomático causado por alguno de los muchos microorganismos infecciosos, de los cuales la mayor parte son virus, aunque también intervienen bacterias (micoplasma, fiebre Q, otras rickettsiosis), algún mecanismo inmunitario, o es una reacción a un irritante químico. Como la meningitis aséptica rara vez es mortal, los cambios patológicos precisos son inciertos, pero al parecer se limitan a las meninges. Como aspecto concebible, pueden surgir algunos cambios mínimos en el propio encéfalo, pero no tienen la suficiente intensidad para causar síntomas y signos del sistema nervioso o generar cambios en los estudios de imagen.

En términos generales, el síndrome clínico de la meningitis aséptica consiste en fiebre, cefalea, signos de irritación meníngea y pleocitosis con predominio linfocítico y glucosa normal en el LCR. Por lo general, el inicio es agudo y la temperatura elevada, de 38 a 40°C. El síntoma más frecuente es la cefalea, quizá más grave que la relacionada con otros estados febriles. Se observan a veces letargia, irritabilidad y somnolencia, en grado variable pero generalmente leve. El paciente se queja a menudo de fotofobia y dolor al mover los ojos. La rigidez del cuello y de la columna cuando se intenta inclinar al sujeto hacia adelante revela irritación meníngea (meningismo), pero al principio este fenómeno puede ser tan discreto que pasa inadvertido. Los signos neurológicos acompañantes, cuando existen, también tienden a ser leves o fluctuantes: parestesia en una extremidad, o signo de Babinski variante.

Pocas veces surgen síntomas y signos sistémicos además de la fiebre, y dependen más bien de los efectos generales del virus invasor; comprenden faringitis, náusea y vómito, debilidad vaga, dolor en dorso y cuello, conjuntivitis, tos, diarrea, vómito, erupciones, petequias, hepatitis, adenopatía y esplenomegalia. Los exantemas de la infancia que se relacionan con meningitis y encefalitis (varicela, rubeola, parotiditis) producen erupciones bien

conocidas y otros signos característicos. La erupción eritematosa papulomaculosa, no prurítica, confinada a la cabeza y el cuello o generalizada, también puede ser una característica notoria en particular en niños de ciertos echovirus y coxsackievirus. Los adultos pueden mostrar una erupción inespecífica. Asimismo, en estas infecciones virales es posible observar un enanema (herpangina) que toma la forma de erupción vesiculoulcerosa de la mucosa bucal.

En los casos más leves puede no haber anomalías en el LCR durante las primeras horas o el primer día de la enfermedad y se considera de modo erróneo un caso de migraña o cefalea inducida por una infección general. Los microorganismos no se pueden identificar mediante frotis o medios de cultivo convencionales, pero sí por medio de la reacción en cadena de polimerasa, utilizada hoy día predominantemente en casos crípticos. Por lo común, es normal el contenido de glucosa del LCR; pero con poca frecuencia hay disminución leve de la concentración de glucosa del LCR (rara vez por debajo de 25 mg/100 ml) en las meningitis secundarias al virus de la parotiditis, herpes simple tipo 2 (HSV-2), coriomeningitis linfocítica o virus de varicela zóster.

La meningitis aséptica es un padecimiento común, tiene una incidencia anual de aproximadamente 20 casos por 100 000 habitantes (Beghi et al.; Ponka y Pettersson). La mayor parte de los casos se debe a infecciones virales. Las más frecuentes son las infecciones enterovirales producidas por echovirus y coxsackievirus, que representan 80% de los casos de meningitis aséptica en la que puede establecerse una causa viral específica. Por su frecuencia en adultos le sigue HSV-2 y luego, en ese orden, los virus de varicela, VIH, parotiditis en niños, coriomeningitis linfocítica (LCM, *lymphocytic choriomeningitis*), HSV-1 e infecciones por adenovirus. El grupo que le sigue por frecuencia comprende EBV (mononucleosis infecciosa); CMV, leptospira, la bacteria *Mycoplasma pneumoniae* (Cap. 31), el virus de la influenza y en algunas regiones del mundo, el virus de la encefalitis por garrapatas y *Borrelia*, que incluye el agente de Lyme (Kupila et al.). En brotes locales en muy diversas zonas, predomina el ataque por alguno de los arbovirus, de la familia de los Flavivirus.

Hoy en día también se reconoce con claridad que la infección por VIH puede manifestarse como meningitis aséptica aguda y que desaparece sola, con un cuadro clínico semejante al de la mononucleosis infecciosa. Mientras que el VIH se obtiene del LCR durante la etapa aguda de la enfermedad, la seroconversión ocurre sólo más tarde, durante la convalecencia de la meningitis (véase “El síndrome de inmunodeficiencia adquirido por VIH (sida)”). El virus del herpes simple tipo 1 y 2 se aísla del LCR de unos cuantos pacientes con brotes recurrentes de meningitis aséptica benigna (la llamada meningitis de Mollaret), pero no de manera constante (Steel et al.). Como se describe en el capítulo 44, en la actualidad se cree que un virus (en particular el HSV-1) subyace en muchos de los casos de lo que tradicionalmente se considera parálisis idiopática de Bell.

Cabe señalar otros dos aspectos de la virología de la meningitis aséptica: primero, no es posible establecer en todas las series publicadas de casos de los centros de aislamiento viral una causa específica en un tercio o más de los pacientes con supuesto origen viral; segundo, casi todos los agentes capaces de causar meningitis aséptica en ocasiones también producen encefalitis. Casi todos los casos de meningitis aséptica ceden de manera espontánea y son relativamente benignos, razones por las cuales son innecesarias pruebas extensas en busca de su origen.

### Diagnóstico diferencial de la meningitis viral

Es imposible realizar con gran certeza diferenciaciones clínicas entre los muchos orígenes virales de la meningitis aséptica, pero se pueden obtener pistas útiles si se presta atención a determinados detalles de la anamnesis y la exploración clínica. El clínico debe investigar la posibilidad de síntomas recientes de vías respiratorias o gastrointestinales, vacunaciones, antecedentes de enfermedades infecciosas, brotes en familias, picaduras de insectos, contacto con animales y zonas a las que recientemente se viajó. La presencia de una epidemia local, la estación en la cual surgió la enfermedad y el sitio geográfico de la misma también son datos útiles.

Los enterovirus comunes, incluido el de la poliomielitis, proliferan en las vías gastrointestinales y se propagan más bien por la vía fecal-oral, razón por la cual son comunes los brotes en familia, y las infecciones son muy frecuentes en niños. Diversas infecciones por echovirus y coxsackievirus (sobre todo del grupo A) se relacionan con exantemas y además pueden vincularse con las lesiones vesiculares grisáceas de la herpangina bucal. La pleurodinia, la neuritis de los brazos, la pericarditis y la orquitis son características de algunas infecciones por coxsackievirus del grupo B, pero existen otras causas. El dolor en la espalda y cuello y los músculos siempre debe sugerir poliomielitis o dengue. Puede haber debilidad de la motoneurona inferior con infecciones por echovirus, virus del Nilo occidental y coxsackievirus, pero casi siempre es de naturaleza leve y transitoria. La incidencia máxima de las infecciones enterovirales se produce en agosto y septiembre.

La meningitis por parotiditis ocurre de manera esporádica durante todo el año, pero la incidencia más alta se observa en la parte tardía del invierno y la primavera. Los varones se afectan con una frecuencia tres veces mayor. Pueden surgir otras manifestaciones de la parotiditis infecciosa (parotiditis, orquitis, mastitis, ovaritis y pancreatitis), aunque muy a menudo no aparecen. Debe observarse que la orquitis es inespecífica de la parotiditis, pero

algunas veces ocurre en las infecciones por coxsackievirus del grupo B, mononucleosis infecciosa y coriomeningitis linfocítica. Los antecedentes definidos de parotiditis ayudan a excluir la enfermedad como un padecimiento que confiere inmunidad durante toda la vida.

El hospedador natural del *virus de la LCM* es el ratón casero común *Mus musculus*. Los seres humanos adquieren la infección a través del contacto con cricetos infectados o polvo contaminado por heces de ratón. Los trabajadores de laboratorio que manipulan roedores pueden estar expuestos a la LCM. Es posible que síntomas respiratorios (en ocasiones con infiltrados pulmonares) precedan a la meningitis. La infección es muy frecuente a finales de otoño y durante el invierno, tal vez porque los ratones entran en los hogares durante estas estaciones.

El *Parvovirus* causa la quinta enfermedad más frecuente en niños de corta edad, que se caracteriza por fiebre elevada e hiperemia intensa de las mejillas, pero no se acompaña de síntomas neurológicos más allá de la irritabilidad y a veces convulsiones por fiebre. A pesar de ello, cuando un adulto se contagia de la enfermedad de un niño, pueden surgir algunas manifestaciones neurológicas como la neuritis del plexo braquial. Ha habido informes de encefalitis y meningitis con la cepa B-19, particularmente en niños y a veces en personas con alteraciones inmunitarias. Por una complicación de difícil entendimiento, algunos enfermos han tenido accidentes cerebrovasculares como se expuso en la revisión de [Douvoyiannis et al.](#)

El HSV-2 y el VIH pueden acompañarse de meningitis y neuritis de la cola de caballo. En el caso del primer virus por lo general existe el antecedente de una infección de genitales por dicha partícula ([cap. 42](#)). La aparición de faringitis, linfadenopatía generalizada, erupción transitoria e ictericia leve sugiere *mononucleosis infecciosa causada por el virus de Epstein-Barro* en ocasiones *infección por virus citomegálico*. La ictericia es la manifestación más notable de la hepatitis viral y algunos serotipos de leptospirosis y, en ocasiones, de fiebre Q. Entre las causas bacterianas y por espiroquetas del síndrome de meningitis aséptica, tienen relevancia *leptospirosis*, *M. pneumoniae* y *borreliosis de Lyme*, como se expuso en el capítulo anterior.

Algunas formas de encefalitis aparecen particularmente en la persona inmunodeprimida por infección por VIH, quimioterapia por neoplasias, trasplante de órganos o cánceres de la sangre y tejido linfático. La manifestación por lo general es encefalitis, pero también se sabe que aparece meningitis aséptica. Los principales microorganismos causales en ese grupo son HHV-6, CMV y VZV.

Los datos de estudios de laboratorio sugieren que algunos microorganismos son la causa de la meningitis aséptica. Se identifican muchos casos de mononucleosis infecciosa gracias a la extensión de sangre y métodos serológicos específicos (anticuerpos heterófilos o de otro tipo). Hay que sospechar la presencia de LCM si se observa una pleocitosis intensa por linfocitos. Si la cifra supera las 1 000 células/mm<sup>3</sup> en el LCR, en particular si todas son linfocitos, se debe más a menudo a la presencia de LCM, aunque tal situación a veces se detecta en el caso de la parotiditis o la infección por echovirus 9. En el ataque por el último agente mencionado, pueden predominar los neutrófilos en el LCR durante una semana o más. La disminución leve de la concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo es compatible con meningitis parotídica y con el ataque de los virus mencionados, pero más a menudo denota la presencia de una infección bacteriana o micótica.

Los estudios de función hepática son anormales en muchos individuos con infección por EBV y leptospirosis; no se sabe que los virus de hepatitis causen meningitis. En la mayoría de los individuos con infecciones por *M. pneumoniae*, aparecen en el suero crioprecipitinas al final de la primera semana de la enfermedad.

Se dispone de grupos de pruebas serológicas para los principales virus que causan meningitis aséptica; en casi todas se utilizan técnicas de fijación del complemento o valoración con la prueba de inmunosorbencia ligada a enzimas (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*); una infección se demuestra por una cuadruplicación de la cantidad del suero agudo a convaleciente obtenido con al menos 10 días de diferencia, pero por supuesto éste sólo confirma el diagnóstico después que la enfermedad remitió casi por completo. En algunos casos es útil detectar el incremento del anticuerpo específico de tipo IgM dirigido contra un agente infeccioso. Las reacciones serológicas del LCR para sífilis deben interpretarse con cautela, porque las inflamaciones de muchos tipos, incluida la mononucleosis infecciosa, puede precipitar una reacción positiva falsa. En los últimos años se ha realizado la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para el diagnóstico de las infecciones virales del sistema nervioso, entre ellas las secundarias a CMV y HSV. La prueba es más sensible durante la etapa activa de la replicación viral, en contraste con las pruebas serológicas, que tienen mayor precisión más tarde durante la evolución de la infección. Se observan numerosos resultados falsos negativos y menos positivos falsos de la PCR para CMV, pero de cualquier manera es útil en algunas circunstancias, como el diagnóstico oportuno de la infección fulminante por CMV en personas con sida (véase más adelante). En fecha reciente, la secuenciación del DNA del LCR permite su comparación con la de fuentes básicas, en relación con muy diversos microorganismos infecciosos y la identificación de infecciones elusivas se realiza en cuestión de días o menos ([Wilson y Tyler](#)); los hallazgos se confirman por medio de PCR. Para la mayoría, ni la prueba serológica ni la de PCR se requieren en la práctica clínica.



## Meningitis crónica persistente y recurrente

Las meningitis crónicas y recurrentes de causa incierta representan siempre problemas diagnósticos ([cuadro 32-1](#)). Estos pacientes pueden tener fiebre de baja intensidad, cefalea de intensidad variable, cuello rígido y pleocitosis con predominio mononuclear, algunas veces con elevación de la presión de LCR. Pueden surgir signos neurológicos focales de poca intensidad como arrastre leve del pronador o signo de Babinski. Se sospecha siempre una inflamación viral o infecciosa de cualquier otro tipo, pero la búsqueda mediante cultivos y serología produce resultados negativos. Se presume que el virus del herpes es la causa de unos cuantos casos como en el tipo de meningitis recurrente de Mollaret que se describe más adelante. El proceso se resuelve a lo largo de un periodo de meses o un año o más; en otros casos acaba por encontrarse la causa. Sólo algunos terminan en la muerte.

Cuadro 32-1

### CAUSAS DE MENINGITIS ASÉPTICA CRÓNICA y RECURRENTE

#### Infecciosas

Tuberculosa y micobacteriana atípica  
Micótica (por criptococos, coccidios, histoplasmas, blastomicetos, etc.)  
*Nocardia*  
VIH  
Herpes tipo 2 (meningitis recurrente de Mollaret)  
Enfermedad de Lyme  
Sífilis  
Brucelosis  
Absceso o hematoma epidural  
Meningitis bacteriana parcialmente tratada

#### Granulomatosas y vasculíticas

Sarcoidosis  
Granulomatosis de Wegener  
Enfermedad de Behçet  
Vasculitis  
Paquimeningitis de IgG-4

#### Neoplásicas

Carcinomatosa  
Linfomatosa  
Leucémica

#### Alérgicas

Antiinflamatorios no esteroideos  
Concentrado de Ig intravenoso  
Antibióticos  
Otros fármacos

#### Químicas

Escape de tumor epidermoide cerebral o raquídeo, quiste dermoide, craneofaringioma o teratoma  
Instilación de sustancias irritantes por punción lumbar, anestesia raquídea o cirugía

#### Idiopáticas

Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada  
Sin causa determinada en un tercio de los casos

En un grupo de pacientes de esta clase que se atendieron en la Clínica Mayo, 33 de 39 experimentaron resolución natural de la enfermedad y dos fallecieron; 14 estaban aún asintomáticos al momento de elaborar el informe ([Smith y Aksamit](#)). En una serie de 83 pacientes en Nueva Zelanda,

Andersony Willoughby encontraron que la tuberculosis era la causa simple identificable más común y un número más pequeño se explicaba por meningitis neoplásica y criptocócica; en un tercio de los sujetos no pudo establecerse una causa. Charleston et al. informaron el caso de un subgrupo de estos individuos que respondieron a los esteroides; en sólo 7 de 17 pacientes el tratamiento pudo suspenderse sin recurrencia; cuatro requirieron tratamiento en forma indefinida; los seis restantes murieron muchos meses o años después del inicio del tratamiento. El resultado y la respuesta a los esteroides en los enfermos son en gran medida los mismos. Estas series excluyeron las meningitis químicas o irritativas, que deben considerarse si se llevó a cabo una operación raquídea o una infusión de sustancias incluso aparentemente inocuas en el espacio raquídeo.

En el capítulo anterior se hizo referencia al problema especial de la *meningitis neutrófila crónica* en relación con especies de *Nocardia*, *Aspergillus*, *Actinomyces* o algunas de *Mycobacterium*; otras causas incluyen coccidioidomicosis, histoplasmosis y blastomicosis (consultar la cita de Peacock, en el cap. 31). También es interesante un grupo inusual de meningitis con eosinofilia muy intensa (en comparación con el número de eosinófilos en la sangre); incluye parasitosis, linfoma de Hodgkin que infiltra las meninges, émbolos de colesterol dispersos, y a veces, meningitis alérgica vinculada con antiinflamatorios no esteroides, como el *ibuprofeno*.

Un enfoque razonable en individuos con meningitis crónica es repetir varias veces la punción lumbar para así obtener líquido para todos los cultivos y procedimientos micóticos y citológicos del LCR, y para ello utilizan marcadores que detecten poblaciones uniformes de linfocitos B y T y células tumorales, un método bioquímico sensible a meningitis neoplásica (como microglobulina  $\beta_2$ , lactato deshidrogenasa [LDH, *lactate dehydrogenase*]) y PCR para amplificación de virus herpéticos, procedimientos serológicos en busca de VIH, sífilis, coccidioidomicosis, *Brucella*, y enfermedad de Lyme. Es importante tomar imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) del cerebro y la médula espinal con opacificación por gadolinio, para detectar cúmulos parameningeos. Si surge hidrocefalia se le tratará según las pautas descritas en el capítulo 29.

Parecería razonable un lapso de prueba con antibióticos de amplio espectro, aunque los autores de este texto han obtenido resultados limitados con ellos en los últimos pacientes que atendieron. Los autores de este texto recurrieron a la biopsia de las meninges en la convexidad frontal o en un sitio en que se detecte infiltración o contraste intenso si el diagnóstico no se ha esclarecido en cuestión de seis a 12 meses o si persiste la meningitis febril por varias semanas, pero también es de escasa utilidad el estudio histopatológico de tal tejido. En la serie de Anderson et al. (1995) mencionada anteriormente, con la biopsia se confirmó el diagnóstico sólo en cinco de 25 pacientes. Por último, si se ha descartado razonablemente la infección bacteriana o micótica, incluyendo la tuberculosis, se administrarán corticoesteroides por varias semanas para disminuir poco a poco la dosis, en tanto se observa al paciente y se obtienen nuevas muestras de LCR.

La fórmula observada en LCR en otras *meningitis crónicas o recurrentes agudas*, corresponde a la de la meningitis aséptica; incluye: 1) el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, caracterizado por combinaciones de iridociclitis, despigmentación de madejas gruesas de pelo (poliosis circunscrita) y de la piel, vitíligo, pérdida de las pestañas, disacusia y sordera (la evolución es benigna, y se desconoce el fundamento histopatológico del síndrome), y 2) meningitis recurrente de Mollaret, y de ellas muchos casos se han vinculado con HSV-1 (Steel) y otros (quizá la mayor parte), con infección por HSV-2 (Cohen et al.). El síndrome se caracteriza por episodios de meningitis aguda con cefalea intensa y a veces febrícula que dura aproximadamente dos semanas y que se repite en un lapso de semanas o años. En algunos de los pacientes mencionados que han atendido los autores y en quienes no se identificó virus en el LCR, se obtuvieron pocos resultados con la administración de antivirales, aunque al parecer los corticoesteroides disminuyeron la intensidad de los episodios agudos. Una proporción de tales casos surge después de crisis de herpes genital y se han señalado pacientes individuales afectados por EBV, herpes-6 en niños y otros virus. Un síndrome similar que se ha vinculado con HSV-2 está compuesto de meningitis aséptica e insuficiencia vesical, así como dolor vaginal o vulvar después de un episodio de herpes genital (síndrome de Elsberg, revisado por Ellie et al.); 3) en algunos pacientes los ataques repetitivos se acompañan de encefalopatía y cefalea, y tal situación probablemente sea idéntica al cuadro llamado “seudomigraña con síntomas neurológicos temporales” por parte de Gómez-Aranda y descrito en fecha más anterior por Bartleson et al. La entidad, conocida también como síndrome HaNDL (“déficit neurológico con cefalea y pleocitosis linfocítica”) está más cercano a los síndromes de cefalea que se expusieron y citaron en el capítulo 9. 4) Meningitis alérgica o por hipersensibilidad que en épocas pasadas surgía en la evolución de la enfermedad del suero y ahora más comúnmente en enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso y en relación con algunos fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos y concentrados inmunoglobulínicos administrados por vía intravenosa. 5) Enfermedad de Behçet, que es un trastorno agudo importante, inflamatorio y recidivante del SNC, de manera particular en personas provenientes del Cercano Oriente. Es esencialmente un trastorno inflamatorio difuso de vasos finos que además tiene otras características propias como las úlceras de boca y genitales y que se le considera más adecuadamente dentro de las vasculitis en el capítulo 33.

### Otras causas de meningitis aséptica, crónica y recurrente

Además de las infecciones bacterianas mencionadas que causan meningitis aséptica, otras categorías de trastornos pueden causar una reacción

estéril caracterizada predominantemente por linfocitos o mononucleares en las leptomeninges: 1) focos de infección bacteriana que están muy cerca de las meninges, como un absceso epidural raquídeo o craneal (infección parameningea); 2) meningitis bacteriana tratada parcialmente; 3) infecciones menígeas en las que es imposible o difícil identificar el microorganismo (en ocasiones dentro de tal categoría están las meningitis micótica y tuberculosa y también las parasitosis); 4) invasión neoplásica de las leptomeninges (meningitis linfomatosa y carcinomatosa); 5) enfermedades granulomatosas, vasculíticas o inflamatorias de otro tipo como la sarcoidosis, la enfermedad de Behçet y la angitis granulomatosa y 6) meningitis inflamatorias repetitivas crónicas o agudas como consecuencia de irritación química, que incluyen una *meningitis aséptica por sustancias químicas* inducida por la rotura de un craneofaringioma y otras estructuras quísticas que contengan líquido proteináceo. En el apartado de “Meningitis crónica persistente y recurrente” se describen de forma más detallada de tales entidades. 7) En contadas ocasiones, los niños con infecciones sin importancia terminan por mostrar signos menígeos y pleocitosis mínima que es resultado de la inflamación estéril de serosas, que no comprende la invasión de las meninges por los microorganismos. La misma situación priva en la endocarditis bacteriana. 8) Como se mencionó antes, ha surgido meningitis idiosincrásica, tal vez inmunitaria, como consecuencia del uso de antiinflamatorios no esteroideos, concentrado inmunoglobulínico intravenoso (probablemente debido a un químico portador en la solución) y en raras ocasiones por otros fármacos, como algunos antibióticos. Las personas con lupus eritematoso generalizado muestran un mayor peligro de tener reacciones meningíticas asépticas a los antiinflamatorios.

En lo que se refiere a las primeras dos categorías, las infecciones parameningeas y bacterianas tratadas parcialmente, la sinusitis paranasal o la mastoiditis latente, pueden producir en el LCR una imagen de meningitis aséptica por la extensión epidural o subdural al interior de los compartimientos intracraneales; pocas veces surge el síndrome completo de meningitis. La sola sinusitis sin complicaciones no causa una reacción meníngea.

El tratamiento con antibióticos que se administra contra alguna infección sistémica o pulmonar puede suprimir la meningitis bacteriana hasta el punto que predominen las células mononucleares, el nivel de glucosa sea casi normal y sea imposible identificar por cultivo los microorganismos del LCR, aunque pueden detectarse aun por medio de tinción de Gram. La atención minuciosa al antecedente del uso reciente de antimicrobianos permite identificar a tales pacientes.

La sífilis, la criptococosis y la tuberculosis son miembros importantes del tercer grupo que ocasiona meningitis aséptica y en las que puede ser difícil identificar por cultivo el microorganismo, como se detalló en el [capítulo 31](#). La meningitis tuberculosa, en su fase inicial, puede aparentar meningitis aséptica inocua; a veces no se hace oportunamente el diagnóstico. De igual forma, algunas veces se pasa por alto el diagnóstico de criptococosis, otra infección micótica, o nocardiosis, porque es posible que los microorganismos se encuentren en cantidades tan bajas que no se reconozcan en frotis, en especial en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). La brucelosis (fiebre mediterránea, fiebre de Malta) es una enfermedad rara, puede presentarse como meningitis o meningoencefalitis aguda, con las alteraciones en LCR de una meningitis aséptica. El diagnóstico depende de la detección de concentraciones séricas elevadas de anticuerpo y globulinas inmunitarias específicas de *Brucella* mediante ELISA o pruebas de aglutinación sérica. Se cuenta también con técnicas nuevas de detección genética, que pueden esclarecer la causa de una meningitis por lo demás indefinida (Wilson et al.)

En el cuarto grupo (neoplásicos) las causas más frecuentes de infiltraciones menígeas son las leucemias y los linfomas. En los niños se observa a veces “meningitis” leucémica, en que las células (linfoblastos o mieloblastos) en el LCR se cuentan por miles. En la meningitis carcinomatosa las células neoplásicas se extienden por todas las leptomeninges y afectan raíces de pares craneales y nervios raquídeos, y con ellos surge un cuadro de meningorradiculitis con niveles de glucosa normales o bajos en el LCR. También surge una meningitis linfomatosa primaria del SNC. La meningitis linfocítica acompañada de parálisis de pares craneales al final resulta ser tuberculosa si la persona muestra fiebre y disminuye el nivel de glucosa en LCR (o incluso sin los signos mencionados, en un área endémica); es posible que tenga origen neoplásico si la persona es afebril y su concentración de glucosa en LCR es normal o un poco menor. Los preparados citológicos concentrados y los marcadores de células tumorales permiten identificar a estas últimas. En el [capítulo 30](#) se expone con detalle el tema de meningitis neoplásica.

La oclusión de muchos vasos sanguíneos pequeños del encéfalo por émbolos de colesterol también puede inducir una reacción en los vasos menígeos y pleocitosis que incluye eosinófilos.

En resumen, los datos cronológicos de la enfermedad, los hallazgos clínicos concomitantes y los resultados de estudios de laboratorio por lo común aportan pistas para el diagnóstico de las formas no virales y crónicas de meningitis aséptica. Es útil no olvidar la posibilidad de neoplasias, VIH, tuberculosis, criptococosis, sarcoidosis, sífilis, borreliosis, alergias, cúmulos parameningeos y meningitis bacteriana tratada inadecuadamente, y cada una de las entidades mencionadas constituye un problema de diagnóstico urgente.

## ENCEFALITIS AGUDA

Con base en la revisión anterior es evidente que la separación entre los síndromes clínicos de meningitis aséptica y la encefalitis no siempre es fácil. Algunos pacientes con meningitis aséptica pueden experimentar somnolencia o confusión, indicativas de afección cerebral. La práctica común consiste en asumir que la meningitis viral sólo causa fiebre, cefalea, cuello rígido y fotofobia; si se añaden algunos otros síntomas del SNC, entonces se conoce como *meningoencefalitis*. Como se ha insistido, el mismo espectro de virus es la causa de la meningitis y la encefalitis. Los autores tienen la impresión de que muchos casos de encefalopatía por enterovirus y prácticamente todos los casos de esa entidad de tipo parotídico y de LCM, son algo más que ejemplos de meningitis intensa en que hay inflamación de la superficie debajo de la piamadre del cerebro. Rara vez han originado lesiones cerebrales demostrables en la necropsia, y los enfermos que sobreviven no muestran signos neurológicos cerebrales. En contraste, varios agentes, entre los que destacan los arbovirus, pueden causar lesiones encefalíticas con síntomas meníngeos menores.

El *síndrome de encefalitis* consiste en una enfermedad febril aguda con indicios de diversas combinaciones: convulsiones, delirio, confusión, estupor o coma; afasia; hemiparesia con asimetría de los reflejos tendinosos y signo de Babinski; movimientos involuntarios, ataxia y sacudidas mioclónicas, y nistagmo, parálisis oculares y debilidad facial. El componente meningítico puede ser intenso; tener manifestaciones leves como la cefalea, o no manifestarse absolutamente. El líquido cefalorraquídeo muestra invariablemente una reacción celular y las proteínas se encuentran muy poco elevadas. Los estudios de imagen del encéfalo por lo general son normales, pero pueden indicar edema difuso y ensanchamiento corticales y, con menos frecuencia, en ciertas infecciones, daño subcortical y de los núcleos profundos y, en casos especiales de encefalitis por herpes simple, daño selectivo de los lóbulos inferomediales frontal y temporal.

### Diferenciación entre encefalitis virales y posinfecciosas

El síndrome de encefalitis aguda descrito en párrafos anteriores puede asumir dos formas: la invasión directa de cerebro y meninges, muy común (encefalitis viral verdadera), y una encefalomiелitis posinfecciosa que se sustenta posiblemente en una reacción autoinmunitaria a la infección viral sistémica, pero en la cual no aparece el virus en tejido nervioso (consultar también el [cap. 35](#)). Es difícil a veces diferenciar entre la encefalomiелitis posinfecciosa y la encefalitis infecciosa, especialmente en personas jóvenes propensos a la variedad posinfecciosa con fiebre. Esta última, que recibe el nombre de encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM, *acute disseminated encephalomyelitis*), aparece después de una latencia de varios días, a medida que la enfermedad infecciosa cede. Se expresa mediante fiebre ligera y síntomas cerebrales como confusión, crisis convulsivas, coma, ataxia. El LCR muestra inflamación ligera y elevación de proteínas, algunas veces una reacción más intensa y por lo general hay lesiones bilaterales confluentes características en la sustancia blanca en los estudios de imagen, hallazgos que difieren de los de la encefalitis viral. Si no coexiste una epidemia de encefalitis como para sugerir el diagnóstico, o no hubo alguna enfermedad sistémica en momentos anteriores o su origen es oscuro, será imposible diferenciar entre las dos entidades con el solo cuadro clínico. Por lo regular la fiebre es más intensa en el tipo infeccioso, pero incluso dicha diferencia no siempre es válida en niños de corta edad con ADEM. La encefalitis que aparece después de algunos exantemas de niños (posexantemática) y vacunaciones en cualquier edad (posvacunales) son esencialmente formas de encefalomiелitis diseminada aguda.

La ADEM es un cuadro predominantemente inflamatorio y desmielinizante, razón por la cual se menciona en este apartado, pero sus signos clínicos y estudios de imagen se revisan con mayor detalle en el [capítulo 35](#), junto con otras enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple, con la cual comparte algunas características. También es colocada dentro de categorías especiales como el ahora raro síndrome de Reye de encefalopatía aguda posinfecciosa con insuficiencia hepática que aparece después de la influenza y otras infecciones virales y cerebelitis posinfecciosa.

### Etiología

Se han citado a diversos agentes virales, bacterianos, micóticos y parasitarios como causas de síndrome de encefalitis, pero en este apartado se prestará atención únicamente de los virus, porque son los patógenos más comunes y es precisamente del ataque de los mismos del que se derivó el término *encefalitis*. En el [capítulo 31](#) se revisan las formas no virales (micoplasmas, rickettsias, borrelia de Lyme y otras) en el apartado de “Encefalitis por infecciones bacterianas” y es importante revisarlas junto con esta sección.

De acuerdo con los *Centers for Disease Control and Prevention*, cada año se informan cerca de 20 000 casos de encefalitis viral aguda en Estados Unidos. La muerte se produce en 5% a 20% de estos pacientes y se observan signos residuales como deterioro mental, defectos amnésicos, cambios de personalidad, convulsiones recurrentes y hemiparesia en cerca de 20% más. Sin embargo, estas cifras totales no reflejan la incidencia variable de la mortalidad y las anomalías neurológicas residuales que siguen a la infección por diferentes virus. En la encefalitis por virus del herpes simple, por

ejemplo, más de 50% de los enfermos muere o queda con trastornos graves y las cifras son incluso más elevadas en la forma equina oriental. Por otra parte, se han observado fallecimientos y secuelas neurológicas graves solamente en 5% a 15% de enfermos de infección equina de estados occidentales de Estados Unidos y Canadá y occidente del Nilo e incluso en un menor número de sujetos con las encefalitis por virus venezolano, de San Luis y La Crosse.

Son relativamente pocos los tipos de encefalitis viral que aparecen con frecuencia suficiente como para tener importancia clínica. Con mucho, el virus del herpes simple (HSV) es la causa esporádica más frecuente de encefalitis y no muestra predilecciones estacionales ni geográficas. Hay algún sesgo en su distribución por edades y es bifásica, además afecta a personas entre los 5 y los 30 años y a quienes tienen más de 50 años. Otros virus más, ejemplificados por los arbovirus que causan encefalitis, muestran una incidencia geográfica y estacional característica. De ellos, los más importantes son el serogrupo de encefalitis japonesa (Flavivirus), del cual un miembro es el virus conocido del Nilo occidental. En brotes recientes en Estados Unidos este último ha sido el más frecuente que cualquiera de los demás arbovirus y muestra una distribución geográfica amplia (Solomon). En Estados Unidos la encefalitis equina de la zona oriental, como su nombre lo señala, se observa principalmente en estados de tal ubicación y en las costas del Atlántico y el Golfo. La encefalitis equina de la zona occidental se distribuye muy uniformemente al occidente del Mississippi. La encefalitis de San Luis, otra forma transmitida por artrópodos que aparece a finales del verano, se detecta a nivel nacional, pero en particular a lo largo del río Mississippi en el sur; aparecen brotes de agosto a octubre, y un poco después de lo acostumbrado en el caso de otros arbovirus. La encefalitis equina venezolana es común en Sudamérica y Centroamérica; en Estados Unidos se limita prácticamente a Florida y estados del suroeste. La encefalitis por el virus de California predomina en los estados al norte del Medio Oeste y el este. Después de la encefalitis del Nilo occidental la causada por arbovirus que se identifica con mayor frecuencia en Estados Unidos es la variedad La Crosse.

Las infecciones por rabia ocurren en todo el mundo, pero en Estados Unidos se observan sobre todo en el Medio Oeste y a lo largo de la costa occidental. Las encefalitis japonesa B (la encefalitis más común fuera de Estados Unidos, consúltese Solomon et al.), rusa de primavera y verano, del valle Murray (enfermedad australiana X) y varias encefalitis virales menos comunes, son raras en Estados Unidos o, como en el caso de la fiebre del Nilo occidental y el Zika, sólo aparecieron hasta fecha reciente. Con la facilidad y rapidez para viajar, indudablemente aumentará su número en Estados Unidos y parte de Europa en las que no se han observado hasta ahora.

La mononucleosis infecciosa, que es una infección primaria por EBV, se complica con meningitis, encefalitis, parálisis facial o polineuritis del tipo Guillain-Barré en una proporción pequeña de los casos. Cada una de estas complicaciones neurológicas puede ocurrir sin la fiebre, faringitis y linfadenopatía características de la mononucleosis infecciosa. Lo mismo se observa con *M. pneumoniae*. Como se comenta en el capítulo 31, aún no se sabe con certeza si estas dos enfermedades son encefalitis infecciosas verdaderas o complicaciones posinfecciosas. Pruebas de estudios con PCR del líquido cefalorraquídeo son congruentes con una infección directa en algunos casos. Otros virus tipo herpes que pueden causar encefalitis son varicela zóster y citomegalovirus. Se comentan en relación con los ambientes clínicos en que ocurren. Desde 1930 no se han observado casos precisos de “encefalitis epidémica” (encefalitis letárgica) en forma aguda, aunque aún se ven en clínicas de neurología algunos sobrevivientes ocasionales con un síndrome parkinsoniano residual. Sin embargo, se han reconocido varios trastornos del movimiento, incluido el parkinsonismo, como secuelas de encefalitis por Flavivirus. La latencia desde la infección hasta estas complicaciones es breve o pueden presentarse desde el inicio, muy diferente a lo que ocurre en la encefalitis letárgica. A veces se presenta una variedad posinfecciosa-inmunitaria de dicha encefalitis mesencefálica.

En fecha más reciente se ha identificado a la encefalitis en ocasiones sobreaguda o abrumadora como una manifestación rara de la infección de gripe (influenza), en particular por la cepa H1N1 que infectó principalmente niños en países del sudeste Asiático, pero también otros serotipos de influenza que incluyen los virus muy usuales de la enfermedad que ocasionan brotes anuales. El trastorno ha recibido el nombre de encefalopatía en las publicaciones de investigación, pero la presencia de convulsiones, delirio y estado de coma sugiere que los aspectos neurológicos corresponden a los de la encefalitis.

La frecuencia relativa de las diversas infecciones virales del sistema nervioso puede observarse a partir de varios estudios. Una investigación inicial del *Walter Reed Army Institute*, que comprendió a 1 282 pacientes, es en particular notable y en ella se obtuvo un diagnóstico positivo de laboratorio en más de 60% de los casos (Buescher et al.), una tasa más alta que en cualquier protocolo subsecuente de tamaño comparable. Además de los poliovirus (algunos de los datos se reunieron antes de 1959), los agentes infecciosos comunes en casos de meningitis y encefalitis asépticas fueron el coxsackievirus del grupo B, echovirus, virus de la parotiditis, virus de la coriomeningitis linfocítica, arbovirus, virus del herpes simple y *Leptospira*, en ese orden. En un estudio virológico prospectivo de todos los niños examinados en la Clínica Mayo durante los años 1974 a 1976, el diagnóstico de meningitis aséptica, meningoencefalitis o encefalitis se estableció en 42 casos y se identificó un agente infeccioso en 30 de ellos (Donat et al.). El virus California se aisló en 19 pacientes y uno de los enterovirus (echovirus tipos 19, 16, 21 o Coxsackie) en ocho casos; en casos individuales se detectaron virus de parotiditis, rubeola, HSV, adenovirus 3 y *M. pneumoniae* (en algunos pacientes hubo pruebas de combinación de infecciones). Como se

mencionó, los brotes recientes de ataque del virus del Nilo occidental, cercanos a 3 000 casos al año en Estados Unidos, le confieren actualmente gran importancia en comparación con algunas de las infecciones virales descritas. Está más distribuido incluso en el mundo el virus de la encefalitis japonesa relacionado, que causa 10 000 muertes cada año en Asia.

En una serie contemporánea y en particular grande de infecciones virales del sistema nervioso del Reino Unido, que incluyó a más de 2 000 pacientes, se intentó la identificación viral en el LCR por medio de PCR, con resultados positivos en sólo 7%, la mitad de los cuales correspondió a diversos enterovirus ([Jeffery et al.](#)). Los otros microorganismos que se identificaron con frecuencia fueron HSV-1, seguido por VZV, EBV y otros herpesvirus. Sin embargo, en pacientes con sida las frecuencias relativas de los patógenos que causan meningoencefalitis son bastante diferentes e incluyen presentaciones clínicas especiales; esto se aplica sobre todo a la infección por CMV del sistema nervioso, como se indica en el apartado “Infecciones por oportunistas y neoplasias del sistema nervioso central en sida”. La experiencia de los autores ha mostrado una orientación sesgada hacia la encefalitis por HSV, brotes estacionales de encefalitis equina de la zona oriental o del Nilo occidental y casos vinculados con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

## Encefalitis por arbovirus

Los virus comunes transmitidos por artrópodos (arbovirus) que producen encefalitis en Estados Unidos y en sus límites geográficos se listaron antes. Muchos de los agentes infecciosos pertenecen a la categoría de los Flavivirus. Se producen ciclos alternativos de infección viral en los mosquitos y los hospedadores vertebrados; el mosquito se infecta al chupar sangre de un hospedador virémico (caballo o ave) e inyecta el virus en el hospedador, incluido el ser humano. La incidencia estacional de estas infecciones se limita al verano y el principio del otoño, cuando los mosquitos pican. En las encefalitis equinas la muerte de caballos suele preceder a las epidemias humanas. En la encefalitis de San Luis las aves o los animales urbanos, o tal vez el ser humano, se convierten en hospedadores intermediarios. A los brotes del Nilo occidental los preceden enfermedades de aves comunes como cuervos y grajos. Los virus de San Luis, California y La Crosse son endémicos en Estados Unidos por el ciclo de infección en roedores pequeños. El virus Powassan de la garrapata del venado se agregó a la lista de causas de encefalitis por Flavivirus en Estados Unidos, según un informe de [Tavakoli et al.](#)

Las manifestaciones clínicas de las diversas infecciones por arbovirus casi no se diferencian entre sí, aunque varían con la edad del paciente. El periodo de incubación después de la transmisión por la picadura del mosquito es de cinco a 15 días. Es posible que se presente fiebre prodrómica breve con artralgias o exantema (p. ej., fiebre del Nilo occidental). En los lactantes a veces el cuadro inicial es repentino e incluye fiebre y convulsiones, en tanto que en niños de mayor edad y adultos el comienzo no es tan repentino y ellos señalan la aparición de cefalea, indiferencia, náusea o vómito, somnolencia y fiebre, que han durado días antes de acudir al médico; después adquieren relevancia convulsiones, confusión, estupor y grados variables de rigidez del cuello. Se observa a veces fotofobia, mialgia difusa y temblor (de acción o de intención). También a veces surgen asimetría de los reflejos tendinosos, hemiparesia, signos extensores plantares, mioclonos, corea y reflejos de succión y prensión. [McJunkin et al.](#) describieron el cuadro clínico de 127 sujetos con infección por virus La Crosse, casos acumulados en un decenio de atención en su centro médico, y sus descripciones representan otras infecciones por arbovirus. Además de las manifestaciones típicas de la encefalitis viral, destacan otros aspectos que aparecen en una fracción de los pacientes: hiponatremia, hipertensión intracraneal con edema cerebral y, los más notables en opinión de los autores, cambios de señales en la MRI que imitan la encefalitis herpética.

Se conoce en detalle en la actualidad un síndrome especial de poliomiелitis paralítica flácida, febril, que es consecuencia de infección por el virus del Nilo occidental. Su evolución dura pocos días y en unos casos se acompaña de parálisis facial ([Jeha et al.](#)). Algunos pacientes han mostrado un síndrome extrapiramidal temprano; cualquiera de los signos mencionados puede aparecer con otros Flavivirus.

Los signos neurológicos y la fiebre de la encefalitis por arbovirus ceden después de cuatro a 14 días, salvo que el sujeto muera o hayan surgido cambios destructivos del SNC. Ningún antiviral es eficaz y el clínico solamente cuenta con medidas de sostén. En ocasiones, el edema cerebral alcanza tal magnitud que obliga a iniciar medidas específicas, señaladas en el [capítulo 16](#), en los apartados: “Atención del paciente en estado de coma agudo”, y en “Signos clínicos de la hipertensión intracraneal”.

La más grave de las infecciones por arbovirus en Estados Unidos es la encefalitis equina oriental (EEE), puesto que una gran proporción de los sujetos afectados desarrolla encefalitis; cerca de una tercera parte de éstos fallece y un número similar, con mayor frecuencia niños, acusa anomalías incapacitantes graves: retraso mental, trastornos emocionales, convulsiones recurrentes, ceguera, sordera, hemiplejía, anomalías motoras extrapiramidales y trastornos del habla. Si bien se infecta una proporción pequeña de los expuestos, como se mencionó, los síndromes poliomiелítico y parkinsoniano de los Flavivirus pueden ser secuelas permanentes ([Solomon](#)). En el otro extremo, la encefalitis de La Crosse, que afecta sobre todo a



niños, tiene un resultado casi uniformemente benigno. La rapidez de evolución desde un síndrome viral febril poco conspicuo hasta la encefalitis, es poca, en forma similar a lo que ocurre con las infecciones por arbovirus, y su índice de mortalidad varía de 2% a 12% en diferentes brotes.

### Diagnóstico

Los signos detectables en el LCR son muy similares a los de la meningitis aséptica (pleocitosis a base de linfocitos, mínima elevación del nivel de proteínas y cifras normales de glucosa). En ocasiones, la obtención temprana de LCR puede señalar la ausencia o la escasez de células, pero estudios posteriores revelan un cuadro más típico de variedad inflamatoria. Por lo común es imposible identificar el virus en la sangre o el LCR y se practica sistemáticamente PCR sólo durante epidemias locales y para detectar los virus del herpes. En fecha reciente fue factible usar la secuenciación de la generación más reciente para identificar causas indefinidas de encefalitis. A pesar de ello, en el suero y en el LCR aparece el anticuerpo antiviral de inmunoglobulina (Ig)M, en los primeros días del cuadro sintomático, y se detecta y cuantifica por medio de ELISA, y lo vuelve preferible a otros métodos serológicos para hacer un diagnóstico específico. Algunos pacientes no han generado anticuerpos para la fecha en que son hospitalizados y a veces se necesita repetir la prueba en cuestión de días. Los signos en la MRI pueden ser normales o haber cambios de las señales y edema en la corteza, ganglios basales o tálamo (estos últimos se describen particularmente en el ataque por el grupo de virus B japonés, Nilo occidental, EEE y rabia).

### Histopatología

Los signos histopatológicos definitorios de la encefalitis viral por lo común son los manguitos perivasculares a base de linfocitos y otros leucocitos mononucleares y los plasmacitos, así como la infiltración irregular de las meninges por células similares. Se advierte degeneración muy amplia de neuronas aisladas, con neuronofagia, y también focos dispersos de necrosis inflamatoria que afectó las sustancias gris y blanca. El tronco cerebral queda hasta cierto punto indemne. En algunos casos de encefalitis equina oriental las lesiones destructivas pueden ser masivas y afectar la mayor parte de un lóbulo o un hemisferio, y se observan con facilidad mediante imágenes por MRI, pero en las otras infecciones por arbovirus los focos son de tamaño microscópico (Deresiewicz et al.). El virus del Nilo occidental también puede ser causa de un perfil regional de daño neuronal que afecta las células del asta anterior de la médula, una poliomiелitis, como ya fue mencionado. Los colegas de los autores y otros proporcionaron una descripción anatomopatológica de este proceso (véase Asnis et al.).

## Encefalitis por virus del herpes simple

De las encefalitis virales comunes, la mencionada quizá sea la más grave y la más frecuente. La encefalitis por herpes simple se presenta de manera esporádica durante todo el año, en individuos de todas las edades y en todas partes del mundo. En Estados Unidos, cada año se manifiestan unos 2 000 casos, que abarcan en promedio el 10% de todos los casos de encefalitis (índice de dos a cuatro casos por millón de personas). En el pasado, 30% a 70% de los enfermos fallecían, y muchos de los supervivientes quedaban con graves secuelas neurológicas, más aún antes de que se contara con antivirales eficaces. Casi siempre es causada por HSV-1 que también causa las lesiones herpéticas comunes, en la mucosa de la boca; sin embargo, sólo en contadas ocasiones coinciden las lesiones de la boca y las encefalíticas. El virus del herpes tipo 2 también causa encefalitis generalizada aguda, por lo común en el neonato y en relación con la infección herpética genital en su madre. La infección por el tipo 2 en el adulto origina en forma más típica meningitis aséptica y a veces una polirradiculitis o mielitis, vinculada con una infección herpética reciente en genitales. En casos excepcionales, la encefalitis localizada del adulto se debe al virus del tipo 2 y la difusa neonatal al del tipo 1.

### Manifestaciones clínicas

Los síntomas, que evolucionan durante varios días, son en la mayor parte de los casos los de cualquier otra encefalitis aguda, es decir, fiebre, cefalea, convulsiones, confusión, estupor y coma. En algunos pacientes estas manifestaciones están precedidas por síntomas y hallazgos que revelan la predilección de esta enfermedad por las porciones inferomediales o lateral de los lóbulos frontales y temporales y la ínsula. Los síntomas y signos incluyen alucinaciones olfativas o gustativas, crisis convulsivas originadas en el lóbulo temporal, cambios de la personalidad, comportamiento irregular o psicótico o delirio, afasia y hemiparesia. En ocasiones el cuadro inicial incluye convulsiones al comenzar la enfermedad, pero es raro el estado epiléptico. Se identifica a menudo la perturbación de las funciones de la memoria, pero ello se manifiesta sólo en etapa ulterior en la convalecencia, conforme la persona recupera el conocimiento después de estupor o coma. A veces hay edema hemorrágico y hernia de uno o ambos lóbulos temporales a través del edificio tentorial, que ocasionó coma en los primeros días de la enfermedad y ello constituye un signo de muy mal pronóstico.

El LCR se encuentra a menudo bajo presión elevada y casi siempre hay pleocitosis (límites de 10 a 200 células/mm<sup>3</sup>; menos frecuente más de 500 células/mm<sup>3</sup>). Las células son sobre todo linfocitos, pero algunas veces se observa un número importante de neutrófilos. En algunos casos, 3% a 5% en series determinadas, el LCR es normal durante los primeros días de la enfermedad, sólo para volverse anormal cuando se examina por segunda vez. La naturaleza hemorrágica de la destrucción hística cerebral por dicha infección, se refleja en el LCR. De hecho, sólo en un pequeño número de casos se identifican eritrocitos, que a veces son miles, y xantocromía. El contenido de proteínas se incrementa en la mayor parte de los casos. Las concentraciones de glucosa del LCR rara vez pueden reducirse a un poco menos de 40 mg/100 ml, lo que crea confusión con las meningitis tuberculosa y micótica. La imagen en estudios cerebrales, que imparte características muy definidas y propias, se expone más adelante en la sección de Diagnóstico.

## Histopatología

Las lesiones adoptan la forma de una necrosis hemorrágica intensa de las porciones inferior y medial de los lóbulos temporales y de las partes medioorbitarias de los lóbulos frontales. La región de necrosis puede extenderse hacia arriba a lo largo de la circunvolución del cíngulo y en ocasiones hasta la ínsula o las porciones laterales de los lóbulos temporales o en sentido caudal al cerebro medio, pero siempre contigua con áreas de necrosis del lóbulo temporal medio. Las lesiones del lóbulo temporal casi siempre son bilaterales pero no simétricas. La distribución de las lesiones es tan característica que es posible establecer el diagnóstico por inspección a simple vista o su localización y aspecto en estudios de imágenes. Probablemente los casos descritos en años pasados como “encefalitis necrosante aguda” y “encefalitis de cuerpo de inclusión” fueron ejemplos de encefalitis por HSV. En las etapas agudas se encuentran inclusiones eosinófilas intranucleares en neuronas y células gliales, además de las anomalías microscópicas usuales de encefalitis aguda y necrosis hemorrágica. Es posible que el método para la demostración definitiva de la enfermedad sea la tinción intracelular específica con anticuerpos contra diversos segmentos del virus.

La localización característica de las lesiones en dicha enfermedad ha sido explicada supuestamente por la vía de entrada del virus en el SNC. Se sugieren dos vías de esta clase ([Davis y Johnson](#)). Se cree que el virus está latente en los ganglios trigeminales y que al reactivarse infecta la nariz y después las vías olfatorias. De manera alternativa, con la reactivación en los ganglios del trigémino la infección puede extenderse a lo largo de las fibras que inervan las leptomeninges de las fosas anterior y media. La falta de lesiones en los bulbos olfatorios hasta en 40% de los casos mortales ([Esiri](#)) es un punto en favor de la segunda vía.

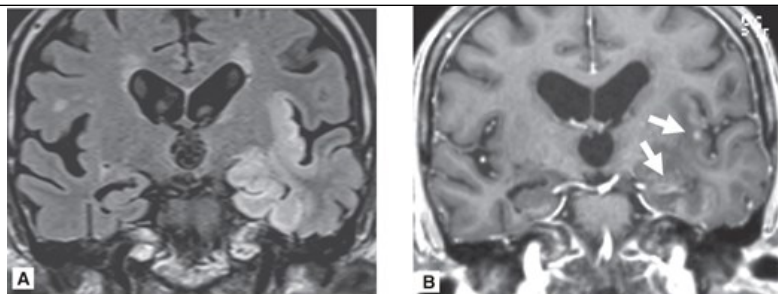
## Diagnóstico

La encefalitis aguda del herpes simple debe ser diferenciada de otros tipos de encefalitis por virus respecto de la leucoencefalitis hemorrágica aguda y de la encefalitis paraneoplásica y otras formas de inflamaciones límbicas, tumores, abscesos cerebrales, trombosis venosa cerebral y embolia séptica ([cap. 31](#)). Cuando la afasia es la manifestación inicial de la enfermedad, el cuadro puede confundirse con el de un accidente cerebrovascular. Ya se mencionaron los hallazgos en LCR y son típicos de una meningoencefalitis. El LCR que contiene un gran número de eritrocitos puede atribuirse a rotura de un aneurisma sacular. Los cambios electroencefalográficos (EEG), consistentes en ondas agudas periódicas lateralizadas de alto voltaje en las regiones temporales y complejos de ondas lentas a intervalos regulares de dos a tres por segundo, son muy sugerentes en el contexto clínico apropiado, aunque no específicos de esta enfermedad y su sensibilidad no se ha establecido con certeza.

En la CT se advierte hipodensidad de áreas del lóbulo temporal afectado quizá en 66% de los pacientes, y en la MRI se detectan cambios de la señal prácticamente en todas las imágenes (intensificación de la señal en las imágenes ponderadas en T2; [fig. 32-1](#)). Las imágenes T1 muestran áreas hipointensas, con edema circundante y en ocasiones zonas diseminadas de hemorragia que ocupan las partes inferiores de los lóbulos frontales y temporales. Las lesiones se intensifican con inyección de contraste o con gadolinio, lo que indica anomalías corticales y de la piamadre de la barrera hematoencefálica. Hay que destacar que dichas lesiones destructivas e indudablemente su grado, son casi peculiares entre las encefalitis virales y sólo en ocasiones se les detecta en otras infecciones virales del cerebro.

Figura 32-1.

Encefalitis por herpes simple. A. MRI coronal T2-FLAIR efectuada durante la etapa aguda de la enfermedad. Se advierte intensificación de la señal en el lóbulo temporal inferior y medial y la corteza insular del hemisferio izquierdo. B. Imagen con ponderación de T1 después de administración de gadolinio en que se identifica el contraste intensificado de las cortezas insular izquierda y temporal medial (flechas).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Una concentración creciente de anticuerpos neutralizantes puede demostrarse desde la etapa aguda hasta la de convalecencia, pero carece de utilidad diagnóstica en el paciente grave y quizá no tenga importancia etiológica en los individuos con infecciones recurrentes por virus del herpes de la mucosa bucal. Las pruebas recién desarrolladas para la detección de antígeno del HSV en el LCR mediante la aplicación de PCR son útiles para el diagnóstico mientras el virus está en replicación durante los primeros días de la enfermedad (Rowley et al.). Un perfeccionamiento de esta técnica (prueba de PCR con cebadores internos, que informaron Aurelius et al.), ofrece una sensibilidad de 95% y casi ningún resultado positivo falso en las tres primeras semanas de la enfermedad. En la experiencia de Lakeman et al., la prueba fue 98% positiva en casos probados por medio de cultivos de material de biopsia cerebral y arrojó 6% de positivos falsos. El tratamiento antiviral no parece afectar la prueba. Es más probable que las pruebas negativas falsas ocurran en las primeras 48 h tras la infección febril. Si el cuadro clínico es congruente con la enfermedad pero la prueba de PCR es negativa, se recomienda repetirla en el curso de días, tal vez en otro laboratorio, y también practicar PCR para identificar HSV-2.

El único mecanismo alternativo para corroborar el diagnóstico de encefalitis aguda por HSV lo constituye el estudio con anticuerpos fluorescentes, y por cultivo de tejido cerebral obtenido del encéfalo para biopsia. Ante la disponibilidad de métodos de PCR la estrategia para la biopsia como método diagnóstico se utiliza muy pocas veces. Los autores han encontrado que sólo en una minoría de los casos es necesario practicar una biopsia.

## Tratamiento

Hasta finales del decenio de 1970 no se contaba con tratamiento específico para la encefalitis por virus del herpes simple. En un estudio en colaboración que patrocinaron los *National Institutes of Health* y también en un estudio sueco se observó que el agente antiviral **aciclovir** reduce en grado notable la mortalidad y morbilidad de la enfermedad (Whitley et al.; Sköldenberg et al.). Por la razón comentada, se ha tornado práctica general iniciar el tratamiento mientras se realizan las pruebas de confirmación. El **aciclovir** se administra por vía intravenosa a la dosis de 30 mg/kg/día y se continúa durante 14 a 21 días a fin de prevenir las recaídas. El **aciclovir** tiene poco riesgo y su administración puede interrumpirse si los datos clínicos o de laboratorio posteriores señalan la posibilidad de otro diagnóstico. Los principales problemas con este medicamento son la irritación local de las venas por las que se efectúa la administración, la elevación discreta de las enzimas hepáticas o el trastorno transitorio de la función renal. Muy pocos pacientes experimentan náusea, vómito, temblor o una encefalopatía difícil de distinguir de la propia encefalitis.

Cuando un gran volumen de tejido cerebral se afecta, la necrosis hemorrágica y el edema circundante actúan como una lesión en crecimiento que ocupa espacio y requiere atención adicional. El coma y los cambios pupilares no deben atribuirse al efecto de masa, a menos que la compresión de la parte alta del tallo cerebral sea evidente en las imágenes del encéfalo, puesto que la infección es capaz de extenderse hasta el mesencéfalo desde la parte profunda contigua del lóbulo temporal, lo que ocasiona coma por un efecto destructivo directo. Deben aplicarse todas las medidas que se emplean para tratar el edema cerebral consecutivo a lesiones que ocupan espacio, pero se cuenta con datos insuficientes para valorar su eficacia. La experiencia clínica aún no confirma la preocupación de que los corticosteroides agravan la infección, pero no puede ignorarse un efecto nocivo sutil y su valor es incierto. La experiencia de los autores (que informaron Barnett et al.) y la de Schwab et al. indican que la presencia de elevación de la presión intracraneal al principio de la enfermedad presagia malos resultados. Por lo general, las crisis convulsivas pueden controlarse mediante dosis altas de los antiepilépticos convencionales. No se ha resuelto el dilema de usar tales fármacos con fin profiláctico para evitar convulsiones.

Ha sido reconocido el problema de las *recidivas después del tratamiento* con **aciclovir**, en particular en niños. Tiége et al. sugirieron varios mecanismos posibles, incluida una respuesta inflamatoria de mediación inmunitaria, pero indudablemente, la causa principal de las recaídas raras que ocurren en adultos es el tratamiento con una dosis muy baja o por un periodo muy breve. En niños por lo general tiene éxito un segundo curso de **aciclovir**. En casi 20% de los pacientes un hallazgo curioso ha sido la aparición ulterior de anticuerpos contra NMDA, signo más bien típico de la encefalitis límbica mediada por anticuerpos; pueden surgir trastornos del movimiento o convulsiones en niños y delirio en adultos, casi siempre después de más de un mes de haber comenzado la infección. Las recidivas ostensibles de la encefalitis han sido atribuidas a los anticuerpos, pero a

veces no surgen síntomas, como destacaron [Armangue et al.](#)

### Pronóstico

El resultado de la enfermedad, en términos de mortalidad y morbilidad, se rige en gran medida por la edad y el estado de conciencia del enfermo, en particular en el momento de iniciar la administración de [aciclovir](#). Si la persona está inconsciente (salvo inmediatamente después de una convulsión) el desenlace es uniformemente malo. Sin embargo, si se inicia el tratamiento dentro de los cuatro días posteriores al inicio de la enfermedad en un sujeto consciente, la supervivencia rebasa el 90% ([Whitley, 1990](#)). La valoración de pacientes dos años después del tratamiento indicó que 38% de ellos eran normales o casi normales, en tanto que 53% habían fallecido o quedaron con graves incapacidades. Las secuelas neurológicas por lo general son las más graves y consisten en el defecto amnésico de Korsakoff o demencia global, crisis epilépticas y afasia, como describieron [Drachman y Adams](#) antes de que se contara con tratamiento. Si en la fase aguda de la enfermedad surgieron crisis epilépticas es recomendable no interrumpir el uso de la medicación antiepiléptica y continuarlo durante un año o más, para después evaluar el peligro de interrumpir su uso, y para ello basarse en la aparición de nuevas convulsiones, los trazos EEG y la exposición del enfermo a situaciones que conllevan peligro como la conducción de vehículos. Con la excepción de los casos recidivantes raros mencionados, la infección no reaparece.

## Encefalitis por HHV-6 en caso de trasplante de células madre

Este virus que causa la roseola (exantema súbito), ha tenido una participación muy discutida en diversos cuadros febriles agudos del sistema nervioso que incluyen las convulsiones por fiebre en lactantes y niños de corta edad, la epilepsia subsecuente nacida del lóbulo temporal, parálisis de pares craneales y otros trastornos. Sin embargo, su participación es bastante definida en caso de la encefalitis del lóbulo temporal medial (límbico) en adultos que han recibido células madre de médula ósea en un injerto hematopoyético alogénico, como han definido [Seeley et al.](#) Todos sus pacientes terminaron por mostrar también una reacción de rechazo inverso (injerto contra hospedador). Los signos clínicos e imagenológicos se asemejan mucho a los de un caso benigno de encefalitis herpética, pero aún más a la encefalitis límbica por anticuerpos contra los conductos de potasio regulados por voltaje que se revisan en el [capítulo 30](#). El pronóstico es mejor que en el caso de la encefalitis herpética. En este apartado se menciona que los adenovirus ordinarios también causan una encefalitis intensa del lóbulo temporal medial en que han recibido trasplante de médula ósea, y en uno de los pacientes de los autores se acompañó de daño de la sustancia gris de la médula espinal.

Los otros virus que al aparecer constituyen causas de encefalitis con alguna regularidad en pacientes que han recibido células madre y órganos en trasplante, incluyen parvovirus, CMV, EBV, adenovirus, HSV y virus de varicela-zóster. Muy a menudo las infecciones mencionadas son sólo un componente de infección viral de múltiples órganos. Algunos de los microorganismos mencionados también causan manifestaciones de infección en nervios periféricos y pares craneales.

## Rabia

La enfermedad en cuestión también se debe diferenciar de otras infecciones virales agudas, por el periodo de latencia que surge después de la inoculación con el virus y sus deslumbrantes características clínicas y patológicas peculiares. En Estados Unidos son raros los casos en personas; entre 1980 y 1997 se supo que se produjeron sólo 34 casos, y desde 1960 no se han notificado más de cinco casos en cualquier año. En algunas áreas (Australia, Hawai, Inglaterra y la península escandinava) no se han notificado casos propios. En cambio, en la India se observa una gran incidencia. La importancia de la enfermedad proviene del hecho de que casi siempre es letal una vez que aparecen los signos clínicos característicos y la sobrevivencia de la persona infectada depende de emprender las medidas terapéuticas específicas antes de que la infección se manifieste plenamente en la clínica. Además, cada año 20 000 a 30 000 individuos reciben tratamiento con vacuna contra la rabia porque sufrieron la mordida de animales que tal vez tenían rabia y, aunque la incidencia de complicaciones con las nuevas vacunas es mucho menor que antes, aún se observan unas cuantas reacciones graves (véase adelante y también el [cap. 35](#)).

## Etiología

Casi todos los casos de rabia son resultado de inoculación viral transdérmica por mordedura de animal. En los países pobres, en los que la rabia es hasta cierto punto común, el origen principal es el perro rabioso. En Europa occidental y Estados Unidos las especies que más a menudo tienen rabia son mapaches, zorrillos, zorros y murciélagos, entre los animales silvestres, y entre los domésticos, perros y gatos. Como los animales rabiosos por lo general muerden sin provocación, debe definirse la naturaleza del ataque. Además, la prevalencia del virus de la rabia en animales varía con amplitud en Estados Unidos y la presencia local de la enfermedad es útil en la evaluación de los riesgos. Algunos casos raros han sido causados por la

inhalación del virus arrojado por murciélagos; el antecedente de exploración de cavernas sugiere que hubo tal mecanismo de contagio. En algunos casos no se ha identificado el origen de la infección. Fishbein y Robinson revisaron la epidemiología y los aspectos de salud pública de la rabia.

## Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es casi siempre de 20 a 60 días pero puede ser de apenas 14 días, sobre todo en los casos de mordeduras profundas múltiples en la cara y el cuello. El hormigueo o el adormecimiento en el sitio de la mordedura, incluso después que las heridas cicatrizaron, son característicos. Se cree que reflejan una reacción inflamatoria que se desencadena cuando el virus llega a los ganglios sensitivos.

Los síntomas neurológicos principales (después de un periodo prodrómico de dos a cuatro días de fiebre, cefalea y malestar general) consisten en aprensión intensa, disartria e hiperactividad psicomotora, seguida por disfagia (de ahí la sialorrea y la “espuma bucal”), espasmos de los músculos de la garganta inducidos por los intentos de deglutir agua o, en casos raros, por la simple visión del agua (por ello el término “hidrofobia”), la disartria, adormecimiento de la cara, diplopía y espasmos de músculos faciales; los signos anteriores denotan el ataque de los núcleos bulbares tegmentarios. Pueden seguir crisis epilépticas generalizadas, psicosis confusional y un estado de agitación. Una forma paralítica menos frecuente (la rabia “entorpecida” de los antiguos escritos, en distinción con la forma “furiosa” descrita antes), que se debe al daño de la médula espinal, puede acompañar al estado de excitación o sustituirlo. Es más probable que la forma paralítica ocurra después de las mordeduras de murciélagos o tras la exposición a la vacuna contra la rabia. Poco a poco después de los síntomas encefalíticos agudos surge coma, y con las excepciones raras que serán señaladas, el sujeto muere en término de cuatro a 10 días o más en el caso de la forma paralítica.

## Características patológicas

La enfermedad se distingue por la presencia de inclusiones eosinófilas en el citoplasma, los cuerpos de Negri. Son más notables en las células piramidales del hipocampo y las células de Purkinje, pero también se ven en neuronas de todo el sistema nervioso central. Además, puede haber formación de vainas perivasculares diseminadas e infiltración meníngea por linfocitos y células mononucleares y focos pequeños de necrosis inflamatoria, como los que se reconocen en otras infecciones virales. La reacción inflamatoria es más intensa en el tronco del encéfalo. Las acumulaciones focales de microglia en esta enfermedad se refieren como *nódulos de Babes* (que deben su nombre a Victor Babes, un microbiólogo rumano).

## Tratamiento

Las mordeduras y los arañazos de un animal posiblemente rabioso se lavan de forma exhaustiva con jabón y agua y, tras eliminar todo el jabón, se limpian con cloruro de bencilamonio, que inactiva al virus. Los casos de heridas cutáneas demandan también profilaxis contra el tétanos.

Después de la mordedura de un animal al parecer sano es necesario vigilarlo durante un periodo de 10 días. Si aparecen signos de enfermedad en el animal, debe sacrificarse y enviar su encéfalo, bajo refrigeración, a un laboratorio designado por el gobierno para que efectúe las pruebas diagnósticas apropiadas. Los animales silvestres, si se capturan, deben sacrificarse y el encéfalo de éstos se examina de la misma manera.

El paciente debe recibir *profilaxis subsecuente a la exposición* si las pruebas de anticuerpos fluorescentes o de otros tipos revelan que el animal tiene rabia o si el individuo sufrió la mordida de un animal salvaje que escapó. Se administra inmunoglobulina de la rabia humana (HRIG, *human rabies immune globulin*) en dosis de 20 U/kg de peso corporal (la mitad de esta cantidad se infiltra alrededor de la herida y la otra mitad por vía intramuscular). Esto suministra inmunización pasiva durante 10 a 20 días, lo cual permite que transcurra el tiempo para la inmunización activa. Con dicha intención se utilizó la vacuna hecha en embrión de pato (DEV, *duck embryo vaccine*), y disminuyó enormemente el peligro de encefalomiелitis alérgica grave, de 1 caso en 1 000 personas (con la vacuna equina que se utilizaba) a 1 caso en 25 000 sujetos. Aún se le utiliza en muchas zonas del mundo. La vacuna de la rabia desarrollada en fecha más reciente en una línea de células diploides humanas (HDCV, *human diploid cell vaccine*) redujo las dosis necesarias a tan sólo cinco (de las 23 necesarias con la vacuna de embrión de pato); éstas se administran como inyecciones de 1 ml el día de la exposición y luego los días tres, siete, 14 y 28 después de la primera dosis. La vacuna de línea de células diploides humanas incrementa la tasa de producción de anticuerpos y disminuye aún más las reacciones alérgicas al eliminar casi por completo las proteínas extrañas. Aún no se efectúa una prueba estricta de los nuevos agentes antivirales en pacientes sintomáticos. Las personas en riesgo de rabia, como los cuidadores de animales y los trabajadores de laboratorio, deben someterse a vacunación con HDCV antes de exponerse. Por medio de ingeniería genética se desarrolló una vacuna preventiva de DNA de la rabia y se probó para su empleo en domesticadores de animales y otros individuos con riesgo elevado.

Con las técnicas actuales de cuidados intensivos se ha sabido de algunos sobrevivientes después del cuadro encefalítico, todos ellos habían sido

vacunados después de la exposición. Además de las medidas de apoyo respiratorio mecánico, habrá que abordar y corregir algunas anomalías secundarias como hipertensión intracraneal, liberación excesiva de hormona antidiurética, diabetes insípida y puntos extremos de disfunción del sistema autónomo, en particular hipertensión e hipotensión. [Willoughby et al.](#) obtuvieron resultados satisfactorios al tratar a una joven de 15 años que no había sido vacunada; para ello utilizaron la estrategia empírica de inducir el coma con cetamina y [midazolam](#) complementados por [ribavirina](#) y [amantadina](#). Buscaban apoyar el estado general de la paciente en tanto maduraba su respuesta de anticuerpos. Al menos otras dos personas tratadas con un método similar, no sobrevivieron.

## Cerebelitis aguda (ataxia aguda de la niñez)

En este punto se hará un comentario sobre el síndrome impresionante de ataxia aguda que surge en el marco de alguna enfermedad infecciosa, en particular en niños. Westphal realizó en 1872 la descripción original del síndrome posterior a la viruela y la fiebre tifoidea en adultos, pero Batten debió acreditarlo con la definición de la enfermedad atáxica más común que ocurría después de ciertas infecciones infantiles como el sarampión, tosferina y la fiebre escarlatina. En la actualidad, la ataxia aguda de la infancia se vincula más a menudo con la varicela (una cuarta parte de los 73 casos consecutivos que publicaron [Connolly et al.](#)), pero puede ocurrir durante o después de cualquier exantema de la infancia, así como en relación con infecciones por enterovirus (sobre todo Coxsackie), EBV, *Mycoplasma*, CMV, fiebre Q, viruela vacunoide, diferentes vacunaciones, rara vez HSV y también luego de infecciones respiratorias no descritas (véase [Weiss y Guberman](#)). Como se mencionó, el trastorno es mucho menos frecuente en adultos, pero los autores atienden casos esporádicos en adolescentes y en personas entre 20 y 29 años; salvo un caso de varicela que se observó en una persona de 25 años, los microorganismos más comunes en dichos individuos han sido EBV y *Mycoplasma*.

La enfermedad en cuestión, que esencialmente es una “meningocerebelitis”, surge en forma bastante repentina, en cuestión de uno a dos días y consiste en ataxia de extremidades y locomotora; a menudo, pero no de modo uniforme, disartria y nistagmo. Algunos otros signos incluyen incremento del tono de las extremidades, signos de Babinski o confusión. Es posible que remita la fiebre de la infección original o persista durante todas las etapas tempranas de la enfermedad atáxica. Como regla, hay pleocitosis discreta; la concentración de proteínas en LCR puede ser normal o alta. En la mayor parte de los casos es normal la MRI, pero algunas muestran agrandamiento con gadolinio del listón cortical del cerebelo. Casi todos los pacientes tienen una recuperación lenta, pero se sabe que existen secuelas permanentes. La naturaleza benigna de la enfermedad imposibilita realizar un estudio patológico extenso y la naturaleza infecciosa o posinfecciosa de la enfermedad atáxica es incierta. Algunos casos muestran una patología inflamatoria que sugiere un proceso posinfeccioso (véase [cap. 35](#)), pero el hallazgo de fragmentos de genomas de VZV y *Mycoplasma* en el LCR mediante las técnicas de amplificación de DNA favorece una encefalitis infecciosa primaria, al menos en algunos casos.

## SÍNDROMES DEL HERPES ZÓSTER

El herpes zóster es una infección viral común del sistema nervioso cuya tasa global de ocurrencia es de tres a cinco casos por 1 000 personas al año, con tasas más altas en los ancianos. Es muy raro en la infancia. Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por dolor radicular, erupción cutánea vesicular y, menos a menudo, pérdida sensitiva y motora segmentaria. Los cambios patológicos consisten en reacción inflamatoria aguda en ganglios sensitivos espinales o craneales aislados y grados menores de reacción en las raíces anterior y posterior, la sustancia gris posterior de la médula espinal y las leptomeninges adyacentes.

Richard Bright reconoció en 1831 las implicaciones neurológicas de la distribución segmentaria de la erupción. Los cambios inflamatorios de los ganglios correspondientes y las porciones relacionadas de los nervios espinales los describió por primera vez von Bärensprung en 1862. Von Bokay introdujo en 1909 el concepto de que la varicela y el zóster se deben al mismo agente, lo que fue confirmado por [Weller et al.](#) años más tarde. El agente común, conocido como virus de la varicela (VZV), es un virus de DNA de estructura semejante a la del virus del herpes simple. [Denny-Brown et al.](#) y [Weller et al.](#) revisaron las características anteriores y otras de tipo histórico del herpes zóster.

## Patología y patogenia

Los cambios patológicos en la infección por el VZV consisten en uno o más de los siguientes: 1) reacción inflamatoria en varios ganglios sensitivos adyacentes en un solo lado de los nervios espinales o craneales, a menudo de intensidad suficiente para producir necrosis de todo el ganglio o parte de él, con hemorragia o sin ella; 2) reacción inflamatoria en las raíces espinales y los nervios periféricos contiguos a los ganglios afectados; 3) poliomiелitis menos común pero muy similar a la poliomiелitis anterior aguda pero que se distingue con facilidad por su unilateralidad, localización segmentaria y mayor afección del asta, la raíz y el ganglio dorsales, a veces con necrosis, y 4) leptomeningitis hasta cierto punto leve, limitada en especial a los segmentos espinales o craneales afectados y las raíces nerviosas correspondientes. Estos cambios patológicos son el sustrato de las



neuralgias, la pleocitosis y las parálisis locales que acompañan y suceden a la infección viral por zóster. También puede presentarse una vasculitis cerebral tardía (véase “[Angitis por zóster](#)” más adelante).

En cuanto a la *patogenia*, el herpes zóster representa una reactivación espontánea de la infección por el VZV, que se vuelve latente en las neuronas de los ganglios sensitivos después de una infección primaria con varicela ([Hope-Simpson](#)). Esta hipótesis es congruente con las diferencias en las manifestaciones clínicas de la varicela y el herpes zóster, aunque ambos trastornos se deben al mismo virus. La varicela es muy contagiosa mediante partículas inhaladas, tiene una incidencia estacional bien definida (invierno y primavera) y tiende a producirse en epidemias. Por otra parte, el zóster no es transmisible (salvo a una persona que no ha tenido varicela), se produce de manera esporádica durante todo el año y su incidencia no aumenta durante las epidemias de varicela. Los pacientes con el zóster casi siempre tienen antecedentes de varicela. Tales antecedentes pueden faltar en casos raros de herpes zóster en lactantes, pero en estos casos, por lo general existe contacto materno prenatal con la partícula viral.

El DNA del VZV se localiza sobre todo en las células ganglionares trigéminas y torácicas, que corresponden a los dermatomas en los que las lesiones de la varicela son máximas y que se afectan más a menudo por este virus ([Mahalingam et al.](#)). El planteamiento teórico es que el virus se abre paso desde las vesículas cutáneas de la varicela, siguiendo los nervios sensitivos hasta llegar al ganglio nervioso, en donde permanece latente hasta que se activa; para entonces se desplaza por el axón hasta la piel. La multiplicación del virus en las células epidérmicas produce tumefacción, vacuolización y lisis de los límites celulares, que conducen a la formación de vesículas y los llamados cuerpos de inclusión de Lipschütz. De otro modo, los ganglios pueden infectarse durante la viremia de la varicela, pero en estos casos sería necesario explicar por qué sólo unos cuantos ganglios sensitivos se infectan. La reactivación del virus se atribuye a la disipación de la inmunidad, lo que explicaría la incidencia creciente del zóster con el envejecimiento y en los casos de linfomas, administración de fármacos inmunosupresores, VIH y radioterapia. Con frecuencia cada vez mayor, los anticuerpos monoclonales y otros fármacos inmunodepresores han sido vinculados con la reactivación del zóster, más bien dentro de la distribución de los dermatomas, pero también, en casos extremos, como un cuadro sistémico o una erupción generalizados.

[Gilden et al. \(2000\)](#) revisaron la patogenia del herpes zóster y en una monografía de [Rentier](#) se describe la investigación molecular e inmunológica reciente relacionada con el virus de varicela zóster.

## Manifestaciones clínicas

Como se indicó antes, la incidencia de herpes zóster se incrementa con la edad. Hope-Simpson estimó que si una cohorte de 1 000 personas viviera 85 años, la mitad habría sufrido un ataque de zóster y 10 habrían sufrido dos. Es incorrecta la idea de que un ataque de zóster inmuniza de por vida, aunque los ataques recurrentes son raros y la mayor parte de las erupciones herpéticas localizadas las causa el HSV. Ambos sexos se afectan por igual, lo mismo que cada lado del cuerpo. El herpes zóster ocurre en cerca de 10% de los pacientes con linfoma y en 25% de los que experimentan enfermedad de Hodgkin, en particular los que se sometieron a esplenectomía y recibieron radioterapia. A la inversa, cerca de 5% de los sujetos que presentan herpes zóster tiene en realidad una lesión maligna concurrente (cerca del doble del número que cabría esperar) y la proporción parece ser incluso más alta si más de dos dermatomas están afectados.

Las sensaciones de prurito, hormigueo o ardor suelen anteceder varios días a la erupción vesicular en el (los) dermatoma(s) afectado(s) y algunas veces hay malestar y fiebre. En otros casos se observa dolor localizado o radicular intenso que puede confundirse con pleuresía, apendicitis, colecistitis, contractura muscular o rotura de disco intervertebral, hasta que la aparición de vesículas (casi siempre en plazo de 72 a 96 h) delinea el diagnóstico.

La erupción consiste en cúmulos de vesículas claras tensas sobre una base eritematosa, que se empañan después de unos cuantos días (por acumulación de células inflamatorias) y se secan, desarrollan costra y se descaman al cabo de cinco a 10 días. En un pequeño número de pacientes las vesículas son confluentes y hemorrágicas y la curación se retrasa durante varias semanas. En la mayor parte de los casos el dolor y las disestesias duran entre una y cuatro semanas, pero en otros (7% a 33% en diferentes series) el dolor persiste durante meses o, en formas diferentes, por años y plantea un problema terapéutico difícil. El trastorno de la sensibilidad superficial en el dermatoma o los dermatomas afectados es frecuente y en alrededor de 5% de los casos se añaden debilidad segmentaria y atrofia. En casi todos los pacientes la erupción y los signos sensitivomotores se limitan al territorio de un solo dermatoma, pero en algunos, sobre todo los que experimentan afección craneal o de las extremidades, se afectan dos o más dermatomas contiguos.

En contadas ocasiones (por lo común en asociación con cánceres), la erupción se generaliza, signo que es similar al de la varicela, o en ausencia completa (*zóster sine herpette*), situación en que el dolor por lo general se atribuye a otros cuadros más ordinarios como la ciática.

En más de la mitad de los casos, el LCR muestra un aumento discreto de células, en especial linfocitos, y un incremento moderado del contenido de proteínas (aunque no se requiere punción lumbar para establecer el diagnóstico). La naturaleza herpética de la erupción se puede confirmar por inmunofluorescencia directa de un fragmento de la lesión cutánea estudiada por biopsia, para lo cual se utilizan anticuerpos contra VZV, o se deduce por la identificación de células gigantes multinucleadas en muestras obtenidas por raspado de la base de una vesícula incipiente (extensión de Tzanck). Según un estudio prospectivo por [Haanpää et al.](#), en 35% de los casos el LCR también contiene anticuerpos para el virus o pruebas del microorganismo en estudios de PCR.

Casi cualquier dermatoma puede afectarse en casos de zóster, pero algunas regiones se afectan con mucha más frecuencia que otras. Los sitios más comunes son los dermatomas torácicos, en particular T5 a T10, y constituyen más de dos terceras partes de todos los casos, seguidos por las regiones craneocervicales. En estos últimos casos la enfermedad tiende a ser más intensa, con dolor más grave, signos meníngeos más frecuentes y afección de las mucosas. Otra complicación rara del zóster que asume la forma de una amiotrofia subaguda (*paresia por zóster*) de parte de una extremidad o el tronco, probablemente está vinculada con una forma restringida de mielitis por VZV.

#### Herpes oftálmico

Los síndromes herpéticos craneales más característicos son dos: el herpes oftálmico y herpes geniculado. En el *herpes oftálmico*, que constituye 10% a 15% de todos los casos de zóster, el dolor y la erupción se producen en la distribución de la primera división del nervio trigémino, y los cambios patológicos se centran en el ganglio de Gasser. El principal peligro en esta forma de la enfermedad es la afección herpética de la córnea y la conjuntiva, que produce anestesia y cicatrización residual de la córnea. A menudo hay parálisis de los músculos extraoculares, ptosis y midriasis, lo que indica que están afectados los pares craneales tercero, cuarto y sexto además del ganglio de Gasser.

#### Síndrome de Ramsay Hunt

Un síndrome de pares craneales menos común consiste en parálisis facial en combinación con erupción herpética del meato auditivo externo, a veces en la forma de zumbidos, vértigo y sordera. Ramsay Hunt (cuyo nombre se ha vinculado con el síndrome) atribuyó este síndrome al herpes del ganglio geniculado. [Denny-Brown et al.](#) observaron que el ganglio geniculado de un varón que falleció 64 días después de comenzar el llamado *síndrome de Ramsay Hunt*, mostraba mínima afección (en ese lapso la persona se había recuperado de parálisis facial); sin embargo, se observó inflamación del nervio facial.

#### Herpes occipitocervical

El herpes zóster del paladar, la faringe, el cuello y la región retroauricular (*herpes occipitocervical*) depende de la infección herpética de las raíces cervicales superiores y los ganglios de los nervios vago y glossofaríngeo. El herpes zóster en esta distribución puede relacionarse también con el síndrome de Ramsay Hunt. La frecuencia relativa de distribución del zóster en estos dermatomas trunciales y su propensión a causar erupción en la cara sugiere que es muy posible que los síndromes neurológicos herpéticos aparezcan si es poca la distancia de los ganglios a la piel.

#### Mielitis por zóster

[Devinsky et al.](#) informaron sus observaciones en 13 individuos con mielitis por zóster (todos ellos con trastornos de las defensas) después de zóster segmentario y revisaron la bibliografía referente a este tema. Los signos de afección de la médula espinal aparecieron cinco a 21 días después de la erupción y luego progresaron durante un periodo similar. Las manifestaciones clínicas usuales consistieron en paraparesia y pérdida de la sensibilidad asimétricas, trastornos de los esfínteres y, menos a menudo, síndrome de Brown-Séquard. Los hallazgos del LCR son más anormales que en el zóster no complicado (pleocitosis y concentración de proteína elevada), pero por lo demás similares. Los cambios patológicos, que adoptan la forma de mielopatía inflamatoria necrosante y vasculitis, no sólo afectan el asta dorsal sino también la sustancia blanca contigua, sobre todo en el mismo lado y segmento(s) que las raíces dorsales, los ganglios y las astas posteriores afectadas. La intervención terapéutica oportuna con [aciclovir](#) parece benéfica. La experiencia de los autores con el problema incluye el caso de un varón de edad avanzada sin inmunosupresión que permaneció con una mielopatía transversa casi completa.

La *encefalitis* y la *angitis cerebral* son complicaciones raras, pero bien descritas, del zóster cervicocraneal, como se estudia más adelante, y la mielitis restringida pero destructiva es una complicación también rara del zóster torácico. En párrafos anteriores mencionamos a la amiotrofia subaguda regional después de un ataque de zóster.

## Encefalitis por zóster

Muchos escritos sobre *encefalitis por zóster* dejan la impresión de una enfermedad grave que ocurre en tiempo remoto después del ataque de herpes zóster en un paciente inmunodeprimido. En realidad, tales casos se informaron en pacientes con VIH y pueden ser concurrentes con la vasculitis de vasos pequeños que se describe más adelante. Sin embargo, la experiencia de los autores concuerda más con la de [Jemsek et al.](#) y la de [Peterslund](#), quienes describieron una forma menos grave de encefalitis en personas con sistema inmunitario normal. Varias de las pacientes atendidas por los autores, todas ancianas, terminaron por mostrar encefalitis autorremitente en las etapas posteriores de un ataque de zóster labial. Estaban confusas y somnolientas, con febrícula, pero escaso meningismo y unas cuantas tenían crisis epilépticas. La recuperación fue completa y la MRI normal, en comparación con los síndromes vasculíticos. En algunos casos publicados se aisló VZV del líquido cefalorraquídeo y se ha identificado en ese líquido y en el suero un anticuerpo específico contra el antígeno de la membrana de VZV (VZV VAMA, *membrane antigen*), si bien tal técnica casi no se necesita para confirmar el diagnóstico. Las entidades que pueden ser incluidas en el diagnóstico diferencial en dichos ancianos comprenden un estado confusional de somnolencia inducido por narcóticos administrados con fin analgésico. En los comienzos del capítulo se expuso lo referente a la *cerebelitis por varicela*, un cuadro posinfeccioso o parainfeccioso.

Por último, como ya fue mencionado, en ocasiones surge parálisis facial o dolor en la distribución de un nervio trigémino o segmentario (por lo común lumbar o intercostal), como consecuencia de ganglionitis herpética, sin afección de la piel (*zóster sine herpete*; véase [Gilden et al., 1994](#)); se puede sospechar la presencia de una hernia en un disco lumbar. En unos cuantos casos se reconoce una reacción de anticuerpo contra el VZV ([Mayo y Booss](#)) y [Dueland et al.](#) describieron a un paciente con daño inmunológico que experimentó una infección por zóster comprobada desde los puntos de vista patológico y virológico en ausencia de lesiones cutáneas. Además, [Gilden et al. \(2002\)](#) recuperaron DNA viral de VZV de dos varones inmunocompetentes, por lo demás saludables, que sufrieron dolor radicular crónico sin una erupción cutánea por zóster. Sin embargo, prácticamente en ningún caso la parálisis de Bell, el tic doloroso y la neuralgia intercostal se acompañan de pruebas serológicas de activación del VZV (en vez de ello se ha vinculado la parálisis de Bell con HSV como se señala en el [capítulo 44](#)).

## Angitis por zóster

La *angitis cerebral* que a veces complica a la infección por VZV tiene una imagen histológica similar a la de la granulomatosis con poliangeitis (denominada anteriormente de Wegener). En forma típica, 2 a 10 semanas después de que comenzó específicamente un zóster oftálmico, la persona muestra hemiparesia aguda, hemianestesia, afasia u otras deficiencias neurológicas o retinianas focales que acompañan a la pleocitosis por mononucleares en el LCR y mayores índices de IgG en dicho líquido. [Nagel et al.](#) han observado que anticuerpos específicos en LCR contra el virus fueron más sensibles para diagnosticar este trastorno que la misma detección de DNA viral. Por medio de CT o MRI se demuestran infartos pequeños profundos en el mismo hemisferio en que ocurrió el brote de zóster en la cara. Los angiogramas revelan estrechamiento u oclusión de la arteria carótida interna adyacente a los ganglios; por lo tanto, en algunos casos la vasculitis es más difusa e incluso afecta el hemisferio contralateral ([Hilt et al.](#)).

Aún no se establece si la angitis es resultado de diseminación directa de la infección viral desde los nervios vecinos, como lo postulan [Linnemann y Alvira](#), o representa una reacción alérgica durante la convalecencia del zóster. Se han identificado en las paredes de los vasos partículas similares a VZV, lo que sugiere infección directa, y se ha extraído DNA viral de los vasos afectados en unos cuantos pacientes. Como el mecanismo patogénico exacto no está claro, se justifica el tratamiento con [aciclovir](#) y corticoesteroides por vía intravenosa. Hay casos esporádicos de una vasculitis cerebral consecutiva a zóster de dermatoma en el tronco.

Un tipo del todo diferente de *vasculitis que afecta los vasos pequeños* de manera tardía se informa cada vez más en sujetos con sida y otras formas de inmunosupresión, aunque los autores tienen poca experiencia con ella. En esta alteración, semanas o meses después de uno o más ataques de zóster se presenta una encefalitis subaguda, que incluye fiebre y signos focales. Algunos casos al parecer se originan sin una erupción cutánea pero el DNA viral y los anticuerpos contra el VZV se encuentran en el LCR. La MRI muestra múltiples lesiones corticales y de la sustancia blanca, más pequeñas y menos confluentes que en la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Por lo general existe una pleocitosis ligera. Casi todos los casos concluyen en la muerte. [Gilden et al. \(2002\)](#) revisaron las complicaciones vasculíticas y otras de tipo neurológico del zóster. [Nagel et al.](#), que trabajaban en el laboratorio de Gilden, también identificaron casos en los que las arterias temporales tuvieron partículas de VZV y sugirieron que los cambios vasculares originados por el virus pueden remedar el cuadro de la arteritis temporal.

## Tratamiento

Una consecuencia importante del herpes bucal ha sido la obtención de una vacuna de virus vivos atenuados que se puede administrar a adultos mayores de 60 años. Se ha demostrado que aminora la aparición de zóster y disminuye en 66% la incidencia de complicaciones posherpéticas (Oxman et al.).

En la fase aguda del zóster se puede aliviar el dolor con analgésicos y lociones secantes y emolientes, como la [calamina](#). Se puede obtener alivio muy breve con bloqueos de raíces nerviosas, pero no se utilizan a menudo. Una vez que se han secado las lesiones, la aplicación repetida de [capsaicina](#) en pomada (obtenida de pimientos picantes) puede aplacar el dolor en algunos casos, al inducir anestesia cutánea. Sin embargo, si se aplica en una fecha demasiado temprana después de la fase aguda, el producto en cuestión es fuertemente irritante y hay que utilizarlo con precaución.

El [aciclovir](#) acorta la duración del dolor agudo y acelera la cicatrización de las vesículas, a condición de que el tratamiento se comience aproximadamente en las primeras 48 h, (algunas autoridades plantean 72 h) de haber aparecido la erupción (McKendrick et al., 1986). Algunos estudios han sugerido que la duración de la neuralgia posherpética se acorta con el tratamiento durante la fase aguda, a base de [famciclovir](#) y [valaciclovir](#), pero no se modifica extraordinariamente la incidencia de tal complicación. Alternativas tal vez mejores que el [aciclovir](#), que era el preferido, son [famciclovir](#) (500 mg cada 8 h durante siete días) o el [valaciclovir](#), que se absorbe mejor (2 g VO cada 6 h) (véase más adelante en el apartado de [neuralgia posherpética](#)). Otros estudios han señalado resultados positivos para evitar el dolor posherpético, si se comienza el uso de un antidepresivo tricíclico durante la fase aguda.

Todos los sujetos con zóster oftálmico deben recibir por vía oral [aciclovir](#) o [valaciclovir](#); además, algunos oftalmólogos recomiendan la aplicación de [aciclovir](#) al ojo, en la forma de una solución al 0.1%, cada hora, o pomada al 0.5% cuatro a cinco veces al día. Por lo regular deben recibir [aciclovir](#) endovenoso durante 10 días los sujetos inmunodeficientes o que muestran zóster diseminado (lesiones que abarcan más de tres dermatomas). En la actualidad las instituciones estatales de salud en Estados Unidos cuentan con una inmunoglobulina contra el VZV (VZIG, VZV immunoglobulin,) que puede proteger contra su diseminación en pacientes inmunosuprimidos, pero no está indicada cuando la enfermedad ya se estableció. Si bien puede reducir la incidencia de neuralgia posherpética (Hugler et al.), no es su principal propósito y al parecer no previene ni mejora las complicaciones del sistema nervioso central.

No hay utilidad de los tratamientos contra la mielitis y la encefalitis por zóster son aún inciertos, pero se ha usado el [valaciclovir](#) intravenoso con corticoesteroides o sin ellos.

## Neuralgia posherpética

Este síndrome severamente doloroso sigue al herpes zóster en 5% a 10% de los pacientes, pero su frecuencia es tres veces mayor en personas mayores de 60 años (véanse también los [caps. 7 y 9](#)). Se ha mencionado anteriormente el posible efecto del tratamiento agudo, en la intensidad de la neuralgia posherpética, pero en la actualidad parece más atractiva la prevención posible con la vacuna.

El tratamiento del *dolor posherpético* y la disestesia puede ser un problema exasperante para el paciente y el médico. Es probable que la interrupción incompleta de los nervios tenga como resultado un estado hiperpático en el que cada estímulo provoca dolor. En algunos estudios controlados se demostró que la [amitriptilina](#) es un terapéutico eficaz. Al principio se administra en dosis cercanas a 50 mg al momento de dormir por la noche; la dosis puede incrementarse en forma gradual hasta 125 mg/día si es necesario. Es posible que la adición de [carbamazepina](#), [gabapentina](#), [pregabalina](#), [valproato](#) o algún fármaco inhibidor de la recaptación de serotonina modere aún más el dolor, en particular si es del tipo lancinante.

Puede aplicarse pomada de [capsaicina](#) a la piel dolorosa, como ya se se señaló anteriormente. Se ha informado que un ungüento de dos tabletas de ácido acetilsalicílico, pulverizadas y mezcladas con crema fría o cloroformo (15 ml), aplicado sobre la piel dolorosa tiene éxito en el alivio del dolor durante varias horas (King). El efecto del bloqueo de las raíces nerviosas no es constante, pero este procedimiento por lo general brinda alivio temporal. En un estudio aleatorizado, el uso anticipado de corticoesteroides epidurales al comenzar la erupción tuvo efectos mínimos (van Wijck et al.). Es importante destacar que al final la neuralgia posherpética cede incluso en los casos más agudos y persistentes, pero conviene utilizar narcóticos a corto plazo si el dolor es intenso. Mientras este último cede, el médico pondrá en marcha su paciencia y habilidad para evitar la tentación de someter al paciente a uno de los muchos métodos quirúrgicos que han sido recomendados contra dicho problema (véase el [cap. 7](#) para un comentario más detallado del tratamiento del dolor). Algunos enfermos con las molestias más persistentes, después de un año, presentan todos los síntomas de un estado depresivo y se benefician con antidepresivos.

## VIH Y OTRAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS INDUCIDAS POR RETROVIRUS SECUNDARIAS

## A INFECCIONES OPORTUNISTAS

Los retrovirus constituyen un nutrido grupo de virus de RNA, llamados así porque contienen la enzima transcriptasa inversa, que permite el flujo inverso de la información genética del RNA al DNA. Se sabe que dos familias de retrovirus infectan a los seres humanos: 1) los *lentivirus*, de los que el más importante es el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causa del sida, y 2) los *oncornavirus*, que incluyen los virus linfotrópicos de linfocitos T humanos (HTLV-I, *human T-cell lymphotropic viruses*), los agentes que inducen las leucemias crónicas de linfocitos T y los linfomas (HTLV-II, virus linfotrópico T humano II,) y la paraparesia espástica tropical (virus linfotrópico T humano I, HTLV-I).

### Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) por VIH

En 1981, los médicos se percataron de la frecuente ocurrencia de infecciones oportunistas y neoplasias raras (de manera notable la neumonía por *Pneumocystis carinii* y el sarcoma de Kaposi) en varones homosexuales jóvenes, por lo demás sanos. El estudio de estos individuos condujo al reconocimiento de una nueva enfermedad viral: sida causada por VIH.

La infección por VIH se caracteriza por una depresión adquirida y casi siempre profunda de la inmunidad mediada por células, a juzgar por anergia cutánea, linfopenia, inversión de la relación entre linfocitos T colaboradores y T supresores; de forma más precisa, proporción de linfocitos CD4+/CD8+, como efecto de la reducción de las células CD4+, y respuesta linfoproliferativa deprimida *in vitro* a los diversos antígenos y mitógenos. Es esta falla de la función inmunológica lo que explica el desarrollo de gran variedad de infecciones por microorganismos oportunistas y neoplasias inusuales. Aún más, el sistema nervioso es susceptible de presentar síndromes poco comunes que son resultado directo de la infección por virus del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Virtualmente todos los sistemas orgánicos son vulnerables, incluidas todas las partes del SNC, nervios y raíces periféricas y el músculo. En la actualidad se define al sida como la cifra de células CD4+ menor de 200 /μL por inmunodeficiencia por VIH o la presencia de infecciones por oportunistas causadas por la misma inmunodeficiencia, de modo que representa las etapas más avanzadas de la infección por ese virus.

### Epidemiología

En un periodo de 45 años la infección por VIH y el sida se extendieron a todo el mundo y alcanzaron proporciones pandémicas. Al momento de escribir este libro la Organización Mundial de la Salud (OMS) calculaba que cerca de 37 millones de personas estaban infectadas en todo el mundo y que en Estados Unidos cerca de un millón de adultos eran seropositivos para el virus con 40 000 nuevos casos anuales. Este número ha disminuido paulatinamente. Aún más, los CDC en Estados Unidos estiman que no han diagnosticado 18% de las infecciones. La incidencia está en fase de disminución, pero causan asombro particularmente las estadísticas de países subsaharianos y del sudeste asiático en que la OMS estimó que aproximadamente 20 millones de adultos (casi el 9% de la población de adultos) estaban infectados. En algunas áreas de África oriental, 30% de los adultos están infectados con el virus.

En Estados Unidos el sida afecta principalmente varones homosexuales y bisexuales (hombres que tienen sexo con otros hombres [MSM, *men who have sex with men*]) (66% de todos los casos) y hombres y mujeres consumidores de drogas (casi 33% de todos los casos). Un poco menos de 2% de los pacientes en riesgo corresponde a hemofílicos y otros que reciben sangre o productos sanguíneos infectados y la enfermedad puede ocurrir en lactantes nacidos de madres con sida. Más aún, mujeres asintomáticas, y todavía inmunocompetentes, pueden transmitir este virus a sus descendientes. La diseminación de la enfermedad por contacto sexual constituye cerca de 5% de los casos, pero este número aumenta de manera gradual en especial a causa de las actividades de los consumidores de drogas por vía intravenosa. En cambio, se estima que una proporción de 80% de los pacientes africanos con sida adquiere su enfermedad por contacto heterosexual.

La entidad similar pero menos frecuente, que es la infección por VIH-2 causa, en términos generales, un cuadro menos grave que VIH-1, pero puede incluir cualquiera de las características y signos que se describirán, que comprenden la demencia. El virus en la actualidad muestra su mayor distribución en Brasil, Cabo Verde y países de África occidental. El diagnóstico se ha complicado por los signos usuales de positividad de la prueba de ELISA, pero negatividad o resultados indeterminados con electrotransferencia cuando se utilizan los métodos corrientes. Se cuenta con una técnica de electrotransferencia específica de VIH-2.

El tratamiento antirretroviral de alta actividad ha modificado en gran medida la frecuencia y el cuadro inicial de todos los trastornos provenientes de infecciones por VIH, y entre ellas sobresalen las neurológicas.

---

## Manifestaciones clínicas

La infección por VIH produce un espectro de trastornos que varía desde la *seroconversión clínicamente no manifiesta*, hasta la linfadenopatía generalizada y otras manifestaciones generales, entre ellas diarrea, malestar y pérdida de peso que comprende los efectos del virus sobre todos los sistemas orgánicos, así como la complicación por numerosas infecciones parasitarias, micóticas, virales y bacterianas, y diversas neoplasias, trastornos que requieren inmunidad mediada por células para su control. Hasta la reciente introducción del tratamiento con múltiples antivirales, una vez que las manifestaciones del sida se establecían, la mitad de los pacientes fallecían en un año y la mayoría en tres. Desde el punto de vista clínico se observan anomalías neurológicas sólo en cerca de una tercera parte de los individuos con este síndrome, pero el sistema nervioso se encuentra afectado en la necropsia en casi todos. En el [cuadro 32-2](#) se enumeran las infecciones y las lesiones neoplásicas principales del sistema nervioso que complican el sida.



Cuadro 32-2

**COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE VIH-SIDA****Cerebro***Encefalitis*

- Encefalitis por VIH
- Encefalitis por virus citomegálico
- Encefalitis por virus de varicela zóster
- Encefalitis por virus de herpes simple

*Lesiones focales*

- Toxoplasmosis cerebral
- Linfoma cerebral
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Criptococoma
- Abscesos cerebrales bacterianos
- Tuberculoma

*Trastornos cerebrovasculares:* endocarditis no bacteriana, hemorragias cerebrales que se acompañan de trombocitopenia y vasculitis

*Demencia de la infección por VIH***Médula espinal**

- Mielopatía vacuolar
- Mielitis por herpes simple o zóster

**Meningitis**

- Meningitis linfocítica aguda o crónica
- Criptocócica y otros tipos de hongos
- Tuberculosa
- Sifilítica
- Por herpes zóster

**Nervios y raíces periféricas**

- Polineuropatía sensitiva distal
- Herpes zóster
- Polirradiculopatía lumbar por virus citomegálico
- Polineuritis inflamatoria aguda o crónica
- Mononeuritis múltiple
- Polineuropatía desmielinizante sensorimotora
- Síndrome linfocítico infiltrativo difuso (DILS)
- Lepra

**Músculos**

- Polimiositis y otras miopatías (incluida la farmacoinducida)

Ya se dijo que la infección por VIH puede manifestarse como una *meningitis asintomática* aguda, con pleocitosis linfocítica leve y elevación modesta de las proteínas en el LCR. La enfermedad aguda puede adoptar también la forma de *meningoencefalitis* o incluso *mielopatía o neuropatía* (véase [Mielopatía](#), [Neuropatía periférica](#) y [Miopatía](#)). Casi todos los enfermos se recuperan de trastornos neurológicos agudos iniciales; a veces no se identifica la relación con el sida porque las enfermedades son muy inespecíficas clínicamente y anteceden o coinciden con la seroconversión. Una vez que esta última ocurre, el paciente se torna vulnerable a todas las complicaciones tardías de la infección por el VIH. En adultos, el intervalo entre la infección y el desarrollo del sida varía de varios meses a 15 años o incluso más (la latencia media es de ocho a 10 años y de un año o menos en lactantes).

VIH-2 puede presentar características especiales de enfermedades subagudas caracterizadas por confusión/demencia con daño de la sustancia blanca

profunda y ganglios basales.

## Encefalopatía-demencia por VIH

En las últimas etapas de la infección por VIH la complicación neurológica más frecuente es una encefalitis por VIH subaguda o crónica que se manifiesta en forma de demencia; antes se llamaba encefalopatía del sida o complejo de demencia por sida, pero en la actualidad se conoce en general como encefalopatía por sida. Se calcula que sólo 3% de los casos de sida se presenta de esta manera, pero la frecuencia es por mucho más grande, cerca de dos tercios, luego de que los síntomas constitucionales y las infecciones oportunistas del sida se establecen. En niños con sida la demencia es más común que todas las infecciones oportunistas y cerca de 60% de ellos termina por afectarse.

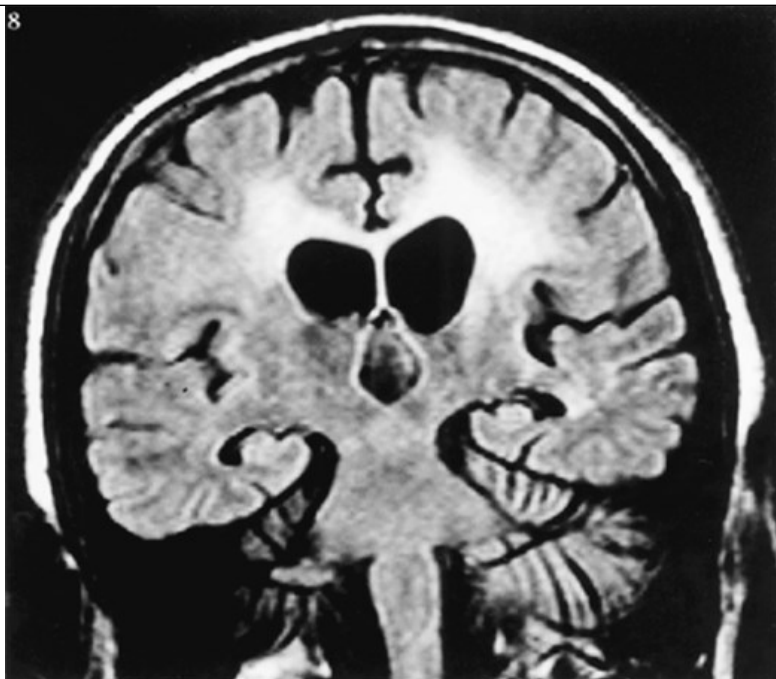
El trastorno en adultos asume la forma de demencia de evolución lenta o subaguda (pérdida de la memoria operativa, falta de atención, trastornos del lenguaje y apatía) acompañada en forma variable de anomalías de la función motora (véase [Navia y Price](#)). Los sujetos refieren incapacidad para seguir las conversaciones, efectuar todas las tareas cotidianas y se vuelven olvidadizos. Falta de coordinación de las extremidades, ataxia de la marcha y trastornos de los movimientos suaves de búsqueda y sacádicos de los ojos pueden ser acompañantes tempranos de la demencia. Los reflejos tendinosos aumentados, signos de Babinski, reflejos de empuñadura y succión, debilidad de las piernas que progresa hasta la paraplejía, incontinencia vesical e intestinal que refleja afección de la médula espinal o cerebral y abulia o mutismo son característicos de las etapas tardías de la afección. En los pacientes no tratados, la demencia evoluciona en un lapso de semanas o meses; en el pasado, después de comenzar la demencia la persona sobrevivía tres a seis meses, pero vive un tiempo mayor si se emprende tratamiento. La administración de antirretrovirales puede mejorar la función cognitiva. Ha surgido interés en casos escogidos de poca penetración de dichos fármacos en el sistema nervioso central, que han permitido la réplica del virus y la reaparición del cuadro a pesar de que se eliminaron las partículas de VIH en la sangre periférica.

Las pruebas de la velocidad psicomotriz parecen ser más sensibles en las etapas iniciales de la demencia (es decir, crear una pista, el tablero con clavijas y la prueba de símbolos-dígitos). [Epstein et al.](#) describieron un trastorno semejante en niños que desarrollan encefalopatía progresiva como la manifestación primaria del sida. La enfermedad en niños se caracteriza por trastorno de las funciones cognoscitivas y debilidad espástica y, de manera secundaria, por trastorno del crecimiento cerebral.

El LCR (sin incluir ninguna otra manifestación de sida) puede ser normal o manifestar sólo elevación ligera del contenido de proteínas y, menos a menudo, linfocitosis leve. El VIH puede aislarse del LCR. El estudio de CT revela ensanchamiento de los surcos y agrandamiento de los ventrículos; la MRI muestra cambios irregulares en la sustancia blanca con márgenes mal definidos confluentes o difusos ([fig. 32-2](#)). Estos hallazgos tienen utilidad en el diagnóstico, aunque la infección por CMV del encéfalo en personas con sida produce una apariencia similar en la MRI, como se describe más adelante.

**Figura 32-2.**

MRI de leucoencefalopatía por VIH. Aparecen áreas grandes de cambios de la sustancia blanca que caracterizan a una forma de la demencia por sida; la atrofia cortical y el agrandamiento ventricular se aprecian con claridad.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Al parecer, la base patológica de la demencia resulta una rarefacción difusa y multifocal de la sustancia blanca cerebral, acompañada por escasos infiltrados perivascuales de linfocitos y cúmulos de algunos macrófagos esponjosos, nódulos microgliales y células gigantes multinucleadas (Navia, Chos, Petito et al.). Puede agregarse la evidencia de infección por CMV, pero la creciente evidencia virológica indica que el complejo de demencia por sida se debe a la infección directa con VIH. Aún no se establece cuál de estos cambios tiene más relación con la presencia y gravedad de la demencia. En realidad, los cambios patológicos en la demencia por sida no son tan uniformes como se describe aquí. En un grupo de individuos se observa una palidez difusa de la sustancia blanca cerebral, más obvia con tinciones de mielina, acompañada por astrocitos y macrófagos reactivos; la palidez de la mielina parece reflejar la rotura de la barrera hematoencefálica.

En otra forma de este proceso, referida como “polidistrofia difusa”, se observa astrocitosis extensa y activación de la microglia en la corteza cerebral, con una pérdida neuronal poco reconocible. En otros pacientes más se reconocen focos de desmielinización perivascular pequeños o grandes, como los de la encefalomiелitis posinfecciosa; la naturaleza de esta lesión difusa se desconoce. Estas formas de cambio patológico ocurren de manera aislada o en conjunto y todas tienen poca correlación con la intensidad de la demencia. En sujetos con sida también se observa leucoencefalopatía multifocal progresiva y es remedado por la encefalopatía primaria de sustancia blanca. Dicha entidad importante se expone en apartados siguientes.

### Mielopatía, neuropatía periférica y miopatía relacionada con el VIH

Muchas veces el complejo de demencia por sida se acompaña de una *mielopatía*, que adopta la forma de degeneración vacuolar muy similar en alguna medida a la degeneración combinada subaguda por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>; o bien, la mielopatía puede ocurrir de manera aislada como manifestación principal de la enfermedad (Petito et al.). En el capítulo 42 se estudia con más amplitud este trastorno de la médula espinal.

Además, el sida puede complicarse por diversas formas de *neuropatía periférica* como se describe en el capítulo 43. Una polineuropatía axónica simétrica distal, predominantemente del tipo sensitivo y disestésico, es la pauta neuropática más común. Se ha aislado VIH de nervios y ganglios periféricos. En realidad, constituye la primera polineuritis viral comprobada en el hombre (el zóster es más bien una gangliopatía). En otros pacientes ocurre una *mononeuropatía múltiple* dolorosa, que al parecer se relaciona con vasculitis focal, o puede haber un síndrome inflamatorio subagudo de la cola de caballo (*polirradiculitis*) que se debe a infección por CMV acompañante (Eidelberg et al.). Cornblath et al. comprobaron la aparición de una *neuropatía periférica desmielinizante inflamatoria*, de los tipos agudo (Guillain-Barré) y crónico, en personas por lo demás asintomáticas infectadas por el VIH. La mayoría de estos pacientes tenía pleocitosis leve y elevación del contenido de proteínas en el LCR. Muchos de los enfermos de neuropatía desmielinizante inflamatoria se han recuperado (de manera espontánea o en reacción a plasmaféresis), lo cual sugiere un cuadro inmunopatológico similar al del síndrome de Guillain-Barré. Cornblath et al. sugieren que todos los individuos con polineuropatías desmielinizantes inflamatorias deben someterse a prueba en busca de infección por VIH. Se sabe también de una ganglioneuritis. La *parálisis facial* se informa con

frecuencia creciente como una característica del sida; sus relaciones con la polineuritis generalizada del sida no son claras.

En una neuropatía periférica rara del sida denominada *síndrome de linfocitosis infiltrante difusa* (DILS, *diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome*) se han descrito diversos síndromes clínicos que incluyen todas las formas de las polineuropatías usuales del sida. Es probable que algunos casos de polineuropatía en los sujetos con sida se deban a la deficiencia nutricional que caracteriza a las etapas avanzadas de la enfermedad y a los efectos de los fármacos. Estas neuropatías relacionadas con sida se estudian en el [capítulo 43; Wulff y Simpson](#) las resumieron.

En individuos con sida se describe una *miopatía* primaria, que asume la forma de polimiositis inflamatoria y ocurre en cualquier etapa de la enfermedad ([Simpson y Bender](#)). En algunos de estos casos, la miopatía mejora mediante tratamiento con corticoesteroides. El fármaco original contra el sida, la *zidovudina* (AZT), ha ocasionado una miopatía, tal vez por su efecto en las mitocondrias, pero algunos investigadores han atribuido casi todos los casos en cuestión al propio virus de sida (consúltese “VIH y miositis por HTLV-1” en el [cap. 45](#)). Al parecer es un aspecto en que subsiste alguna controversia.

## Infecciones oportunistas y neoplasias del sistema nervioso central en sida

Además de los efectos directos de la infección por VIH en el sistema nervioso, en dichos pacientes surgen infecciones oportunistas, focales y generalizadas, como se señala en el [cuadro 32-2](#). Como se mencionó, el tratamiento reciente con antirretrovirales ha disminuido la frecuencia de tales complicaciones. Tiene interés la aparente predilección por ciertas enfermedades: toxoplasmosis, infección por CMV, linfoma primario de linfocitos B, criptococosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva (como se expone más a fondo en Síndromes ocasionados por el herpes zóster) en este orden de frecuencia ([Johnson](#)). La encefalitis focal y la vasculitis de la infección por varicela zóster considerada al principio de este capítulo y los tipos raros de tuberculosis y sífilis son otras infecciones oportunistas comunes en el sida. Por lo general, la infección por *P. carinii* y el sarcoma de Kaposi no se diseminan al sistema nervioso. Prácticamente en todas las categorías, el proceso infeccioso es acelerado o intensificado por la presencia de infección por VIH.

### Toxoplasmosis y linfoma del SNC

La toxoplasmosis cerebral es la más frecuente (y la más tratable, véase [cap. 31](#)) de las complicaciones focales. En la serie de necropsias de casos de sida que informaron Navio, Petito, Gold *et al.* se encontraron zonas de necrosis inflamatoria causadas por *Toxoplasma* en cerca de 13% de los casos (véase [fig. 31-6](#)). La punción lumbar, la CT con medio de contraste y la MRI son esenciales para el diagnóstico. El LCR por lo general manifiesta elevación de las proteínas en los límites de 50 a 200 mg/100 ml y la tercera parte de los casos tiene pleocitosis linfocítica. Como la enfermedad representa reactivación de una infección previa por *Toxoplasma*, es importante identificar a los pacientes seropositivos con prontitud durante la evolución del sida y tratarlos con *pirimetamina* por vía oral (200 mg como dosis inicial y luego 50 mg/día) y una sulfonamida (4 a 6 g/día repartidos en cuatro dosis). De modo curioso, la toxoplasmosis, tan común en el cerebro de pacientes con sida, no es una causa frecuente de la manifestación típica, es decir, miositis, como lo es en pacientes sin VIH.

Como se comenta en el [capítulo 30](#), el principal problema clínico en cuanto se refiere a la toxoplasmosis en enfermos de sida es su diferenciación del linfoma cerebral. En una serie publicada del Hospital Johns Hopkins (consúltese [Johnson, 1998](#)), en promedio 11% de sujetos con sida terminaron por mostrar un *linfoma primario del SNC*. En un paciente con un nódulo cerebral, que no ha mejorado con los antibióticos (véase adelante), puede ser necesario obtener tejido cerebral por estereotaxia, para biopsia, y realizar el diagnóstico de linfoma. El pronóstico en estos pacientes es mucho menos favorable que en personas no afectadas por el sida; la reacción a la radioterapia, el metotrexato y los corticoesteroides es de corta duración y la supervivencia casi siempre se mide en meses.

Se realizan las pruebas de anticuerpos para la toxoplasmosis; la ausencia de anticuerpos IgG obliga al cambio del tratamiento con objeto de abordar el problema del linfoma cerebral. Además, si la terapia antitoxoplasmósica con *pirimetamina* y *sulfadiazina* falla en la reducción del tamaño de las lesiones durante varias semanas, debe pensarse en otra causa, en especial de nueva cuenta el linfoma. Se considera la *clindamicina* en los pacientes que no toleran los frecuentes efectos colaterales de la *pirimetamina* y las sulfonamidas (erupción cutánea o trombocitopenia). En fecha reciente se ha sugerido que con la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) y otros estudios de imagen metabólicos es posible identificar el linfoma como causa de una masa patológica en el paciente de VIH. Deben tenerse en mente las posibilidades menos frecuentes de absceso encefálico tuberculoso o bacteriano si ninguna de las otras opciones permite un diagnóstico confiable.

### Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Esta infección encefálica importante por el virus JC surge regularmente en personas con VIH, cuando el recuento de linfocitos CD4+ es menor de 50 cél/μL. En el pasado, se vinculó íntimamente dicho trastorno con la inmunodepresión yatrógena, en particular neoplasias hematológicas y trasplante de órganos sólidos, y como dato irónico, su frecuencia va en aumento. Como su nombre lo indica, surgen zonas de desmielinización cerebral con cambios característicos en los oligodendrocitos. Esta enfermedad se revisa más adelante en este capítulo.

### Citomegalovirus

Las infecciones por CMV y *criptocócicas* son las más comunes entre las complicaciones neurológicas no focales del sida. En la necropsia, cerca de una tercera parte de los sujetos con sida están infectados por CMV. Sin embargo, la contribución de esta infección al cuadro clínico global por lo general es incierta. A pesar de esta ambigüedad, ciertas características surgen como típicas de la encefalitis por CMV en el enfermo con sida. De acuerdo con [Holland et al.](#), en la fase tardía del sida, y casi siempre concurrente con la retinitis por CMV, la encefalopatía evoluciona en tres a cuatro semanas. Sus características clínicas comprenden un estado confusional o de delirio combinado, en una pequeña proporción de los casos, con signos de pares craneales que incluyen oftalmoparesia, nistagmo, ptosis, parálisis del nervio facial y sordera. Uno de los casos de los autores presentó parálisis oculomotoras progresivas que iniciaron con pupilas fijas a la luz.

Los especímenes patológicos y la MRI mostraron que el proceso se concentraba en los bordes ventriculares, en especial palpable como una señal hiperintensa en T2 en estas regiones. Puede extenderse de manera más difusa a través de la sustancia blanca adyacente y acompañarse de reforzamiento meníngeo con gadolinio. También se han descrito lesiones destructivas extensas y esto es cierto para dos de los casos de los autores. Dichas lesiones se relacionan con cambios hemorrágicos en el LCR además de mostrar una respuesta inflamatoria. Los citomegalovirus (CMV) también pueden inducir una polirradiculitis lumbosacra dolorosa en el sida ([cap. 43](#)).

Con frecuencia, el diagnóstico de la infección por CMV durante la vida es difícil. Los cultivos del LCR casi siempre son negativos y los títulos de anticuerpos IgG se elevan de manera inespecífica. Los nuevos métodos de PCR pueden ser útiles para el diagnóstico. En los casos en que éste se sospecha con firmeza, se recomienda el tratamiento con los agentes antivirales [ganciclovir](#) y [foscarnet](#), pero como lo señalan [Kalayjian et al.](#), la enfermedad puede desarrollarse y progresar mientras los pacientes consumen estos medicamentos como una forma terapéutica de mantenimiento.

### Infección criptocócica

Las complicaciones micóticas más frecuentes de la infección por VIH son la *meningitis* con dicho hongo, y con menor frecuencia, el *criptococoma solitario*. Los síntomas típicos de meningitis o meningoencefalitis pueden estar ausentes y el LCR muestra poca anormalidad respecto de las células, proteínas y glucosa. Por estas razones, la evidencia de infección criptocócica en el LCR debe buscarse de manera activa con pruebas de antígenos y cultivos micóticos. Aún son útiles y rápidas las preparaciones con tinta china, pero no se les practica sistemáticamente y con la frecuencia suficiente en muchos hospitales, como para depender totalmente de ellas. El tratamiento se realiza según lo descrito en el [capítulo 31](#).

### Varicela zóster

Las infecciones cerebrales con este virus son complicaciones menos comunes del sida, pero cuando ocurren tienden a ser graves. Adoptan la forma de lesiones multifocales de la sustancia blanca semejantes a las de la leucoencefalopatía multifocal progresiva, las de vasculitis cerebral con hemiplejía (por lo general en relación con zóster oftálmico) o, rara vez, mielitis. Se identifica también encefalitis por virus del herpes simple de los tipos 1 y 2 en el encéfalo de individuos con sida, pero sus correlaciones clínicas no están claras. Se sabe que, al igual que en otros estados de inmunosupresión, en el sida surge herpes que incluye varios dermatomas con recuentos de CD4 por debajo de 500. La varicela se revisa antes en este capítulo

### Tuberculosis

Dos tipos particulares de infección por micobacterias tienden a complicar el VIH: la que ocasiona *Mycobacterium tuberculosis* y la secundaria a *Mycobacterium avium-intracellulare*. En países en vías de desarrollo predomina la tuberculosis en toxicómanos y pacientes con sida y una proporción mayor de la habitual de estos individuos con inmunosupresión desarrolla meningitis tuberculosa. El diagnóstico y el tratamiento se sujetan a las mismas líneas que en los individuos que no tienen sida. La tuberculosis del sistema nervioso se expone en el [capítulo 31](#).

### Neurosífilis

La incidencia de *meningitis sífilítica* y *sífilis meningovascular* parece aumentar en los pacientes con VIH. Las cuentas de células en el LCR son signos

poco confiables de actividad sífilítica y el diagnóstico depende por completo de las pruebas serológicas. Es posible que el VIH cause resultados positivos falsos en pruebas de sífilis. Al parecer, la presencia de la infección por VIH acelera la transición de la sífilis a etapas posteriores que incluyen la infección del sistema nervioso. Por consiguiente, ha surgido la categoría de sífilis cuaternaria que comprende un proceso necrosante muy intenso y de evolución rápida que origina enfermedad cerebrovascular y demencia como consecuencia de afectación del parénquima y vasos del cerebro. Probablemente aumenta, si la afectación por VIH es un cuadro coexistente, la incidencia de recidiva de sífilis y de resistencia a las dosis corrientes de antisifilíticos. Sin embargo, no se ha esclarecido si la incidencia de las formas terciarias de sífilis, paresia general y tabes dorsal aumenta a causa de sida; podría ser necesario que evolucione la sífilis meningovascular hasta su fase crónica. Se recomienda al lector consultar el [capítulo 31](#) y la revisión de [Marra](#).

Otros microorganismos raros como *Bartonella henselae*, la causa de la fiebre por arañazo de gato, se encuentran con frecuencias inesperadamente altas en pacientes con sida y al parecer intervienen en una encefalopatía.

## Tratamiento

El tratamiento de la infección por VIH/sida, como para cualquier enfermedad crónica en potencia letal, es difícil. Se necesita el tratamiento con varios antirretrovirales no sólo para controlar las manifestaciones neurológicas de la infección por retrovirus, sino también para erradicar infecciones secundarias. Las recomendaciones en cuanto al tratamiento con medicamentos contra la infección por VIH cambian rápidamente ([Rubin y Young](#)) y deben consultarse la actualización de publicaciones en relación con los detalles del tratamiento, como *Harrison Principios de Medicina Interna*. Se piensa que tales estrategias prolongan la supervivencia, pero cabría esperar también que con ello aumentara la prevalencia de complicaciones neurológicas de sida, y cada uno de los dos aspectos necesita ser tratado conforme se le identifica. Un resultado especial del tratamiento de VIH con antirretrovirales podría ser la inducción de una respuesta inflamatoria intensa a una infección coexistente, en este caso el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*), que quizá sea el más pertinente en lo que respecta a la leucoencefalopatía multifocal progresiva que será descrita más adelante.

## Paraparesia espástica tropical y mielopatía por virus HTLV-I

Es un trastorno neurológico endémico en muchos países tropicales y subtropicales. Su causa pasó inadvertida hasta 1985, cuando [Gessain et al.](#) encontraron anticuerpos IgG contra el HTLV-I en los sueros de 68% de los pacientes con paraparesia espástica tropical (TSP, *tropical spastic paraparesis*) en Martinica. Luego se identificaron los mismos anticuerpos en el LCR de pacientes jamaíquinos y colombianos con TSP y sujetos con un trastorno neurológico similar en las zonas templadas del sur de Japón. Este último padecimiento se denominó primero mielopatía relacionada con HTLV-I (HAM, *HTLV-I-associated myelopathy*), pero en la actualidad se considera idéntico a la TSP positiva a HTLV-I ([Roman y Osame](#)). Es una curiosa característica de esta enfermedad que sólo una pequeña proporción de las personas infectadas con HTLV-I (se calcula que 2%) desarrolle la mielopatía. Se han informado casos esporádicos de esta enfermedad en muchas partes del hemisferio occidental. El virus es transmitido en varias formas: de una madre a su hijo, a través de la placenta o la leche materna; por uso intravenoso de drogas o por transfusiones de sangre; por trasplantes de órganos o por contacto sexual. El comienzo por lo regular se localiza en la etapa intermedia de la vida adulta y es más frecuente en mujeres que en varones, en una proporción de 3:1.

En el [capítulo 42](#) se describen las manifestaciones clínicas y patológicas de la enfermedad y también en algunas revisiones recomendadas ([Rodgers-Johnson et al.](#) y [Gessain y Mahieux](#)). La característica principal es la marcha espástica progresiva muy lenta, con dificultad temprana del control esfinteriano, algún grado de pérdida propioceptiva y aparición del signo de Romberg. Es necesario diferenciar esta entidad de la forma espinal progresiva de la esclerosis múltiple, la paraparesia espástica hereditaria y la degeneración combinada subaguda, con las que puede confundirse. También hay diferencias clínicas y anatomopatológicas de la mielopatía causada directamente por la infección por VIH. Aún no se cuenta con un tratamiento eficaz para corregir este trastorno, aunque se conocen informes anecdóticos de que la administración intravenosa de inmunoglobulina puede detener su progreso. En fecha reciente, se detectó que el mogamulizumab, anticuerpo contra CCR4, usado para tratar el linfoma de linfocitos T, tiene actividad contra el virus y en las investigaciones en fases 1–2 podía ser eficaz en esta enfermedad. ([Sato et al.](#))

### Mielopatía por HTLV-II

Es menos común el retrovirus HTLV-II que el HTLV-I pero los dos son muy similares en términos virológicos. Hay una tasa elevada de infección con HTLV-II en quienes consumen drogas y tienen una infección concurrente con virus VIH. Se publicaron unos cuantos casos de mielopatía en individuos infectados con HTLV-II, similares en todos los aspectos a la mielopatía relacionada con HTLV-I ([Lehky et al.](#)).



## INFECCIONES VIRALES DEL SISTEMA NERVIOSO EN DESARROLLO

Entre las causas importantes de anomalías del sistema nervioso central están las infecciones virales del feto, en particular por virus de rubeola, CMV, VIH, herpes zóster, de Epstein-Barr y HSV del neonato (Véase [Cap. 37](#)); el tema en cuestión se expone en detalle en el apartado de “Infecciones intrauterinas y neonatales” en el [capítulo 37](#).

## POLIOMIELITIS AGUDA ANTERIOR

En el pasado, el síndrome casi invariablemente era el resultado de infección de las neuronas del asta anterior, por alguno de los tres tipos de poliovirus (el prefijo “polio” se aplica a la sustancia gris). Sin embargo, otras enfermedades clínicas similares a infecciones por poliovirus pueden deberse a otros enterovirus, como los coxsackievirus de los grupos A y B y el de la encefalitis japonesa y el del Nilo occidental. Con las epidemias de conjuntivitis hemorrágica (causadas por el enterovirus 70 y que eran frecuentes en Asia y África) y probablemente de enterovirus 68 puede aparecer parálisis de motoneurona inferior que se asemeja a la de la poliomyelitis ([Wadia et al.](#)). En países que han obtenido buenos resultados con los programas de vacunación contra la poliomyelitis, estos otros virus constituyen ahora las causas más frecuentes del síndrome de poliomyelitis anterior. En algunos casos, los cuadros inducidos por los virus son benignos y es poco notable la parálisis que ocasionan. La excepción sería el virus del Nilo occidental en que algunos casos de encefalitis se han acompañado de poliomyelitis flácida, intensa y persistentemente asimétrica.

A pesar de todo, el trastorno importante (paralítico) en esta categoría, sigue siendo la poliomyelitis. Ha dejado de ser un motivo de aflicción en zonas en que se practica sistemáticamente la vacunación, pero los médicos que practicaban en el decenio de 1950 todavía se acuerdan de algunos de sus efectos letales e invalidantes. En Estados Unidos en el verano de 1955 en que surgió la última epidemia en Nueva Inglaterra, solamente en Massachusetts se notificaron 3 950 casos de poliomyelitis aguda y de ellos 2 771 fueron de tipo paralítico. Cualquier interesado en esta enfermedad deberá consultar los detalles de la epidemia descritos por [Pope et al.](#) Los virus de poliomyelitis provinieron esencialmente de América, y en Estados Unidos los únicos casos fueron importados. Ya dejó de usarse en ese país la vacuna hecha de virus vivos de poliomyelitis que había sido el origen de unos 150 casos en decenios previos.

Indiscutiblemente, por ser una enfermedad aguda altamente transmisible, la poliomyelitis aún prevalece en regiones del mundo donde no se practica la vacunación repetitiva y a gran escala. En un año reciente hubo menos de 2 000 casos a nivel mundial, pero se han notificado periódicamente pequeños brotes. Por las razones anteriores y porque sigue siendo el prototipo de una infección por virus neurotrópicos, los neurólogos deben conocer las características principales de la enfermedad.

Los residuos de la parálisis de epidemias previas aún pueden verse en diversas partes. En tales casos puede aparecer muchos años después de la enfermedad paralítica aguda una progresión tardía de debilidad muscular (un cuadro denominado síndrome pospoliomiélico).

### Etiología

El agente de la poliomyelitis es un virus pequeño de RNA, miembro del grupo de enterovirus de la familia de los picornavirus. Se definen tres tipos antigénicamente distintos y la infección con uno no protege contra la infección por los otros. La poliomyelitis es una enfermedad muy transmisible. El principal reservorio de la infección es el tubo digestivo humano (el ser humano es el único hospedador natural conocido) y la vía principal de infección es fecal-bucal, es decir, de la mano a la boca, como con otros agentes patógenos intestinales. El virus se multiplica en la faringe y el tubo digestivo. Puede ser extraído de ambos sitios durante el periodo de incubación, que es de una a tres semanas. El sistema nervioso se invade sólo en una fracción pequeña de los pacientes infectados. Entre 95 y 99% de éstos no hay síntomas, se advierte un cuadro febril inespecífico o hay un trastorno meningítico. El último tipo de paciente (el portador con infección no manifiesta) es el más importante para la diseminación del virus de una persona a otra.

### Manifestaciones clínicas

La gran parte de las infecciones no se manifiesta o puede haber sólo síntomas generales leves como faringitis o gastroenteritis; se conoce a veces a la forma mencionada como *poliomyelitis abortada*. Los síntomas discretos corresponden al periodo de viremia y diseminación del virus y en la mayor parte de los casos dan surgimiento a una reacción inmunológica eficaz, aspecto que explica por qué este cuadro no produce meningitis o poliomyelitis. En la proporción hasta cierto punto pequeña de los pacientes en los que el sistema nervioso se invade, la enfermedad aún muestra una gravedad muy

variable, desde un ataque leve de meningitis aséptica (poliomielitis *no paralítica* o preparalítica) hasta las formas más graves de la poliomielitis paralítica.

#### **Poliomielitis no paralítica**

Los síntomas prodrómicos consisten en falta de atención, cefalea generalizada no pulsátil, fiebre de 38 a 40°C, rigidez de los músculos y mialgias, dolor de garganta en ausencia de infección de vías respiratorias superiores, anorexia, náusea y vómito. Los síntomas pueden ceder en grado variable, para después de tres a cuatro días ir seguidos por recrudescimiento de la cefalea y la fiebre y síntomas de afección del sistema nervioso; más a menudo la segunda etapa de la enfermedad se entremezcla con la primera. La hipersensibilidad y el dolor en los músculos, la rigidez de los gemelos (espasmo) y el dolor en el cuello y la espalda se vuelven cada vez más notorios. Otras manifestaciones de afección del sistema nervioso son irritabilidad, inquietud e inestabilidad emocional; muchas veces se anticipan a la parálisis. Se añaden a estos síntomas rigidez del cuello al flexionar hacia adelante y los datos del LCR característicos de la meningitis aséptica; los síntomas anteriores pueden constituir el cuadro completo; como otra posibilidad a veces surge parálisis después de los síntomas preparalíticos.

#### **Poliomielitis paralítica**

La debilidad se manifiesta cuando la fiebre es más alta o, con la misma frecuencia, a medida que disminuye la temperatura y parece mejorar el cuadro clínico general. La debilidad muscular puede desarrollarse con rapidez y alcanzar su gravedad máxima en 48 h e incluso menos; en otros casos se presenta con mayor lentitud o de manera intermitente, durante una semana o raras veces aún más tiempo. Como regla general, la debilidad no progresa después que la temperatura es normal durante 48 h. La distribución de la parálisis espinal es muy variable; rara vez se produce parálisis simétrica aguda de los músculos del tronco y las extremidades, como ocurre en el síndrome de Guillain-Barré. Se pensaba que la parálisis surgía en extremidades ejercitadas o inyectadas, es decir, que tal situación se debía a la actividad física excesiva o a las inyecciones locales en el periodo de infección asintomática.

A menudo se observan fasciculaciones burdas conforme los músculos se debilitan; como regla son pasajeras, pero algunas veces persisten. Los reflejos tendinosos disminuyen y se pierden a medida que la debilidad evoluciona y los músculos paralizados se tornan flácidos. Muchas veces las personas se quejan de parestesias en las extremidades afectadas, pero la pérdida sensitiva objetiva rara vez es demostrable. La retención de orina es común durante la fase temprana en los pacientes adultos pero rara vez persiste. Puede identificarse atrofia muscular en tres semanas después del inicio de la parálisis, alcanza su máximo en 12 a 15 semanas y es permanente.

La parálisis bulbar es más frecuente en los adultos jóvenes, si bien estos individuos por lo general también tienen afección de la médula espinal. Los músculos craneales que se afectan más a menudo son los de la deglución, lo que refleja la afección del núcleo ambiguo. Los otros grandes peligros de afección del bulbo raquídeo son perturbaciones de la respiración y del control vasomotor, que incluyen hipo, respiración superficial y cada vez más lenta, cianosis, inquietud y ansiedad por falta de aire, hipertensión y al final hipotensión y colapso circulatorio. La supervivencia del sujeto está en peligro cuando estos trastornos se añaden a la parálisis de los músculos diafragmáticos intercostales y, por lo tanto, la institución de asistencia respiratoria y cuidados intensivos se vuelve urgente.

#### **Cambios patológicos y correlaciones clinicopatológicas**

En las infecciones letales se encuentran lesiones en la circunvolución precentral (motora) (casi siempre de gravedad insuficiente para producir síntomas), el tronco del encéfalo y la médula espinal. El peso de la enfermedad en estos casos recae en el hipotálamo, el tálamo, los núcleos motores del tronco del encéfalo y la formación reticular circundante, los núcleos vestibulares y los núcleos del techo del cerebelo, y sobre todo las neuronas de la sustancia gris anterior e intermedia de la médula espinal. En estas áreas las células se destruyen y las fagocitan microglíocitos (neuronofagia). Una reacción leucocítica local se presenta durante unos cuantos días nada más, pero las células mononucleares persisten como acumulaciones perivasculares durante muchos meses. No se observan cuerpos de inclusión. Los primeros cambios histopatológicos de las astas anteriores de la médula son la cromatólisis central de las neuronas, junto con una reacción inflamatoria. Estos cambios se correlacionan con multiplicación del virus en el SNC y, en el mono infectado, preceden al inicio de la parálisis por uno o varios días.

En el material experimental de [Bodian](#) aquellas motoneuronas infectadas continúan en función hasta que se llega a una etapa de cromatólisis grave. Más aún, si la lesión de la célula alcanzó sólo la etapa de cromatólisis central, cabe esperar recuperación morfológica completa, proceso que requiere un mes o más. Después de este tiempo los grados de parálisis y atrofia se correlacionan de manera estrecha con el número de células nerviosas

motoras que se destruyó; cuando las extremidades se conservan atróficas y paralizadas, sobrevive menos de 10% de las neuronas en los segmentos raquídeos correspondientes. Las lesiones de los núcleos motores del tronco del encéfalo se acompañan de parálisis de los músculos correspondientes. Las alteraciones de la deglución, la respiración y el control vasomotor provienen de lesiones de las neuronas en la formación reticular bulbar, localizadas en la región del núcleo ambiguo, como ya fue mencionado.

La parálisis arrefléctica atrófica de los músculos del tronco y las extremidades se vincula, desde luego, con la destrucción de las neuronas de las astas anterior e intermedia de los segmentos correspondientes de la sustancia gris de la médula espinal. Las regiones afectadas pueden ser focales o dispersas, y dar origen, por ejemplo, a parálisis permanente únicamente en una extremidad. Es probable que la rigidez y el dolor del cuello y la espalda, que se atribuyen a “irritación meníngea”, se relacionen con el exudado inflamatorio leve en las meninges y con las lesiones en general menores de los ganglios de la raíz dorsal y las astas posteriores. Estas lesiones quizá expliquen también el dolor muscular y las parestesias en las partes que se paralizan más tarde. Las anomalías de la función autónoma se atribuyen a lesiones de las vías vegetativas en la sustancia reticular del tronco del encéfalo y las células del asta lateral de la médula espinal.

Tiene interés que el poliovirus se aísla con facilidad del tejido del SNC de los casos letales, pero rara vez puede recuperarse del LCR durante la enfermedad clínica. Esto contrasta con los picornavirus coxsackie y echo estrechamente relacionados, que a menudo se aíslan del LCR durante la enfermedad neurológica.

## Tratamiento

Los pacientes en los que se sospecha poliomielitis aguda requieren observación estrecha de la función deglutoria, la capacidad vital, el pulso y la presión arterial, como anticipación a las complicaciones respiratorias y circulatorias. Con parálisis de los músculos de las extremidades, la caída de los pies y otras deformidades se previenen mediante pedales, armazones o tablillas para mano y brazo y rollos colocados bajo rodillas y trocánteres. Los movimientos pasivos frecuentes impiden las contracturas, la anquilosis y las úlceras.

La insuficiencia respiratoria como consecuencia de parálisis de los músculos intercostales y del diafragma, o de depresión de los centros respiratorios en el tronco del encéfalo, obliga a utilizar respiración a presión positiva, y en muchos sujetos a la práctica de traqueostomía. Durante las epidemias de la mitad del siglo pasado, tuvo gran notoriedad el empleo del llamado “pulmón de acero” de Drinker. El tratamiento de las complicaciones pulmonares y circulatorias no difiere del que se aplica en caso de enfermedades como miastenia grave y síndrome de Guillain-Barré y lo mejor es efectuarlo en unidades de cuidados intensivos respiratorios o neurológicos especiales.

Los autores no conocen ningún estudio sistemático de la potencia de los antivirales en esta enfermedad.

## Prevención

Resulta obvio que la *prevención* es uno de los logros sobresalientes de la medicina moderna. El cultivo de los poliovirus en tejidos embrionarios de ser humano y células de riñón de mono, logro de [Enders et al.](#), hizo posible el desarrollo de vacunas eficaces. La primera de éstas fue la vacuna Salk inyectable, que contenía cepas virulentas inactivadas con formol de los tres serotipos virales. La sustituyó en gran medida la vacuna Sabin, constituida por virus vivos atenuados y que se administra por vía oral en dos dosis con ocho semanas de separación; se requieren refuerzos al año de edad y antes de ingresar a la escuela por primera vez. A partir de 1965 la tasa anual de incidencia de la poliomielitis en Estados Unidos informada es menor de 0.01 casos por 100 000 (en comparación con la tasa de 24 por 100 000 durante los años 1951 a 1955). En muy contadas ocasiones puede surgir poliomielitis después de la aplicación de virus vivo atenuado (0.02 a 0.04 casos por un millón de dosis). El virus no se utiliza en Estados Unidos y la poliomielitis ha sido erradicada esencialmente en el continente americano. El único obstáculo para la prevención completa de la enfermedad es la utilización inadecuada de la vacuna en poblaciones grandes. Posiblemente, conforme se incrementa la carencia de inmunidad en países en vías de desarrollo (la llamada inmunidad de grupo), podrán reaparecer grandes brotes de poliomielitis.

## Pronóstico

La tasa de mortalidad por poliomielitis paralítica aguda se sitúa entre 5% y 10% (es mayor en los ancianos y en los niños de muy corta edad). Si el paciente sobrevive a la fase aguda, por lo general se recupera por completo de la parálisis de los músculos respiratorios y de la deglución; solamente en una fracción pequeña de los pacientes mencionados se necesitan cuidados respiratorios a largo plazo. Muchos individuos se recuperan completamente de la debilidad muscular inicial e incluso se logra algún grado de mejoría en los que muestran la forma más intensa del problema. La recuperación de la fuerza muscular se produce sobre todo durante los tres a cuatro primeros meses y tal vez sea resultado de la restitución

morfológica de células nerviosas lesionadas parcialmente. La ramificación de los axones de células motoras intactas con reinervación colateral de las fibras musculares de las unidades motoras desnervadas también puede desempeñar una función. Luego puede ocurrir recuperación lenta durante un año o más. El síndrome pospoliomielítico es descrito en el apartado de “Diagnóstico diferencial de ALS” en el [capítulo 38](#) y en el [capítulo 45](#).

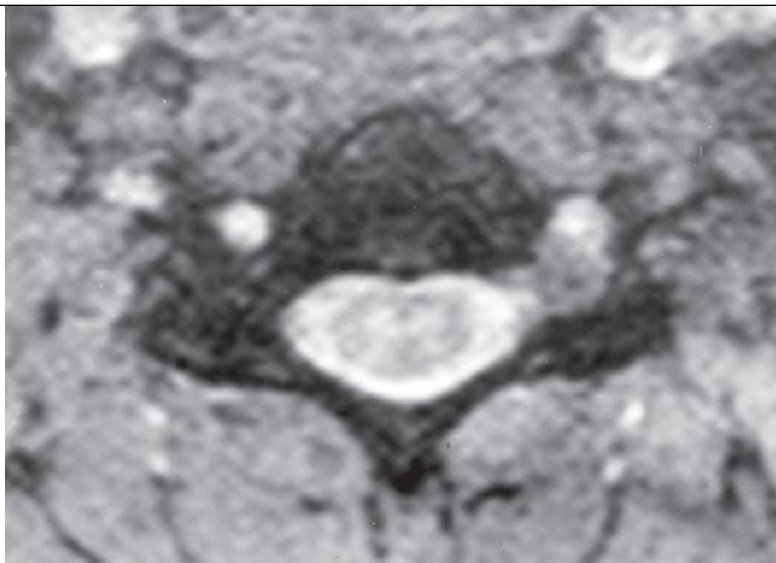
### Poliomielitis no causada por el poliovirus

En la actualidad las causas principales del síndrome poliomiélico esporádico son diversos virus de RNA que normalmente causan las infecciones comunes de vías intestinales o respiratorias altas. En Estados Unidos, en un lapso de cuatro años, los *Centers for Disease Control* registraron 52 casos de ese tipo. Muchos de ellos fueron causados por algunos de los echovirus y un corto número de enterovirus coxsackie, en particular las cepas 68, 70 y 71. La enfermedad por el primer virus deja poca parálisis residual, pero tiene efectos más variables la causada por los virus coxsackie, que se ha estudiado en algunos brotes en Estados Unidos, Bulgaria y Hungría. El enterovirus 70 causa conjuntivitis hemorrágica aguda en epidemias circunscritas y después de ella aparece poliomiélica en uno de cada 10 000 casos. Los brotes europeos de infección por enterovirus 71, conocidos en Estados Unidos como causa de la enfermedad de mano-pie-boca y la meningitis aséptica, resultan en parálisis del tipo de la que produce el poliovirus, incluso casos bulbares letales ([Chumakov et al.](#)). En una epidemia reciente del enterovirus 71 en Taiwán, [Huang et al.](#) describieron encefalitis del tronco del encéfalo con mioclono y daño de los pares craneales en una alta proporción de los pacientes. Ya se mencionó la tendencia del virus del Nilo occidental a causar una poliomiélica. En fecha reciente, brotes circunscritos de trastornos respiratorios por el enterovirus 68 se acompañaron de un cuadro similar a la poliomiélica, pero fue difícil confirmar una relación causal. Los estudios de casos y testigos refuerzan tal vínculo, pero no se ha logrado cultivar a los virus.

La experiencia de los autores con esta forma de poliomiélica consiste en varios individuos referidos por enfermedades paralizantes, que al principio se consideraron síndrome de Guillain-Barré ([Gorson y Ropper](#)). En cada caso, la anomalía inició con fiebre y meningitis aséptica (50 a 150 linfocitos/mm<sup>3</sup> en el LCR), a lo que siguieron dorsalgia y parálisis diseminada hasta cierto punto simétrica, incluidos los músculos bucofaríngeos en dos casos y debilidad asimétrica limitada a los brazos en dos pacientes. No ocurrieron cambios sensitivos. Un paciente experimentó una enfermedad encefalítica concurrente y murió meses después. Los cambios electromiográficos en evolución indicaron que la parálisis fue causada por la pérdida de las neuronas del asta anterior y no por una neuropatía motora o por radiculopatía motora simplemente, pero tal diferenciación no siempre fue exacta. La MRI fue notable al mostrar los cambios distintivos en la sustancia gris de la médula espinal, sobre todo en la porción ventral ([fig. 32-3](#)). No pudo aislarse ningún virus del LCR y las pruebas serológicas en dos pacientes no pudieron atribuir el problema a ninguno de los virus de RNA encefalíticos, entre ellos los poliovirus. Los enfermos habían sido inmunizados contra los virus de la poliomiélica.

Figura 32-3.

MRI de la médula espinal cervical en un paciente con poliomiélica no consecutiva a un poliovirus y con parálisis bibraquial asimétrica y flácida. Aparece un cambio en la señal en T2 en las regiones anteriores de la sustancia gris.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## INFECCIONES VIRALES SUBAGUDAS y CRÓNICAS

Desde el decenio de 1920 se ha planteado el concepto de que las infecciones por virus pueden propiciar enfermedades crónicas, en particular en el sistema nervioso, pero tal afirmación pudo corroborarse con firmeza muchos decenios después. Dicho grupo se identifica por un periodo largo de latencia entre la infección inicial y la reaparición del virus para causar efectos clínicos, y por mostrar una evolución lenta una vez que se manifiestan los síntomas. Pruebas directas e indirectas se inclinan en favor de este criterio: 1) demostración de una degeneración no inflamatoria de progresión lenta de las neuronas nígricas mucho después de un ataque de encefalitis letárgica; 2) el hallazgo de cuerpos de inclusión en casos de encefalitis esclerosante subaguda y crónica; 3) el descubrimiento de algunas enfermedades neurológicas crónicas en la oveja secundarias a un virus ribonucleico convencional (visna), fue en relación con esta enfermedad de la oveja que [Sigurdsson](#) y Rida emplearon por primera vez el término *infección lenta* para describir los periodos de incubación prolongados durante los cuales los animales se veían bien, y 4) la demostración (por medio de microscopio electrónico) de partículas virales en las lesiones de leucoencefalopatía multifocal progresiva y, más tarde, el aislamiento viral a partir de dichas lesiones. Nunca se ha probado la sugerencia de que la debilidad progresiva de comienzo tardío después de poliomielitis (“síndrome pospoliomielítico”) podría representar una infección por virus lentos. También se ha afirmado muchas veces en el curso de los años que enfermedades como esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades degenerativas son causadas por virus, pero son cuestionables las pruebas en todos esos casos.

Entre las infecciones lentas corroboradas del sistema nervioso causadas por los virus corrientes están panencefalitis esclerosante subaguda (por virus del sarampión); panencefalitis progresiva por rubeola y leucoencefalopatía multifocal progresiva (por virus JC). Las enfermedades anteriores, salvo PML, son muy raras. Son causadas por virus corrientes y es importante no confundirlas con un grupo de enfermedades neurológicas crónicas que son consecuencia del ataque de *priones*, que son agentes transmisibles totalmente distintos. Estos últimos se estudian en una sección separada más adelante en este capítulo.

### Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Este trastorno, que observaron en la clínica primero [Adams et al.](#) en 1952, lo describieron desde el punto de vista morfológico [Åstrom et al.](#) en 1958 y después [Richardson](#) en 1961 con un material más extenso. Se caracteriza por lesiones desmielinizantes diseminadas, en especial de los hemisferios cerebrales, pero también del tronco del encéfalo y el cerebelo, y rara vez de la médula espinal. El tamaño y gravedad de las lesiones varían mucho, desde focos microscópicos de desmielinización, hasta zonas multifocales de destrucción masiva, tanto de la mielina como de los axones que abarcan la mayor parte de un hemisferio cerebral o cerebeloso. Las anomalías de las células gliales son distintivas. Muchos de los astrocitos reactivos en las lesiones son gigantes y contienen núcleos deformados y de aspecto extraño, y figuras mitóticas, cambios que por otra parte se identifican sólo en los tumores gliales malignos. Además, en la periferia de las lesiones, los núcleos de los oligodendrocitos están muy aumentados de tamaño y contienen inclusiones anormales. Muchos se destruyen, lo que explica la desmielinización. No se identificaron cambios vasculares; estuvieron presentes las

modificaciones inflamatorias aunque fueron insignificantes, excepto en un número pequeño de pacientes interesantes en que la reconstitución inmunitaria por medio de retrovirales contra sida permitió el surgimiento de inflamación intensa.

### Manifestaciones clínicas

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) por lo general se desarrolla en un paciente con una neoplasia (por lo general linfoma y CML) o un estado de inmunodeficiencia crónico. La mayor parte de los casos se observan en pacientes con VIH en quienes la incidencia de PML se acerca al 5%, pero la enfermedad aparece con frecuencia cada vez mayor en pacientes con inmunodepresión de diverso origen, incluso con el uso de fármacos potentes para tratar la esclerosis múltiple.

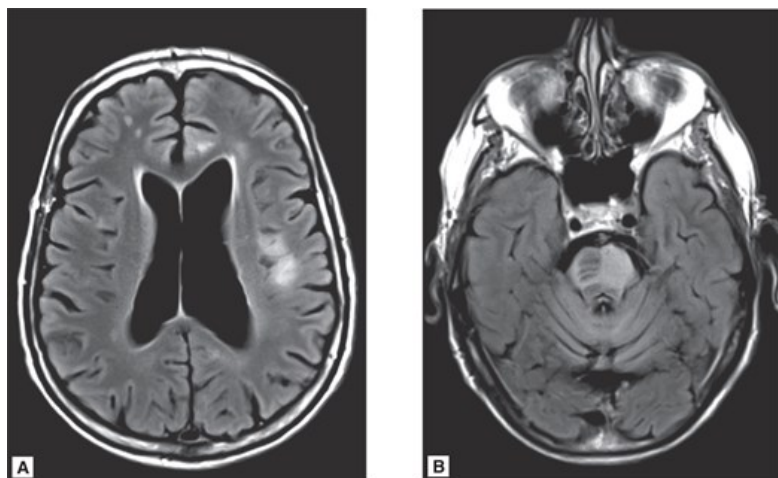
Cambios de la personalidad y trastorno intelectual pueden anunciar el síndrome neurológico, que evoluciona durante un lapso de varios días a semanas. Las manifestaciones son hemiparesia que progresa hasta cuadriparesia, defectos de campos visuales, ceguera cortical, afasia, ataxia, disartria, demencia, estados confusionales y coma, aisladas o en combinación. Algunos de los casos bajo la observación de los autores tuvieron un síndrome cerebeloso asimétrico predominante. Las crisis epilépticas son poco frecuentes y se observan sólo en aproximadamente 10% de los enfermos. Si no se tratan, por lo general que la inmunodepresión no mejora, el paciente fallece en un plazo de tres a seis meses del comienzo de los síntomas neurológicos, e incluso en un plazo más breve entre los infectados por VIH, salvo que se administren antirretrovirales. En la actualidad la enfermedad dura más tiempo.

### Estudios de laboratorio

El LCR casi siempre es normal. Por medio de CT y MRI se pueden localizar con claridad las lesiones desmielinizantes que no se intensifican con medio de contraste (fig. 32-4), pero las grandes variaciones de su tamaño, sitio y multiplicidad hacen que el diagnóstico termine por depender más del aislamiento del DNA viral en LCR y del contexto de la inmunodepresión. Hasta el 15% tiene una leve mejora del contraste periférico de las lesiones. Algunos colegas de los autores indicaron que la PCR del LCR tiene una sensibilidad de 74% a 92% y especificidad de 92% a 96%, aunque menor sensibilidad (casi 60%) en los pacientes con VIH que recibían tratamiento antirretroviral de alta actividad.

Figura 32-4.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML). En la MRI, T2-FLAIR se advierten múltiples lesiones subcorticales de sustancia blanca en ambos hemisferios (A) y en la mitad izquierda de la protuberancia (B) en un varón de 31 años con VIH. Las lesiones no mostraron intensificación por el medio de contraste.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En apartados siguientes se expone lo referente a un síndrome asociado, en el que una respuesta inflamatoria fulminante que rodea a las lesiones PML, surge con el tratamiento rápido del estado inmunodepresivo básico (IRIS, immune reconstitution inflammatory syndrome)

### Patogenia



La sugerencia original de Waksman (citado por Richardson) de que la PML podría deberse a una infección viral del SNC en aquellos pacientes con trastornos inmunológicos resultó correcta. En un estudio de microscopia electrónica de las lesiones cerebrales de un paciente de PML, [ZuRhein y Chou](#) demostraron distribuciones cristalinas de partículas que parecían papovavirus en los oligodendrocitos que tenían cuerpos de inclusión. El signo característico es el agrandamiento de los oligodendrocitos, de formas irregulares, con inclusiones intranucleares. Desde entonces un poliomavirus de ser humano, designado “virus JC” o JCV (iniciales del paciente de quien se aisló por vez primera el virus, John Cunningham, quien padecía enfermedad de Hodgkin), ha mostrado de manera repetida ser el agente causante. El JCV se halla en todas partes, a juzgar por la presencia de anticuerpos contra el virus en cerca de 70% de los sujetos adultos normales. Se cree que está latente en los riñones o en la médula ósea hasta que un estado de inmunosupresión permite su replicación activa. El virus ha sido aislado de la orina, linfocitos sanguíneos, médula ósea y riñones, pero no hay signos clínicos de daño de estructuras extraneurales, salvo contados casos de nefropatía. Se ha definido al receptor de superficie que facilita la entrada del virus en los oligodendrocitos.

Ha despertado gran interés la circunstancia de PML en el tratamiento inmunitario de la esclerosis múltiple, y se revisa en el [capítulo 35](#).

## Tratamiento

No se han comprobado señalamientos aislados de la eficacia de algunos medicamentos como arabinósido de citosina, [cidofovir](#), [mirtazapina](#), interferón [topotecán](#), o su eficacia no ha persistido en estudios de mayor magnitud. En sujetos con sida, el tratamiento intensivo a base de combinaciones de antirretrovirales que incluyen inhibidores de la proteasa lentifica enormemente la evolución de PML y ha ocasionado remisión en alrededor de 50% de los pacientes, como se detectó en la gran serie publicada por [Antinori et al.](#) Algunas series informaron que surge la enfermedad si el recuento de linfocitos es menor de 200 células/μL, que su frecuencia es aún mayor si la cifra no rebasa las 50 células, y un recuento mayor vuelve improbable el diagnóstico de PML, aunque incluso el 10% de los pacientes tienen tasas más altas. En el trabajo de [Berger et al.](#) se revisa este tema, particularmente la relación entre VIH y PML. Aunque su título es de guías, contiene material actual y extenso, imprescindible.

### Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS)

Es importante hacer un comentario particular sobre el empeoramiento clínico pasajero, aunque a veces grave de PML, que aparece ocasionalmente durante la fase inicial del tratamiento de la infección por VIH con antirretrovirales. Tal síndrome se ha atribuido a la aparición de inflamación aguda que rodea a las lesiones desmielinizantes como resultado de la reconstitución del sistema inmunitario (*IRIS*) (mencionado en la sección sobre el tratamiento de la infección por VIH). Como apoyo de dicho mecanismo cabe mencionar que en la MRI con gadolinio como agente de contraste se observa una proliferación paralela de las lesiones. Se ha sugerido la corticoterapia y, según sus partidarios, permite la supervivencia y la remisión temporal de PML, aunque en opinión de los autores ha habido una excepción impresionante. El uso prudente de los corticoesteroides permite aplacar tal reacción.

## Panencefalitis esclerosante subaguda

Esta enfermedad la describió por primera vez [Dawson en 1934](#) bajo el título “encefalitis de cuerpos de inclusión” y la estudió con amplitud [van Bogaert](#), quien la renombró *panencefalitis esclerosante subaguda*. Ahora se reconoce como resultado de infección crónica por virus del sarampión. Nunca fue una enfermedad frecuente; el trastorno ocurrió hasta hace poco a una tasa de cerca de un caso por millón de niños por año y ahora, con la introducción y el empleo generalizado de la vacuna contra el sarampión, casi desapareció.

En su mayor parte, la enfermedad afecta niños y adolescentes, rara vez surge después de los 10 años de vida. De manera característica, hay antecedentes de sarampión primario a edad muy temprana, a menudo antes de los dos años, seguida por un periodo asintomático de seis a ocho años de duración. La evolución de la enfermedad incluye diversas etapas. Al principio ocurren disminución del rendimiento escolar, crisis de berrinches y otros cambios de la personalidad, dificultades con el lenguaje y pérdida del interés por las actividades cotidianas. Estas manifestaciones ceden el paso muy pronto a un deterioro intelectual grave y progresivo acompañado de crisis epilépticas focales o generalizadas, mioclonos diseminados, ataxia y a veces trastornos visuales por coriorretinitis progresiva. Conforme la enfermedad progresa sobrevienen rigidez, reflejos hiperactivos, signos de Babinski, falta de reacción progresiva y signos de disfunción vegetativa. Durante la etapa final el niño se encuentra sin sentido, virtualmente “descortinado”.

El curso suele progresar por etapas y la muerte sucede en uno a tres años. [Prashanth et al.](#) en la India notificaron una serie de 39 casos de ese tipo en adultos, con una edad media de 21 años; el paciente de mayor edad tuvo 43 años. Los signos y síntomas principales fueron similares en muchos

sentidos a los de los niños, excepto que algunos tuvieron perturbaciones visuales y dos, signos extrapiramidales, lo cual planteó la posibilidad de enfermedad por priones. En los comienzos del trastorno surgió mioclonos en 26 sujetos, situación que terminó por aparecer más tarde en todos los pacientes; se describió a los movimientos como “lentos”, característica citada en otras series. En dos casos el ataque abarcó embarazadas, y después de visión borrosa y debilidad de extremidades hubo mutismo acinético sin vestigios de mioclonos ni de ataxia cerebelosa. No obstante, la demencia atáxica-mioclónica crónica fue tan característica, que hizo posible el diagnóstico de cabecera.

El EEG muestra una anomalía típica consistente en descargas periódicas (cada 5 a 8 s) de ondas de alto voltaje con una frecuencia de dos a tres por segundo, seguidas por una pauta hasta cierto punto plana. El LCR contiene pocas células o ninguna, pero su contenido de proteínas está aumentado, en particular la globulina gamma, y la electroforesis en gel de agarosa revela bandas oligoclonales de inmunoglobulina G (IgG); se ha demostrado que las proteínas mencionadas representan anticuerpos específicos contra virus del sarampión (Mehta et al.). Los cambios de la MRI comienzan en la sustancia blanca subcortical y extensión a la región periventricular (Anlar et al.).

Desde el punto de vista histológico, las lesiones abarcan la corteza cerebral y la sustancia blanca de ambos hemisferios y el tronco del encéfalo. El cerebelo por lo general queda indemne. Destrucción de células nerviosas, neuronofagia y cubiertas perivenosas de linfocitos y células mononucleares indican la naturaleza viral de la infección. En la sustancia blanca se ha observado degeneración de fibras mielínicas (mielina y axones), acompañada de un manguito perivascular con mononucleares y gliosis fibrosa (del que deriva su nombre de *encefalitis esclerosante*). En el citoplasma y los núcleos de las neuronas y las células gliales se encuentran inclusiones de eosinófilos, marcas histopatológicas distintivas de la enfermedad. En las células con cuerpos de inclusión examinadas bajo el microscopio electrónico se observan viriones, considerados nucleocápsides del virus del sarampión.

Es motivo de conjetura la manera en que una infección viral tan generalizada y pasajera en un niño pequeño al parecer normal permite la ocurrencia de una encefalitis rara muchos años después. Sever cree que hay un retraso en el desarrollo de las respuestas inmunológicas durante la infección inicial y desarrollo tardío de las reacciones inmunológicas que son incapaces de eliminar la infección suprimida.

Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de la panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE) están cuadros demenciales de niños y adolescentes como las enfermedades por depósito de lípidos (cap. 36); la enfermedad por priones (Creutzfeldt-Jakob) y la enfermedad desmielinizante de tipo Schilder (cap. 35). En los presuntos casos clínicos de SSPE, para corroborar el diagnóstico bastan datos como la aparición de complejos periódicos en el electroencefalograma, mayor cantidad de bandas de globulina gamma y oligoclonales en el LCR e incremento de la cuantificación de anticuerpos contra sarampión en suero y LCR.

No se cuenta con tratamiento eficaz alguno. Según algunos investigadores, la administración de amantadina y pranobex de inosina (llamada antes inosiplex), permite la mejoría y la prolongación de la sobrevida, pero no se han corroborado tales efectos.

## Encefalitis subaguda por sarampión con inmunodepresión

Aunque la panencefalitis esclerosante subaguda se presenta en niños hasta ese momento normales, se ha descrito otro tipo raro de encefalitis por sarampión que afecta tanto a los niños como a los adultos con deficientes respuestas inmunológicas de mediación celular (Wolinsky et al.). En este último tipo, el sarampión o la exposición a éste precede a la encefalitis por uno a seis meses. Los aspectos principales de la enfermedad neurológica son crisis epilépticas (a menudo la variante parcial continua), signos neurológicos focales, estupor y coma, que culminan con la muerte en unos cuantos días o algunas semanas. El LCR puede ser normal y las concentraciones de anticuerpos contra el sarampión no aumentan. Aicardi et al. aislaron el virus del sarampión del encéfalo de un paciente de esta clase. Las lesiones son semejantes a las de la SSPE (inclusiones de eosinófilos en las neuronas y las células gliales, con grados variables de necrosis), pero no se observan cambios inflamatorios. En cierto sentido, esta encefalitis subaguda por sarampión es una infección oportunista del encéfalo en un sujeto con inmunodeficiencia. El intervalo en alguna medida corto entre la exposición y el inicio de la enfermedad neurológica, la evolución rápida y la falta de anticuerpos distinguen esta forma de encefalitis subaguda respecto del sarampión de la SSPE y la encefalomiелitis subsecuente al sarampión (posinfecciosa, cap. 35).

## Panencefalitis progresiva por el virus de la rubeola

En general, los déficits que acompañan a la rubeola congénita son no progresivos por lo menos después del segundo o tercer año de la vida. Sin embargo, se han descrito niños con el síndrome de rubeola congénita que experimentaron deterioro neurológico progresivo después de un periodo estable de ocho a 19 años (Townsend et al.; Weil et al.). En 1978 Wolinsky describió 10 casos, algunos de ellos al parecer provinieron de la rubeola adquirida y no de la congénita. Desde esa fecha, dicho síndrome progresivo tardío al parecer desapareció y en los últimos 30 años no se han notificado casos nuevos definidos, pero sigue siendo una entidad con interés biológico.

El síndrome clínico era muy uniforme. Teniendo como antecedentes las características de la rubéola congénita, 10 años más tarde se produjo un deterioro en el rendimiento escolar y el comportamiento, a menudo acompañado de convulsiones y poco después, una deficiencia progresiva de la función mental (demencia). La torpeza de la marcha es un síntoma temprano, seguido por ataxia franca de la marcha y después de las extremidades. Sobrevienen espasticidad y otros signos de los fascículos corticoespinales, disartria y disfagia.

## Encefalitis letárgica (enfermedad de von Economo, enfermedad del sueño)

Aunque algunos ejemplos de la encefalitis somnolienta-oftalmopléjica existen en la bibliografía médica antigua (p. ej., nona, fiebre letárgica, Schlafkrankheit), fue en el despertar de la pandemia de la influenza de la Primera Guerra Mundial que esta enfermedad surgió en el horizonte médico y reapareció por cerca de 10 años. El agente viral nunca se identificó, pero las características clínicas y patológicas fueron las típicas de una infección viral. A pesar de ello, el estudio reciente de material sobre el cerebro archivado no indicó la presencia de RNA de influenza, de manera que debe considerarse a la encefalitis letárgica como una enfermedad viral. Se expone adelante otra opinión sobre la patogenia inmunitaria.

La importancia de la encefalitis letárgica se vincula con los síndromes clínicos peculiares y las secuelas y el sitio que ocupó como la primera “infección por virus lentos” reconocida (como dato irónico, sin que se hubiera identificado el agente causal), del sistema nervioso en los seres humanos. Los síntomas únicos son oftalmoplejía y somnolencia pronunciada, de los que la enfermedad toma su nombre. Algunos pacientes fueron demasiado activos y un tercer grupo manifestó un trastorno del movimiento en la forma de bradicinesia, catalepsia, mutismo, corea o mioclono. Se encontró pleocitosis linfocítica en la mitad de los individuos, junto con una elevación variable del contenido proteínico del LCR. Más de 20% de las víctimas murió en unas semanas y muchos sobrevivientes quedaron con diversos grados de afección de la función mental. Sin embargo, la característica más extraordinaria fue la aparición de un síndrome parkinsoniano, después de un intervalo de semanas o meses (en ocasiones años), en una proporción alta de sobrevivientes. Otras secuelas incapacitantes fueron mioclono, distonía, crisis oculogíricas ([cap. 13](#)) y otros espasmos musculares, bulimia, obesidad, inversión de las fases del sueño y, en niños, cambios en la personalidad con comportamiento compulsivo (“impulsividad orgánica”); no es la única forma de encefalitis que causa un síndrome extrapiramidal tardío de este tipo (después de la encefalitis japonesa B y otras encefalitis por arbovirus puede surgir un síndrome semejante, aunque no idéntico, con un lapso de latencia mucho más breve).

La afección fue la típica de una infección viral, localizada sobre todo en el mesencéfalo, el subtálamo y el hipotálamo. El principal hallazgo en los pacientes que murieron años después con un síndrome de Parkinson fue gran despigmentación de la sustancia negra y el locus cerúleo por destrucción de células nerviosas. También se describieron cambios neurofibrilares en las células nerviosas sobrevivientes de la sustancia negra y los núcleos oculomotores y adyacentes, indistinguibles de los que ocurren en la parálisis supranuclear progresiva. No se observaron cuerpos de Lewy, a diferencia de la enfermedad de Parkinson idiopática, donde se presentan de manera constante. Desde 1930 en Estados Unidos y Europa occidental se han visto pocos casos nuevos del tipo posencefalítico.

Hoy es más frecuente que un síndrome extrapiramidal posinfeccioso sea considerado consecuencia de autoanticuerpos circulantes. A pesar de que no es causado por virus, éste es un sitio adecuado para resumir los hallazgos recientes de [Dale et al.](#), quienes estudiaron con detenimiento el problema y presentaron los datos de 20 pacientes, muy similares a los de los descritos por [von Economo](#). De sus pacientes, la mitad mostró faringitis como problema previo, seguida de somnolencia o insomnio patológico, parkinsonismo, discinesias y síntomas psiquiátricos. En muchos de los casos hubo bandas oligoclonales en el LCR y en otros se advirtieron cambios en la MRI en los ganglios basales. El hallazgo singular fue que 95% de los enfermos mostraron autoanticuerpos séricos contra antígenos nerviosos de los ganglios basales (66% tuvieron también anticuerpos contra antiestreptolisina O). La histopatología en un enfermo indicó inflamación perivascular. Por lo comentado, es importante no aceptar la idea vieja de que esta forma de encefalitis fue y es un trastorno por virus. Los casos esporádicos como los cuatro que informaron [Howard y Lees](#) pueden ser ejemplos de esta enfermedad, pero no hay forma de probar su identidad. [Dale et al.](#) comentaron que von Economo y contemporáneos dudaron de que hubiera alguna relación con la influenza.

## ENFERMEDADES POR PRIONES

La categoría mencionada de infecciones incluye cuatro enfermedades de seres humanos: la llamada enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (y una variante que infecta vacas y que en raras ocasiones se transmite a los humanos), el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, el kuru y probablemente el insomnio familiar letal.

Se incluye este grupo de enfermedades en los comentarios del capítulo sobre virus que afectan el sistema nervioso, pero se pudo advertir desde hace

algún tiempo que la causa de las enfermedades en cuestión no es un virus ni un viroide (el ácido nucleico solo, sin la estructura de la cápside). [Gibbs y Gadjusek](#) en las tribus Fore de Nueva Guinea descubrieron la naturaleza transmisible o “infectante” de los priones; tales tribus practicaban el canibalismo ritual y comían el cerebro de los difuntos. Se describió el kuru, enfermedad resultante, pero el punto importante es que los investigadores mencionados pudieron transmitir la enfermedad a chimpancés después de un periodo de latencia de varios años. Prusiner estudió de modo tenaz este problema, razón por la cual recibió el Premio Nobel; ha presentado ([1993](#), [1994](#), [2001](#)) indicios convincentes de que el patógeno transmisible es una partícula proteinácea infecciosa desprovista de ácido nucleico, que resiste la acción de las enzimas que destruyen el RNA y el DNA, no induce una respuesta inmunitaria y en las imágenes de microscopía electrónica carece de la estructura de un virus. Prusiner introdujo el término *prión* para distinguir este agente patógeno respecto de los virus y los viroides.

La misma proteína del prión (PrP) es normalmente codificada en un gen en el brazo corto del cromosoma 20 en seres humanos. El descubrimiento de mutaciones en los genes PrP de sujetos con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, de tipo familiar (descritas adelante) corrobora el hecho de que las enfermedades por priones pueden ser genéticas e infecciosas; éste es otro mecanismo por los cuales los priones son únicos y peculiares entre todos los patógenos infectantes. Es posible actualmente detectar tipos hereditarios de enfermedades por priones, durante la vida, y para ello utilizar DNA extraído de leucocitos. No se conoce en detalle la forma en que surgen los priones en las formas esporádicas de encefalopatía espongiforme. La conversión de la proteína celular normal a la forma infectante comprende un cambio de su estructura, según describió Prusiner en su revisión de 2001. Como aspecto destacable, que luego se comentará, la teoría actual sostiene que una proteína priónica con plegamiento anormal puede actuar como plantilla para la conversión de PrP en PrP<sup>Sc</sup> (la última sígla señala el prión del *scrapie* o encefalopatía espongiforme ovina; véase [Patogenia](#)). A continuación se describen las enfermedades de seres humanos por priones, la más importante de las cuales, con mucho, es la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

## Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (encefalopatía espongiforme subaguda)

Estos términos se refieren a una enfermedad del encéfalo característica en la que una demencia profunda y de rápida progresión se acompaña de sacudidas mioclónicas difusas y una diversidad de otras anormalidades neurológicas, en especial visuales o cerebelosas. Los cambios neuropatológicos principales se producen en las cortezas cerebral y cerebelosa; las características notables son pérdida neuronal generalizada y gliosis acompañada de vacuolación sobresaliente o estado esponjoso de las regiones afectadas, de aquí la designación *encefalopatía espongiforme subaguda* (SSE, *subacute spongiform encephalopathy*). El término muy usado de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD, *Creutzfeldt-Jakob disease*), tal vez constituya un epónimo inapropiado porque es muy poco probable que el paciente cuyo caso describió Creutzfeldt y como mínimo tres de los cinco pacientes cuyos casos fueron descritos por Jakob, tuvieron la misma enfermedad que ahora se acepta como encefalopatía espongiforme aguda. Sin embargo, es casi imposible no usar tales términos después de decenios de hacerlo.

Uno de los aspectos más interesantes de la génesis del concepto de los priones ha sido la hipótesis de que muchos cuadros patológicos, casi todos dentro de la categoría de enfermedades neurológicas degenerativas y caracterizados por la acumulación de proteínas específicas como amiloide, tau, sinucleína y ubiquitina, en la agregación proteínica poseen un mecanismo similar en los cambios conformativos contiguos y seriados.

## Epidemiología

La enfermedad ha aparecido en cualquier parte del mundo y en todas las estaciones y su incidencia anual es de uno a dos casos por millón de personas. Dicha incidencia es mayor en israelíes de origen libio, en inmigrantes a Francia de África del norte, y tal vez de Eslovaquia. La incidencia de la encefalopatía mencionada es un poco mayor en áreas urbanas que en las rurales, pero al menos en Estados Unidos no se ha observado un agrupamiento temporal o espacial constante de casos.

Una fracción pequeña de todas las series es de tipo familiar (varía del 5% señalado por [Cathala et al.](#), al 15% de 1 435 casos analizados por [Masters et al.](#) [[1979](#)]). La aparición de casos familiares que no pertenecen al mismo núcleo familiar denota una susceptibilidad genética a la infección. Se ha señalado un pequeño número de casos de infección entre cónyuges, lo que sugiere la posibilidad de exposición compartida. El único mecanismo totalmente demostrado de propagación del nuevo tipo de CJD es el iatrogénico, que se ha observado en unos cuantos casos después de trasplantar córneas o segmentos de duramadre de personas infectadas, luego de colocar en plano profundo terminales electroencefalográficos y después de inyectar hormona del crecimiento o gonadotropinas humanas preparadas de fuentes acumuladas de cadáveres (véase [Gibbs et al.](#), [1985](#)). Se ha sabido cuando menos de un caso de un neurocirujano que se contagió. Tiene algún interés el dato de que [Zanusso et al.](#) señalaron una proteína priónica infectante con la forma esporádica de la enfermedad en la mucosa nasal de los nueve pacientes estudiados; ello sugiere que el prión aberrante puede penetrar en el sistema nervioso y también puede servir como una prueba diagnóstica. Como se destacará luego, en las amígdalas faríngeas de

individuos afectados por CJD variante se pueden identificar priones por inmunotinción (véase [Hill et al.](#)).

Ha llamado la atención en un brote de enfermedad por priones en vacas de las Islas Británicas (“enfermedad de las vacas locas”, encefalopatía espongiforme bovina [BSE, *bovine spongiform encephalopathy*]). En forma esporádica se han identificado algunas vacas infectadas. La miniepidemia comenzó en 1986 en que supuestamente hubo transmisión de la enfermedad a unos 24 humanos. Estos pacientes fueron más jóvenes (edad promedio de aparición, 27 años) que los que desarrollan CJD típica (65 años en promedio al comienzo) y manifestaron síntomas psiquiátricos y sensitivos curiosos como primer signo; no exhibieron los hallazgos EEG habituales, incluso en la enfermedad avanzada hasta sus últimas etapas ([Will et al.](#)). Se le llamó la “nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob” (vCJD). Una razón para incluir una explicación minuciosa de la enfermedad es la posibilidad de que surjan casos del trastorno en años futuros. Se ha demostrado que la cepa de priones de esos pacientes es idéntica a la del ganado infectado, y distinta del agente priónico que origina CJD. El mecanismo de transmisión, que supuestamente proviene de la ingestión de carne infectada, recuerda la propagación del kuru en Nueva Guinea, por la ingestión ceremonial de tejido cerebral de sujetos infectados, que marcó el inicio de la época de identificación de las enfermedades por priones.

## Patogenia

La encefalopatía por priones (espongiforme) de todos los tipos ha tenido un vínculo firme con la conversión de una proteína celular normal, PrP<sup>c</sup> a una isoforma anormal PrP<sup>sc</sup>. La conversión comprende un cambio en la conformación física en el que la proporción helicoidal de la proteína disminuye y la proporción de la hoja plegada beta se incrementa (véanse las revisiones de [Prusiner](#)). Los conocimientos actuales indican que la “infecciosidad” de priones y su propagación en tejido cerebral son consecuencia de la susceptibilidad de PrP nativa para modificar su forma como consecuencia de exposición física a la proteína anormal, la llamada enfermedad conformacional. Los priones alterados por tal mecanismo muestran una tendencia a agruparse, y ello pudiera ser el mecanismo de destrucción celular que culmina en la enfermedad de neuronas. A diferencia de ello, se piensa que los casos de enfermedad por priones, de índole familiar, es consecuencia de alguna de varias aberraciones génicas, en la región que codifica la proteína celular de priones (PrP<sup>c</sup>).

Conforme se han identificado las isoformas de los priones que causan la enfermedad, han surgido características clínicas más o menos típicas de algunas configuraciones proteínicas y, en consecuencia, de los genotipos básicos. El sistema principal de clasificación se basa en: a) la variante en el codón 129 de la proteína del prion, caracterizada por metionina (M) o valina (V) y b) alguna de las dos propiedades fisicoquímicas (tipos 1 o 2) basadas en el fragmento que resulta del desdoblamiento por proteasa ([Parchi et al.](#)).

La variante más común en casi todos los estudios ha sido MM y la menos frecuente VV, y el tipo 1 es más frecuente que el tipo 2 (por tal motivo, en forma global, los tipos más comunes son MM1 y MV1 que aparecen en aproximadamente 66% de casos esporádicos). Sin embargo, la clasificación se complica por el hecho de que algunas muestras cerebrales incluyen varios tipos de proteínas. Los datos de algunos estudios chocan con tales puntos, pero un perfil EEG típico fue el más común en casos de tipo 1, como mínimo una metionina, en tanto que muy a menudo los casos de tipo MV2 tuvieron cambios en la MRI (véase [Diagnóstico de laboratorio](#)). Algunos estudios sugirieron que es posible que el subtipo MV2, que abarca una fracción pequeña de los casos, tuviera como cuadro inicial ataxia, alteraciones psiquiátricas, ausencia de ondas agudas positivas en EEG y duración larga de la enfermedad, pero todos los elementos de diferenciación mencionados distan de ser absolutos. Subsiste controversia sobre la relación del genotipo con la sensibilidad de los métodos diagnósticos que se expondrán después. En el extenso estudio internacional de 2 541 casos de CJD con confirmación histopatológica publicados por [Collins et al.](#) se incluyen detalles de estos vínculos supuestos.

## Manifestaciones clínicas

La encefalopatía espongiforme subaguda es una enfermedad espontánea de la madurez tardía en la mayor parte de los casos, aunque puede ocurrir en adultos jóvenes. Ambos sexos se afectan por igual. En la gran serie de casos verificados mediante procedimientos patológicos que informaron [Brown et al.](#), se observaron síntomas prodrómicos (consistentes en fatiga, depresión, pérdida de peso y trastornos del sueño y del apetito de varias semanas de duración) en cerca de la tercera parte de los pacientes.

Las etapas incipientes de la enfermedad neurológica se caracterizan por gran variedad de manifestaciones clínicas, pero las más frecuentes son cambios en la conducta, las reacciones emocionales y la función intelectual, junto con ataxia y anomalías de la visión, como deformaciones del contorno y la alineación de los objetos o trastorno real de la agudeza visual. De manera característica, la fase temprana de la enfermedad está dominada por síntomas de confusión con alucinaciones, delirio y agitación. En algunos casos, la ataxia cerebelosa (variante de [Brownell-Oppenheimer](#)) o los trastornos visuales (variante de [Heidenhain](#)) preceden a los cambios mentales y pueden ser los rasgos más notorios por varios

meses. Cefalea, vértigo y síntomas sensitivos son característicos en algunos casos, pero pronto se oscurecen por la demencia y el mutismo.

Como regla, la enfermedad progresa con rapidez, de modo que el deterioro es obvio de una semana a la siguiente e incluso entre un día y otro. La mayor parte de los casos tarde o temprano presenta contracciones mioclónicas de diversos grupos musculares, quizá en un lado al principio, pero más tarde generalizadas. O con menos frecuencia, el mioclono puede no aparecer por semanas o aun meses tras los cambios mentales iniciales. En unos cuantos pacientes la única manifestación del mioclono es la reacción de sobresalto, que puede desencadenarse durante un periodo breve. En general, las sacudidas mioclónicas se producen mediante estímulos sensoriales repentinos de todas clases (ruido, luz intensa, roce), pero también ocurren de manera espontánea. Son típicas las sacudidas de dedos individuales, pero cabe resaltar que la enfermedad no se acompaña de convulsiones bien constituidas. Estos cambios abren paso de modo gradual a un estado de mutismo, estupor y coma, pero las contracciones mioclónicas pueden continuar hasta el final. Signos de degeneración de los fascículos piramidales o de las células del asta anterior, parálisis de convergencia y de la mirada hacia arriba y signos extrapiramidales se reconocen en un número pequeño de pacientes conforme la enfermedad avanza.

El diagnóstico clínico durante la vida depende más bien de la identificación de uno de los grupos con las características clínicas típicas, en particular la rapidez especial con que el cuadro evoluciona hasta la demencia (mucho más rápidamente que en el caso de las enfermedades degenerativas comunes), junto con mioclono sensible a estímulos, y los peculiares cambios de MRI y EEG que aparecen en casi todos los pacientes (véase más adelante).

La enfermedad invariablemente produce la muerte, su evolución dura menos de un año desde el comienzo. En 10% de los pacientes el cuadro comienza en una forma rápida como un accidente cerebrovascular y sigue su curso con celeridad en pocas semanas. En el otro extremo se ha notificado un número pequeño de pacientes que sobrevivió dos a 10 años, pero estos casos deben aceptarse con cautela; en algunos de ellos al parecer se superpuso la enfermedad en Alzheimer o enfermedad de Parkinson o algún otro padecimiento que precedió a la enfermedad por prión.

### Diagnóstico de laboratorio

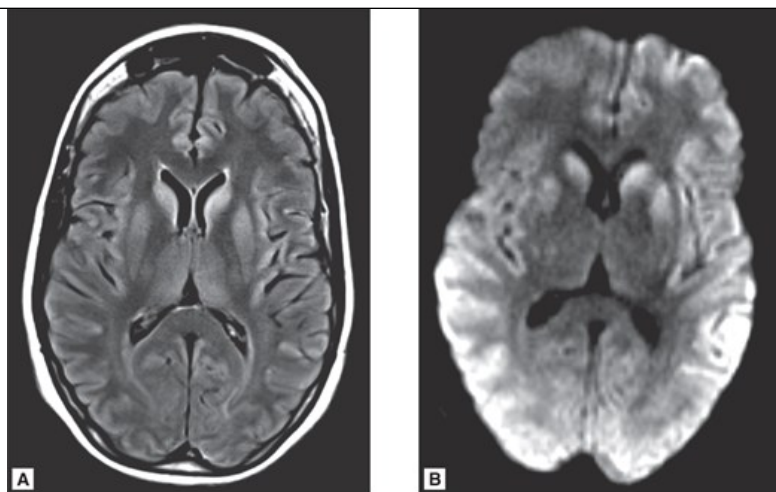
El examen sistemático de LCR y otras pruebas de laboratorio son normales, hallazgos útiles para excluir diferentes causas inflamatorias crónicas de demencia como neurosífilis. En la mayoría de los pacientes, la configuración EEG es distintiva y cambia durante la evolución de la enfermedad, desde enlentecimiento difuso e inespecífico, hasta complejos estereotípicos de ondas lentas de alto voltaje (1 a 2 Hz) y complejos de ondas agudas sobre un fondo cada vez más lento y bajo de voltaje (fig. 2-5G). Las ondas agudas de alto voltaje que generan la imagen de periodicidad (han sido llamadas pseudoperiódicas), muestran sincronía con el mioclono, pero pueden persistir incluso sin que exista éste.

En la MRI del cerebro se ha podido advertir hiperintensidad de los núcleos ventriculares en las imágenes con ponderación en T2 y con ponderación/difusión en los ganglios basales y corteza cuando el trastorno se estableció plenamente (fig. 32-5). Segmentos largos de la corteza y asimismo varias partes de los núcleos basales muestran estas alteraciones en una pauta característica y confundible sólo tal vez por la aparición de anoxia cerebral difusa. Según Shiga et al., los cambios mencionados se observan en 90% de los pacientes (con mayor frecuencia en la corteza que en los núcleos caudado o lenticular, o a veces en ambos sitios), de manera que se convierten en la prueba más sensible para detectar la enfermedad, pero dicha proporción ha sido menor en los pacientes atendidos por los autores de este texto. Como complicación de la interpretación de los signos de MRI en esta enfermedad, en Japón han surgido señalamientos de lesiones extensas en la sustancia blanca en algunos casos de necropsia probados (Matsusue et al.).

Figura 32-5.

MRI en que se advierten los cambios de la señal T2 en el núcleo estriado en una persona con CJD esporádica (*izquierda*) de un mes de duración. La secuencia DWI indica restricción de la difusión en bandas contiguas de corteza y del núcleo estriado (*derecha*) del mismo paciente.





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Han surgido métodos diagnósticos confirmatorios útiles, pero no siempre son necesarios. Hsich et al. describieron un procedimiento sensible en LCR, es decir, detectar por inmunoanálisis fragmentos de péptidos de proteínas cerebrales normales, método llamado “14-3-3”. La prueba anterior es particularmente útil para diferenciar CJD respecto de otras enfermedades crónicas demenciales no inflamatorias, pero su aplicación ha generado resultados desalentadores, que incluyen resultados falsamente positivos o negativos. Una publicación que resumió el tema ha señalado una sensibilidad global de las notificaciones acumuladas, de 92%, y especificidad de 80% (información de *Guidelines Development Committee* de la *American Academy of Neurology*). La prueba 14-3-3 ha sido suplantada por la prueba de inversión inducida por estremecimiento en tiempo real (*RT-QuIC, time quaking induced conversion*); técnica de amplificación proteínica basada en la siembra de la proteína recombinante del prion (McGuire et al.). Se puede realizar en LCR, material de la mucosa nasal obtenido por cepillado (Ortu et al.), u otros tejidos. Se han detectado priones en la orina de pacientes con CJD variante (Moda et al.).

En Estados Unidos el *National Prion Disease Pathology Surveillance Center*, en la Universidad Case Western Reserve, puede auxiliar a los clínicos para realizar gratuitamente algunos métodos diagnósticos específicos. (Se puede acceder por el portal: <http://www.cjdsurveillance.com>)

## Patología

La enfermedad afecta en especial las cortezas cerebral y cerebelosa, por lo general de manera difusa, aunque en algunos casos se afectan casi en forma exclusiva las regiones occipitoparietales, como en los pacientes que describió Heidenhain. En otras situaciones, como los pacientes de Brownell y Oppenheimer que se refirieron, ha habido ataque muy extenso del cerebelo y ha surgido ataxia temprana y notable. La degeneración y la desaparición de células nerviosas se acompañan de proliferación astrogliar intensa; estudios ultraestructurales demostraron que las vacuolas microscópicas, que dan al tejido su aspecto esponjoso característico, se localizan dentro de las proyecciones citoplásmicas de las células gliales y las dendritas de las células nerviosas. La pérdida en particular de ciertas neuronas inhibitorias en los núcleos reticulares talámicos corresponde a la presencia de mioclono y ondas agudas positivas en el electroencefalograma, según Tschampa et al. A pesar de que la enfermedad se debe a un agente transmisible, las lesiones no manifiestan evidencias de reacción inflamatoria y no se observan partículas virales.

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de muchos sujetos con SSE no es difícil si se identifican la rapidez de evolución y el mioclono. Sin embargo, no es raro que sorprenda un caso “típico” que resulta ser de alguna otra enfermedad. La intoxicación por litio, la encefalopatía de Hashimoto (como lo resaltan Seipelt et al., quienes encontraron varios casos en una encuesta epidemiológica de SSE; cap. 39), la enfermedad de Whipple (cap. 31), el linfoma intravascular, la meningitis carcinomatosa (todas ellas caracterizadas por mioclono y demencia), pueden imitar a CJD en las primeras semanas de la enfermedad. En contraste, los cambios mentales tempranos de la SSE pueden interpretarse de modo erróneo como atípicos o como una reacción emocional extraordinariamente intensa, por ejemplo, una de las psicosis principales como una forma poco frecuente de enfermedad de Alzheimer con mioclono, degeneración corticobasal (véase cap. 38) o como enfermedad de cuerpos de Lewy. A pesar de que se ha calificado a la CJD como demencia progresiva, son superficiales las semejanzas incluso con la enfermedad de Alzheimer de evolución rápida. También el diagnóstico puede ser difícil si el cuadro inicial incluye mareos, perturbaciones de la locomoción, diplopía o perturbaciones visuales, hasta que el problema se esclarece por el cuadro

clínico de evolución rápida. La panencefalitis esclerosante subaguda (consúltense párrafos anteriores), en su forma totalmente desarrollada, puede asemejarse a CJD, pero la primera es más bien una enfermedad de niños y adultos jóvenes y en el LCR se advierte un mayor nivel de globulina gamma (IgG), en tanto que la segunda es esencialmente una enfermedad que afecta a personas en la etapa media de la vida y presenil, y el LCR es normal. La encefalitis límbica del tronco del encéfalo y cerebelosa en personas con tumor oculto y demencia por sida (descrito antes) también figuran en el diagnóstico diferencial. La lipidosi cerebral en niños o adultos jóvenes puede resultar en una combinación semejante de mioclonos y demencia, pero la evolución clínica en estos casos es en extremo crónica y se producen cambios retinianos que no se observan en la encefalopatía espongiiforme. Convulsiones bien constituidas deben dirigir la atención a otro diagnóstico diferente.

### Tratamiento

No se conoce un tratamiento específico. Los fármacos antivirales han sido ineficaces. Ante la posibilidad de transmisión de la enfermedad de primates humanos a primates no humanos y, por un mecanismo yatrógeno, de una persona a otra, con material infectado, se deben de tomar algunas precauciones en la atención médica y la manipulación de materiales obtenidos de pacientes infectados. No se requiere aislamiento en cuartos especiales y puede asegurarse a las familias de los pacientes y al personal de enfermería que el contacto casual no implica riesgo. Se considera que las punciones de aguja y las cortaduras no conllevan ningún riesgo pero persiste cierta inseguridad. El agente transmisible es resistente a la ebullición, al tratamiento con formalina y alcohol y a la radiación ultravioleta, pero puede inactivarse en autoclave a 132°C y a una presión de 15 libras/pulg<sup>2</sup> durante 1 h o mediante inmersión durante 1 h en solución de hipoclorito de sodio al 5% (blanqueador). Los trabajadores expuestos a materiales infectados (carniceros, personal del matadero, trabajadores de la salud) deben lavarse de forma estricta las manos y las partes expuestas con jabón ordinario. Aguja, artículos de vidrio, electrodos y otros instrumentos deben manipularse con gran cuidado y sumergirse en desinfectantes apropiados y someterse al autoclave o incinerarse. La obtención de tejido cerebral para biopsia, o la necropsia, obligan a cumplir un conjunto de precauciones especiales, como señaló [Brown](#), pero dichas técnicas operatorias no son necesarias si se puede contar con instrumentos de mayor precisión diagnóstica. Desde luego, estos individuos u otros que experimentaron demencia no deben ser donadores de órganos ni córneas para trasplante, ni de sangre para transfusión.

### Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

Es una enfermedad rara, con toda certeza familiar, heredada como rasgo autosómico dominante. Inicia de manera insidiosa durante la madurez y su evolución es crónica (duración media de cinco años). Las principales características son ataxia cerebelosa progresiva, signos del fascículo corticoespinal, disartria y nistagmo. A menudo también ocurre demencia, pero es hasta cierto punto leve.

[Arata et al.](#) han destacado que las disestesias y la debilidad proximal de las piernas constituyen manifestaciones tempranas. Es posible consultar su señalamiento respecto a los detalles de 11 pacientes perfectamente estudiados. Los datos de MRI por lo común fueron normales, pero al evolucionar se observó atrofia generalizada.

Se observan los cambios espongiiformes característicos en el tejido cerebral, como ocurre en CJD. El tejido encefálico de los pacientes con esta enfermedad que se inocular a chimpancés produce en estos animales una encefalopatía espongiiforme ([Masters et al., 1981](#)). Los estudios de genética molecular de los miembros afectados de una misma familia demuestran de manera sostenida una mutación del gen de la proteína priónica. El síndrome debe considerarse como un tipo de SSE lentamente progresiva de un pequeño subgrupo familiar.

### Insomnio letal (familiar y esporádico)

Constituye otra rara enfermedad de tipo familiar dentro del grupo de encefalopatías espongiiformes, la cual se caracteriza por insomnio resistente al tratamiento, hiperactividad simpática y demencia, que conduce a la muerte en siete a 15 meses (véase también [cap. 18](#)). Los cambios patológicos, que consisten en pérdida neuronal y gliosis, se encuentran sobre todo en los núcleos talámicos mediales. Los estudios de unas cuantas familias han indicado una mutación del gen de la proteína priónica, y se detectó que el material encefálico contenía una forma del gen resistente a proteasa, que se caracterizaba por una mutación del gen del prion en el codón 178, junto con la presencia de metionina en el codón 129 del cromosoma 20, y este último era un signo de la enfermedad esporádica de Creutzfeldt-Jacob. No se ha logrado transmitir la enfermedad por inoculación del material cerebral infectado ([Medori et al.](#)). También existe una forma esporádica rara del trastorno y la configuración de la alteración del prion es distinta de la observada en la variedad familiar.

### Kuru

Esta enfermedad, que ocurre exclusivamente entre el grupo lingüístico Fore de nativos de las tierras altas de Nueva Guinea, fue la primera infección lenta, causada por un agente transmisible no convencional, que se comprobó en el ser humano. Se le conoció como “enfermedad hilarante” por los accesos patológicos de risa inducida en los individuos afectados. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad adopta la forma de una ataxia cerebelosa progresiva afebril con anomalías de los movimientos extraoculares, debilidad que progresa hasta inmovilidad, incontinencia de esfínteres durante las etapas tardías y muerte en tres a seis meses después del inicio. En cierta forma es similar a la variante atáxica (Brownell-Oppenheimer) de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Las semejanzas epidemiológicas y patológicas notables entre el kuru y el prurigo lumbar o enfermedad trotona de la oveja las delineó [Hadlow \(1959\)](#), quien sugirió que el kuru podría transmitirse a primates subhumanos. [Gajdusek et al.](#) lo lograron en 1966; la inoculación de chimpancés con material encefálico de seres humanos afectados produjo un síndrome del tipo del kuru en esos simios después de una latencia de 18 a 36 meses. Desde entonces la enfermedad se ha transmitido de un chimpancé a otro y a otros primates mediante tejidos nerviosos y no nerviosos. Desde el punto de vista histológico ocurre pérdida no inflamatoria de neuronas y cambio esponjiforme por todo el encéfalo, pero sobre todo en la corteza cerebelosa, con proliferación astrogliar y placas estrelladas positivas al ácido peryódico de Schiff de material de tipo amiloide (“placas de kuru”). Sin embargo, el agente transmisible aún no se visualiza.

El kuru ha desaparecido en forma gradual, al parecer gracias a la interrupción del canibalismo ritual a través del cual se transmitía esta anomalía. En este ritual, un pariente de la víctima (mujeres y niños pequeños de cualquier sexo) ingería y frotaba sobre su piel el tejido infectado, lo que permitía la absorción del agente infeccioso a través de conjuntivas, mucosas y abrasiones cutáneas.

## REFERENCIAS

- Adams H, Miller D: Herpes simplex encephalitis: A clinical and pathological analysis of twenty-two cases. *Postgrad Med J* 49:393, 1973.
- Aicardi J, Gouthieres F, Arsenio-Nunes HL, Lebon P: Acute measles encephalitis in children with immunosuppression. *Pediatrics* 55:232, 1977.
- Anderson NE, Willoughby EW: Chronic meningitis without predisposing illness—a review of 83 cases. *Q J Med* 63:283, 1987. [[PubMed: 3317475](#)]
- Anderson NE, Willoughby EW, Synek BK: Leptomeningeal and brain biopsy in chronic meningitis. *Aust N Z J Med* 26:703, 1995.
- Anlar B, Saatçi I, Köse, et al: MRI finding in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 47:1278, 1996. [[PubMed: 8909443](#)]
- Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, et al: Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: Data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). *J Neurovirol* 9(Suppl 1):47, 2003. [[PubMed: 12709872](#)]
- Arata H, Takashima H, Hirano R, et al: Early clinical signs and imaging findings in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu). *Neurology* 66:1672, 2006. [[PubMed: 16769939](#)]
- Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, et al: Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol* 75(2):317–323, 2014. [[PubMed: 24318406](#)]
- Asnis DS, Conetta R, Teixeira AA, et al: The West Nile virus outbreak of 1999 in New York: The flushing hospital experience. *Clin Infect Dis* 30:413, 2000. [[PubMed: 10722421](#)]
- Åström KE, Mancall EL, Richardson EP Jr: Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain* 81:93, 1958. [[PubMed: 13523006](#)]
- Aurelius E, Johansson B, Sköldenberg B, et al: Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet* 337:189, 1991. [[PubMed: 1670839](#)]
- Barnett GH, Ropper AH, Romeo J: Intracranial pressure and outcome in adult encephalitis. *J Neurosurg* 68:585, 1988. [[PubMed: 3351587](#)]
- Bartleson JD, Swanson JW, Whisnant JP: A migrainous syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis. *Neurology* 31:1257, 1981. [[PubMed: 7202136](#)]

Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT, et al: Encephalitis and aseptic meningitis, Olmstead County, Minnesota, 1950–1981: Epidemiology. *Ann Neurol* 16:283, 1984. [PubMed: 6148911]

Berger JR, Askanit AJ, Clifford DB: PML diagnostic criteria. Consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 80:1430, 2013. [PubMed: 23568998]

Bodian D: Histopathologic basis of clinical findings in poliomyelitis. *Am J Med* 6:563, 1949. [PubMed: 18119382]

Brown P: Guidelines for high risk autopsy cases: Special precautions for Creutzfeldt-Jakob disease. In: *Autopsy Performance and Reporting*. Northfield, IL, College of American Pathologists, 1990, pp 67–74.

Brown P, Cathala F, Castaigne P, et al: Creutzfeldt-Jakob disease: Clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol* 20:597, 1986. [PubMed: 3539001]

Brownell B, Oppenheimer DR: An ataxic form of subacute presenile polioencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20:350, 1965.

Buescher EL, Artenstein MS, Olson LC: Central nervous system infections of viral etiology: The changing pattern. In: Zimmerman HM (ed): *Infections of the Nervous System*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1968, pp 147–163.

Cathala F, Brown P, Chatelain J, et al: Maladie de Creutzfeldt-Jacob en France: Intérêt des formes familiales. *Presse Med* 15:379, 1986. [PubMed: 2938156]

Charleston AJ, Anderson NE, Willoughby EW: Idiopathic steroid responsive chronic lymphocytic meningitis: Clinical features and long term outcome in 17 patients. *Aust N Z J Med* 28:784, 1998. [PubMed: 9972407]

Chumakov M, Voroshilova M, Shindarov L, et al: Enterovirus 71 isolated from cases of epidemic poliomyelitis-like disease in Bulgaria. *Arch Virol* 60:329, 1979. [PubMed: 228639]

Cohen BA, Rowley AH, Long CM: Herpes simplex type 2 in a patient with Mollaret's meningitis: Demonstration by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 35:112, 1994. [PubMed: 8285581]

Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, et al: Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 239:2278, 2006.

Connolly AM, Dodson WE, Prensky AL, Rust RS: Cause and outcome of acute cerebellar ataxia. *Ann Neurol* 35:673, 1994. [PubMed: 8210223]

Cornblath DR, McArthur JC, Kennedy PGE, et al: Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann Neurol* 21:32, 1987. [PubMed: 3030188]

Dale RC, Church AJ, Surtees RA, et al: Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain* 127:21, 2004. [PubMed: 14570817]

Davis LE, Johnson RT: An explanation for the localization of herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol* 5:2, 1979. [PubMed: 426465]

Dawson JR: Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis. *Arch Neurol Psychiatry* 31:685, 1934.

Denny-Brown D, Adams RD, Fitzgerald PJ: Pathologic features of herpes zoster: A note on “geniculate herpes.” *Arch Neurol Psychiatry* 51:216, 1944.

Deresiewicz RL, Thaler SJ, Hsu L, et al: Clinical and neuroradiologic manifestations of eastern equine encephalitis. *N Engl J Med* 336:1867, 1997. [PubMed: 9197215]

- 
- Devinsky O, Cho E-S, Petito CK, Price RW: Herpes zoster myelitis. *Brain* 114:1181, 1991. [[PubMed: 1648419](#)]
- 
- Donat JF, Rhodes KH, Groover RV, et al: Etiology and outcome in 42 children with acute nonbacterial encephalitis. *Mayo Clin Proc* 55:156, 1980. [[PubMed: 7354653](#)]
- 
- Douvoyiannis M, Litman, Goldman, DL: Neurologic manifestations associated with parvovirus B-19 infection. *CID* 48:1713, 2009.
- 
- Drachman DA, Adams RD: Herpes simplex and acute inclusion-body encephalitis. *Arch Neurol* 7:45, 1962. [[PubMed: 13887679](#)]
- 
- Dueland AN, Devlin M, Martin JR, et al: Fatal varicella-zoster virus meningoradiculitis without skin involvement. *Ann Neurol* 29:569, 1991. [[PubMed: 1650163](#)]
- 
- Eidelberg D, Sotrel A, Vogel H, et al: Progressive polyradiculopathy in acquired immune deficiency syndrome. *Neurology* 36:912, 1986. [[PubMed: 3012412](#)]
- 
- Ellie E, Rozenberg F, Dousset V, Beylot-Barry M. Herpes simplex virus type 2 ascending myeloradiculitis: MRI findings and rapid diagnosis by the polymerase chain method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:869, 1994. [[PubMed: 8021686](#)]
- 
- Enders JF, Weller TH, Robbins FC: Cultivation of Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. *Science* 109:85, 1949. [[PubMed: 17794160](#)]
- 
- Epstein LG, Sharer LR, Choe S, et al: HTLV-III/LAV-like retrovirus particles in the brains of patients with AIDS encephalopathy. *AIDS Res* 1:447, 1985.
- 
- Esiri MM: Herpes simplex encephalitis: An immunohistological study of the distribution of viral antigen within the brain. *J Neurol Sci* 54:209, 1982. [[PubMed: 6284882](#)]
- 
- Fauci AS, Lane HC: Human immunodeficiency virus (HIV) disease: AIDS and related disorders. In: Fauci A, Braunwald E, Kasper D, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. New York, McGraw-Hill, 2008, pp 1137–1204.
- 
- Fishbein DB, Robinson LE: Rabies. *N Engl J Med* 329:1632, 1993. [[PubMed: 8232433](#)]
- 
- Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Alpers M: Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 209:794, 1966. [[PubMed: 5922150](#)]
- 
- Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al: Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2:407, 1985. [[PubMed: 2863442](#)]
- 
- Gessain A, Mahieux R: Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: Clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. Paraparésie spastique tropicale: Aspects clinique, épidémiologique, virologique et thérapeutique. *Rev Neurologique* 168:257, 2012.
- 
- Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Asher DM, Alpers MP: Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): Transmission to the chimpanzee. *Science* 161:388, 1968. [[PubMed: 5661299](#)]
- 
- Gibbs CJ, Joy A, Heffner R, et al: Clinical and pathological features and laboratory confirmation of Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of pituitary derived growth hormone. *N Engl J Med* 313:734, 1985. [[PubMed: 2863752](#)]
- 
- Gilden DH, Klein Schmidt-DeMasters BK, Laggard JS, et al: Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 342:635, 2000. [[PubMed: 10699164](#)]
- 
- Gilden DH, Lipton HL, Wolf JS, et al: Two patients with unusual forms of varicella-zoster virus vasculopathy. *N Engl J Med* 347:1500, 2002. [[PubMed: 12421892](#)]
-

- 
- Gilden DH, Wright RR, Schneck SA, et al: Zoster sine herpete, a clinical variant. *Ann Neurol* 35:530, 1994. [[PubMed: 8179298](#)]
- 
- Gomez-Aranda F, Cañadillas F, Martí-Massó JF, et al: Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis: A report of 50 cases. *Brain* 120:1105, 1997. [[PubMed: 9236623](#)]
- 
- Gorson KC, Ropper AH: Nonpoliovirus poliomyelitis simulating Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 58:1460, 2001. [[PubMed: 11559319](#)]
- 
- Haanpää M, Dastidar P, Weinberg A, et al: CSF and MRI findings in patients with acute herpes zoster. *Neurology* 51:1405, 1998. [[PubMed: 9818869](#)]
- 
- Hadlow WJ: Scrapie and kuru. *Lancet* 2:289, 1959.
- 
- Heidenhain A: Klinische und anatomische Untersuchungen über eine eigenartige organische Erkrankung des Zentralnervensystems im Praesenum. *Z Gesamte Neurol Psychiatry* 118:49, 1929.
- 
- Hill AF, Butterworth J, Joiner S, et al: Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 353:183, 1999. [[PubMed: 9923873](#)]
- 
- Hilt DC, Buchholz D, Krumholz A, et al: Herpes zoster ophthalmicus and delayed contralateral hemiparesis caused by cerebral angiitis: Diagnosis and management approaches. *Ann Neurol* 14:543, 1983. [[PubMed: 6606387](#)]
- 
- Holland NR, Power C, Mathews VP, et al: Cytomegalovirus encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Neurology* 44:507, 1994. [[PubMed: 8145923](#)]
- 
- Hope-Simpson RE: The nature of herpes zoster: A long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 58:9, 1965. [[PubMed: 14267505](#)]
- 
- Howard RS, Lees AJ: Encephalitis lethargica: A report of four cases. *Brain* 110:19, 1987. [[PubMed: 3801849](#)]
- 
- Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, et al: The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 335:924, 1996. [[PubMed: 8782499](#)]
- 
- Huang CC, Liu CC, Chang YC, et al: Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 341:936, 1999. [[PubMed: 10498488](#)]
- 
- Hugler P, Siebrecht P, Hoffman K, et al: Prevention of postherpetic neuralgia with use of varicella-zoster hyperimmune globulin. *Eur J Pain* 6:435, 2002. [[PubMed: 12413432](#)]
- 
- Jamilloux Y, Neel A, Lecouffe-Desprets M, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with sarcoidosis. *Neurology* 82:1307, 2014. [[PubMed: 24610328](#)]
- 
- Jeffery KJ, Read SJ, Petro TE, et al: Diagnosis of viral infections of the central nervous system: Clinical interpretation of PCR results. *Lancet* 349:313, 1997. [[PubMed: 9024374](#)]
- 
- Jeha LE, Sila CA, Lederman RJ, et al: West Nile virus infection. A new acute paralytic illness. *Neurology* 61:55, 2003. [[PubMed: 12847156](#)]
- 
- Jemsek J, Greenberg SB, Taber L, et al: Herpes zoster associated encephalitis: Clinicopathologic report of 12 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 62:81, 1983. [[PubMed: 6298562](#)]
- 
- Johnson RT: Arboviral encephalitis. In: Warren KS, Mahmoud AAF (eds): *Tropical and Geographical Medicine*. New York, McGraw-Hill, 1990, pp 691–699.
- 
- Johnson RT: Selective vulnerability of neural cells to viral infections. *Brain* 103:447, 1980. [[PubMed: 6251940](#)]
-



Johnson RT: *Viral Infections of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.

Kalayjian RC, Coehn ML, Bonomo RA, et al: Cytomegalovirus ventriculoencephalitis in AIDS: A syndrome with distinct clinical and pathological features. *Medicine (Baltimore)* 72:67, 1993. [[PubMed: 8386795](#)]

King RB: Concerning the management of pain associated with herpes zoster and of post-herpetic neuralgia. *Pain* 33:73, 1988. [[PubMed: 3380554](#)]

Kupila L, Vuorinen T, Vanjonpää R, et al: Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in adult population. *Neurology* 66:75, 2006. [[PubMed: 16401850](#)]

Lakeman FD, Whitley RJ: Diagnosis of herpes simplex encephalitis: Application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. *J Infect Dis* 171:857, 1995. [[PubMed: 7706811](#)]

Lehky TJ, Flerlage N, Katz D, et al: Human T-cell lymphotropic virus type II-associated myelopathy: Clinical and immunologic profiles. *Ann Neurol* 40:714, 1996. [[PubMed: 8957012](#)]

Linnemann CC Jr, Alvira MM: Pathogenesis of varicella-zoster angiitis in the CNS. *Arch Neurol* 37:239, 1980. [[PubMed: 6244805](#)]

Mahalingam R, Wellis M, Wolf W, et al: Latent varicella-zoster viral DNA in human trigeminal and thoracic ganglia. *N Engl J Med* 323:627, 1990. [[PubMed: 2166914](#)]

Marra CM: Update on neurosyphilis. *Curr Infect Dis Rep*. 11:127--34. 2009. [[PubMed: 19239803](#)]

Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr: Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Sträussler syndrome. *Brain* 104:559, 1981. [[PubMed: 6791762](#)]

Masters CL, Harris JO, Gajdusek C, et al: Creutzfeldt-Jakob disease: Patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 5:177, 1979. [[PubMed: 371520](#)]

Matsusue E, Kinoshita T, Sugihara S, et al: White matter lesions in panencephalopathic type of Creutzfeldt-Jakob disease: MR imaging and pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:910, 2004. [[PubMed: 15205123](#)]

Mayo DR, Booss J: Varicella zoster-associated neurologic disease without skin lesions. *Arch Neurol* 46:313, 1989. [[PubMed: 2537615](#)]

McGuire LI, Peden AH, Orrú CD: RT-QulC analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 72:278, 2012. [[PubMed: 22926858](#)]

McJunkin JE, De los Reyes E, Irazuzta JE, et al: La Crosse encephalitis in children. *N Engl J Med* 344:801, 2001. [[PubMed: 11248155](#)]

McKendrick MW, McGill JI, Wood MJ: Lack of effect of acyclovir on postherpetic neuralgia. *BMJ* 298:431, 1989. [[PubMed: 2495051](#)]

Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A, et al: Fatal familial insomnia: A prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 326:444, 1992. [[PubMed: 1346338](#)]

Mehta PD, Patrick BA, Thormar H: Identification of virus-specific oligoclonal bands in subacute sclerosing panencephalitis by immunofixation after isoelectric focusing and peroxidase staining. *J Clin Microbiol* 16:985, 1982. [[PubMed: 6185532](#)]

Moda F, Gambetti P, Notari S, et al: Prions in the urine of patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 371:530, 2014. [[PubMed: 25099577](#)]

Nagel MA, Bennett JL, Khmeleva N, et al: Multifocal VZV vasculopathy with temporal artery infection mimics giant cell arteritis. *Neurology* 80:2017,

2013. [\[PubMed: 23635966\]](#)

Nagel MA, Forghani B, Mahalingam R, et al: The value of detecting anti-VZV IgG antibody in CSF to diagnose V2V vasculopathy. *Neurology* 68:1069, 2007. [\[PubMed: 17287447\]](#)

Navia BA, Chos E-S, Petito CK, et al: The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol* 19:525, 1986. [\[PubMed: 3014994\]](#)

Navia BA, Petito CK, Gold JWM, et al: Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: Clinical and neuropathological findings in 27 patients. *Ann Neurol* 19:224, 1986. [\[PubMed: 3963767\]](#)

Navia BA, Price RW: The acquired immunodeficiency syndrome dementia complex as the presenting or sole manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 44:65, 1987. [\[PubMed: 3800724\]](#)

Orru CD, Bongianni M, Tonoli G, et al: A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings. *N Engl J Med* 371:519, 2014. [\[PubMed: 25099576\]](#)

Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 352:2271, 2005. [\[PubMed: 15930418\]](#)

Parchi P, Giese A, Capellari S, et al: Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 46:224, 1999. [\[PubMed: 10443888\]](#)

Peterslund NA: Herpes zoster associated encephalitis: Clinical findings and acyclovir treatment. *Scand J Infect Dis* 20:583, 1988. [\[PubMed: 3222675\]](#)

Petito CK, Navia BA, Cho E-S, et al: Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *N Engl J Med* 312:874, 1985. [\[PubMed: 3974673\]](#)

Ponka A, Pettersson T: The incidence and aetiology of central nervous system infections in Helsinki in 1980. *Acta Neurol Scand* 66:529, 1982. [\[PubMed: 7148395\]](#)

Pope AS, Feemster RF, Rosengard DE, et al: Evaluation of poliomyelitis vaccination in Massachusetts. *N Engl J Med* 254:110, 1956. [\[PubMed: 13280044\]](#)

Prashanth LK, Taly AB, Ravi V, et al: Adult onset subacute sclerosing panencephalitis: Clinical profile of 39 patients from a tertiary care centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:630, 2006. [\[PubMed: 16464898\]](#)

Prusiner SB: Genetic and infectious prion disease. *Arch Neurol* 50:1129, 1993. [\[PubMed: 8105771\]](#)

Prusiner SB: Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 278:245, 1997. [\[PubMed: 9323196\]](#)

Prusiner SB: Shattuck Lecture—neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med* 344:1516, 2001. [\[PubMed: 11357156\]](#)

Prusiner SB, Hsiao KK: Human prion disease. *Ann Neurol* 35:385, 1994. [\[PubMed: 8154865\]](#)

Rentier B: Second International Conference on the varicella-zoster virus. *Neurology* 45(Suppl 8):S18, 1995. [\[PubMed: 8545010\]](#)

Report of the Guidelines Development Committee of the American Academy of Neurology: Evidence-based guideline: Diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 79:1499, 2012. [\[PubMed: 22993290\]](#)

Richardson EP Jr: Progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 265:815, 1961. [\[PubMed: 14038684\]](#)

Rodgers-Johnson PE: Tropical spastic paraparesis HTLV-1 associated myelopathy: Etiology and clinical spectrum. *Mol Neurobiol* 8:175, 1994. [\[PubMed: 7999314\]](#)

Downloaded 2020-10-12 2:44 P Your IP is 190.106.205.238

Roman GC, Osame M: Identity of HTLV-I associated tropical spastic paraparesis and HTLV-I associated myelopathy. *Lancet* 1:651, 1988. [PubMed: 2894583]

Rowley AH, Whitley RJ, Lakeman FD, Wolinsky SM: Rapid detection of herpes-simplex-virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis. *Lancet* 335:440, 1990. [PubMed: 1968171]

Rubin RH, Young LS: *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, 4th ed. New York, Kluwer Academic, 2002.

Sato T, Ariella LG, Coler-Reilly BA, et al: Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy. *New Engl J Med* 378:529, 2018. [PubMed: 29414279]

Schwab S, Jünger E, Spranger M, et al: Craniectomy: An aggressive treatment approach in severe encephalitis. *Neurology* 48:413, 1997.

Seeley WW, Marty FM, Holmes TM, et al: Post-transplant acute limbic encephalitis. Clinical features and relationship to HHV-6. *Neurology* 69:156, 2007. [PubMed: 17620548]

Seipelt M, Zerr I, Nau R, et al: Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:172, 1999. [PubMed: 10071095]

Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al: Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 63:443, 2004. [PubMed: 15304574]

Sigurdsson B: Rida: A chronic encephalitis of sheep, with general remarks on infections which develop slowly and some of their special characteristics. *Br Vet J* 110:341, 1954.

Simpson DM, Bender AN: Human immunodeficiency virus-associated myopathy: Analysis of 11 patients. *Ann Neurol* 24:79, 1988. [PubMed: 2843080]

Sköldenberg B, Forsgren M, Alestig K, et al: Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis: Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 2:707, 1984. [PubMed: 6148470]

Smith JE, Aksamit AJ: Outcome of chronic idiopathic meningitis. *Mayo Clin Proc* 69:548, 1994. [PubMed: 8189760]

Solomon T: Flavivirus encephalitis. *N Engl J Med* 351:370, 2004. [PubMed: 15269317]

Solomon J, Dung NM, Kneen R, et al: Japanese encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:405, 2000. [PubMed: 10727474]

Steel JG, Dix RD, Baringer JR: Isolation of herpes simplex virus type I in recurrent Mollaret meningitis. *Ann Neurol* 11:17, 1982. [PubMed: 6277234]

Tavakoli NP, Wang HW, Dupuis M, et al: Fatal case of deer tick encephalitis. *N Engl J Med* 360:2099, 2009. [PubMed: 19439744]

Tiége XD, Rozenberg F, Des Portes V, et al: Herpes simplex encephalitis relapses in children. Differentiation of two neurologic entities. *Neurology* 61:241, 2003. [PubMed: 12874408]

Townsend JJ, Baringer JR, Wolinsky JS, et al: Progressive rubella panencephalitis: Late onset after congenital rubella. *N Engl J Med* 292:990, 1975. [PubMed: 1117960]

Tschampa HJ, Herms JW, Scholz-Schaffer WJ, et al: Clinical findings in sporadic Creutzfeldt-Jacob disease correlate with thalamic pathology. *Brain* 125:2558, 2002. [PubMed: 12390980]

van Bogaert L: Une leucoencephalite sclerosante subaigue. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 8:101, 1945. [PubMed: 20984310]

van Wijck AJM, Opstelten W, Moons KG, et al: The PINE study of epidural steroids and local anesthetics to prevent postherpetic neuralgia. *Lancet* 367:219, 2006. [[PubMed: 16427490](#)]

von Economo C: *Encephalitis Lethargica*. New York, Oxford University Press, 1931.

Wadia NH, Katrak SM, Misra VP, et al: Polio-like motor paralysis associated with acute hemorrhagic conjunctivitis in an outbreak in 1981 in Bombay, India: Clinical and serologic studies. *J Infect Dis* 147:660, 1983. [[PubMed: 6842006](#)]

Weil ML, Itabashi HH, Cremer NE, et al: Chronic progressive panencephalitis due to rubella virus simulating subacute sclerosing panencephalitis. *N Engl J Med* 292:994, 1975. [[PubMed: 47149](#)]

Weiss S, Guberman A: Acute cerebellar ataxia in infectious disease. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 34. Amsterdam, North-Holland, 1978, pp 619–639.

Weller TH, Witton HM, Bell EJ: Etiologic agents of varicella and herpes zoster. *J Exp Med* 108:843, 1958. [[PubMed: 13598816](#)]

Whitley RJ: The frustrations of treating herpes simplex virus infections of the central nervous system. *JAMA* 259:1067, 1988. [[PubMed: 3339805](#)]

Whitley RJ: Viral encephalitis. *N Engl J Med* 323:242, 1990. [[PubMed: 2195341](#)]

Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al: Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 314:144, 1986. [[PubMed: 3001520](#)]

Will RG, Zerdler M, Stewart GE, et al: Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 47:575, 2000. [[PubMed: 10805327](#)]

Willoughby RE, Tieves KS, Hoffman GH, et al: Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N Engl J Med* 352:2508, 2005. [[PubMed: 15958806](#)]

Wilson M, Tyler KL: Emerging diagnostic and therapeutic tools for central nervous system infections. *JAMA Neurol* 73:1389, 2016. [[PubMed: 27695862](#)]

Wolinsky JS: Progressive rubella panencephalitis. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 34. Amsterdam, North-Holland, 1978, pp 331–342.

Wolinsky JS, Swoveland P, Johnson KP, Baringer JR: Subacute measles encephalitis complicating Hodgkin's disease in an adult. *Ann Neurol* 1:452, 1977. [[PubMed: 214019](#)]

Wulff EA, Simpson DM: Neuromuscular complications of the human immunodeficiency virus type 1 infection. *Semin Neurol* 19:157, 1999. [[PubMed: 10718536](#)]

Zanusso G, Ferrari S, Cardone F, et al: Detection of pathologic prion protein in the olfactory epithelium in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 348:711, 2003. [[PubMed: 12594315](#)]

Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR, et al: New variant Creutzfeldt-Jakob disease: Neurological features and diagnostic tests. *Lancet* 350:903, 1997. [[PubMed: 9314867](#)]

Zerr I, Bodemer M, Otto M, et al: Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by two-dimensional gel electrophoresis of cerebrospinal fluid. *Lancet* 348:846, 1996. [[PubMed: 8826809](#)]

ZuRhein GM, Chou SM: Particles resembling papova-viruses in human cerebral demyelinating disease. *Science* 148:1477, 1965. [[PubMed: 14301897](#)]



Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 33: Enfermedades cerebrovasculares

### INTRODUCCIÓN

Entre todas las enfermedades neurológicas de la vida adulta ocupa el primer lugar en frecuencia e importancia la apoplejía o accidente cerebrovascular. La expresión más común de dicho trastorno es un cuadro de aparición relativamente repentina que se manifiesta por un déficit neurológico focal. Los accidentes de este tipo se dividen a grandes rasgos en isquémicos y hemorrágicos. El accidente *cerebrovascular isquémico o apoplejía isquémica* es causado por oclusión de un vaso cerebral y origina infarto del encéfalo. Conocer los síndromes de apoplejía, los signos y síntomas de ellos que corresponden a la región del cerebro que recibe sangre en cada vaso, permite al neurólogo contar con la precisión suficiente para conocer el vaso particular ocluido y la evolución cronológica del síndrome, y con ello, deducir la causa de la oclusión vascular.

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos se clasifican con base en la causa de la oclusión vascular. Por lo común en ellos operan alguno de tres mecanismos principales: i) aterosclerosis, a la que se sobreañade trombosis que afecta un gran vaso cerebral o extracerebral; ii) embolia cerebral y iii) oclusión de vasos cerebrales finos dentro del parénquima encefálico. Se conocen otros muchos procesos patológicos que culminan en daño isquémico del cerebro, no todos acompañados de oclusión de vasos correspondientes, que incluyen disección arterial, trastornos inflamatorios como vasculitis, trombosis de venas cerebrales y senos de la duramadre, trombosis *in situ* de vasos cerebrales de calibre grueso o fino por cuadros de hipercoagulabilidad; vasoespasmo por cualquiera de diversos mecanismos; tipos poco comunes de materiales embólicos como grasa, tumores, colesterol y algunas enfermedades peculiares que afectan los vasos cerebrales (véase más adelante). Un cuadro estrechamente vinculado con los accidentes isquémicos es la isquemia cerebral transitoria (TIA; *transient ischemic attack*), déficit neurológico temporal causado por una enfermedad cerebrovascular que no deja rastros clínicos o imagenológicos. Las causas del accidente cerebrovascular son tantas que la lista que se incluye en el [cuadro 33-1](#) sólo es una guía para los demás apartados de este capítulo. También es útil conocer las causas principales del accidente cerebrovascular con base en las etapas de la vida, en particular en la niñez y en adultos jóvenes, tema que se expone en una sección ulterior y se resume en el [cuadro 33-2](#).



Cuadro 33-1

**CAUSAS DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO Y HEMORRÁGICO**

1. Trombosis aterosclerótica
2. Isquemia cerebral transitoria
3. Embolia
4. Hemorragia por hipertensión
5. Aneurisma saculado o malformación arteriovenosa rota o indemne
6. Arteritis
  - a. Sífilis meningovascular, arteritis como consecuencia de meningitis piógena y tuberculosa; infecciones raras (tifus, esquistosomiasis, paludismo, mucormicosis y otras)
  - b. Vasculopatías autoinmunitarias (poliarteritis nodosa, lupus eritematoso), arteritis necrosante. Arteritis de Wegener, arteritis temporal, enfermedad de Takayasu, arteritis granulomatosa o de células gigantes de la aorta, y vasculitis granulomatosa de células gigantes de arterias cerebrales
7. Tromboflebitis cerebral: como consecuencia de infección de oídos, senos paranasales, cara u otras zonas; junto con meningitis y empiema subdural; enfermedades debilitantes, después del parto y de operaciones, insuficiencia cardíaca, hemopatías (policitemia, enfermedad drepanocítica) y de causa indeterminada
8. Hemopatías: uso de anticoagulantes y trombolíticos; trastornos de factores de la coagulación, policitemia, enfermedad drepanocítica, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitosis, linfoma intravascular y otros trastornos.
9. Traumatismo y disección de las arterias carótidas y el tronco basilar
10. Angiopatía por amiloide
11. Aneurisma aórtico disecante
12. Complicaciones de la arteriografía
13. Migraña neurológica con déficit persistente
14. Con hernias: tentorial, por el agujero occipital y por debajo de la hoz del cerebro
15. Tipos diversos: displasia fibromuscular con disección local de las arterias carótida y cerebral media o vertebrobasilar; rayos X, infarto inexplicado de la arteria cerebral media con lesión no penetrante del cráneo, presión del aneurisma saculado indemne, complicación de anticonceptivos orales, enfermedad de moyamoya
16. Causa genética en niños y adultos jóvenes y otras

Cuadro 33-2

**ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES CARACTERÍSTICAS DE CADA PERIODO DE LA VIDA**

1. Enfermedades circulatorias prenatales que ocasionan:
  - a. Porencefalia
  - b. Hidranencefalia
  - c. Daño por hipoxia-isquemia
  - d. Infarto cerebral unilateral
2. Trastornos circulatorios en fase perinatal y posnatal que originan:
  - a. Insuficiencia cardiopulmonar e isquemia generalizada: estado marmóreo
  - b. Infartos periventriculares
  - c. Hemorragias matriciales y focos isquémicos en prematuros
  - d. Enfermedad hemorrágica del recién nacido
3. Lactancia y niñez: enfermedades vasculares que se acompañan de:
  - a. Infarto por isquemia
  - b. Cardiopatías congénitas y embolia paradójica
  - c. Enfermedad de moyamoya
  - d. Endocarditis bacteriana, fiebre reumática, lupus eritematoso
  - e. Anemia drepanocítica
  - f. Trastornos mitocondriales (MELAS)
  - g. Homocistinuria y angioqueratosis de Fabry
4. Adolescencia y comienzos de la vida adulta: oclusión vascular y hemorragia con:
  - a. Embarazo y puerperio
  - b. Accidente vinculado con el uso de estrógeno
  - c. Migraña
  - d. Malformaciones vasculares
  - e. Aterosclerosis prematura
  - f. Arteritis
  - g. Valvulopatía cardíaca
  - h. Anemia drepanocítica
  - i. Arteriopatía antifosfolípida, deficiencia de **proteína C** en plasma y otras coagulopatías
  - j. Enfermedades de moyamoya y Takayasu
  - k. Disecciones arteriales
  - l. Angiopatía por amiloide
5. Etapa media de la vida
  - a. Trombosis aterosclerótica y embolia
  - b. Embolia cardíaca
  - c. Hemorragia cerebral primaria (por hipertensión)
  - d. Aneurisma saculado roto
  - e. Disección arterial
  - f. Displasia fibromuscular
6. Adultez tardía
  - a. Enfermedad aterosclerótica oclusiva trombótica
  - b. Enfermedad embólica
  - c. Accidente lagunar
  - d. Hemorragia cerebral (causas múltiples)
  - e. Demencia por infartos múltiples
  - f. Enfermedad de Binswanger

MELAS: encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidente vascular (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke*).

Fuente: con autorización de Salam-Adams y Adams.

La segunda categoría general comprende la *hemorragia* que ocurre dentro del parénquima encefálico, o hemorragia intracerebral, o dentro de los espacios subaracnoideos, denominada hemorragia subaracnoidea. Las causas de la primera categoría son innumerables y comprenden hipertensión crónica, coagulopatías endógenas o las que surgen como consecuencia del uso de anticoagulantes; malformaciones vasculares del cerebro, traumatismos craneales y hemorragia que surge dentro del área de un accidente cerebrovascular isquémico. La hemorragia subaracnoidea tiene menos causas básicas y de ellas la más común es la rotura de un aneurisma, que nace de los vasos del círculo de Willis, pero también en este caso se incluyen traumatismos craneoencefálicos y malformaciones arteriovenosas y cuadros muy poco comunes.

## NATURALEZA Y CAUSAS DE LOS ACCIDENTES CEREBROVASCULARES

Se conocen diversos grados de intensidad, pero en todas las formas de accidente cerebrovascular el signo esencial es la inmediatez con que surge el déficit neurológico, por lo común en un periodo de segundos, lo cual define al problema como de origen vascular. En su expresión más grave, en el accidente cerebrovascular surge hemiplejía o incluso coma, una situación tan impresionante, que en lo pasado se le dieron nombres peculiares: *apoplejía*, *accidente cerebrovascular* (CVA, *cerebrovascular accident*), o coloquialmente, choque. Sin embargo, el término preferido es *accidente cerebrovascular*. La apoplejía, en su forma más benigna, puede ser un trastorno neurológico insignificante y transitorio, que no baste para que el enfermo solicite ayuda médica. Más a menudo, surge déficit neurológico de fácil identificación.

La oclusión vascular, causa fundamental del accidente cerebrovascular isquémico, se debe a partículas embólicas nacidas del árbol vascular en un punto lejano a la región de la oclusión, o trombóticas, en la cual se forma un coágulo en el interior del vaso muy cerca del área de infarto. Casi todos los accidentes embólicos aparecen de manera característica en forma súbita, e inmediatamente el déficit alcanza su punto máximo. Los accidentes trombóticos pueden comenzar de manera repentina pero su evolución es un poco más lenta: en minutos, horas y a veces en días; en este último caso, la situación evoluciona de manera saltatoria, es decir, en diversas fases y no de manera uniforme. En la hemorragia cerebral que también comienza de manera repentina, el déficit puede ser estático o evoluciona en forma sostenida en un lapso de minutos u horas, en tanto que en el de la hemorragia subaracnoidea, el comienzo es casi instantáneo. En tales casos la evolución de deterioro gradual en un lapso de días o semanas puede atribuirse a un cuadro no vascular. Sin embargo, existen innumerables excepciones como los efectos sumatorios de múltiples oclusiones vasculares y la evolución causada por el edema cerebral secundario que rodea a infartos y hemorragias cerebrales de gran tamaño. La regresión rápida de un síndrome de apoplejía focal que muestra reversión total de forma intrínseca y de modo impresionante en un periodo de minutos o a lo sumo 1 h se llama isquemia cerebral transitoria (*transient ischemic attack*, TIA). La primera diferenciación es separar el accidente isquémico, del hemorrágico; los signos que son característicos de este último como cefalea y vómito desde el comienzo, la evolución rápida hasta llegar al coma y la hipertensión grave, se destacan en la sección ulterior de hemorragia cerebral. Sin embargo, a menudo la diferenciación no es tan nítida porque el síndrome central en los dos cuadros es el comienzo repentino de un problema neurológico focal.

El segundo signo esencial de este trastorno es su carácter focal. El déficit neurológico refleja el sitio y la magnitud del infarto o de la hemorragia. La hemiplejía sigue siendo el signo clásico de las enfermedades cerebrovasculares, en un hemisferio o en el tronco del encéfalo, pero hay muchas otras manifestaciones que ocurren en combinaciones reconocibles; comprenden parálisis, insensibilidad y déficit sensitivo de muchos tipos en una mitad del cuerpo, afasia, defectos campimétricos visuales, diplopía, mareos, disartria y otros más. Los síndromes neurovasculares permiten al médico localizar la lesión (a veces con tanta exactitud que es posible especificar incluso la rama arterial afectada) y señalar si ella depende de un infarto o una hemorragia. Tales síndromes se describen en la siguiente sección. El grupo de enfermedades anteriores también ha permitido establecer la estrategia más orientadora en cuanto a localización en neurología. Como destacó atinadamente el C.M. Fisher, la neurología se aprende “de accidente cerebrovascular en accidente cerebrovascular”. Asimismo, la lesión isquémica focal permite plantear algunas de las ideas más importantes en cuanto a la función del encéfalo humano. Hoy en día, los estudios de imagen del cerebro han sustituido a este método clínico cuidadoso y tradicional para abreviar el diagnóstico y permitir las medidas inmediatas y agudas contra la oclusión vascular. La gravedad del déficit del accidente cerebrovascular puede ser parcialmente independiente de dichos factores. En vez de ello, puede reflejar alguna combinación de tejido con infarto e isquemia aunque no infartado del todo. El segmento isquémico se denomina “*penumbra*” y las medidas actuales contra la insuficiencia aguda se centran al conocimiento del tamaño de la región con la isquemia reversible y así reestablecer el flujo sanguíneo.

El análisis de un accidente cerebrovascular posee varias fases. En primer lugar, el clínico debe decidir si el cuadro es de apoplejía y no otros trastornos que pueden comenzar repentinamente del mismo modo, como migraña, convulsiones o síncope. En segundo lugar, si se considera probable que el trastorno sea una apoplejía o TIA, habrá que conocer la fisiopatología (p. ej., embolia cerebral de un émbolo que proviene del corazón o una arteria

proximal, oclusión aterotrombótica de un gran vaso; enfermedad oclusiva venosa). En tercer lugar se inicia tratamiento inmediato intensivo (como el activador de plasminógeno hástico o la trombectomía endovascular) si se consideran apropiados. En cuarto lugar, se realiza un plan para evitar accidentes cerebrovasculares futuros.

En décadas recientes se han introducido técnicas de imagen extraordinarias que permiten al médico diferenciar desde el punto de vista fisiológico entre el tejido normal, el isquémico y el infartado del cerebro; esta estrategia para el conocimiento del accidente cerebrovascular posiblemente orientará en la próxima generación de tratamientos y desde ahora se siente su enorme trascendencia en la orientación de las investigaciones en este campo. Los métodos anteriores permiten definir el tejido encefálico “salvable” en la fase aguda del accidente cerebrovascular. Un objetivo importante de la medicina actual que se ocupa del accidente cerebrovascular en fase aguda es identificar al tejido isquémico mencionado, pero que aún no muestra infarto.

La introducción de tratamientos eficaces contra el accidente cerebrovascular agudo ha ocasionado una mayor dependencia de tales técnicas de imagen cada vez más complejas, pero los autores piensan que para el neurólogo sigue siendo esencial reconocer los detalles de la anatomía de los vasos cerebrales y los síndromes de apoplejía correspondientes, por varias razones. Las técnicas de imagen, a pesar de que son cada vez más precisas, no son perfectas. En casos en que por una técnica no se identificara el accidente cerebrovascular, el clínico tiene todavía la posibilidad de depender de los datos de la anamnesis y la exploración neurológica cuidadosa. Aún más, en muchas partes del mundo no se practican las técnicas de imagen con la rapidez que sería necesaria para emprender el tratamiento inmediato. Por último, el conocimiento de la anatomía detallada permite al neurólogo entender la forma en que funciona el sistema nervioso, lecciones que también son aplicables a otras categorías de enfermedades diferentes de las cerebrovasculares.

A pesar de estos progresos imagenológicos y terapéuticos valiosos en neurología de la enfermedad cerebrovascular, hay que destacar tres puntos. En primer lugar, todos los médicos tienen la obligación de intervenir para evitar el accidente cerebrovascular al instar a la disminución de factores de riesgo como hipertensión, tabaquismo e hiperlipidemia, e identificar los signos de una apoplejía inminente y posible, como la TIA, la fibrilación auricular y la estenosis de la arteria carótida. En segundo lugar, la valoración clínica cuidadosa integrada con los nuevos métodos de estudio sigue siendo la estrategia más valiosa dentro de esta categoría de enfermedades. Por último, los estudios clínico-patológicos metódicos han sido el punto de partida para las bases de los conocimientos de enfermedades cerebrovasculares. Con frecuencia cada vez mayor, las investigaciones con asignación al azar en que participan cientos e incluso miles de pacientes y que se realizan de manera simultánea en docenas de instituciones, han prevalecido en la actividad de investigación en este terreno. Dichas investigaciones multicéntricas han aportado información muy útil en cuanto al tratamiento de diversos trastornos cerebrovasculares, sintomáticos y asintomáticos. Sin embargo, tales estrategias conllevan diversas limitaciones inherentes, y de ellas, la más importante es que los datos homogenizados obtenidos de un cúmulo de pacientes difícilmente se pueden aplicar a un caso específico que tiene enfrente el clínico o todavía no se han difundido datos para resolver el problema particular del paciente. Muchos estudios de grandes dimensiones indican sólo diferencias pequeñas o apenas significativas entre grupos de tratamiento y comparativos y correspondientemente brindan orientación en el caso de grandes poblaciones. Es importante abordar en forma crítica tales investigaciones multicéntricas en puntos apropiados, como se comentará adelante.

## Diferenciación del accidente cerebrovascular de otras enfermedades neurológicas

Por todo lo expuesto, el diagnóstico de una lesión vascular depende esencialmente de la identificación del síndrome de accidente o enfermedad cerebrovascular, y si no se cuenta con tales elementos, el diagnóstico siempre estará en duda. Es necesario insistir en los tres criterios para identificar la apoplejía: 1) el perfil cronológico del síndrome clínico; 2) manifestaciones de encefalopatía focal y 3) el entorno clínico, gracias al cual se pueden identificar las posibles causas del accidente cerebrovascular embólico de otros tipos, como la fibrilación auricular. Definir el perfil cronológico obliga a contar con la descripción clara de los fenómenos premonitorios, la forma de inicio y la evolución de los trastornos neurológicos en relación con el estado clínico del enfermo. En este caso, la causa más frecuente de errores diagnósticos son las anamnesis inadecuadas. Si no se cuenta con los datos mencionados se puede conocer aún el perfil del accidente cerebrovascular al ampliar el periodo de la observación a días y semanas y así decidir si el perfil cronológico concuerda más con un cuadro progresivo, como un tumor cerebral, y seguir la regla clínica de que el mayor instrumento diagnóstico con que cuenta el médico es repetir dos o tres veces la exploración.

Se conocen algunas categorías de enfermedades neurológicas cuyo perfil cronológico remeda el de las enfermedades cerebrovasculares. Entre ellas puede estar la migraña, pero los datos de la anamnesis son los que esclarecen el diagnóstico. Una convulsión puede ser seguida de un déficit focal duradero (parálisis de Todd), pero rara vez es el cuadro inicial de un accidente cerebrovascular, y la situación en que aparecen los síntomas y su evolución son elementos que esclarecerán la situación clínica. Es poco probable que se manifiesten de forma repentina intrínsecamente cuadros

como tumores, infecciones, inflamaciones, degeneraciones y deficiencia nutricional, aunque en contadas ocasiones un tumor cerebral primario o metastásico genera un déficit focal de inicio inmediato (véase más adelante). Por supuesto, los traumatismos se producen en forma súbita, pero por lo regular no plantean problemas en el diagnóstico. En la esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes, el comienzo o la exacerbación de los síntomas pueden ser súbitos, pero en la mayor parte de los casos aparecen en grupos diferentes de edad y diversas situaciones clínicas. En cambio, el inicio de síntomas cerebrales parecidos a un accidente cerebrovascular en un adulto joven siempre debe despertar la sospecha de enfermedad desmielinizante. El accidente cerebrovascular que evoluciona en cuestión de días por lo común lo hace en forma gradual y se agregan repentinamente déficit cada vez mayores, de un momento a otro. La evolución de deterioro gradual y lenta en un lapso de dos semanas o más indica que la lesión probablemente no es vascular sino neoplásica, desmielinizante, infecciosa (absceso) o granulomatosa, o se trata de un hematoma subdural.

En lo que toca a los *déficits neurológicos focales* de la enfermedad cerebrovascular, muchas de las enfermedades no vasculares pueden ocasionar síntomas muy similares, y el diagnóstico no puede depender únicamente de este aspecto del cuadro clínico. A pesar de ello, los perfiles específicos de signos neurológicos son tan característicos de la oclusión vascular (como el síndrome bulbar lateral) que “definen” a la enfermedad como accidente cerebrovascular. Por lo contrario, difícilmente se pueden atribuir algunos trastornos a un accidente isquémico, por ejemplo, diabetes insípida, fiebre, hemianopsia bitemporal, parkinsonismo, mioclono generalizado, caídas repetidas y parálisis aisladas de pares craneales, y su presencia puede ser útil para descartar enfermedades vasculares. Por último, debe hacerse siempre el diagnóstico de enfermedad cerebrovascular sobre datos positivos y no por exclusión.

Unas cuantas entidades son confundidas tan a menudo con las cerebrovasculares, que está justificado un comentario más detallado. Entre los cuadros diversos que a veces son calificados de accidente cerebrovascular están migraña; parálisis de Bell; ataques de síncope de Stokes-Adams; un ataque intenso de vértigo laberíntico; oftalmoplejía diabética; parálisis cubital, radial o ciaticopoplítea aguda; embolias de una extremidad y arteritis temporal que se acompaña de ceguera; todas estas entidades se exponen en apartados ulteriores de este capítulo.

Un tumor encefálico, en particular el glioblastoma o un linfoma de expansión rápida, puede ocasionar a muy breve plazo hemiplejía intensa; también, el déficit neurológico ocasionado por una metástasis cancerosa al cerebro puede evolucionar en forma acelerada casi siempre con el mismo ritmo de una apoplejía. Aún más, en casos raros de tumor cerebral, antes de la hemiplejía pueden surgir episodios transitorios de déficit neurológicos, prácticamente idénticos a la TIA. La presencia del tumor y sus efectos en el encéfalo puede hacer que el paciente difícilmente articule los datos de la anamnesis clara. El hecho de no contar con datos detallados de la anamnesis también puede ocasionar el error diagnóstico contrario, es decir, considerar erróneamente a una apoplejía de evolución relativamente lenta (causada por lo común por oclusión de la arteria carótida interna o del tronco basilar) como un tumor. El problema anterior se puede dilucidar con el uso de tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance images*). El absceso cerebral o una lesión necrótica inflamatoria como la encefalitis herpética o la toxoplasmosis también pueden evolucionar rápidamente.

Por lo contrario, ciertas manifestaciones de enfermedad cerebrovascular como signo de otros cuadros neurológicos pueden ser interpretadas en forma inexacta. La *cefalea* que a veces es intensa aparece a menudo como pródromo de una apoplejía trombótica o una hemorragia subaracnoidea; si el médico no conoce tal salvedad, puede hacer el diagnóstico de migraña. Pueden atribuirse a neuritis vestibular, enfermedad de Menière, síndrome de Stokes-Adams o gastroenteritis cuadros como *episodios de mareo, vértigo, vómito o lapsos breves intermitentes de pérdida del equilibrio*. El error anterior se puede evitar por la descripción precisa del ataque. A veces se diagnostica erróneamente una monoplejía focal neta de origen cerebral que ocasionó sólo debilidad de la mano o del brazo o pie péndulo, como neuropatía periférica o plexopatía.

## Epidemiología de las enfermedades cerebrovasculares

El accidente cerebrovascular asume importancia por la alta tasa de mortalidad y por las discapacidades residuales que origina. El accidente cerebrovascular, después de cardiopatías, cánceres y accidentes, es una de las causas de muerte más frecuentes en Estados Unidos. En dicho país cada año ocurren unos 700 000 casos de enfermedad cerebrovascular y de éstos, casi 600 000 son isquémicos y 100 000 por hemorragia, intracerebral o subaracnoidea; por las dos causas combinadas se producen 175 000 fallecimientos. Desde 1950, junto con la introducción del tratamiento eficaz de la hipertensión y de la hiperlipidemia, se produjo una disminución sustancial en la frecuencia de accidente cerebrovascular. La menor incidencia se observa por igual en los dos géneros. En dicho lapso, también disminuyeron significativamente las incidencias de arteriopatía coronaria y de hipertensión no controlada. A diferencia de lo mencionado, no se produjeron cambios en la frecuencia de rotura de aneurismas. En los últimos 20 años, según la *American Heart Association*, la tasa de mortalidad por enfermedad cerebrovascular disminuyó 12%, pero el número total de este tipo de accidente, de nuevo puede estar incrementándose.

El impacto del accidente cerebrovascular tiene trascendencia mucho más amplia si se le considera desde la perspectiva internacional. Se calcula que la enfermedad cerebrovascular ocasiona 7.8 millones de fallecimientos cada año a nivel mundial y representa casi 13%, de todas las causas de muerte. En países desarrollados, la mortalidad por accidente cerebrovascular es rebasada sólo por la de enfermedades cardíacas isquémicas y se acerca al equivalente global de los cánceres (principalmente el de pulmón), según el estudio *Global Burden of Disease*. Las enfermedades cerebrovasculares están entre las cinco causas principales de muerte, en todo grupo de cualquier ingreso económico en muchos de los países, según la revisión última e integral de la Organización Mundial de la Salud. El riesgo acumulativo permanente en 195 países entre 1990 y 2016, según cálculos, fue de 18% en lo que toca al accidente isquémico y 8% para el hemorrágico. Ocasionan discapacidades físicas, emocionales y cognitivas notables entre los supervivientes, y explican 3.6% del total de los años de vida ajustados en función de discapacidades (DALY, *disability-adjusted life years*), y de este modo el accidente cerebrovascular queda dentro de las 10 causas principales de discapacidad independientemente del estado de los países en cuanto a su desarrollo. (Las 203 cargas globales de enfermedad en cuanto al accidente cerebrovascular están en el artículo de [Feigen et al.](#)).

## Factores de riesgo para enfermedades cerebrovasculares

Es un aspecto de gran importancia en la salud pública en cuanto a que se han identificado algunos factores modificables que agravan la posibilidad del accidente cerebrovascular. Los más importantes son hipertensión, fibrilación auricular, diabetes mellitus, tabaquismo e hiperlipidemia. Contribuyen otros como enfermedades sistémicas que se acompañan de un estado de hipercoagulabilidad, y el consumo de píldoras anticonceptivas, aunque sólo en circunstancias especiales. La hipertensión es el factor más reconocido en la génesis de la hemorragia intracerebral primaria; al parecer su capacidad para ocasionar esta enfermedad cerebrovascular es consecuencia de la mayor presión sistólica y también de la diastólica ([Rabkin et al.](#)). Los datos de estudio por colaboración de la *Veterans Administration* (consúltese [Freis et al.](#)) y las publicaciones de [Collins et al.](#) (que resumieron datos de 14 estudios con asignación al azar, a base de antihipertensores) han demostrado de forma convincente que el control permanente de la hipertensión disminuye la incidencia de infarto isquémico y de hemorragia intracerebral. En este sentido, en forma global han sido muy eficaces medidas sencillas como el uso de [hidroclorotiazida](#) para controlar la presión arterial. La presencia de insuficiencia cardíaca congestiva y aterosclerosis coronaria también agrava la probabilidad de que surja una apoplejía. Tal como ocurre con los accidentes embólicos, los principales factores de riesgo son arritmias, en particular la fibrilación auricular que incrementa seis veces la incidencia de la enfermedad cerebrovascular. Las cardiopatías estructurales también conllevan riesgo de accidente cerebrovascular y cuando se combinan con fibrilación auricular, situación común en el pasado con la valvulopatía reumática, el riesgo de apoplejía se incrementó 18 veces en la población general.

La diabetes acelera el proceso aterosclerótico en arterias de grueso y fino calibres. [Weinberger et al.](#) y [Roehmholdt et al.](#) observaron que los diabéticos tienen propensión del doble en comparación con no diabéticos de igual edad, a sufrir enfermedad cerebrovascular. Desde hace mucho se sabe la importancia del tabaquismo añejo e inveterado en la génesis de la aterosclerosis carotídea, situación que fue cuantificada por [Ingall et al.](#) Las interacciones entre la diabetes y la hipertensión, por una parte, y la hemorragia intracerebral y el infarto aterotrombótico, por la otra, así como el vínculo de cardiopatías y embolia cerebral, se exponen con mayor detalle en este capítulo en relación con cada una de las categorías de enfermedades cerebrovasculares. En innumerables investigaciones clínicas se ha observado una disminución notable en la incidencia de la enfermedad cerebrovascular con el empleo de hipocolesterolemiantes. Al igual que ocurre con la arteriopatía coronaria, el factor de mayor trascendencia en la incidencia de las enfermedades cerebrovasculares es el nivel del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*), pero también conlleva riesgos el aumento del nivel de [triglicéridos](#). Factores secundarios como la poca ingesta de potasio y los menores niveles séricos de dicho mineral, se acompañan de una mayor cifra de enfermedades cerebrovasculares, según algunos estudios, incluido uno realizado por los autores, pero no se ha dilucidado el mecanismo de dicho efecto ([Green et al.](#)); es posible que prive un efecto nocivo en la presión arterial. La estrategia más inteligente a largo plazo para evitar enfermedades cerebrovasculares son las medidas de salud pública orientadas a detectar y disminuir dichos factores de riesgo.

Por último, en concordancia con el campo cada vez más conocido de los factores genéticos de riesgo en la enfermedad humana, se han identificado algunos loci genéticos que parecen conllevar el riesgo de accidente cerebrovascular en diversas poblaciones. El mayor de ellos, señalados por [Ikram et al.](#), ha incluido un polimorfismo en el cromosoma 12 y en él se incluyen algunos genes que poseen supuestas conexiones con la enfermedad vascular. Sin embargo, en otros grupos como el *International Stroke Genetics Consortium*, no se ha confirmado lo anterior. Es probable que se necesiten definiciones más finas de los subtipos de accidente cerebrovascular y la práctica genotípica meticulosa de poblaciones circunscritas, para identificar factores de riesgo genéticos de tal cuadro clínico que no sean simplemente marcadores de vasculopatía, sino que induzcan enfermedades como diabetes, hiperlipidemia e hipertensión. Por supuesto, existen algunas enfermedades de origen genético como la anemia falciforme y la enfermedad de Fabry que incrementan enormemente el riesgo de accidente cerebrovascular.



## Causas principales de accidente cerebrovascular isquémico

Prevalecen respecto a los demás, dos causas del accidente isquémico: enfermedad aterosclerótica/trombótica de vasos cerebrales o extracerebrales, y embolia cerebral. Para el análisis de las manifestaciones clínicas, de laboratorio e imagenológicas del accidente cerebral y su tratamiento, se necesita conocer los aspectos biológicos de los dos cuadros mencionados. Todas las demás causas de oclusión vascular en conjunto explican menos accidentes cerebrovasculares; son importantes también y se les expone en otras secciones de este capítulo.

### Embolia cerebral

La embolia cerebral es la causa más común de accidentes isquémicos, y de todos los tipos de enfermedad cerebrovascular. Este trastorno muestra una evolución muy rápida “como si cayera un rayo desde el cielo”. Por norma, el cuadro plenamente manifiesto evoluciona en cuestión de segundos, y ejemplifica en forma casi perfecta el perfil cronológico ideal de un accidente cerebrovascular. La forma repentina en que surge la apoplejía y el hecho de no aparecer síntomas prodrómicos orienta netamente hacia la embolia, pero el diagnóstico se basa totalmente en las circunstancias clínicas. La embolia siempre debe ser considerada con gran cuidado en personas jóvenes en quienes es menos frecuente la aterosclerosis, como se comenta más adelante. Sólo en ocasiones el problema se manifiesta de manera más gradual en el curso de muchas horas, con moderada fluctuación de los síntomas. Es posible, en estos casos, que el émbolo desencadene un proceso trombótico propagado, en el vaso ocluido.

En casi todos los casos, el material embólico consiste de un fragmento separado de un trombo intracardiaco o independientemente de la superficie endocárdica de una cavidad o válvula del corazón, o “tipo cardioembólico”. Con menor frecuencia el émbolo proviene del interior de arterias, desde el extremo distal de un trombo dentro de la luz de la arteria carótida o vertebral ocluida o con estenosis muy intensa (“embolia arterioarterial”); o bien un coágulo que nació en el sistema venoso general y pasó a través de una abertura de las paredes del corazón o el émbolo provino de una gran placa ateromatosa de la aorta. Asimismo, fuentes bien identificadas de embolia son el material trombótico o infectado (endocarditis) que se adhirió a las válvulas aórtica o mitral del corazón y que se desprendió, y también los coágulos que nacen de prótesis valvulares de dicho órgano. La embolia de cúmulos de grasa, células tumorales (mixoma auricular), fibrocartílago, líquido amniótico o aire se incorpora a las entidades por considerar en el diagnóstico diferencial del accidente cerebrovascular, sólo en circunstancias especiales.

El émbolo por lo común se detiene en una bifurcación u otro sitio de angostamiento natural de un vaso intracraneal. El infarto resultante es pálido, hemorrágico o mixto; el de tipo hemorrágico casi siempre denota la existencia de un émbolo, como destacaron originalmente [Fisher y Adams](#) en un resumen poco conocido y que ampliaron en su capítulo de 1987 en el libro de Furlan (aunque podía ocasionar el mismo cuadro la oclusión venosa). Puede afectar cualquier región cerebral, y quedan afectados a menudo los segmentos de la arteria cerebral media, en particular el superior. Hay afectación casi igual de los dos hemisferios cerebrales. Los grandes coágulos embólicos pueden bloquear vasos de grueso calibre, mientras que por el contrario fragmentos muy pequeños pueden llegar a vasos incluso de 0.2 mm de diámetro, por lo común sin efectos importantes. El material embólico puede quedar detenido y obturar sólidamente el interior del vaso, pero con mayor frecuencia se disgrega en fragmentos que penetran en vasos más finos, de forma que incluso en la exploración patológica cuidadosa no se detecta su sitio final. En este caso, pueden ceder los efectos clínicos. Ante la rapidez con que surge y evoluciona la oclusión embólica, no logra establecerse y actuar la circulación colateral útil. Así, la indemnidad del territorio cerebral en sentido distal al sitio de oclusión por lo común no es tan evidente como en la trombosis cuyo desarrollo es más lento.

De acuerdo con el *Framingham Heart Study*, los pacientes con fibrilación auricular crónica están expuestos casi seis veces más a padecer accidente cerebrovascular, que la población de igual edad con ritmo cardiaco normal ([Wolf et al., 1983](#)) y el riesgo es considerablemente mayor si también hay alguna valvulopatía de origen reumático que en la actualidad es menos frecuente que en épocas pasadas. Además, el riesgo de apoplejía derivado de la presencia de la fibrilación auricular varía con la edad, y es de 1% por año en personas menores de 65 años y puede llegar a 8% por año en mayores de 75 años y factores adicionales de riesgo. Los niveles mencionados de riesgo son de importancia decisiva para conocer el beneficio posible de los anticoagulantes usados por largo tiempo, como se expone más adelante. La embolia también puede observarse en casos de fibrilación auricular paroxística o flutter y datos de algunos estudios sugieren que el riesgo de accidente cerebrovascular es todavía mayor que el de la arritmia crónica. Una situación más desconcertante es que la fibrilación auricular intermitente y asintomática es difícil de identificar, salvo con largos periodos de monitoreo del ritmo. Por ejemplo, en una investigación de personas con marcapasos o desfibriladores implantados, pero sin que tuvieran fibrilación auricular, según [Healy et al.](#), se supo que un número importante de arritmias auriculares pasaron inadvertidas y aumentaron cinco veces el riesgo de accidente cerebrovascular. En estudios similares de [Gladstone et al. \(2014\)](#), y de [Sanna et al.](#), se sugirió que el registro del ritmo cardiaco por periodos mayores con un monitor de asa incrementa la tasa de detección de fibrilación auricular episódica en alrededor de 15%, cifra muy diferente del 3%, en promedio, con el monitoreo corriente Holter. El monitoreo a largo plazo se ha agregado cada vez más en la valoración del accidente cerebrovascular “criptógeno”.

Se han elaborado diversos sistemas de puntuación para valorar la posibilidad futura de accidente cerebrovascular por fibrilación auricular. Los CHADS<sub>2</sub> (estudios de colesterol, hipertensión y diabetes) y sistemas similares son métodos abreviados para cuantificar los factores de riesgo que modulan el riesgo de que ocurra un accidente cerebrovascular en una persona con fibrilación auricular. Otro sistema refinado como CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC tiene como finalidad mejorar los aspectos anticipatorios, pero son considerables los intervalos de confianza alrededor de los estimados puntuales de los valores predictivos en ambas escalas y hay que utilizar juicio clínico en su empleo; ello se refleja en parte por la observación de que el segundo sistema de puntuación no confiere un mayor riesgo de accidente cerebrovascular de forma continua con cada incremento de la puntuación. Las puntuaciones anteriores, que muy probablemente serán sustituidas por otras futuras, se incluyen en el [cuadro 33-3](#). Aún más, el objetivo de muchos de estos sistemas es auxiliar en las decisiones respecto al uso de [warfarina](#) o anticoagulantes similares para evitar el accidente embólico causado por arritmia, como se expone más adelante o que sea pertinente identificar a pacientes que tienen un riesgo tan pequeño de accidente cerebrovascular que posiblemente no estén justificados los riesgos que conllevan los anticoagulantes. Los aspectos epidemiológicos y clínicos de los efectos protectores de los anticoagulantes poseen sus propias imprecisiones.

Cuadro 33-3

**SISTEMAS CUANTITATIVOS PARA ANTICIPAR EL RIESGO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR (CHADS<sub>2</sub> Y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC)**

CHADS <sub>2</sub>	PUNTOS ASIGNADOS A CADA ENTIDAD	RIESGO ANUAL ANTICIPADO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR CON BASE EN LA PUNTUACIÓN TOTAL
Insuficiencia cardíaca congestiva	1	0...1.9%
Hipertensión	1	1...2.8%
Accidente cerebrovascular, TIA previos	2	2...4.0%
Vasculopatías	1	3...5.9%
Diabetes	1	5...6.7%
Género femenino	1	5...12.5%
Edad		
<65 años	0	5...6.7%
65-74 años	1	5...12.5%
>75 años	2	6...18.2%
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC	PUNTOS ASIGNADOS A CADA ENTIDAD	0.... 0%
Insuficiencia cardíaca o fracción de expulsión <35%	1	1...1.3%
Hipertensión	1	2...2.2%
Edad		

<65 años	0	3...3.2%
66-74 años	1	
>75 años	2	
Accidente cerebrovascular o TIA previos	2	4...4.0%
Diabetes	1	5...6.7%
Vasculopatía coronaria o periférica	1	6...9.8%
Género femenino	1	7...6.9%
		8...6.7%
		915.5%

Las vegetaciones de la endocarditis infecciosa y no infecciosa (marántica) causan diversas lesiones en el cerebro, como se describe en el [capítulo 31](#). Un origen importante de los émbolos cerebrales son los trombos murales depositados en el endocardio dañado que cubre a un infarto del miocardio en el ventrículo izquierdo, en particular si existe un saco aneurismático, al igual que el trombo que aparece en la estenosis mitral intensa sin fibrilación auricular, situación ahora cada vez menos frecuente que cuando prevalecía la fiebre reumática. Los émbolos pueden aparecer en las primeras semanas después del infarto agudo del miocardio, pero [Loh et al.](#), advirtieron que persistía incluso cinco años un riesgo menor. El cateterismo o la cirugía del corazón, en particular la valvuloplastia, pueden diseminar fragmentos de un trombo o de una válvula calcificada. Las prótesis de válvulas mitral y aórtica son fuentes adicionales importantes de émbolos. Otras causas poco comunes de embolia de origen cardiaco son la fibroelastosis subendocárdica, la hipertrofia idiopática del miocardio, los mixomas cardíacos y lesiones de triquinosis miocárdica.

Otras estructuras que generan émbolos son las arterias carótida o vertebral en la que el coágulo que se forma en una placa ateromatosa ulcerada puede desprenderse y ser transportado a una rama intracraneal (embolia arterio-arterial). Aparece un fenómeno similar en el caso de las disecciones arteriales que se exponen más adelante en: Causas menos comunes de enfermedad cerebrovascular isquémica, y a veces con afectación fibromuscular de las arterias carótida y vertebrales.

Se han identificado como una fuente más frecuente de émbolos en comparación de lo que se advertía, las *placas ateromatosas de la aorta ascendente*. [Amarenco et al.](#), publicaron los datos incluso de 38% de un grupo de pacientes sin causa discernible de accidente embólico que tenían placas ateroscleróticas ecógenas en el cayado aórtico, cuyo espesor era mayor de 4 mm, cifra vinculada con una base estadística con accidentes cerebrovasculares. Se sabe que en la circulación cerebral pueden diseminarse émbolos de colesterol que provienen de la aorta y pueden dispersarse a otros órganos; en contadas ocasiones la situación anterior es lo suficientemente grave para originar una encefalopatía y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo.

Otro aspecto interesante lo constituyen los síntomas causados por un émbolo en el lapso en que atraviesa un gran vaso; este *síndrome de émbolo migratorio o viajero* se aprecia mejor en casos de oclusión de la arteria cerebral posterior, de tipo cardígeno o por un trombo en la zona proximal de la arteria vertebral (embolia “arterioarterial”; véase el trabajo de [Koroshetz y Ropper](#)). El paciente, minutos antes de que ocurra hemianopsia o un lapso mayor, indica mareo o vértigo pasajeros, diplopia o disartria, que son resultado de la oclusión transitoria del punto de nacimiento de los vasos perforantes conforme el material del coágulo atraviesa el tronco basilar. En la MRI o en la necropsia se identifican pequeñas zonas residuales de infarto dentro del tronco del encéfalo o el cerebelo y pueden persistir algunos de los síntomas de infarto de dicha estructura. El tronco basilar es, en particular susceptible a mostrar dicho síndrome, porque las arterias vertebrales tienen un calibre menor que el de los vasos de dicho tronco y con ello el coágulo puede atravesar lentamente el vaso de mayor diámetro; aún más, fácilmente el coágulo del tronco basilar ocluye los pequeños orificios de las arterias que llevan sangre al tronco del encéfalo.

La *embolia paradójica* ocurre cuando existe una comunicación anormal entre las cavidades derecha e izquierda del corazón (en especial con la

persistencia del agujero oval [PFO, *patent foramen ovale*]) u otra vía de conexión como una fístula arteriovenosa pulmonar. El material embólico que proviene de las venas de las extremidades inferiores o la pelvis u otros sitios en la circulación venosa general esquiva la circulación pulmonar y llega a los vasos cerebrales. La hipertensión de la arteria pulmonar (a menudo por embolia previa de dicho vaso) facilita la aparición de embolia paradójica, pero dichos accidentes cerebrovasculares ocurren incluso sin que haya hipertensión de la pulmonar. Algunos estudios indican que la presencia de un pequeño aneurisma del tabique interauricular vecino al agujero oval persistente aumenta la posibilidad de accidente cerebrovascular. En la serie publicada por [Mas et al., \(2001\)](#) fueron monitorizados durante cuatro años pacientes de 18 a 55 años que habían tenido un accidente cerebrovascular; el riesgo de un segundo accidente fue de 2% en aquellos con PFO solo y 15% entre quienes tuvieron PFO y un aneurisma del tabique interauricular (como dato curioso, el riesgo en personas que no tuvieron anomalías congénitas fue de 4%, cifra mayor que la correspondiente a individuos con PFO solo); dicho mecanismo interviene más bien cuando se consideran las causas de accidente cerebrovascular en un paciente de menor edad, pero [Handke et al.](#), publicaron datos de una serie en que había un riesgo levemente mayor del accidente cerebrovascular en pacientes mayores de 55 años que tenían PFO. Sin embargo, hay que insistir en que, en promedio, 33% de los sujetos de todos los grupos de edad, tendrán una PFO y se ha demostrado que no fueron estudiados como métodos preventivos los anticoagulantes ni la reparación de tales lesiones en personas mayores de 55 años de edad (véanse más datos respecto al comentario del tratamiento de PFO).

El prolapso de válvula mitral, considerado en épocas pasadas como una fuente común de émbolos, en particular en sujetos jóvenes, ha dejado de considerarse una fuente frecuente de embolia en la actualidad. El ímpetu inicial para considerar dicha anomalía como fuente de émbolos provino del estudio de [Barnett et al., \(1980\)](#) en un grupo de 60 pacientes que habían tenido TIA o accidentes cerebrovasculares pequeños y que tenían menos de 45 años de edad; se detectó prolapso de la válvula mitral (por ecocardiografía y un clic mesosistólico característico) en 24 pacientes, pero solamente en cinco de los 60 testigos de edad igual. Sin embargo, en algunos grandes estudios ulteriores (de [Sandok y Giuliani](#); [Jones et al.](#)) se observó que sólo una proporción muy pequeña de accidentes cerebrovasculares en sujetos jóvenes podía atribuirse al prolapso; incluso en tales circunstancias se identificó la conexión después de excluir otras causas del accidente. Por tal razón, con un estudio que utilizó criterios estrictos para el diagnóstico ecocardiográfico de prolapso, [Gilon et al.](#), no pudieron definir una relación con el accidente cerebrovascular. Cuando un prolapso vascular acompaña a la apoplejía, por lo general es intenso, con abombamiento de la válvula y una propensión a que el coágulo se acumule detrás de la misma. Como dato interesante, [Rice et al.](#), describieron el caso de una familia con apoplejía prematura acompañada de prolapso valvular, y señalaron una relación similar en gemelos; la misma situación se pudo observar en la enfermedad de Ehlers-Danlos.

Las *venas pulmonares* constituyen una fuente potencial, aunque poco frecuente de émbolos cerebrales, lo cual se traduce en la aparición de abscesos encefálicos, al surgir con enfermedades pulmonares e infecciosas (y por la elevada incidencia de depósitos cerebrales como consecuencia del carcinoma pulmonar). En la enfermedad de Osler-Weber-Rendu, los cortocircuitos pulmonares actúan como un conducto de los émbolos. Un tipo raro de embolia aparece después de la tiroidectomía en que la trombosis del muñón de la arteria tiroidea superior se extiende en sentido proximal, hasta que es llevado a la circulación cerebral un trozo del coágulo que sobresale en el interior de la arteria carótida.

Durante la *arteriografía cerebral*, los émbolos pueden surgir de la punta del catéter, o la manipulación de dicho instrumento puede desalojar material ateromatoso desde la aorta o las arterias carótidas o vertebrales y explicar algunos de los accidentes cerebrovasculares durante la práctica de tal técnica. La vigilancia de las arterias cerebrales por medio de la ecografía Doppler transcraneal ha sugerido que los émbolos pequeños suelen surgir durante métodos angiográficos. Por ejemplo, en la investigación de [Bendszus et al.](#), se observó que 23 de 100 sujetos consecutivos tuvieron lesiones corticales nuevas identificadas por medio MRI con ponderación de la difusión, poco después de la arteriografía cerebral. Sin embargo, ninguno de los pacientes mostró síntomas y con una técnica de buena calidad pocas veces se generan émbolos que partan de los catéteres vasculares.

La embolia cerebral de tipo especial seguramente se produjo cuando la metástasis de un tumor se depositó en el cerebro, pero una masa de células neoplásicas rara vez tiene el tamaño suficiente para ocluir una arteria cerebral y ocasionar un cuadro de accidente cerebrovascular. A pesar de ello, se sabe que hay émbolos tumorales con accidente cerebrovascular, que parten del mixoma cardiaco y el fibroelastoma, y a veces con otras neoplasias incluso las de tipo general, en alguno de tales casos, es el trombo de la lesión primaria que constituye el punto de origen de la embolia; es importante diferenciar dicho síndrome, de la embolia ocasionada por endocarditis no bacteriana que complica cánceres (la endocarditis trombótica no bacteriana se expone con mayor detalle en otros apartados); este origen especial de la embolia cerebral constituye un componente del estado de hipercoagulación que acompaña especialmente al adenocarcinoma y la caquexia.

La *embolia grasa* cerebral difusa proviene de traumatismo intenso de hueso. Por norma, los émbolos son muy pequeños y se dispersan ampliamente y por ello originan los síntomas pulmonares y después múltiples hemorragias en la piel (pliegue axilar anterior y otros sitios) y petequias cerebrales. Sobre tal base, el cuadro clínico corresponde más bien a una encefalopatía y no es estrictamente focal como lo es en un accidente cerebrovascular, aunque en algunos casos puede haber signos focales. La *embolia aérea* en el cerebro es una complicación rara de aborto, buceo scuba u operaciones

en cráneo, cuello o tórax que abarcan grandes estructuras venosas, o colocación de un catéter en una vena; en épocas pasadas surgía como complicación del neumotórax terapéutico. Desde el punto de vista clínico puede ser difícil diferenciar la embolia aérea cerebral, de los déficits después de hipotensión o hipoxia, con los cuales coexiste frecuentemente. El tratamiento hiperbárico puede ser eficaz si se inicia en forma precoz.

A pesar del gran número de fuentes corroboradas de émbolos, en 20% a 30% o más de los accidentes cerebrovasculares supuestamente embólicos no se puede identificar el punto de origen. En tales casos es posible que los émbolos hayan nacido de trombos en las cavidades cardíacas y que no dejaron algún coágulo residual y tal vez no fueron detectados incluso por métodos complejos como la ecocardiografía transesofágica o nuevas técnicas de MRI. Otros casos pueden ser consecuencia de material ateromatoso que provino de la aorta, o de embolia paradójica. Si después de la valoración extensa no se identifica el origen, las probabilidades aún se inclinan por la mitad izquierda del corazón como fuente de émbolos. A menudo, el diagnóstico de embolia cerebral se hace en la necropsia, sin detectar una fuente neta. En tales casos, el operador supone que quizá no fue lo suficientemente minuciosa la búsqueda de un nido trombótico y tal vez pasaron inadvertidos trombos pequeños en la orejuela auricular, el endocardio (entre los músculos papilares del corazón), la aorta y sus ramas o las venas pulmonares. A pesar de todo, en diversos casos termina por desconocerse el origen del material embólico.

### Aterotrombosis

La aterosclerosis es usual en la patología local vascular de la trombosis. La evolución de fenómenos clínicos en la trombosis cerebral, de vasos intracraneales (tronco basilar, carótida) o extracraneales de gran tamaño (carótidas, arterias vertebrales) y vasos de fino calibre (lagunas) es más variable que en el caso de la embolia y la hemorragia. En muchos casos, el resultado final es un trombo cuando se ocluye un vaso, pero el accidente cerebrovascular que surge puede provenir de la disminución de la corriente sanguínea a través de la estenosis vascular o la oclusión o por un mecanismo de embolización de un trombo a un territorio distal. La oclusión de vasos finos y grandes también puede coincidir en que la aterosclerosis en un gran vaso original ocluye el orificio de un tributario de menor calibre. En algunos pacientes con aterotrombosis, el accidente cerebrovascular es antecedido por signos menores o uno o más ataques transitorios de disfunción neurológica focal, TIA, que se describen con mayor detalle. Estos *episodios prodrómicos* transitorios pueden anticipar el problema vascular próximo causado por el accidente aterotrombótico. En ocasiones la embolia es antecedida por un trastorno neurológico transitorio, pero por lo regular se considera a las TIA como más afines a la enfermedad vascular aterotrombótica. Sin embargo, se ha apreciado que un accidente embólico puede originar un síndrome neurológico transitorio, pero persiste una situación en que los TIA repetidos y estereotipados suelen denotar la existencia de una vasculopatía aterotrombótica.

El síndrome del accidente trombótico que es resultado de la disminución de la corriente sanguínea y de fenómenos similares, surge en una de varias formas. Puede haber un solo episodio, pero en forma típica el cuadro global evoluciona en cuestión de minutos u horas. De manera característica hay una evolución intermitente o “repetitiva” de déficits neurológicos. Ello constituye un perfil totalmente diferente del comienzo repentino del accidente cerebrovascular que caracteriza al mecanismo embólico que se expuso antes. En la trombosis puede haber un accidente parcial e incluso mostrar reversión temporal durante algunas horas, y a partir de ese momento hay evolución rápida hasta llegar al déficit completo, o surgir varios episodios pasajeros, seguidos de otro grande, y horas después, o uno o dos días más adelante, un cuadro de accidente cerebrovascular mayor. Es posible en tal situación que muestren afectación simultánea varias partes del organismo o puede haber solamente una sección, como una extremidad o una mitad de la cara, en tanto que las demás partes quedan afectadas de manera seriada y gradual hasta que el accidente muestra desarrollo pleno. A veces se producen de manera espontánea o son desencadenados por la bipedación o la locomoción, episodios de debilidad o movimiento involuntario de una mano o un brazo, o disminución de la visión que dura 5 a 10 min. Cada uno de los ataques parciales puede reproducir el perfil en miniatura del accidente cerebrovascular. En otras palabras, el principio de la intermitencia al parecer es el que caracteriza los cuadros trombóticos.

En muchos casos, aunque no en todos, un signo característico de los fenómenos aterotrombóticos es la aparición del accidente cerebrovascular durante el sueño; el paciente se despierta con parálisis, que se produjo por la noche o en las primeras horas de la mañana. Sin percatarse de las dificultades surgidas puede despertar y caer inerte al suelo, con el primer paso; este es el dato que comentan la mitad de los pacientes con accidentes trombóticos y también un número menor con accidentes embólicos.

Más engañosos son los pocos casos en que el trastorno neurológico evoluciona de manera muy gradual en el curso de días o más (apoplejía lenta). El primer impulso del clínico es hacer el diagnóstico de tumor, abscesos cerebrales o hematoma subdural; es posible evitar tal error si se hace el análisis cuidadoso de la evolución de la enfermedad gracias al cual se podrá detectar una evolución desigual y saltatoria. También se conocen casos en que la evolución del accidente cerebrovascular trombótico es progresiva y uniforme en un periodo de días. Es posible también que la aparición repentina de un trombo en una placa aterosclerótica ocasione también una evolución bastante repentina o cuando menos rápida del accidente cerebrovascular, remediando un émbolo, aunque no constituye un dato característico.

Las placas ateromatosas se forman preferentemente en las bifurcaciones o en las curvas de arterias cerebrales. *Los sitios en que surge con mayor frecuencia son:* 1) la *arteria carótida interna* en su nacimiento de la arteria carótida primitiva; 2) el *segmento cervical de las arterias vertebrales* o en su punto de nacimiento en los vasos subclavios o en la unión para formar el tronco basilar; 3) en el *nacimiento o en la bifurcación principal de las arterias cerebrales medias*; 4) en las *arterias cerebrales posteriores en su segmento proximal que describen un semicírculo alrededor del mesencéfalo* 5) en la *zona proximal de las arterias cerebrales anteriores* que se dirigen hacia adelante y describen una curva sobre el cuerpo calloso. Los últimos dos sitios son afectados con menor frecuencia que los primeros tres. Pocas veces las arterias cerebrales muestran placas notables más allá de su primera ramificación mayor después del círculo de Willis. Asimismo, es poco frecuente que las arterias cerebelosas y oftálmicas muestren afectación ateromatosa. Sitios adicionales frecuentes de depósitos ateromatosos son la arteria carótida primitiva y las vertebrales en su punto de origen de la aorta, pero por la abundancia de vasos colaterales, la oclusión en tales sitios pocas veces se acompaña de isquemia cerebral, tal como se revisa más adelante. Las personas de origen asiático muestran tendencia a la aterosclerosis intracraneal, a diferencia de la variedad extracraneal.

La aterotrombosis puede ocasionar infarto cerebral por varios mecanismos. El más obvio es el de una placa oclusiva o un trombo formado sobre ella que ocupa el interior de un gran vaso intracerebral como sería la arteria cerebral media y que interrumpe la corriente a zonas del cerebro profundizadas por este vaso. Una variación de tal mecanismo es el de oclusión por acción de aterosclerosis de un vaso más proximal, como sería el segmento distal de la arteria carótida. Ello puede originar infarto en el territorio situado entre las principales ramas de la carótida interna que son más susceptibles a disminución de la perfusión, y que recibe el nombre de “zona limítrofe” o “telearterial” o con menor precisión “infarto en parteaguas” según la abundancia de vasos colaterales. De manera alternativa, la lesión aterotrombótica en la porción proximal de un vaso puede actuar como nido para la formación de un émbolo que se manifieste inherentemente en la forma de accidente cerebrovascular en alguno de los territorios de ese vaso, denominada embolia “arterio-arterial” (el accidente cerebrovascular cardioembólico suele ser más común). Un mecanismo separado es el que prevalece cuando una placa aterosclerótica de un gran vaso del círculo de Willis ocluye los orificios de pequeños vasos perforantes, muy a menudo las ramas lenticuloestriadas de la arteria cerebral media o los vasos talamoestriados de la arteria cerebral posterior, y origina apoplejías pequeñas o más confluyentes en planos profundos del cerebro.

No se sabe si la rotura de una placa interviene en la oclusión vascular o la formación de un trombo, como ocurre en la arteria coronaria. En la arteria carótida, [Hosseini et al.](#), obtuvieron pruebas de hemorragia dentro de la placa y para ello se valieron de técnicas especiales de MRI y observaron que los cambios en cuestión permitían anticipar el accidente cerebrovascular en la distribución distal de la arteria. Sugieren lo contrario los datos de investigaciones previas de [Fisher y Ojemann](#), situados en el fichero bibliográfico, que abarca el corte seriado de placas de carótida extraídas durante la cirugía. Se advierte que cuanto más intensos sean los ateromas focales habrá mayor posibilidad de que surja una complicación trombótica. No se ha dilucidado del todo si la complejidad de una placa en la arteria carótida con úlceras constituye el componente importante del riesgo de apoplejía, por ejemplo, al originar pequeños émbolos. Una vez más, es la estenosis muy cerrada o en alto grado, es decir, cuando hay disminución mayor del 90% del diámetro original o un diámetro residual menor de 2 mm, en promedio, de la arteria carótida, cuando surge una mayor posibilidad de que ocurran accidentes cerebrovasculares en el territorio distal del vaso.

Las lesiones ateromatosas pueden mostrar regresión en cierta medida, gracias a la influencia de la dieta y de fármacos hipolipemiantes. [Hennerici et al.](#), monitorizaron a una serie de pacientes de estenosis carotídea en un lapso de 18 meses y observaron regresión espontánea en casi 20% de las lesiones. Sin embargo, en la mayor parte de los casos, la aterosclerosis es una enfermedad progresiva si no se corrigen factores como hiperlipidemia, tabaquismo, diabetes e hipertensión.

Los elementos hemostáticos que incluyen factores de coagulación y plaquetas que ocasionan un trombo dentro de un vaso son complejos, y han sido el tema de investigaciones extensas (consúltase el trabajo de [Furie y Furie](#) para un comentario de este punto). Sin embargo, al igual que se observa en casos de arteriopatía coronaria, suele ser la evolución y agrandamiento del trombo los elementos que actúan como factores finales en la oclusión vascular cerebral y el accidente isquémico. Es posible, aunque no estudiado del todo, que el perfil cronológico de un accidente aterotrombótico refleje dicha “acumulación” del coágulo en un vaso. Estos mecanismos biológicos tienen trascendencia en el tratamiento y la prevención del accidente cerebrovascular.

## Isquemia cerebral transitoria (TIA)

Los ataques isquémicos transitorios son episodios neurológicos focales que corresponden a un territorio vascular, surgen de modo repentino y cesan en cuestión de minutos. En épocas pasadas, la definición sobre bases clínicas abarcaba crisis que duraban incluso 24 h, y por ello se adoptó un esquema cronológico más breve, aunque ahora, se considera como TIA a cualquier fenómeno que no deja secuelas clínicas o imagenológicas de



infarto. Se ha percibido como resultado de técnicas más complejas que muchas TIA atribuidas anteriormente a aterotrombosis en realidad son accidentes embólicos verdaderos que muestran resolución clínica. La TIA puede reflejar la afectación de prácticamente cualquier arteria cerebral: carótidas primitiva o interna, arterias cerebrales media, posterior o anterior; arteria oftálmica; arteria vertebral, tronco basilar o arteria cerebelosa o una rama penetrante a la cápsula interna, el tálamo o el tronco del encéfalo. Por todo lo expuesto, pueden aparecer intrínsecamente como crisis transitorias de hemiparesia, afasia, insensibilidad u hormigueo en una mitad del cuerpo, disartria, diplopia, ataxia, oscurecimiento de un campo visual o todas las combinaciones, en que se duplican los síndromes de accidente cerebrovascular. Incluso el sacudimiento de la extremidad representa una TIA (Yanagihara et al). Aunque existe poca duda de que las TIA son causadas por isquemia focal transitoria, no se conocen en detalle sus mecanismos.

Es necesario diferenciar la isquemia cerebral transitoria y otros ataques neurológicos breves que son las crisis epilépticas, la migraña y sus variantes, la amnesia global transitoria, el síncope, el vértigo por enfermedad laberíntica y episodios psicógenos que se revisan más adelante. No siempre es directa la diferenciación de las TIA, de otras crisis transitorias similares, y exige considerable atención por parte de los neurólogos; las consecuencias de tales diferenciaciones son muy importantes en lo que toca a la valoración inicial y el tratamiento.

En el análisis clínico de las TIA es útil separar un episodio transitorio aislado, de los repetitivos, que son de tipo uniforme; esto último constituye una advertencia de oclusión vascular inminente, en especial en el caso de la arteria carótida interna, en tanto que en la primera situación, en particular si son prolongados, una vez más, suelen ser causados por un émbolo que no deja un efecto clínico perdurable. La TIA fluctuante y duradera son las más ominosas. Casi 20% de los infartos que aparecen después de las TIA ocurren dentro del mes siguiente al primer ataque y aproximadamente 50%, en el plazo de un año (Whisnant et al.). En un intento de contar con un instrumento de anticipación, se han creado diversas escalas, entre ellas el sistema “ABCD” elaborado por Rothwell et al. (2005) y derivados de tal escala. Se agregan elementos como la presión arterial, la debilidad unilateral, la perturbación del habla y la duración de los síntomas (todos menores de 60 min) para generar una calificación anticipatoria de la aparición de accidente cerebrovascular en término de una semana. Los estudios realizados después del original han tenido sensibilidad variable, y por tal razón, debe considerarse dentro del contexto clínico esta estrategia interesante. El estudio original que incluía debilidad unilateral y el cuadro que duraba más de una hora constituían los elementos que permitían anticipar mejor la aparición de un accidente cerebrovascular. Se ha aludido al problema de identificar la causa de una TIA duradera, y que muchos de estos casos son consecuencia de embolias.

No es de sorprender que los índices de infarto del miocardio y otros problemas ateroscleróticos como dicho infarto sean frecuentes en sujetos con TIA y que en algunas series rebase el riesgo de apoplejía. En promedio, 66% de todos los pacientes de TIA son varones hipertensos, lo cual refleja la mayor incidencia de aterosclerosis en tal grupo. En ocasiones, en adultos de menor edad pueden surgir TIA como fenómenos relativamente benignos, sin signos identificables de aterosclerosis ni factores de riesgo de tal cuadro. Se sospecha migraña en tales pacientes (véase más adelante); otras situaciones de ese tipo son consecuencia de trastornos hematológicos especiales que originan hiperviscosidad o sedimentación de la sangre (policitemia vera, enfermedad drepanocítica, trombocitosis, leucemia y estados hiperglobulinémicos) también pueden ocasionar TIA antes de un accidente cerebrovascular.

Se ha reconocido que los accidentes cerebrovasculares causados por oclusión de vasos perforantes finos del cerebro (lagunas) muestran propensión a ser intermitentes o “claudicantes” desde su comienzo y a veces permiten una restitución virtualmente completa de la función entre uno y otro episodio aislado. Es punto de debate el saber si ello constituye TIA lagunar, pero a juicio de los autores de este texto, el problema más importante es la incapacidad del clínico para diferenciar una oclusión transitoria de un vaso fino, de otra de un vaso de mayor diámetro. Donnan et al. (1993) mencionaron un “síndrome de advertencia capsular” que los autores han observado varias veces y que consiste en episodios cada vez más intensos de debilidad en la cara, el brazo o la pierna y que culmina en un accidente lagunar capsular. A pesar de todo, el perfil básico de un pequeño accidente cerebrovascular profundo sigue siendo identificable en su forma benigna; los síndromes parciales que remedan TIA cortical son menos frecuentes. Más adelante se revisa de manera extensa lo referente al accidente cerebrovascular lagunar.

### Ceguera monocular transitoria

En la isquemia cerebral transitoria del ojo, el síntoma común es la *ceguera monocular transitoria* (TMB, *transient monocular blindness* [llamada también *amaurosis fugax*]). La mayor parte de los episodios visuales evoluciona con gran rapidez en cuestión de 5 a 30 s y se describen como si sobre el campo visual descendiera una cortina horizontal (o ascendiera) de manera uniforme hasta que el ojo perdió totalmente la visión, aunque de manera indolora. El ataque cede en forma lenta y uniforme. En ocasiones el trastorno asume la forma de un “sector” de pérdida visual, borramiento repentino y generalizado o luz brillante o grisácea que oscurece la visión. Los ataques transitorios de ceguera monocular por lo común son más estereotipificados, con episodios repetitivos, que los ataques hemisféricos. La TIA que consiste en una hemianopsia homónima, debe sugerir estenosis de la arteria cerebral posterior, pero suele ser difícil que el paciente diferencie tal cuadro, de la ceguera monocular.

Varios investigadores han estudiado las consecuencias de la amaurosis fugaz y observado que no son tan ominosas como las de TIA hemisféricas (como hemiparesia, síntomas hemisensitivos, afasia), particularmente en personas más jóvenes. Como han destacado [Benavente et al.](#), el riesgo de accidente cerebrovascular en un lapso de tres años después del ataque es tan bajo como el 2% si no hay otros problemas como diabetes, pero puede alcanzar la cifra de 24% en ancianos con factores de riesgo de aterosclerosis. Se puede advertir que en pacientes más jóvenes, interviene un mecanismo diferente del de la aterosclerosis, como sería migraña o un síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (que se revisa más adelante).

Posiblemente no sea sorprendente ante el hecho de que el riesgo de accidente cerebrovascular después de ceguera monocular transitoria es menor que el que corresponde a TIA cerebral por enfermedad aterosclerótica carotídea. El tamaño de las partículas que ocluyen los vasos oftálmicos y sus ramas es tan pequeño que existe menor posibilidad que un hecho similar en los hemisferios cerebrales ocasione síntomas. Aún más, es muy probable que el paciente conceda importancia a la isquemia de la retina que produce síntomas. A pesar de que existen otras causas primarias de TMB, tales nociones en conjunto podrían explicar una gran parte de la diferencia de riesgos entre TIA corrientes y TMB.

### Mecanismo de la isquemia cerebral transitoria

Las posibles causas de TIA son disminución de la corriente sanguínea o partículas embólicas. Se ha sabido que muchos casos de ataques aislados y transitorios poseen un mecanismo embólico. A diferencia de ello las TIA repetitivas que originan el mismo síndrome clínico u otro similar son en muchos casos dependientes de la estenosis vascular, con disminución en el flujo de sangre a una región limitada del cerebro. También pudiera ocurrir que TIA aisladas sean resultado de estenosis vascular, y por supuesto, una vez que surge la primera TIA es imposible identificar su origen. En apoyo del concepto de embolismo como causa de las TIA, en la serie de [Pessin et al. \(1997\)](#), cerca de 20% de las TIA de la circulación anterior (territorio de la carótida), en su serie y una proporción un poco mayor de casos publicados por [Ueda et al.](#), no mostraron estenosis ni úlcera de las arterias carótidas. Dichos ataques isquémicos posiblemente provenientes del corazón o grandes vasos, incluido el cayado aórtico, duraron más de 1 h y sugirieron embolia; pero también hubo unos cuantos ataques isquémicos breves no explicados incluso por arteriografía.

En términos generales, aparecen cambios hemodinámicos en la circulación retiniana o cerebral cuando el diámetro de la arteria carótida interna disminuye y llega a 2.0 mm o menos (diámetro normal, 7.0 mm; límites, 5 a 10 mm; un segmento inferior de este rango en mujeres). Ello corresponde a una disminución del área transversal del vaso, mayor del 95%, en comparación con el área normal de una zona más distal de la arteria carótida. No hay consenso en cuanto al grado preciso de estenosis que puede ocasionar TIA y el riesgo de accidente cerebrovascular con grados mínimos o moderados de tal angostamiento, y por ello esto se revisa en párrafos siguientes.

En algunos casos de embolia corroborada, el estado neurológico fluctúa de lo normal a lo anormal repetidas veces, incluso por lapsos de hasta 36 h, con lo cual se tiene una imagen de TIA ("TIA aceleradas"); en otros, se produce un déficit que dura varias horas, con lo cual cumple el criterio tradicional (de 24 h y desechado en gran medida ahora) de que se trata de TIA. Como se revisó en párrafos anteriores, la misma sucesión de hechos antecede al infarto lagunar y al parecer, es mucho más probable que sea consecuencia de disminución local del flujo sanguíneo y no de émbolos recurrentes.

Las observaciones oftalmoscópicas de los vasos retinianos hechas durante episodios de ceguera monocular transitoria pocas veces muestran una interrupción del flujo sanguíneo de las arterias retinianas y "segmentación" de las columnas venosas para seguir un perfil de "vagones de ferrocarril" o fragmentos dispersos de material blanquecino que bloquean temporalmente las arterias retinianas. Tales observaciones indican que en algunos casos de ataques isquémicos que afectan los vasos retinianos, se produce en forma local una interrupción completa, temporal o relativamente completa de la corriente sanguínea. No hay certeza de que ello sea consecuencia de émbolos plaquetarios o de fibrina o de agregación plaquetaria *in situ* por la disminución de la presión de perfusión.

Por otra parte, la TIA en el ejercicio y postural, en caso de aparecer, sugiere en especial la posibilidad de estenosis de ramas de la aorta como ocurre en la enfermedad de [Takayasu](#) (véase más adelante), y en la disección de la carótida o del cayado aórtico. Las TIA inducidas por hiperventilación, según algunas opiniones, constituyen un signo característico de la enfermedad de Moyamoya, estenosis progresiva de vasos intracraneales; ésta se revisa más adelante.

En estados de anemia, policitemia, trombocitemia, hiperlipidemia extrema, hiperviscosidad por macroglobulinemia, anemia drepanocítica e hiperglucemia o hipoglucemia extremas, pueden surgir de manera transitoria déficits neurológicos vinculados con cambios neurológicos o de otro tipo de la sangre, como ya se mencionó. En algunos de tales casos, el cambio metabólico o reológico al parecer desencadenó síntomas de estenosis en un vaso de calibre grueso o fino, pero con la misma frecuencia de los observados en vasos normales. Las personas con el síndrome de anticuerpos

antifosfolípidos pueden mostrar TIA por un mecanismo aún no definido.

Algunos casos de TIA que surgen después de la oclusión de la arteria carótida probablemente nacen del embolismo de un trombo por lo regular agudo en el interior del vaso, en un punto distal al trombo. En otros casos Barnet et al. plantearon la hipótesis de que una TIA que aparecía después de oclusión trombótica de una arteria carótida incluso provenía del extremo proximal del trombo. En tal situación, el material embólico podría entrar en los vasos cerebrales a través de la arteria carótida externa y en sentido retrógrado por la arteria oftálmica. Denominó a dicha situación “embolismo de muñón” término que ha sido usado inadvertidamente a menudo para describir el embolismo de la zona distal del vaso ocluido.

### Diagnóstico diferencial de TIA

Los síntomas neurológicos focales y transitorios surgen muy a menudo en la práctica neurológica. Pueden ser resultado de convulsiones, migraña (consúltese el análisis de los acompañamientos migrañosos de final de la vida, por [Fisher, 1980](#)), síncope u otros cuadros como la amnesia global transitoria ([cap. 20](#)) y surgen ocasionalmente en personas con esclerosis múltiple y con ciertos trastornos metabólicos sistémicos como la hiperglucemia grave. Pueden ser consecuencia de crisis epilépticas, migraña, síncope y otros cuadros como amnesia global transitoria ([cap. 20](#)) y El entorno clínico en que aparecen es útil para precisar la naturaleza exacta de la isquemia. Aún más, se sabe que episodios transitorios y reversibles de síntomas cerebrales focales prácticamente idénticos a TIA aparecen en sujetos con meningioma, glioblastoma, metástasis de tumores cerebrales situados en la corteza o junto a ella e incluso en casos de hematoma subdural. Los ataques en cuestión, a pesar de ser poco frecuentes, son importantes más bien porque el uso de anticoagulantes está contraindicado relativamente en algunas de tales circunstancias. Los autores han observado dichos episodios más bien en el caso de meningiomas y hematomas subdurales; consistieron en afasia y mudéz (detención del habla) transitorias que duraron de 2 min a varias horas, pero también se señalaron síntomas sensitivos con propagación en el cuerpo o sin ella, así como debilidad de brazos y hemiparesia. Algunos casos notables de meningioma han incluido ataques transitorios y repetitivos durante decenios. En estos casos siempre se sospecha la presencia de crisis epilépticas, aunque rara vez se comprueba su existencia. Se ha especulado que en tal situación interviene algún tipo de trastorno local vascular, pero no se conoce el mecanismo. Hasta donde es posible conocer, las tumoraciones patológicas no han ocasionado episodios que remedan TIA de la circulación posterior.

En el [capítulo 14](#) se revisa el problema de la incertidumbre en cuanto al vértigo solo como manifestación de una TIA proveniente del tronco basilar o la arteria vertebral. Existen casos ocasionales en que pueden intercalarse episodios breves y múltiples de vértigo que duraron tal vez un minuto o menos, cuya intensidad fluctuó, con signos adicionales de isquemia del tronco encefálico. La anamnesis minuciosa del paciente por lo común dilucida los dilemas, pero se necesitan a veces estudios de imagen en casos en que persiste la incertidumbre. Incluso en tal situación, más casos de vértigo que están justificados se atribuyen a enfermedad aterosclerótica en los vasos de la circulación posterior. En algunos pacientes, se corrobora que el señalamiento de “mareo”, aunque sea muy poco frecuente, es parte de TIA carotídea. Según Ross Russell, las llamadas crisis atónicas o caídas ([cap. 6](#)) han sido registradas en 10% a 15% de personas con insuficiencia vertebrobasilar, pero los autores nunca las observaron en la forma de un fenómeno isquémico repetitivo o una manifestación de otras formas de enfermedad cerebrovascular, y el síndrome por lo común se debió a síncope, convulsión o tuvo un origen poco claro.

### Fisiopatología del infarto isquémico

El infarto cerebral comprende básicamente dos mecanismos fisiopatológicos: en primer lugar, la interrupción del aporte de **oxígeno** y glucosa como consecuencia de la oclusión vascular y en segundo lugar, el conjunto de cambios del metabolismo celular que es consecuencia del colapso de los procesos generadores de energía, que al final culmina en desintegración de estructuras celulares y sus membranas, proceso denominado con el término de necrosis. De posible importancia terapéutica son las observaciones de que algunos de los fenómenos celulares que culminan en la muerte de las neuronas no son irrevocables y pueden ser revertidos por medio de intervención temprana, por restauración de la perfusión, al evitar la penetración de calcio en las células o al impedir que ocurran procesos intermediarios que intervienen en la muerte celular.

Aparece una zona de infarto en el centro del accidente isquémico. El tejido necrótico muestra turgencia rápidamente, principalmente por el exceso de contenido de agua intracelular (edema citotóxico). La anoxia también ocasiona necrosis e hinchazón del tejido cerebral, razón por la cual la falta de **oxígeno** debe ser un factor común del infarto y de la encefalopatía anóxica. Los efectos de la isquemia, funcional y reversible o estructural e irreversible, dependen de su grado y duración. Los bordes del infarto muestran hiperemia, reciben sangre de vasos colaterales meníngeos, y en esa zona sólo hay daño mínimo o ningún daño en el parénquima.

En los comentarios sobre el accidente isquémico y su tratamiento está implícita la existencia de una zona de “*penumbra*” que apenas si recibe sangre y

que contiene neuronas en riesgo, pero aún viables. Es probable que tal zona exista en los bordes del infarto, que en su sección central muestra tejido irrevocablemente dañado destinado a la necrosis. Con el uso de diversos métodos dicha penumbra puede ser demostrada junto con algunos infartos, aunque no todos, y ha sido difícil de calcular el grado de daño tisular reversible, pero en fecha reciente se ha demostrado con técnicas de imagen. Se considera que las neuronas de la zona de penumbra están fisiológicamente “pasmadas” por la isquemia moderada, y que pueden salvarse si se restaura la corriente sanguínea en un lapso particular. Olsen et al. demostraron zonas de penumbra con deficiencia de perfusión, pero como dato interesante observaron que las regiones junto a ellas tenían hiperperfusión. Los conceptos anteriores mostraron correspondencia con los intentos para demostrar igualamiento imagenológico de la perfusión y el infarto (detectado por imágenes ponderadas por difusión en MRI) en patrones de accidente cerebrovascular agudo, como se expone en la sección de tratamiento. La perfusión mejora en la zona de penumbra al aumentar la presión arterial sistémica o al mejorar las propiedades reológicas de flujo de la sangre en vasos finos por hemodilución; sin embargo, se han obtenido resultados desiguales con los intentos de utilizar tales técnicas en el trabajo clínico. Sin embargo, la recuperación de la circulación (reperfusión) de la zona de penumbra al eliminar el coágulo ocluidor, ha permitido mejorar de forma satisfactoria los resultados después de la apoplejía.

## Factores vasculares

Los efectos de la oclusión arterial focal en tejido cerebral varían con el sitio en que ocurre y por la disponibilidad de vasos colaterales y anastomóticos. En el caso de la oclusión de la arteria carótida interna en el cuello, puede haber flujo anastomótico a través de las arterias comunicantes anterior y posterior del círculo de Willis, desde la arteria carótida externa, a través de la arteria oftálmica o a través de otras conexiones externas-internas, de menor calibre (fig. 33-1). Si se bloquea la arteria vertebral, la corriente anastomótica puede hacerse a través de las arterias cervical profunda, el tronco tirocervical o las occipitales, o ser retrógrado y provenir de la arteria vertebral contralateral y de nuevo a través de las arterias comunicantes posteriores. Si se ocluye el tronco de una de las arterias cerebrales, por ejemplo, en un punto distal al círculo de Willis, las anastomosis interarteriales meníngeas pueden transportar sangre suficiente al territorio afectado, para disminuir el daño isquémico (fig. 33-2). También se han localizado anastomosis a nivel capilar entre ramas arteriales adyacentes, y si bien puede disminuir el tamaño del territorio isquémico, por lo común no bastan para evitar un infarto. Por todo lo expuesto, al haber oclusión de un gran tronco arterial, la magnitud del infarto varía desde la indemnidad hasta el ataque de todo el territorio de ese vaso. Entre los dos extremos están todos los grados de variación en la extensión del infarto, su totalidad, que incluye la zona de penumbra en algunos casos.

FIGURA 33-1.

Distribución anatómica de las principales arterias de la mitad derecha de la cabeza que transportan sangre del corazón al cerebro. Se incluyen vasos colaterales que pueden modificar los efectos de la isquemia cerebral. Por ejemplo, la arteria comunicante posterior conecta la carótida interna con la cerebral posterior y puede servir de anastomosis entre los sistemas carotídeo y basilar. En la convexidad craneal, se señalan las anastomosis interarteriales subaracnoideas que unen las arterias cerebrales, media, anterior y posterior, y el inserto A indica que tales anastomosis constituyen una red continua de finas arterias que forman una zona limítrofe entre los territorios de las grandes arterias cerebrales. En ocasiones, la arteria trigémina persistente conecta la arteria carótida interna con el tronco basilar en un punto proximal al círculo de Willis, como se muestra en el inserto B. En el inserto C se incluyen las anastomosis entre las carótidas interna y externa a través de la órbita. En el inserto D se muestran todas las anastomosis extracraneales que provienen de ramas musculares que van de las arterias cervicales y van a las arterias vertebrales y carótida externa.

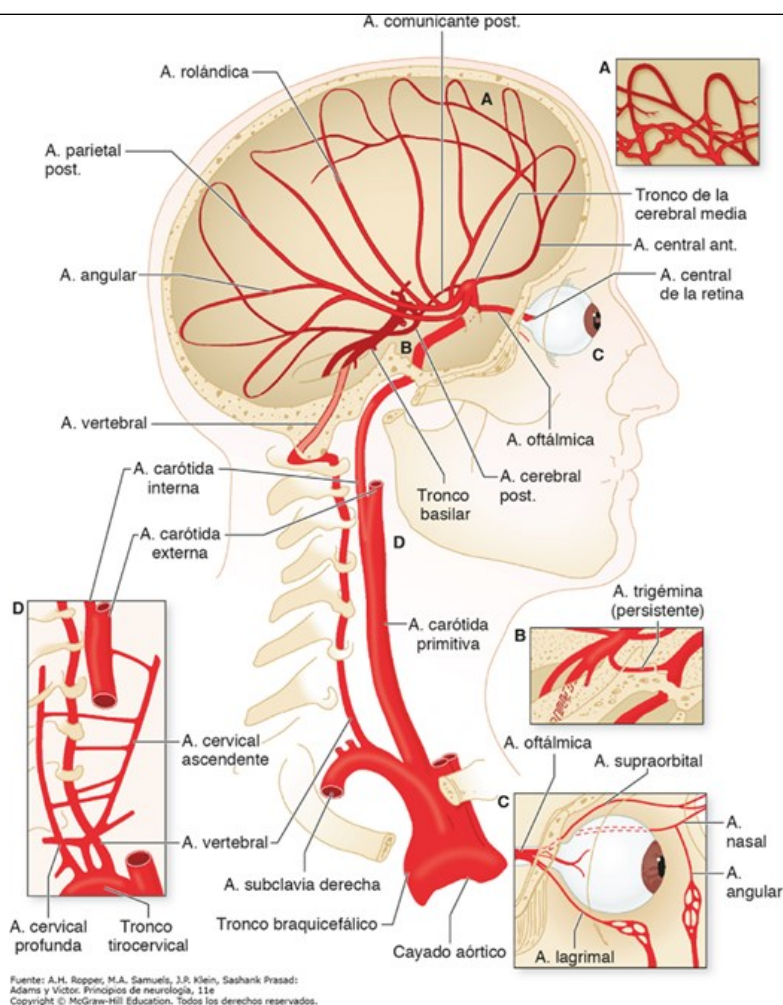
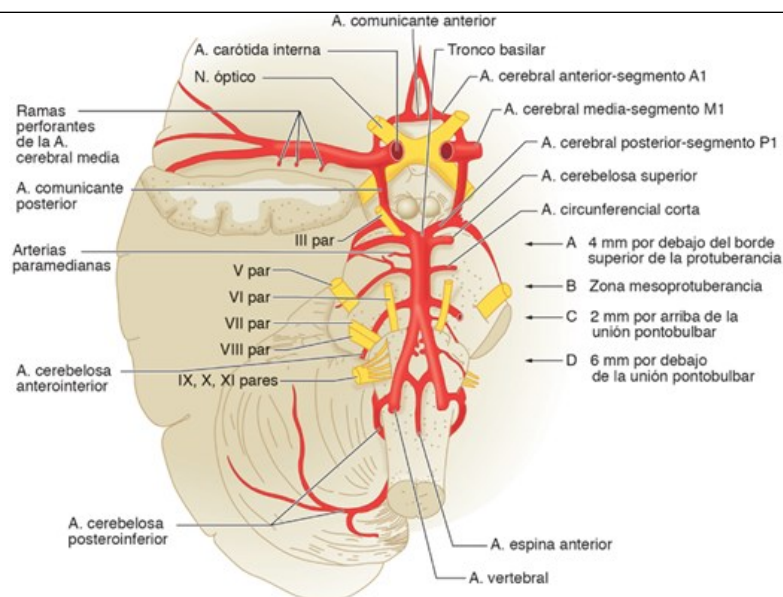


FIGURA 33-2.

Esquema de la base del cerebro en que se observan los principales vasos del sistema vertebrobasilar (el círculo de Willis y sus ramas principales). Los autores han utilizado la abreviatura *M1* para señalar el segmento inicial (tronco) de la arteria cerebral media; *A1* indica el segmento inicial de la arteria cerebral anterior en sentido proximal a la arteria comunicante anterior; *A2* indica el segmento poscomunial de la arteria cerebral anterior y *P1* y *P2* a los segmentos precomunial y postcomunial correspondientes de la arteria cerebral posterior. Las letras y las flechas de la columna derecha indican los niveles de cuatro secciones que son: A, fig. 33-16; B, fig. 33-15; C, fig. 33-14; D, fig. 33-13. Se han señalado los síndromes vasculares de la protuberancia y el bulbo con zonas sombreadas perfectamente delimitadas, pero es importante observar que son escasos los estudios clinicopatológicos satisfactorios y por ello los esquemas no indican hechos irrefutables. Es importante destacar la frecuencia con que los infartos no ocasionan un síndrome perfectamente definido y la tendencia peculiar que tienen algunos síndromes a fusionarse entre sí.





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En este punto se atenderá adecuadamente el fenómeno de *autorregulación* cerebrovascular. Dentro de los márgenes de presiones arteriales medias de 50 a 150 mm Hg los finos vasos de la piamadre pueden dilatarse y contraerse para conservar la perfusión cerebral (CBF, *cerebral blood flow*), dentro de márgenes relativamente precisos; dicha acomodación termina por desaparecer en los extremos de la presión arterial, y después de ello la CBF obedece pasivamente a la tensión general o sistémica, es decir, disminuye repentinamente o aumenta a niveles que dañan las paredes de los vasos finos. Las situaciones en que se exceden los límites de la autorregulación incluyen los extremos de encefalopatía hipertensiva, por una parte, y la insuficiencia circulatoria, por la otra, situaciones que se revisan en otras secciones de este capítulo.

Si se observa en circunstancias experimentales el tejido cerebral en el momento en que se produce la oclusión arterial, en primer lugar, parece oscurecerse la sangre venosa por incremento en el nivel de hemoglobina desoxigenada. Aumentan la viscosidad de la sangre y la resistencia a su flujo y hay sedimentación intravascular de los elementos formes de la sangre. El tejido palidece y se angostan arterias y arteriolas. Una vez que se restablece la perfusión en la arteria ocluida, se revierte el orden mencionado y puede surgir hiperemia leve.

## Factores metabólicos y fisiológicos

Desde hace muchos años, Heiss, Siesjo y otros han estudiado muchos de los factores vinculados con la perfusión cerebral. Cuantificaron el nivel crítico umbral de la CBF, por debajo del cual hay trastorno funcional en algunas especies animales, incluidos macacos y gerbos. El nivel crítico fue de 23 ml/100 g/min (la cifra normal es de 55 ml/100 g/min); si después de un lapso breve se restaura el flujo sanguíneo a niveles normales, es posible revertir la deficiencia funcional. La disminución de la CBF por debajo de 10 a 12 ml/100 g/min causa infarto independientemente de su duración. En consecuencia, el nivel crítico de deficiencia circulatoria que anula la función y que daña los tejidos es una CBF entre 12 y 33 ml/100 g/min, pero la posibilidad de que el infarto sea completo también depende de la duración de la isquemia. Con las técnicas actuales como las imágenes de riego por CT y MRI se ha obtenido cifras similares en la investigación de apoplejías clínicas.

Con los niveles recién mencionados se lentifica el electroencefalograma (EEG) y en niveles menores asume trazos isoeléctricos. En la región de perfusión apenas suficiente aumenta el nivel de potasio (como consecuencia de la salida de dicho ion de células lesionadas despolarizadas) y se agotan el trifosfato de **adenosina** (ATP, *adenosine triphosphate*) y la creatina fosfato. Las anomalías bioquímicas mencionadas son reversibles si se restaura rápidamente la circulación a niveles normales. Las perturbaciones de la homeostasia del ion calcio y la acumulación de ácidos grasos libres interfieren en la recuperación plena de las células. La CBF de 6 a 8 ml/100 g/min origina pérdida notable de ATP, incremento del potasio extracelular y aumento en el de calcio intracelular y acidosis celular que culmina invariablemente en los signos histológicos de la necrosis. Los cambios mencionados posiblemente no se manifiesten en término de horas. Los ácidos grasos libres (en la forma de fosfolipasas) son activados y destruyen los fosfolípidos de las membranas neuronales. Se acumulan prostaglandinas, leucotrienos y radicales libres y se desnaturalizan las proteínas y las enzimas intracelulares. En este punto las células muestran turgencia, situación llamada *edema celular o citotóxico* (consúltese Edema cerebral en el [cap. 30](#)). La mitocondria pasa por anomalías similares incluso antes de que se manifiesten otros cambios celulares.



En lo referente al daño anóxico del cerebro, [Ames y Nesbett](#) estudiaron un fenómeno histórico interesante. Ellos observaron que las células podrían soportar la falta total de O<sub>2</sub> durante 20 min y plantearon que un periodo largo de tolerancia de las neuronas retinianas a la anosmia completa, *in vitro*, en comparación con lo observado *in vivo*, se vinculaba con lo que a su parecer llamó un fenómeno sin nuevo flujo (turgencia de las células del endotelio capilar que impide el restablecimiento de la circulación tal como describieron originalmente [Ames et al.](#)).

Un área interesante ha sido la que se ocupa de la importancia de los neurotransmisores excitadores en la enfermedad cerebrovascular, en particular los ácidos glutámico y aspártico, que se forman a partir de intermediarios glucolíticos del ciclo de Krebs. Los dos neurotransmisores, liberados por células isquémicas, excitan las neuronas y hacen que en ellas penetren sodio y calcio. Algunos intentos terapéuticos, por ejemplo, se orientan a limitar la extensión del infarto al bloquear el receptor de glutamato, en particular el canal de N-metil-D-aspartato (NMDA), uno de los conductos del calcio que se abre en caso de isquemia y activa una cascada de fenómenos celulares que culminan en la muerte de la neurona (*apoptosis*). Sin embargo, el bloqueo completo de los conductos de NMDA no ha impedido la muerte celular, quizá porque persiste la disfunción de otros tipos de conductos del calcio y permite la penetración de dicho ion en las células. La isquemia debe inducir otros fenómenos bioquímicos, que incluyen la producción de radicales libres y que ocasiona la peroxidación y rotura de las membranas celular exterior y mitocondrial. Sin duda, es posible que la cascada de fenómenos intracelulares que origina la muerte de la neurona sea más compleja de lo que se concibe actualmente.

La magnitud de la disfunción del tejido nervioso no depende únicamente de la activación de los mecanismos comentados en las neuronas. Se sabe que las células de la oligodendroglia ejercen influencias tóxicas en la sustancia blanca durante la isquemia y en los astrocitos que sirven de sostén a las neuronas. Aún más, el daño de las neuronas y de los astrocitos se intensifica por la respuesta inflamatoria que activa a las células del endotelio a expresar moléculas de adherencia celular que atraen más células de inflamación y a incrementar los niveles de proteasas inflamatorias (como las metaloproteasas) y las citocinas (como las interleucinas y las quimiocinas). Los hechos anteriores son resumidos en la revisión de [Lo et al.](#)

[Myers y Yamaguchi](#) demostraron que los monos que recibieron solución glucosada en goteo endovenoso antes de inducir paro cardíaco presentaron mayor daño cerebral que los animales en ayunas o que recibieron solución salina por la misma vía. Sugirieron que el mayor nivel de glucosa cerebral en un entorno anaerobio hizo que aumentara la glucólisis durante el episodio isquémico y que el ácido láctico acumulado actuara como neurotoxina. [Plum](#), con base en dichas observaciones, sugirió que el control escrupuloso de la glucemia podría disminuir el peligro de infarto cerebral en diabéticos. Queda por realizar la implementación clínica de dicha idea, pero se han detectado correlaciones entre el grado de hiperglucemia y el tamaño y evolución del infarto. A pesar de ello, estas múltiples vías moleculares para que ocurra el daño neuronal aportan puntos oportunos para iniciar intervenciones terapéuticas.

## Factores hematológicos

En el proceso de la trombosis participan cambios de diversos factores anticoagulantes naturales como el cofactor 2 de [heparina](#), la [antitrombina III](#), la [proteína C](#) y la proteína S. Algunos no son propios de los vasos sanguíneos y por ello pueden ocasionar trombosis en uno o varios sitios, incluso sin que haya habido lesión vascular. Como lo comentan Furie y Furie. La [proteína C](#) es una proteasa que depende de vitamina K la que, en combinación con sus cofactores proteína S y [antitrombina III](#), inhibe la coagulación. La deficiencia de cualquiera de los factores mencionados puede predisponer a la trombosis *in situ* dentro del sistema arterial o venoso y es el origen de enfermedades cerebrovasculares por lo demás no explicados en jóvenes. Por ejemplo, la deficiencia de [proteína C](#) (heterocigótica en una de cada 16 000 personas) es causa de trombosis en venas y arterias; se ha descrito también resistencia a la [proteína C](#) activada (origina trombosis venosa casi exclusivamente).

Los anticuerpos antifosfolípidos constituyen otra causa de oclusión vascular, no activados por el daño de la pared vascular (véase más adelante). Los trastornos que surgen en diversas metabolopatías como la enfermedad de Fabry también incitan la coagulación cerebrovascular. Se sabe que los individuos con enteropatías inflamatorias (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) muestran predisposición a los accidentes trombóticos. No se ha dilucidado si la inflamación en otros sitios del cuerpo predispone a oclusiones de vasos cerebrales. Como dato curioso, el estado de hipercoagulabilidad inducido por algunos adenocarcinomas (síndrome de Trousseau) no origina la oclusión arterial *in situ*, pero ocasiona vegetaciones trombóticas en las válvulas cardíacas que desencadenan síndromes cerebrovasculares y predisponen a la trombosis venosa cerebral, como se revisa adelante. Habrá también que considerar a las hemoglobinopatías como la enfermedad drepanocítica como causas de apoplejía en personas infectadas. Se pueden agregar a dicha lista otros cuadros hematológicos como la trombocitosis, la policitemia (primaria o secundaria), la hiperviscosidad de paraproteinemias y otros cuadros más.

El clínico debe detectar todos los factores hematológicos si surgen síndromes cerebrovasculares inexplicados en niños o adultos jóvenes, en familias cuyos miembros presentan los síndromes frecuentemente, en embarazadas o parturientas o en mujeres que muestran migraña o ingieren píldoras

anticonceptivas. Según [Markus y Hambley](#), cuya revisión del tema se recomienda, probablemente está justificada la detección en busca de anticoagulante lúpico, anticuerpos contra cardiolipina, deficiencia de proteínas C y S y [antitrombina III](#), pero más bien en las circunstancias especiales comentadas. Dicha categoría especial de trombosis vascular se revisa más adelante, e incluye las diferencias entre los coágulos arteriales y los venosos.

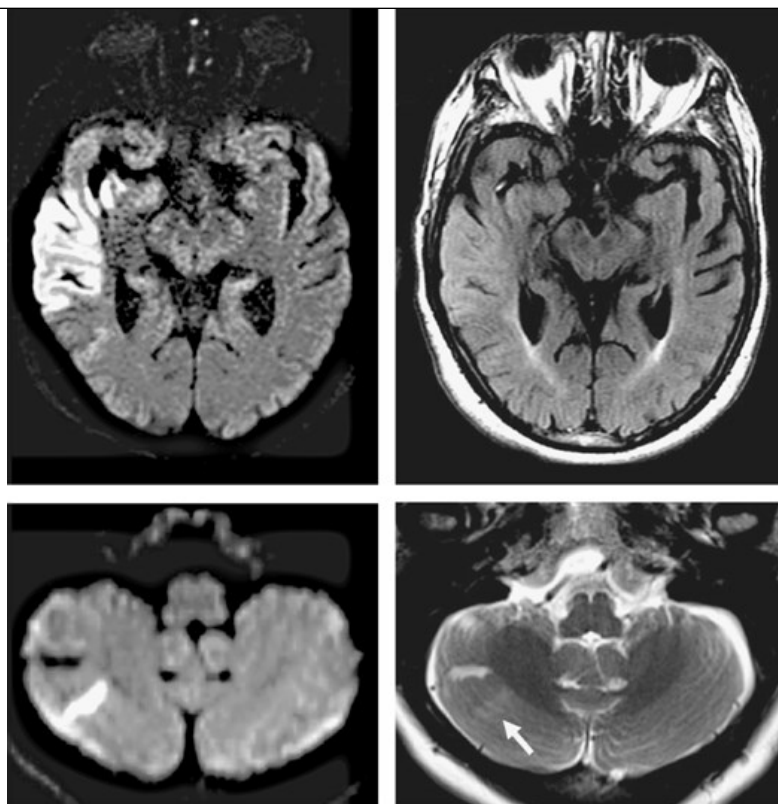
## TÉCNICAS IMAGENOLÓGICAS EN LAS ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

Los progresos tecnológicos han permitido ampliar el estudio de los pacientes con enfermedad cerebrovascular porque gracias a ellos se ha podido identificar la lesión cerebral y el vaso afectado. Por medio de CT se demuestran y se localizan con precisión hemorragias incluso pequeñas, infartos hemorrágicos, sangre subaracnoidea, coágulos en los aneurismas o circundantes, malformaciones arteriovenosas y regiones definidas de infarto, así como otras de tejido isquémico (penumbra).

Por medio de MRI se pueden detectar “zonas sin flujo” en los vasos, hemosiderina y pigmentos de hierro y las alteraciones que son consecuencia de la necrosis isquémica y de la gliosis. La MRI presenta ventajas particulares para demostrar pequeñas lesiones lagunares en plano profundo de los hemisferios y anormalidades en el tronco del encéfalo (una región disimulada por el hueso vecino en las CT). Las técnicas de resonancia magnética ponderadas por difusión que permiten detectar la lesión de infarto en término de minutos de ocurrido el accidente, es decir, mucho antes que la CT y otras secuencias de MRI ([fig. 33-3](#)). En párrafos siguientes y en el [capítulo 2](#) y en el [cuadro 33-4](#) se exponen las diversas secuencias de MRI en el diagnóstico y cálculo de la fecha la enfermedad cerebrovascular.

FIGURA 33-3.

MRI en que se detectan infartos agudos. Las imágenes superiores indican un infarto en la arteria cerebral media del lado derecho de apariencia brillante, en la técnica ponderada por difusión (DWI) (*esquina superior izquierda*). Se advierte una hiperintensidad sutil que representa el edema vasógeno en sus inicios en la secuencia T2-FLAIR (*esquina superior derecha*). Las imágenes inferiores indican la presencia de un infarto cerebeloso agudo en el territorio de la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA) que muestra brillantez en DWI (*esquina inferior izquierda*) y brillo débil en T2-FLAIR (*flecha, esquina inferior derecha*). También se detectó un infarto previo por delante del accidente cerebeloso agudo, que tiene un aspecto oscuro en DWI y brillante en T2, a causa de la gliosis.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor: Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Cuadro 33-4

SECUENCIAS DE MRI EN EL DIAGNÓSTICO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

SECUENCIA	TE	TR	MÉTODO SATISFACTORIO EN CASOS DE	BRILLANTEZ	OSCURO
Con ponderación en T1	<50	<1 000	Sangrado subagudo, contusiones, alteraciones de LCR	LCR, huesos, edema, mineralización de desoxihemoglobina	
Con ponderación en T2	>80	>2 000	Infartos, inflamaciones, tumores	LCR, líquidos, edema	Sólidos, calcio
Densidad de protón (espín)	<50	>2 000		“Casi todos los cuadros patológicos”	Grasa, agua, sangrado agudo
Secuencia de inversión-recuperación con atenuación de líquidos (FLAIR)	>80	>10 000	Edema, inflamación	Edema, inflamación, gliosis	LCR; por lo demás, todo es similar a T2
Imagen ponderada por difusión (DWI)			Infartos agudos		Sangre después de varios días
Secuencia de susceptibilidad			Hemorragias, calcificación		Sangre
Recuperación de inversión tau breve (STIR)			Estudios de columna y órbitas (elimina las señales de grasa)		

LCR = líquido cefalorraquídeo.

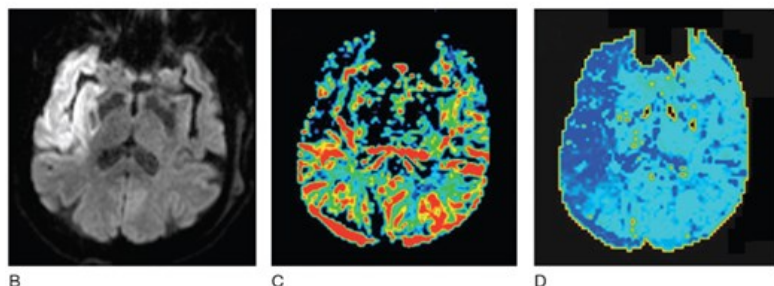
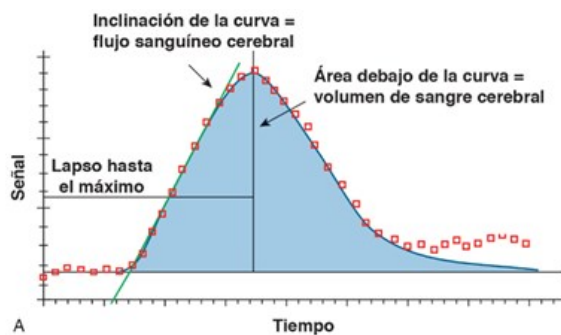
Por medio de la arteriografía, mejorada por el procesamiento digital de imágenes, se puede demostrar con precisión las estenosis y oclusiones de los vasos intracraneales y extracraneales y también de aneurismas, malformaciones vasculares y otras enfermedades de vasos como la arteritis y el vasoespismo. En gran medida la angiografía corriente con medio de contraste ha sido sustituida por la angiografía por resonancia magnética (MRA, *magnetic resonance angiography*), la venografía por resonancia magnética (MRV *magnetic resonance venography*) y la angiografía por CT para visualizar grandes arterias y venas intracraneales (véase [fig. 2-2J y K](#)); tales técnicas tienen la ventaja de ser relativamente inocuas y seguras (para la angiografía por CT se necesita inyectar medio de contraste), pero no generan imágenes refinadas de vasos finos. La MRA muestra el “tiempo de desplazamiento” de la sangre por los vasos y no tiene la misma precisión que la angiografía por CT para medir el grado y la morfología de los cambios dentro de un vaso cerebral o intracraneal.

Como resultado parcial del uso y disponibilidad cada vez mayor de la trombectomía endovascular se ha tornado un instrumento útil para identificar si una región cerebral muestra isquemia, aunque no infarto todavía. Las técnicas principales son la perfusión visualizada por CT y MRI, y en ellas se obtiene rápidamente imágenes durante el paso de un medio de contraste por los tejidos. Se elabora una curva de tiempo-intensidad y a partir de ella se pueden obtener imágenes del flujo y el volumen sanguíneo y el tiempo de tránsito ([fig. 33-4](#)). La región de penumbra-isquemia se identifica por prolongación del tiempo de tránsito (o disminución del flujo) con conservación relativa del volumen sanguíneo. A diferencia de ello, se identifica el tejido con infarto por medio de la disminución del volumen hemático que no alcanza el nivel umbral respecto al daño tisular irreversible; tal región podría equivaler a los hallazgos en las imágenes ponderadas por difusión.

FIGURA 33-4.

En las imágenes de perfusión, se genera una curva de intensidad de tiempo (A) al medir el paso del material de contraste a través del tejido cerebral. La pendiente de la curva representa el flujo sanguíneo y el área debajo de la curva representa el volumen sanguíneo. Las mediciones de vóxel de estos

parámetros se convierten en mapas de colores que muestran el flujo sanguíneo, el volumen y el tiempo de tránsito de contraste en todo el cerebro. Las oclusiones arteriales alteran la curva de intensidad de tiempo al aplanar la pendiente de la curva o al reducir el área debajo de la curva. Como ejemplo, una oclusión aguda del segmento proximal de la arteria cerebral media derecha produce una región de anomalía de la señal en la imagen ponderada por difusión (B) que se corresponde en tamaño con un área de volumen sanguíneo reducido (C). Esta área representa el tejido infartado. El área de tiempo de tránsito prolongado (D) afecta a un territorio más grande, particularmente posterior. La diferencia entre este territorio y la zona infartada representa la penumbra isquémica, y a menudo se la denomina desajuste difusión-perfusión.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Otros métodos para la búsqueda de enfermedades cerebrovasculares incluyen los estudios de ecografía Doppler que demuestran la presencia de placas ateromatosas y estenosis de vasos de gran calibre, particularmente de la carótida, pero también del complejo vertebrobasilar. La técnica de Doppler transcraneal ha alcanzado enorme precisión y permite detectar y cuantificar de forma aproximada la oclusión o el espasmo de los vasos principales que constituyen el círculo de Willis. En secciones de este capítulo se expondrán métodos para medir el flujo sanguíneo regional por medio de la tomografía de emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) y estudios con radionúclidos, utilizados en casos especiales.

En el diagnóstico de la enfermedad cerebrovascular ya no se prefieren EEG ni punción lumbar, aunque el primer método quizá no se usa con la frecuencia necesaria, como una forma de práctica fácil para detectar infarto cortical, poco antes de la isquemia en alguna región de un hemisferio. Por ella se puede diferenciar entre la oclusión de un vaso fino y otro de grueso calibre, porque las anomalías EEG focales son escasas o no se producen en casos de síndrome lagunar profundo. La técnica se utiliza más para diferenciar entre alteraciones transitorias de la función nerviosa que son consecuencia de crisis epilépticas, y los episodios causados por isquemia focal.

## Exploración neurovascular

La valoración de muchas arterias cerebrales se logra sólo en forma indirecta; sin embargo, se cuenta con medios clínicos más directos de exploración física para valorar las arterias carótidas primitiva e interna, en el cuello. En el caso de estenosis aterosclerótica grave a nivel del seno carotídeo, en la auscultación se identifica un *soplo* que se percibe mejor con la oliva del estetoscopio sostenida contra la piel con la suficiente presión para originar un sello (la presión excesiva origina un diafragma de la piel y filtra las frecuencias de tono bajo que son típicas del soplo de la estenosis carotídea). El soplo en el ángulo del maxilar inferior puede ser causado por estenosis en el nacimiento de la arteria carótida externa o es un soplo irradiado desde la válvula aórtica y en este caso puede ser desorientador. Si el soplo es más intenso en el ángulo del maxilar, la estenosis por lo común se halla en la carótida interna en su porción proximal; si se le percibe en un nivel más bajo del cuello, estará en la carótida primitiva o en la subclavia y por irradiación puede provenir de la válvula aórtica. En raras ocasiones, la estenosis de las arterias vertebrales o las malformaciones vasculares en la base del cerebro producen soplos que se perciben en zonas posteriores del cuello.

La presencia de un soplo en el cuello denota enfermedad cerebrovascular, pero su detección no guarda relación directa con la presencia de lesiones estenóticas, como serían las valoradas por la ecografía o la angiografía. En el pasado el médico dependía casi por completo de los detalles de la naturaleza del soplo, aunque ahora ellos tienen escaso interés. Un signo adicional y poco frecuente de oclusión de la carótida es la presencia de un soplo en la arteria contralateral, que se capta al colocar la oliva del estetoscopio sobre el globo ocular (soplo ocular). El soplo en cuestión, como han señalado [Pessin et al. \(1983\)](#) suele ser causado por la intensificación de la circulación por el vaso con libre tránsito, pero en su experiencia los autores han observado un número igual de casos en que en vez de ello el soplo ocular se traduce en estenosis del segmento intracraneal de la carótida de ese lado. Los estudios mencionados y otros para valorar el flujo carotídeo se han sustituido por la ecografía y técnicas imagenológicas de la arteria carótida, pero aún es útil la exploración de la retina porque puede demostrar *émbolos* dentro de las arterias de esa capa, y se advierte una imagen blanca o rojiza brillante; el signo anterior es importante como indicador de enfermedad de carótidas (el colesterol cristalino, llamado la “placa de Hollenhorst” se esfaca y desprende de una úlcera ateromatosa).

## SÍNDROMES CEREBROVASCULARES ISQUÉMICOS

El cuadro clínico que surge por oclusión de cualquier arteria difiere en aspectos menores de una persona a otra, pero existe uniformidad suficiente para justificar la asignación de un síndrome típico a cada una de las grandes arterias cerebrales y sus ramas; su identificación por el estudio cuidadoso de síndromes neurovasculares muy específicos constituye uno de los elementos cardinales del armamentario del neurólogo clínico. Las descripciones que se harán son válidas en especial en lo que se refiere a los efectos clínicos de la isquemia y el infarto causados por embolia y trombosis. La hemorragia dentro de un área vascular específica puede causar muchos de los mismos efectos, pero el cuadro total es diferente porque suele abarcar regiones que reciben sangre de varias arterias, y por su extensión profunda y efectos expansivos, ocasiona signos secundarios, como cefalea, vómitos e hipertensión, así como signos de localización falsa que se describen en los [capítulos 16 y 30](#).

### Síndromes de la arteria carótida

El sistema de las carótidas incluye tres arterias importantes que son la primitiva, la interna y la externa. Como se señala en la [figura 33-1](#), la carótida primitiva derecha nace a nivel de la escotadura esternoclavicular, del tronco braquiocefálico y la carótida primitiva izquierda nace directamente del cayado aórtico. Las arterias carótidas primitivas ascienden en el cuello a nivel de la cuarta vértebra cervical exactamente por debajo del ángulo del maxilar inferior, y en ese sitio cada una se divide en ramas externa e interna (a veces la bifurcación está un poco por arriba o por abajo del punto mencionado); este segmento de la circulación extracerebral es esencial para el conocimiento del accidente cerebrovascular. Los vasos carotídeos están sujetos a estrechamiento aterosclerótico, oclusión aterotrombótica, disección arterial y en contadas ocasiones otros procesos como las formas diversas de vasculitis. Se han identificado dos mecanismos por los cuales la estenosis carotídea ocasiona síntomas de isquemia; el principal es por embolización a partir de material aterosclerótico y de plaquetas-fibrina provenientes en la arteria, y el segundo, y menos común es consecuencia de la deficiencia de perfusión del hemisferio cerebral ipsilateral.

La oclusión de la arteria carótida primitiva ocasiona menos de 1% de los casos del síndrome de arteria carótida y el resto se debe a enfermedad de la propia carótida interna. Sin embargo, la carótida primitiva puede ocluirse por una placa ateromatosa en su punto de nacimiento en el tórax, más a menudo en el lado izquierdo. Años después de radioterapia contra cánceres de laringe, tiroides u otros sitios de la cabeza y el cuello, pueden surgir estenosis u oclusión aterosclerótica de la zona media de la carótida primitiva. Si existe libre tránsito por la bifurcación pueden surgir pocos síntomas o ninguno, porque el flujo retrógrado desde la carótida externa conserva el flujo carotídeo interno y el riego del cerebro.

El resto de esta revisión se ocupa de las enfermedades de la *arteria carótida interna*. En las [figuras 33-1 y 33-2](#) se señala el territorio de perfusión de dicho vaso y sus ramas principales. El área afectada por la disminución de la perfusión en el cerebro en casos de oclusión de carótida depende enormemente de la configuración del círculo de Willis. Por ejemplo, si la arteria comunicante anterior es muy pequeña, también hay afectación del territorio cerebral anterior ipsilateral. En algunos casos en que por medio del círculo de Willis no es posible la comunicación hacia el lado de una arteria carótida ocluida (con lo que queda aislado el hemisferio, de sangre de otros vasos), surge infarto masivo que abarca los dos tercios anteriores o todo el hemisferio cerebral. Si las dos arterias cerebrales anteriores nacen de un tronco común en un lado, puede surgir infarto en el área de los dos vasos mencionados. El territorio que recibe sangre de la arteria cerebral posterior quedará incluido si este vaso proviene de la arteria carótida interna y no del tronco basilar (configuración que refleja restos de origen fetal de la arteria cerebral posterior). Las manifestaciones clínicas de la enfermedad trombótica aterosclerótica de dicha arteria constituyen algunas de las más variables de cualquier enfermedad cerebrovascular porque la carótida interna no es un vaso terminal. En casi todas las personas muestra continuidad con los vasos del círculo de Willis y los de la órbita, y ninguna zona cerebral depende totalmente de ella. En consecuencia, la oclusión que surge más a menudo en la primera porción de la carótida interna



inmediatamente después de la bifurcación carotídea posiblemente no genere síntomas.

Si en una fecha anterior hubo oclusión de una arteria carótida interna, al ocluirse la otra puede surgir infarto cerebral bilateral. Los efectos clínicos en tales situaciones pueden comprender estado de coma con cuádruplejía y movimientos oculares conjugados horizontales “metronómicos”.

La oclusión de la zona intracraneal distal de la carótida interna (la “T”), por ejemplo, por un émbolo en su zona distal, origina un cuadro clínico similar al de la oclusión de la arteria cerebral media: en el hemisferio contralateral, hemiplejía, hemihipestesia y afasia (con afección del hemisferio dominante). Si se incluye el territorio de la arteria cerebral anterior surgirán más signos clínicos como la parálisis de extremidad inferior que se describe adelante. El sujeto con infarto de esa magnitud por lo común muestra somnolencia o estupor por un efecto indefinido en el sistema de activación reticular.

Con la trombosis o la embolia de la carótida puede aparecer cefalea que está situada por norma por arriba de las cejas en el mismo lado del infarto, pero el dolor craneal es variable y por lo común poco intenso. La cefalea que acompaña a la oclusión de la arteria cerebral media tiende a ser más lateral en la sien; la de la oclusión en la arteria cerebral posterior se sitúa dentro del ojo o detrás de él.

Si hay oclusión incompleta de una arteria carótida, con disminución de la perfusión en las áreas de las arterias cerebrales anterior y media de ese lado, la zona de isquemia máxima se localizará entre los dos territorios vasculares (“zona límite cortical”) o como otra posibilidad, en los planos profundos del hemisferio entre los territorios de las ramas lenticuloestriadas y los vasos perforantes que provienen de la convexidad (zonas límites “interna” o “profunda”). En primer lugar, el infarto ocupa una región de la corteza parietal y frontal alta y la sustancia blanca subcortical vecina y su tamaño depende de la adecuación de vasos colaterales. La debilidad tiende a abarcar el hombro y la cadera en mayor grado que la mano y la cara. En el caso de la estenosis carotídea de vieja fecha la zona cortical “límite” desciende hacia las porciones perisilvianas del territorio de la arteria cerebral media incluso al grado de que una enfermedad cerebrovascular puede debilitar el movimiento de la cara o causar una afasia no fluida. Al disminuir el riego de la porción profunda de la zona límite, los infartos de tamaño variable se sitúan en las porciones subfrontal y subparietal del centro semioval.

La situación difiere un poco en casos de colapso circulatorio total causado por paro cardíaco, situación en que además de interrumpirse la perfusión en las zonas límites entre las arterias cerebrales media y anterior, también disminuye en la zona entre las arterias cerebrales media y posterior. En tal caso, los infartos bilaterales se sitúan dentro de una zona que abarca una franja semilunar de anchura variable desde la convexidad cortical del lóbulo frontal, pasando por la parte alta del lóbulo parietal hasta llegar a la unión occipitoparietal. También pueden aparecer infartos más profundos, aunque suelen asumir la forma de extensiones contiguas del infarto cortical descrito, en la sustancia blanca vecina. Luego de situaciones en que hay perfusión deficiente, al parecer surgen algunos infartos independientes, pero a menudo resultan ser porciones radiográficamente visibles de una lesión mayor en la zona límite.

La arteria carótida interna irriga al nervio óptico, la retina y el cerebro. Por tal causa, antes de que inicie el síndrome cerebrovascular surge *ceguera monocular transitoria* en 10% a 25% de individuos con oclusión carotídea sintomática. Sin embargo, una manifestación relativamente rara de dicha oclusión es la isquemia de la arteria retiniana central, tal vez por la eficiencia de la perfusión colateral en el globo ocular.

Los signos de oclusión carotídea incluyen ceguera monocular transitoria, amaurosis u oscurecimiento de la visión con el ejercicio, después de exposición a la luz brillante o al asumir la posición erecta; atrofia y pigmentación retiniana; atrofia del iris; anastomosis arteriovenosas alrededor de la papila, en la retina y claudicación de músculos masticatorios. Sin embargo, constituyen isquemia cerebral transitoria (TIA) signos clínicos cardinales como estenosis, úlceras y disecciones de la carótida interna. No hay consenso en cuanto a si son consecuencia de la acción de émbolos plaquetarios y de fibrina o una disminución de la perfusión. La TIA se expone con mayor detalle en apartados siguientes, pero en este punto se puede señalar que representa un importante factor de peligro para que surja un síndrome cerebrovascular.

## Síndromes cerebrales de la arteria cerebral media

La arteria cerebral media (MCA, *middle cerebral artery*) emite ramas hemisféricas superficiales y profundas que en conjunto proporcionan perfusión a la porción mayor del hemisferio cerebral. A través de sus *ramas corticales* se distribuye en la zona lateral o convexidad del hemisferio cerebral (fig. 33-2 y 33-5), que abarca: 1) la corteza y la sustancia blanca de las zonas lateral e inferior del lóbulo frontal, incluidas las áreas motoras 4 y 6, los centros contraversivos de la mirada lateral y el área motora del habla de Broca (hemisferio dominante); 2) la corteza y la sustancia blanca del lóbulo parietal que incluye la zona parietal sensitiva primaria y secundaria y las circunvoluciones angular y supramarginal, y 3) las porciones superiores del lóbulo temporal y la ínsula, que incluyen el área receptiva del lenguaje de Wernicke. Las *ramas perforantes o lenticuloestriadas* profundas de MCA llevan

sangre al putamen, a una zona grande de la cabeza y el cuerpo del núcleo caudado (que comparten con la arteria de Heubner; véase más adelante), la porción externa del globo pálido, el brazo posterior de la cápsula interna y la corona radiada (fig. 33-6).

FIGURA 33-5.

Esquema de un hemisferio cerebral en su cara lateral, en que se observan los trayectos de la arteria cerebral media y sus ramas, y las principales regiones de localización cerebral. Se describen más adelante las manifestaciones clínicas de infarto en el territorio de dicha arteria y las regiones correspondientes de daño cerebral. PPR, Región parietal posterior (*posterior parietal region*); PO, opérculo parietal (*parietal operculum*).

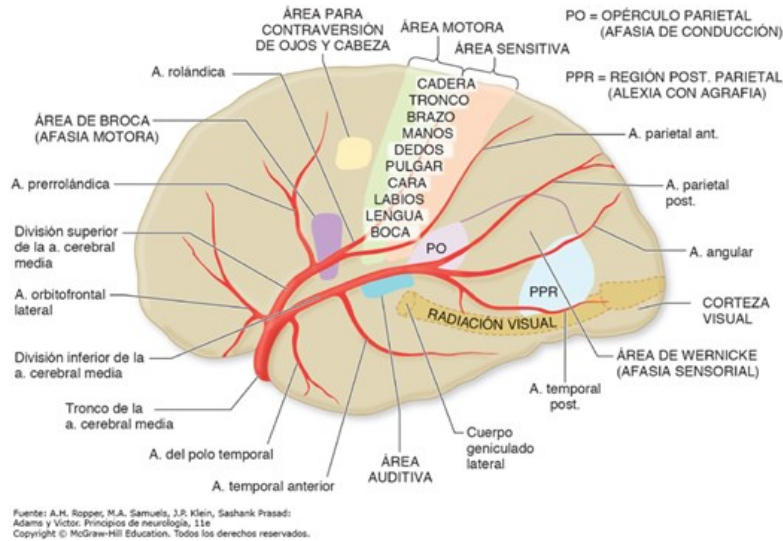
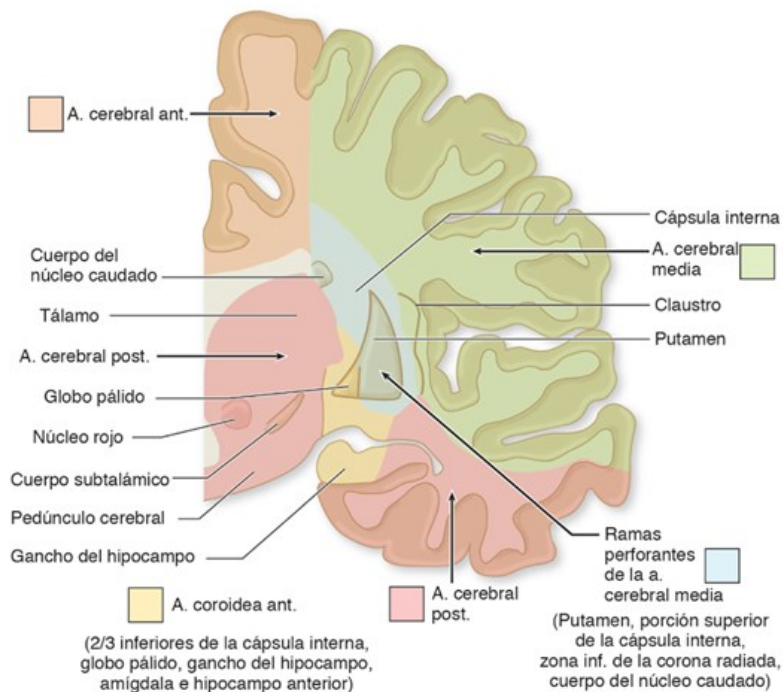


FIGURA 33-6.

Esquema de un hemisferio cerebral en corte coronal en el que se observan los territorios de los principales vasos cerebrales.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Síndrome de oclusión del tallo de la arteria cerebral media (M1)

Esta arteria puede ocluirse en su porción longitudinal o tallo, que está en sentido proximal a su bifurcación (se utiliza la abreviatura *M1* para señalar esta zona de dicho vaso). La oclusión en ese sitio bloquea la perfusión en las ramas finas perforantes profundas y también en las corticales superficiales. La oclusión en el extremo distal en el tallo bloquea solamente los orificios de las ramas de la arteria en la cisura de Silvio y no afecta las perforantes profundas. El cuadro de *oclusión total del tallo abarca hemiplejía contralateral (que incluye la cara, el brazo y la pierna como consecuencia de infarto en el brazo posterior de la cápsula interna), hemianestesia y hemianopsia homónima* (por infarto del cuerpo geniculado lateral), con *desviación de la cabeza y los ojos hacia el lado de la lesión*. Además, surge de manera variable pero frecuente *afasia global en el caso de lesiones del hemisferio izquierdo, y anosognosia y amorfosíntesis con las del lado derecho* (cap. 21). Son frecuentes síndromes parciales que abarcan algunas partes de tal ensamble. En el comienzo la persona puede sentir somnolencia o estupor por un efecto impreciso de la parálisis generalizada de la función neurológica. Si existen vasos colaterales adecuados sobre la superficie del hemisferio, se manifestarán únicamente los componentes del síndrome cerebrovascular que provienen de estructuras profundas (en particular hemiplejía la cual abarca extremidades y mitad de la cara contralaterales), como se revisa más adelante, porque no se observan o son mínimos los elementos de afasia, agnosia y apraxia de origen cortical.

La oclusión del punto de origen de la MCA suele ser consecuencia de un émbolo y con menor frecuencia, de un trombo sobreañadido a una placa aterosclerótica local. En el pasado se pensaba que la “trombosis de la arteria cerebral media” era la causa más frecuente de apoplejía, pero investigaciones durante años terminaron por afirmar que casi todas las obstrucciones de la carótida eran trombóticas, en tanto que las de las arterias cerebral media son embólicas (Fisher, 1975; Caplan 1989). Los émbolos pueden quedar en el nacimiento o con mayor frecuencia, ser arrastrados a las ramas corticales como se describe adelante. Pocas veces los émbolos penetran solo por las ramas penetrantes profundas del nacimiento y originan un infarto de poca profundidad (laguna). En las circunstancias menos frecuentes de estenosis de la MCA con oclusión de ella por un trombo sobreañadido, antes de la apoplejía se observa TIA, lo cual genera una imagen que recuerda la de la estenosis carotídea (Fisher, 1975; Caplan, 1989). El émbolo puede alojarse en el tronco del encéfalo o más a menudo desplazarse hacia ramas corticales como se describe más adelante; con poca frecuencia los émbolos pueden penetrar a ramas profundas del tronco del encéfalo y causar un infarto profundo pequeño (lagunar).

En una circunstancia menos común de estenosis de la MCA con oclusión del vaso por un trombo superpuesto, el accidente cerebrovascular es precedido a menudo por TIA, produciendo un cuadro que simula estenosis carotídea (véase Caplan, 1989). En tal situación no ocurre ceguera monocular transitoria, porque la oclusión se sitúa en sentido distal a la arteria oftálmica. En estudios epidemiológicos al parecer hay ataque desproporcionado de algunas poblaciones (p. ej., asiáticos y diabéticos), por esta forma de aterosclerosis intracraneal.

### Infarto estriadocapsular

Surgen muy diversos síndromes interesantes con las lesiones profundas en el territorio de los vasos de MCA penetrantes, conocidos en forma global como vasos lenticuloestriados o penetrantes (figs. 33-6 y 33-8). Casi todos, como se mencionó, son atribuibles a émbolos que se alojan en el punto de nacimiento del vaso principal, aunque por estudios de imagen se puede advertir tránsito libre de la arteria cerebral media, y ello denota que el émbolo se desplazó. Indudablemente otros son aterotrombóticos, como ya se comentó. Dichas lesiones en la corona radiada son mayores que los típicos infartos lagunares (consúltese el siguiente apartado), pero probablemente muestren una fisiopatología similar.

A pesar de que el infarto esté situado en plano profundo de la sustancia blanca, muchos de los síndromes son parte de conjuntos de accidentes corticales que luego serán descritos. En la experiencia de los autores, el más frecuente ha sido un *gran infarto estriadocapsular*, semejante al descrito por Weiller et al. Todos los pacientes de ese autor mostraron hemiparesia en cierto grado y 20% afasia o descuido de la mitad del cuerpo. Al surgir la afasia tendió a asumir una forma limitada, del tipo de Broca, y ha sido breve. En el caso de accidentes profundos de menor magnitud los autores casi siempre se han topado con síndromes motores completos que abarcan sólo el brazo y la mano, sin perturbaciones del lenguaje ni descuido; es difícil diferenciarlos de los accidentes embólicos pequeños en la corteza.

La hemianopsia homónima puede ocurrir junto con lesiones capsulares posteriores, tal vez como consecuencia de daño de la región del núcleo geniculado lateral, pero es poco frecuente y es necesario diferenciarla del síndrome de inatención unilateral visual del espacio contralateral. Los infartos cerebrales bilaterales que abarcan más bien la región insular-perisilviana (opercular anterior) se manifiestan intrínsecamente por diplejía de la cara, la lengua y los maseteros, que ocasionan anartria sin afasia (consúltese el trabajo de Mao et al. y de Bakar et al.).

## Síndromes de las ramas de la arteria cerebral media (MCA)

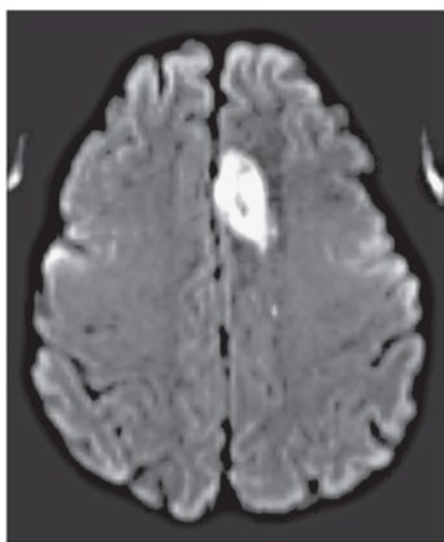
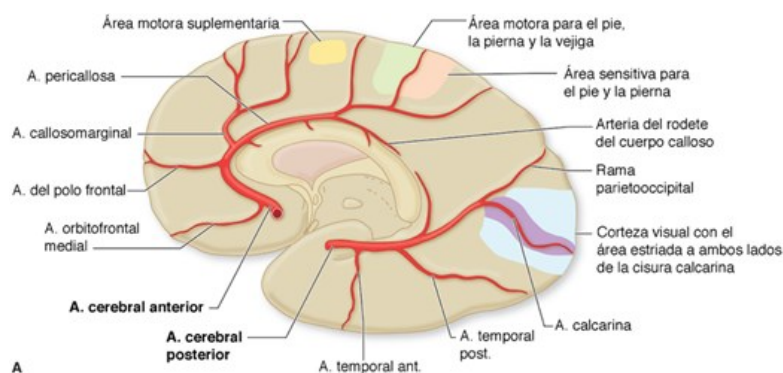
### Rama superior

Downloaded 2020-10-12 2:46 P Your IP is 190.106.205.238

Un émbolo que penetre en la arteria cerebral media se detiene muy a menudo en una de sus dos ramas principales, la división superior (que lleva sangre a las áreas rolándica y prerrolándica) o la inferior que distribuye sangre a los lóbulos temporal lateral y parietal inferior (a veces llamados ambos segmentos M2) (consultar las [figs. 32-2 y 33-7](#)). La oclusión aterotrombótica de estos vasos es muy poco común.

FIGURA 33-7.

A, Esquema del hemisferio cerebral derecho en su cara medial o interna, en que se identifican las ramas y la distribución de la *arteria cerebral anterior* y las regiones principales de localización cerebral. Más adelante, como en otras figuras, incluimos una lista de las manifestaciones clínicas de infarto en el territorio de dicha arteria y a las regiones correspondientes de daño cerebral. Se muestra también el trayecto de la rama principal de la *arteria cerebral posterior* en la cara interna del hemisferio. *Nota:* No se presenta la hemianopsia y sólo en raras ocasiones hay afasia transcortical (aislamiento de las áreas del lenguaje) ([cap. 22](#)). B, MRI ponderada por difusión axial que señala un infarto isquémico agudo en el territorio de la arteria cerebral anterior.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El infarto importante en el territorio de la *rama o división superior* origina un *déficit sensitivomotor denso en la mitad contralateral de la cara y el brazo, pero en menor extensión, la pierna y también desviación ipsolateral de la cabeza y los ojos*; es decir, remeda al síndrome de oclusión de tronco de MCA salvo que en parte no hay ataque de la pierna y el pie y hay menor afección con debilidad, que el brazo y la cara (parálisis “quirobraquial” o “braquiofacial”). No se modifica el estado de alerta. Los accidentes cerebrovasculares menos extensos son menos comunes que dicho arquetipo y en correspondencia los déficits son menos graves. Si la oclusión dura un tiempo (no simplemente isquemia transitoria con desintegración del trombo) se advertirá mejoría lenta; después de unos meses, la persona podrá caminar con un miembro pélvico espástico, en tanto persisten los déficits motores del brazo y la cara. El déficit sensitivo puede ser profundo, y recuerda al del infarto talámico (descrito en el [cap. 8](#)), pero a menudo menos intenso que el déficit motor, y asume la forma de estereoaestesia, agrafestesia, trastorno en el sentido de posición, localización táctil y discriminación de dos puntos, y también cambios variables en los sentidos de tacto, dolor y temperatura ([cap. 21](#)). En el caso de las *lesiones de la mitad izquierda*

inicialmente puede advertirse afasia grave (mutismo) o una variedad no fluida predominante (de Broca) con la aparición de habla dismelódica, gramáticamente simplificada, vacilante y con esfuerzo (cap. 22).

La oclusión embólica circunscrita a una de las *ramas distales de la división superior*, que quizá constituya el accidente más frecuente que atiende el médico en la práctica clínica, ocasiona un infarto más delimitado que más adelante subdivide el síndrome mencionado. Con la oclusión de la rama frontal ascendente, el déficit motor se limita a la cara y al brazo, con mínima o nula debilidad de la pierna y si surge debilidad en esta última, pronto mejorará; en el caso de las lesiones del lado izquierdo el habla es disfluyente y agramatical y la comprensión es normal (afasia de Broca). La oclusión embólica de la rama rolándica izquierda únicamente, origina paresia sensitivomotora con disartria intensa y pocas manifestaciones de afasia. La oclusión de la rama corticocortical puede generar únicamente monoplejía braquial o debilidad de la mano que remede un problema en el sistema nervioso periférico. La oclusión embólica de la rama parietal ascendente y otras ramas posteriores de la división superior quizá no origine déficit sensitivomotor sino sólo afasia de conducción (cap. 22) y apraxia ideomotora.

Hay muchos síndromes cerebrovasculares limitados o combinaciones de los déficits mencionados, que dependen de regiones pequeñas de daño en los lóbulos frontal, parietal y temporal; entre ellos están el síndrome de Gerstmann y diversas formas de agnosia (en algunos pacientes, pueden estar en el territorio de la división inferior de la MCA que se revisa más adelante). En el capítulo 21 se analizan muchas de ellas, y se señala en detalle el resultado en lesiones en sitios particulares del cerebro. Como ya se comentó, puede surgir isquemia de la porción distal del territorio de la arteria cerebral media por insuficiencia de la circulación sistémica, en particular si hay estenosis de la arteria carótida; tal situación puede remedar las oclusiones embólicas de ramas.

#### Rama (división) inferior

La oclusión de la *división inferior* de la MCA es un poco menos frecuente que la de la rama superior, pero casi siempre es consecuencia de embolia. El resultado común en las lesiones del lado izquierdo es la *afasia* de Wernicke que por lo común no cambia durante días o semanas, y después de esa fecha cabe esperar mejoría moderada. En infartos menos extensos que son consecuencia de oclusiones distales de ramas selectivas (parietal superior, angular o temporal posterior), el déficit se manifiesta en la comprensión del lenguaje escrito y hablado y puede ser muy intenso. Al igual que se observa con la apoplejía en la división superior, desde el comienzo puede haber mutismo, pero una y otra se diferencian por un déficit profundo del lenguaje receptor, al surgir infarto de la división inferior. Después de unos meses, por lo común mejoran los déficits a menudo al grado en que el trastorno se manifiesta sólo en los intentos autogenerados de leer y copiar palabras o frases presentadas visualmente. En el caso de lesiones en los dos hemisferios suele haber *cuadrantanopsia superior* o *hemianopsia homónima* y en el caso de las del *lado derecho*, *descuido visual izquierdo* y otros signos de amorfosíntesis (cap. 21). En raras ocasiones un signo notable de lesiones en el hemisferio dominante y a veces en las del no dominante es el estado confusional con agitación. Algunos de los síndromes aplicables a la circunvolución angular y la supramarginal pueden aparecer en accidentes cerebrovasculares dentro de tal división, según la distribución de los vasos en el paciente.

### Síndromes oclusivos de la arteria cerebral anterior

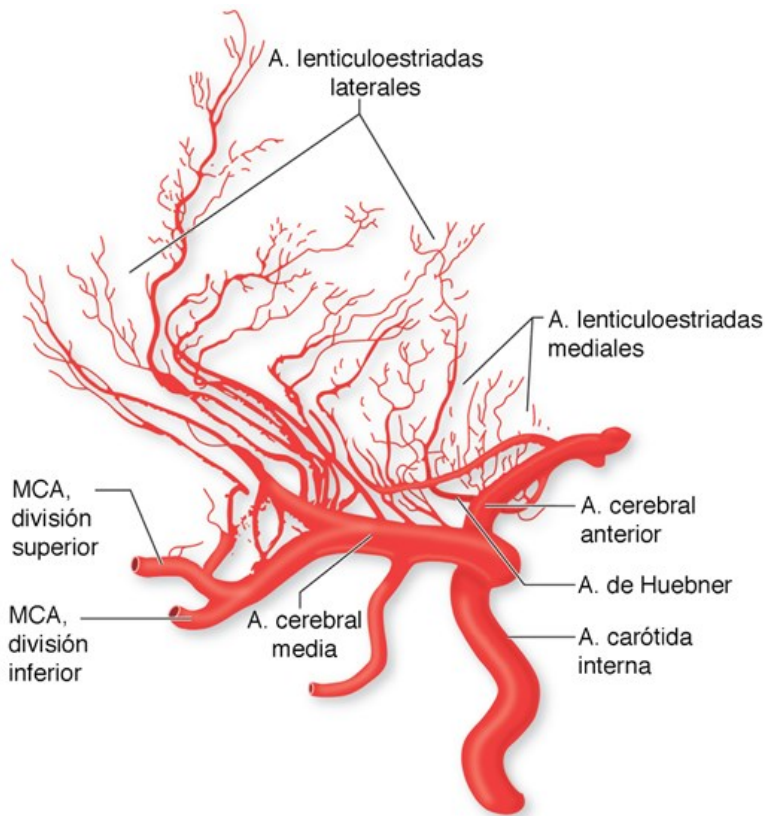
Esta arteria, por medio de sus ramas corticales, proporciona perfusión a las tres cuartas partes anteriores de la superficie medial del lóbulo frontal, incluida su superficie medial-orbitaria, el polo frontal, una franja de la superficie lateral del hemisferio cerebral siguiendo su borde superior y cuatro quintas partes anteriores del cuerpo calloso. Muchos de los accidentes cerebrovasculares son de la variedad embólica, con mayor frecuencia son ateroscleróticos y ocasionalmente dependen de otros cuadros como el vasoespasmio o la vasculitis. Las ramas profundas se originan cerca del círculo de Willis (en sentidos proximal y distal a la arteria comunicante anterior) llevan sangre al brazo anterior de la cápsula interna, la porción inferior de la cabeza del núcleo caudado y la porción anterior del globo pálido (figs. 33-6 y 33-7).

De las ramas profundas, la de mayor calibre es la arteria de Heubner ("arteria recurrente de Heubner;" fig. 33-8), que de hecho puede estar dividida en cuatro vasos finos, y comparte su área de perfusión con las arterias lenticuloestriadas en situación anterior, que provienen de la arteria cerebral media. Los accidentes cerebrovasculares en dicha área originan infarto de la cabeza de la sustancia blanca caudada y adyacente. En épocas pasadas era un síndrome de apoplejía común por sífilis meningovascular.

FIGURA 33-8.

Preparaciones por corrosión plastificadas en que se advierten las ramas perforantes de las arterias cerebrales anterior y media. Se marcaron las arteriolas lenticuloestriadas interna y externa, junto con la arteria recurrente de Heubner. (Reproducida con autorización de Kravenbühl y Yasargil.)





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El cuadro clínico dependerá del sitio y la magnitud del infarto, el cual, a su vez, dependerá del sitio de la oclusión (en sentido proximal y distal a la arteria comunicante anterior), las características del círculo de Willis y otros factores que modifican la isquemia antes mencionada. No son muchos los casos bien estudiados de infarto en el territorio de la arteria cerebral anterior, razón por la cual no se ha hecho un análisis completo del problema (consúltese el trabajo de [Brust](#), que es una revisión de las publicaciones y una descripción de las anomalías de la arteria propias del desarrollo).

Por lo común el enfermo tolera sin grandes problemas la oclusión del tronco de la arteria cerebral anterior, en sentido proximal a su conexión con la arteria comunicante anterior (el segmento A1 de los neurorradiólogos), porque llega corriente colateral adecuada a través de la arteria anterior cerebral de la mitad contraria; se advierte la perturbación máxima cuando ambas arterias nacen de un solo tronco cerebral anterior, y en este caso surge infarto de las zonas anterior y medial de los dos hemisferios cerebrales, lo que origina paraplejía, incontinencia, abulia y síntomas afásicos no fluidos, así como cambios de la personalidad nacidos del lóbulo frontal (cap. 21).

El infarto completo, como consecuencia de oclusión de una arteria cerebral anterior en un punto distal a la arteria comunicante anterior (segmento A2), origina un déficit sensitivomotor del pie y la pierna contrarios y en grado menor, del hombro y el brazo, y deja indemne la mano y la cara (cuya distribución se muestra en la MRI de la [fig. 33-7](#)); éste es el complemento del perfil que se observa en la división superior de la arteria cerebral media. El ataque motor es más notable en el pie y la pierna, en comparación con la cadera y el muslo. Si surge la pérdida sensitiva abarca principalmente las modalidades discriminativas, pero puede ser leve o no aparecer. La cabeza y los ojos se desvían a veces hacia el lado de la lesión. Se advierten incontinencia urinaria, un reflejo de prensión contralateral y rigidez paratónica (*gegenhalten*) de las extremidades contrarias. Si la oclusión se localiza en el lado izquierdo puede haber “apraxia por simpatía” del brazo y la pierna izquierdos o movimientos involuntarios sin orientación del brazo izquierdo (brazo o mano “alienígena”), que se describen en los [capítulos 3 y 21](#).

Los trastornos del lenguaje, en particular la afasia motora transcortical ([cap. 22](#)) puede aparecer en un síndrome oclusivo en el territorio de la arteria cerebral anterior. El clínico puede pasar por alto *trastornos de la conducta* en casos de oclusión de arteria cerebral anterior; puede haber abulia, lentitud y falta de espontaneidad en todas las reacciones, mutismo o tendencia a hablar en forma susurrada, y distracción fácil. Las oclusiones de ramas de la arteria cerebral anterior originan sólo partes del síndrome total, por lo común debilidad espástica o pérdida sensitiva de asociación en el pie y la pierna contrarios.



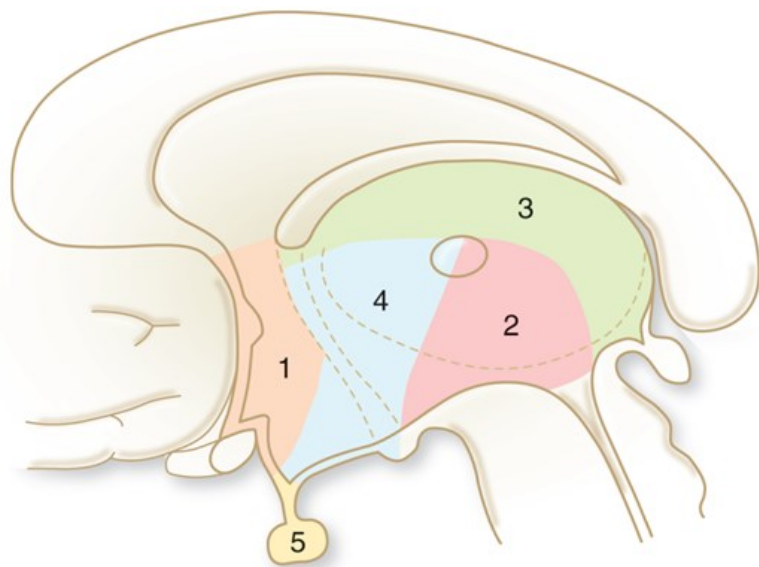
Al haber oclusión de las *ramas penetrantes de la ACA*, ejemplificada por oclusión de la arteria de Heubner, suele haber afectación de la porción anterior de la cápsula interna y el núcleo caudado. En una serie de 18 casos de infartos unilaterales en la región del núcleo caudado, reunidos por [Caplan et al.](#), en 13 hubo hemiparesia transitoria. También es frecuente observar disartria, abulia o agitación e hiperactividad. En dos de las lesiones del lado izquierdo hubo balbuceo y dificultad para el lenguaje y en tres de las ocurridas en el lado derecho, descuido visuoespacial. [Alexander y Schmitt](#) citaron casos en que las oclusiones de la porción proximal de la arteria cerebral anterior [ACA, *anterior cerebral artery*]), que incluyeron la arteria de Heubner, originaron hemiplejía derecha (predominante en la pierna), con respuestas de prensión y vacilación de la mano derecha y apraxia vestibulofacial acompañadas de disminución o ausencia del habla espontánea, agraphia y escasa capacidad de nombrar objetos y elaborar listas de palabras, pero con una notable conservación de la capacidad de repetir frases habladas y escritas (es decir, afasia motora transcortical). En el caso de infartos bilaterales del núcleo caudado, se observó un síndrome de desatención, abulia, falta de memoria y a veces agitación y psicosis. La coreoatetosis transitoria y otras discinesias (los autores han observado dos casos de balismo) también se han atribuido a la isquemia del núcleo caudado y ganglios basales anteriores, que pueden surgir cuando la persona está de pie y haciendo ejercicio durante largo tiempo ([Caplan y Sergay](#); [Margolin y Marsden](#)).

### Síndrome de oclusión de la arteria coroidea anterior

Es un vaso angosto y largo y nace de la carótida interna, exactamente por arriba del origen de la arteria comunicante posterior. Perfunde el segmento interno del globo pálido y el brazo posterior de la cápsula interna y algunas estructuras vecinas (en varios pacientes) incluida la cintilla óptica ([figs. 33-6 y 33-9](#)). Después penetra en el asta temporal del ventrículo lateral, en donde lleva sangre al plexo coroideo y se anastomosa con la arteria coroidea posterior; ésta es una rama de fino calibre y muchos de los accidentes cerebrovasculares en este territorio provienen de la aterosclerosis *in situ* del tipo que se observa en los diabéticos, pero es posible la oclusión del orificio del vaso por un émbolo y es una complicación sabida de la colocación de un clip en un aneurisma en las ramas superiores de la arteria carótida.

FIGURA 33-9.

Esquema de vascularización del diencefalo. Distribución de: 1) la arteria cerebral anterior; 2) la arteria cerebral posterior; 3) las arterias coroideas anterior y posterior; 4) la arteria comunicante posterior, y 5) la arteria carótida interna. (Con autorización de [Krayenbühl y Yasargil](#).)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Se han realizado escasos estudios clinicopatológicos completos del síndrome peculiar causado por oclusión de la arteria mencionada. Según [Foix et al.](#), consiste en *hemiplejía*, *hemihipestesia contralaterales* y *hemianopsia homónima* (que no llega al meridiano vertical de los campos visuales) como consecuencia de afección del brazo posterior de la cápsula interna y la sustancia blanca que está en sentido posterolateral a ella, a través del cual pasa la vía geniculocalcarina, y el núcleo geniculado lateral. Ha surgido discusión intensa en cuanto a la anatomía de los vasos que dan perfusión a la porción geniculada lateral; algunas arterias han sugerido que la arteria coroidea anterior lleva sangre a los segmentos lateral y medial del núcleo y una lesión que ocasiona cuadrantanopsias homónimas en los campos superior e inferior, pero que deja indemne a un sector que está siguiendo el

ecuador (denominado “cuadrantanopsia cuádruple”). El accidente complementario del núcleo geniculado lateral proviene de oclusión de la arteria coroidea posterior (lateral) que lleva sangre al segmento medio del núcleo y ocasiona un defecto mayor sectorial siguiendo el campo visual ecuatorial (Frisen et al., Osborne et al.). Dicha combinación de deficiencias motoras, sensitivas y visuales unilaterales extensas en una persona que conserva perfectamente el lenguaje y sus funciones psíquicas, diferencia a este síndrome de oclusión de otros más frecuentes que abarcan las arterias cerebrales mayores. Decroix et al. publicaron 16 casos identificados por tomografía computarizada en los que al parecer la lesión se situó en el territorio vascular de dicha arteria. En muchos de ellos el síndrome clínico no alcanzó la magnitud que se esperaba con arreglo a estructuras anatómicas afectadas o incluyó signos adicionales.

En el caso de lesiones del lado derecho puede haber descuido espacial izquierdo y apraxia construccional; las lesiones del lado izquierdo también pueden acompañarse de trastornos leves del habla y del lenguaje. Hupperts et al. han expuesto la controversia en cuanto a los efectos de la oclusión de la arteria, y en particular la variabilidad de su distribución en el área paraventricular posterior de la corona radiada y regiones adyacentes. Dichos investigadores concluyeron con base en una revisión de CT que no existía un síndrome uniforme atribuible a la obstrucción de dicho vaso y que en muchos casos su territorio de distribución se superponía con el de finos vasos adyacentes. No hay que olvidar que, por algún tiempo, para anular el temblor y la rigidez de la enfermedad unilateral de Parkinson se practicó la ligadura quirúrgica de la arteria coroidea anterior sin que se generaran estos otros defectos.

A pesar del pequeño calibre del vaso y en la sangre que llega a estructuras profundas, un émbolo es la causa más común de su oclusión (Leys et al).

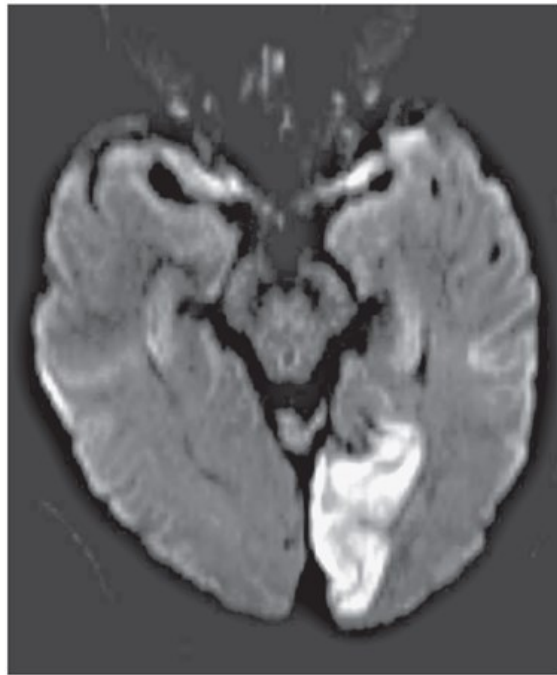
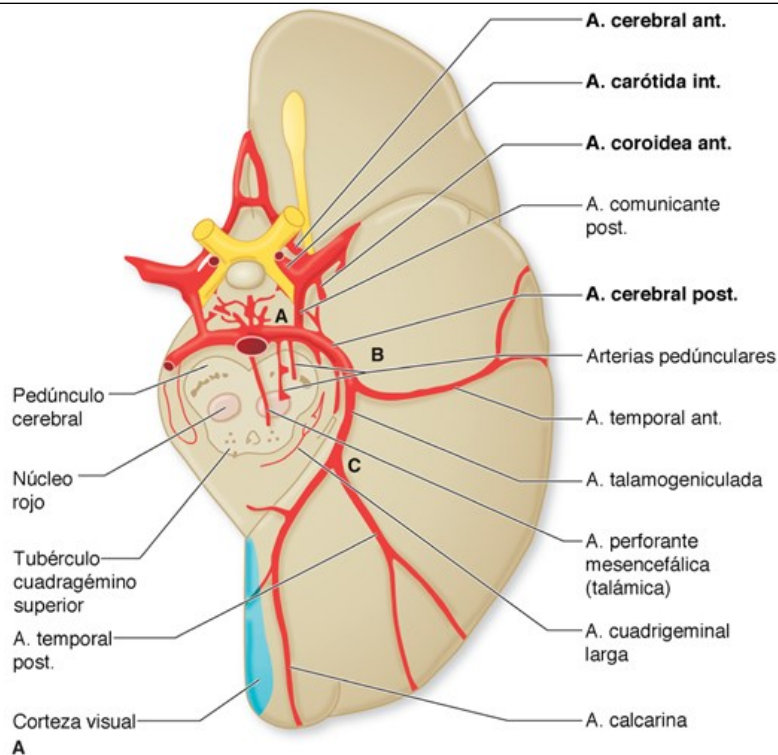
## Síndrome de oclusión de la arteria cerebral posterior

En casi 70% de las personas las arterias cerebrales posteriores nacen de la bifurcación del tronco basilar, y las finas arterias comunicantes posteriores unen el sistema mencionado a las arterias carótidas internas. En 20 a 25% de las veces una arteria cerebral posterior nace del tronco basilar en la forma acostumbrada, pero la otra lo hace de la carótida interna, una distribución fetal persistente de la circulación (“fetal PCA”); menos de 5% de las personas poseen una configuración poco común en que ambos vasos nacen de las correspondientes arterias carótidas. Casi todos los accidentes cerebrovasculares en este territorio tienen origen embólico, pero algunas personas están predispuestas a la aterosclerosis en la zona proximal de la arteria cerebral posterior.

En las figuras 33–8 y 33–10 se señala la configuración y las ramas del *segmento proximal de la arteria cerebral posterior* (segmento P1). Las ramas *interpedunculares* que nacen por arriba de la bifurcación basilar, llevan sangre a los núcleos rojos, la sustancia negra de ambos lados, las porciones mediales de los pedúnculos cerebrales, los núcleos del tercer y sexto pares y sus nervios, la sustancia reticular de la porción superior del tronco del encéfalo, la decusación de los pedúnculos cerebelosos superiores, los fascículos longitudinales mediales y los lemniscos mediales. La porción P1 de la arteria cerebral posterior es el segmento que nace desde la terminación del tronco basilar en sentido proximal al orificio de la arteria comunicante posterior. De él nacen las ramas interpedunculares variables y complejas. Como ha destacado Percheron (a menudo se da su nombre al más grueso de estos vasos), varía notablemente la configuración de las arterias mesencefálicas paramedianas; en algunos casos dos vasos finos surgen simétricamente, uno de cada lado, y en otros una sola arteria proviene de un tronco cerebral posterior (P1 proximal), que se bifurca después. En este último caso, un tronco cerebral posterior perfunde los territorios talámicos mediales de ambos lados, y la oclusión de dicha arteria o de un tronco paramediano común produce una lesión bilateral (en mariposa) en las zonas mediales del diencefalo. Estas lesiones se han descrito e ilustrado por Castaigne et al.

FIGURA 33–10.

A, Cara inferior del hemisferio cerebral izquierdo en que se observan las ramas y la distribución de la arteria cerebral posterior y las principales estructuras anatómicas que perfunde. Se considera al vaso desde la perspectiva de sus territorios proximal y distal. En párrafos subsecuentes se incluyen las manifestaciones clínicas que producen el infarto en su territorio y las regiones correspondientes de daño. No se incluye el temblor en reposo, porque no siempre aparece en el síndrome de arteria cerebral posterior. En lesiones talámicas-subtalámicas por isquemia puede aparecer alucinosis peduncular, pero se desconoce el sitio exacto de dicha lesión. B, MRI ponderada por difusión ponderada por difusión, axil en que se advierte un infarto isquémico agudo en el territorio de la arteria cerebral posterior.



B

Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

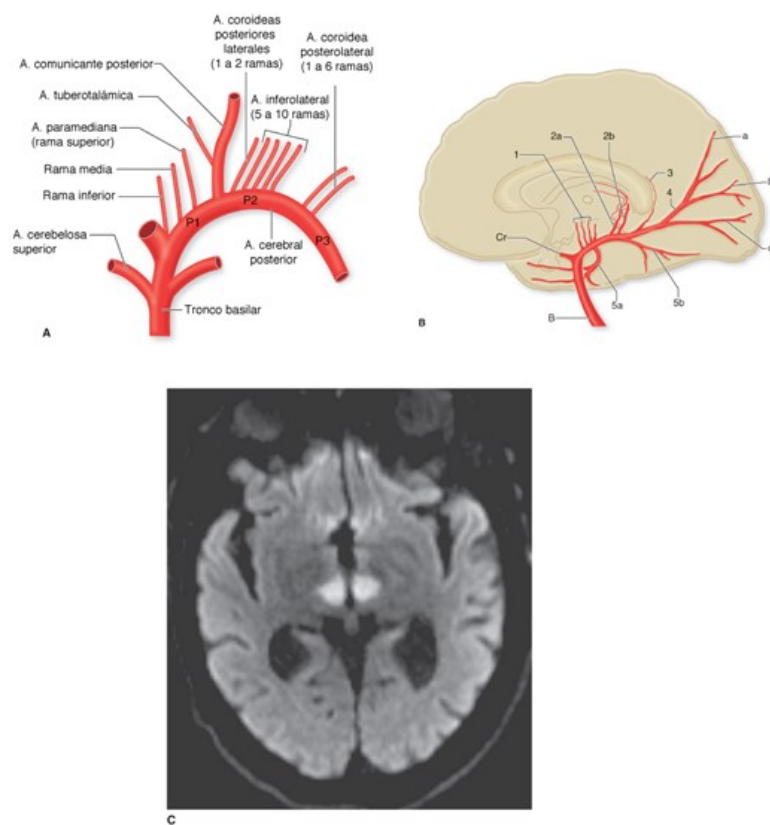
Las *ramas talamoperforantes* (llamadas también *arterias talámicas paramedianas*) nacen un poco más hacia afuera desde el tronco, cerca de la unión de la arteria cerebral posterior y las comunicantes posteriores (segmento P2 de la arteria) y llevan sangre a las zonas inferior, medial y anterior del tálamo. Las *ramas talamogeniculadas* nacen todavía en un punto más distal, en una zona contraria al cuerpo geniculado lateral y distribuyen sangre a esta última estructura y las porciones central y posterior del tálamo. Las ramas mediales que nacen de la arteria cerebral posterior en su trayecto circular por el mesencéfalo perfunden la zona lateral del pedúnculo cerebral, mitad lateral del techo y tubérculos cuadrigéminos y glándula pineal. Las ramas coroideas posteriores transcurren hasta la porción posterosuperior del tálamo, el plexo coroideo, las zonas posteriores del hipocampo y el

salterio (decusación de los trígonos profundos de sustancia blanca)

De mayor importancia, las *ramas corticales (o terminales) de la arteria cerebral posterior* perfunden a la zona inferomedial del lóbulo temporal y la cara medial del lóbulo occipital que incluye la língula, el área cuneiforme y la zona anterior a ella y las áreas visuales de Brodmann 17, 18 y 19 (figs. 33-6, 33-10 y 33-11).

FIGURA 33-11.

Arteria cerebral posterior y tronco basilar. A. Segmento terminal del tronco basilar y las ramas que nacen desde los segmentos P1 a P3. (Reproducido con autorización de *Stroke* 34:2264, 2003.) B. Proyección lateral del cerebro en que se observan las ramas de la arteria cerebral posterior. (Reproducido con autorización de Krakenbühl y Yasargil.) C. MRI ponderada por difusión axil en que se identifica un infarto isquémico agudo por oclusión de una arteria de Percheron, variante anatómica, en que la arteria paramediana ácidos lleva sangre a ambos lados del tálamo posterior-medial.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor: Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La oclusión de la arteria cerebral posterior ocasiona una variedad de efectos clínicos porque la porción superior del tronco del encéfalo, apiñada de estructuras importantes y las zonas inferomediales de los lóbulos temporal y occipital, dependen de ella para su perfusión. El sitio de la oclusión y la disposición del círculo de Willis serán los elementos que en gran medida gobernarán el sitio y la extensión del infarto que surja. Por ejemplo, la oclusión en un punto proximal a la arteria comunicante posterior puede no producir síntomas o sólo ocasionar efectos transitorios si es adecuada la corriente colateral que viene del círculo de Willis (figs. 33-2, 33-10 y 33-11).

En una serie de síndromes oclusivos de la arteria cerebral posterior estudiados por Milandre et al., en términos generales, las causas fueron principalmente ateroscleróticas. La experiencia de los autores muestra diferencia en cuanto a que la proporción de supuestas oclusiones embólicas ha sido mucho mayor que la nacida de otras causas.

Por conveniencia de exposición, se dividirán los síndromes de la arteria cerebral posterior en tres grupos: 1) proximales (que abarcan las ramas interpeduncular, perforante talámica y talamogeniculada); 2) corticales (temporal inferior y occipital medial), y 3) bilaterales.

## Síndromes proximales de la PCA

El *síndrome talámico de Déjerine y Roussy* ([cap. 7](#)), surge después del infarto de los núcleos de relevo sensitivo en el tálamo, como consecuencia de oclusión de las ramas talamogenuculadas ([figs. 33-10 y 33-11](#)). La causa más común es la oclusión de los vasos finos que perfunden dichos territorios, a partir de aterotrombosis *in situ* u oclusión embólica de la arteria cerebral posterior. Se advierte una pérdida sensitiva profunda y cutánea por lo común muy intensa en la mitad contraria del cuerpo, que incluye el tronco y la cara, acompañada a veces de hemiparesia transitoria. También puede agregarse hemianopsia homónima. En algunos casos hay disociación de las pérdidas sensitivas, es decir las sensaciones del dolor y la temperatura son más afectadas que las del tacto, vibración y posición, o la anestesia puede afectar sólo una parte del cuerpo. El signo característico siempre es la pérdida sensitiva que abarca toda la mitad del cuerpo hasta la línea media. Después de un lapso particular comienza a reaparecer la sensibilidad y el paciente puede presentar dolor, parestesias e hiperpatía de las zonas afectadas. El síndrome parestésico doloroso puede persistir años. También hay trastornos del gusto, posturas atetósicas de la mano y alteración del estado de ánimo. En ocasiones han surgido manía y depresión con el infarto del diencéfalo y estructuras vecinas, pero son incompletos los datos existentes.

Los *síndromes mesencefálico central y subtalámico* son producto de la oclusión de las ramas interpedunculares de la arteria cerebral posterior. Los síndromes clínicos comprenden parálisis de la mirada vertical, estupor o coma. Los síndromes de *las arterias paramedianas* que incluyen la zona proximal de la arteria cerebral posterior, tienen como alteración principal la parálisis del III par combinada con hemiplejía contralateral (*síndrome de Weber*), ataxia y hemiparesia (*síndrome de Claude*) o ataxia homolateral con hemiplejía (*síndrome de Benedikt*), como se resumen en el [cuadro 33-5](#).

Cuadro 33-5

### SÍNDROMES INTRABULBARES DEL TRONCO ENCEFÁLICO<sup>a</sup>

Epónimo <sup>b</sup>	SITIO	PARES CRANEALES AFECTADOS	HACES AFECTADOS	SIGNOS	CAUSA USUAL
Síndrome de Weber	Base del mesencéfalo	III	Haz corticoespinal	Parálisis del III par (oculomotor) con hemiplejía cruzada	Oclusión vascular, tumor, aneurisma
Síndrome de Claude	Tegmento del mesencéfalo	III	Núcleo rojo, pedúnculo cerebeloso superior después de la decusación	Parálisis del III par (oculomotor) con ataxia y temblor cerebeloso contralateral	Oclusión vascular, tumor, aneurisma
Síndrome de Benedikt	Tegmento del mesencéfalo	III	Núcleo rojo, fascículo corticoespinal y pedúnculo cerebeloso superior después de la decusación	Parálisis del III par (oculomotor) con ataxia cerebelosa, temblor y signos cortico espinales contralaterales puede tener coreoatetosis	Infarto, hemorragia, tuberculoma, tumor
Síndrome de Nothnagel	Techo del mesencéfalo	III unilateral o bilateral	Pedúnculos cerebelosos superiores	Parálisis extraoculares (IV), parálisis de la mirada, nistagmo y ataxia	Tumor
Síndrome de Parinaud	Porción dorsal del mesencéfalo		Mecanismo supranuclear para la mirada ascendente y otras estructuras en la sustancia gris periacueductal	Parálisis de la mirada ascendente y la acomodación; pupilas fijas	Pinealoma y otras lesiones de la porción dorsal del mesencéfalo, hidrocefalia
Síndromes de Millard-Gubler y de Raymond-Foville	Base de la protuberancia	VII y a menudo VI	Haz corticoespinal	Parálisis facial y del motor ocular externo y hemiplejía contralateral; a veces hay parálisis de la mirada hacia el lado de la lesión	Infarto o tumor
Síndrome de Avellis	Tegmento del bulbo raquídeo	X	Haz espinotalámico; a veces fibras pupilares descendentes, con el síndrome de Bernard-Horner	Parálisis del paladar blando y cuerda vocal y hemianestesia contralateral	Infarto o tumor
Síndrome de Jackson	Tegmento del bulbo raquídeo	X, XII	Haz corticoespinal	Síndrome de Avellis y además parálisis ipsilateral de la lengua	Infarto o tumor
Síndrome de Wallenberg	Porción lateral del tegmento del bulbo raquídeo	V, IX, X y XI Espinal	Haz espinotalámico lateral Fibras descendentes dilatadoras de la pupila Haces espinocerebeloso y olivocerebeloso	Parálisis ipsilateral de V, IX, X, XI, síndrome de Horner y ataxia cerebelosa; pérdida del sentido del dolor y la temperatura contralaterales	Oclusión de la arteria vertebral o cerebelosa posteroinferior

<sup>a</sup>Consúltense también el [cuadro 44-1](#) que incluye los síndromes del tronco del encéfalo causados por lesiones extrabulbares.



<sup>b</sup>Consúltese Wolf JK, *The Classical Brainstem Syndromes*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1971, respecto a la traducción de artículos originales.

Los *síndromes talámicos anteromediales-inferiores* aparecen después de la oclusión de las ramas talamoperforantes. En dicho cuadro el trastorno más común se centra en movimientos extrapiramidales (hemibalismo o hemicoreoatetosis o con menor frecuencia, asterixis). Pueden agregarse en diversas combinaciones pérdida sensitiva profunda, hemiataxia o temblor. El hemibalismo suele ser consecuencia de la oclusión de una rama fina que va al núcleo subtalámico (de Luys) o de sus conexiones con el globo pálido. Una causa identificada del síndrome amnésico (Korsakoff) es la oclusión de las ramas talámicas paramedianas que van al núcleo medio dorsal; el trastorno remedia el infarto de los hipocampos, que surge por oclusión de la rama temporal medial de la arteria cerebral posterior, como se señala más adelante.

### Síndromes corticales de la arteria cerebral posterior

La oclusión de las ramas que van a los lóbulos temporal y occipital origina hemianopsia homónima como consecuencia de afección de las áreas receptoras visuales primarias (corteza calcarina o estriada) o de las fibras geniculocalcarinas convergentes. La hemianopsia puede ser incompleta y abarcar los cuadrantes superiores de los campos visuales, en mayor grado que los inferiores ([cap. 12](#)). Por lo regular no hay ataque de la visión macular o central, gracias a la circulación colateral del polo occipital que proviene de ramas distales de las arterias cerebrales media o, con menor frecuencia, la anterior. Otras manifestaciones que surgen en unos cuantos pacientes son las alucinaciones visuales en las zonas ciegas de los campos visuales ([Cogan](#)), o metamorfopsia y palinopsia ([Burst y Behrens](#)). Los infartos occipitales del hemisferio dominante pueden ocasionar alexia sin agrafia, anomia (afasia amnésica), diversas agnosias visuales y en raras ocasiones moderado deterioro de la memoria. Si surgen las anomias, muestran su mayor intensidad en lo tocante a colores, aunque también puede haber deterioro del dar nombres a otros materiales de presentación visual, como imágenes, símbolos matemáticos y objetos manipulables. El individuo puede considerar a los objetos como conocidos (es decir, describir sus funciones y utilizarlos en forma precisa), pero no puede asignarles nombres. La anomia respecto a colores (una forma de “acromatopsia central”) y la afasia amnésica surgen con mayor frecuencia en dicho síndrome respecto de la alexia. El defecto de la memoria de retención tiene intensidad variable y a veces mejora con el paso del tiempo. Los síndromes en cuestión se describen en los [capítulos 21 y 22](#).

La oclusión completa de la zona proximal de la arteria ocasiona un síndrome que es la combinación de síndromes cortical y anterior-proximal en forma parcial o total. Como ha sido mencionado, las lesiones en los vasos pueden ser émbolos o un trombo aterosclerótico (aunque el primero es más frecuente).

### Síndromes bilaterales oclusivos de arterias cerebrales posteriores

Suelen ser consecuencia de infartos sucesivos o de la oclusión de un émbolo o trombo únicos del segmento superior del tronco basilar, en particular si las arterias comunicantes posteriores son muy finas o no existen o hay insuficiencia circulatoria global.

Las lesiones bilaterales de los lóbulos occipitales, si son extensas, originan “ceguera cortical”, que esencialmente es hemianopsia bilateral homónima, acompañada en ocasiones de alucinaciones visuales sin forma. No se pierden los reflejos pupilares y los discos ópticos tienen aspecto normal. A veces la persona no se percató de que está ciega y niega el problema incluso si se le señala (síndrome de Anton). Con mayor frecuencia las lesiones son incompletas y permanece intacto un sector de la visión, por lo común en un lado. Si el remanente visual es pequeño, la visión al parecer fluctúa de un momento a otro conforme el individuo intenta captar la imagen en el islote de visión intacta, y a veces se deduce de manera inexacta que se trata de un caso de histeria. En las lesiones bilaterales circunscritas a los polos occipitales puede haber únicamente pérdida de la visión central (escotomas centrales homónimos). En las lesiones de situación más anterior del polo occipital puede haber escotomas paracentrales homónimos o indemnidad de los polos mencionados de modo que el paciente sólo posee visión central (quedan intactas la visión central o macular de ambos lados). Los defectos campimétricos horizontales o de altura por lo regular son consecuencia de regiones restringidas similares que abarcan los lados superior e inferior de los surcos calcarinos (en esencia, cuadrantanopsia). El síndrome de Balint ([cap. 21](#)) es un efecto de las lesiones bilaterales en zonas limítrofes occipitoparietales.

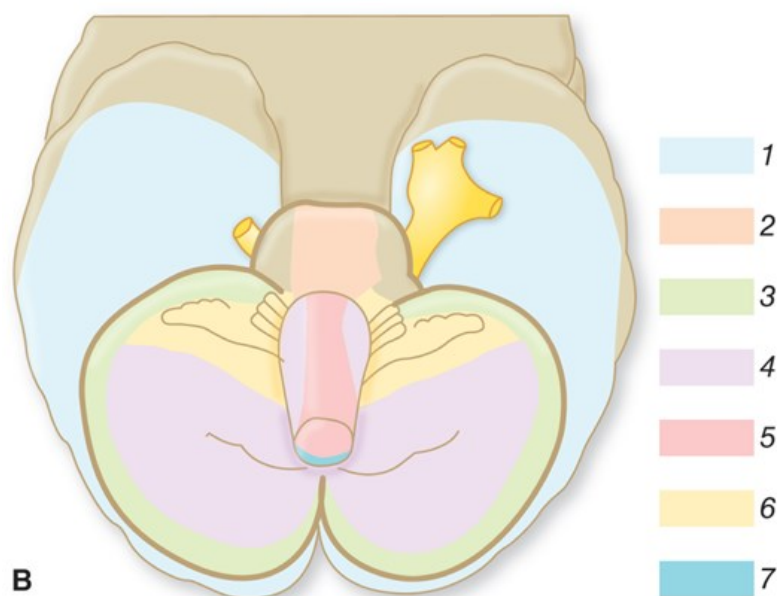
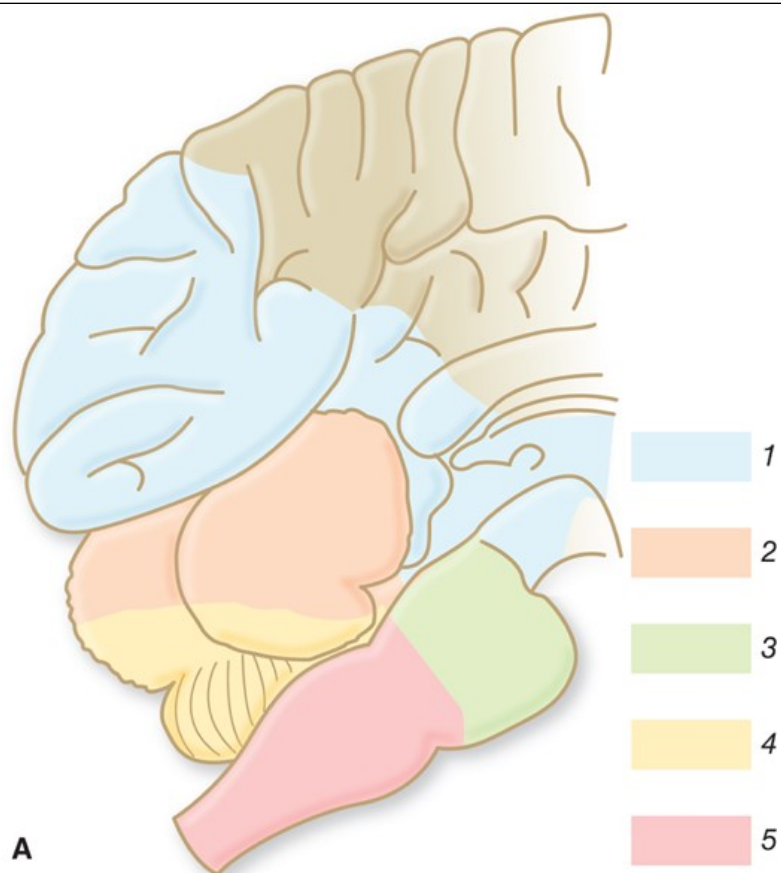
En el caso de lesiones bilaterales que abarcan las zonas inferomediales de los lóbulos temporales, incluidos los hipocampos y estructuras cercanas, puede haber deficiencia grave de la memoria al grado de causar el estado amnésico de Korsakoff. En algunos de los pacientes atendidos por los autores un solo infarto izquierdo del lóbulo temporal inferomedial perturbó la memoria de retención. Las lesiones mesiotemporales-occipitales en ambos lados hacen que la persona pierda la capacidad de reconocer caras (prosopagnosia). En los [capítulos 12 y 22](#) se exponen estos efectos de lesiones temporales y occipitales, y otros más.

## Síndromes oclusivos de arteria vertebral

Las arterias vertebrales son los vasos principales que llevan sangre al bulbo raquídeo; cada una perfunde a las tres cuartas partes inferiores de la pirámide, el lemnisco medial y toda la región retroolivaria (bulbar lateral) o en su mayor parte; el cuerpo restiforme y la zona posteroinferior del hemisferio cerebeloso, a través de las arterias cerebelosas posteroinferiores (fig. 33-2 y 33-12). El calibre relativo de las arterias vertebrales varía enormemente y en un promedio de 10% de los casos una de ellas es tan pequeña y fina, que la otra es esencialmente la única que lleva sangre al tronco del encéfalo. La arteria vertebral dominante se identifica por la convexidad del tronco basilar que se desvía en una dirección y se aleja de la arteria dominante mencionada; de este modo, el clínico puede identificar la oclusión de la arteria vertebral dominante. Si no hay flujo colateral proveniente del sistema carotídeo a través del círculo de Willis, la oclusión de una arteria vertebral funcional equivale a la obturación de todo el tronco basilar (véase adelante). La arteria cerebelosa posteroinferior (PICA, *posteroinferior cerebellar artery*) por lo común es una rama de la arteria vertebral, pero puede tener un origen común y formar un bucle con la arteria cerebelosa anteroinferior (AICA, *anteroinferior cerebellar artery*), que viene del tronco basilar. El clínico debe recordar siempre las variaciones anatómicas mencionadas, al valorar los efectos de la oclusión de la arteria vertebral.

FIGURA 33-12.

Regiones que perfunde el segmento posterior del círculo de Willis, vista lateral (A) y vista basal (B). A. 1) arteria cerebral posterior; 2) arteria cerebelosa superior; 3) tronco basilar y arteria cerebelosa superior; 4) arteria cerebelosa posteroinferior; 5) arteria vertebral (arterias cerebelosa posterior inferior, espinal anterior y espinal posterior). B. 1) arteria cerebral posterior; 2) arteria cerebelosa superior; 3) ramas paramedianas del tronco basilar y la arteria espinal; 4) arteria cerebelosa posteroinferior; 5) arteria vertebral; 6) arteria cerebelosa anteroinferior; 7) arteria espinal dorsal. (Con autorización de Krayenbühl y Yasargil.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Por comodidad de explicación se han asignados cuatro segmentos numéricos a la arteria vertebral, que son: V1, desde el origen hasta la primera que llega al agujero transversal cervical (por lo común C6, como se destaca); V2 desde el agujero transversal hasta el otro más superior (en C1); V3 desde el sitio mencionado hasta la penetración dural en el agujero occipital y V4 el punto que penetra en la duramadre hasta la unión con la arteria vertebral contralateral y el nacimiento del tronco basilar.

Las arterias vertebrales pueden presentar oclusión por aterotrombo en su porción intracraneal o en su punto de origen en la arteria subclavia o el cayado de la aorta. Como estas arterias siguen un trayecto extracraneal largo y pasan a través de las apófisis transversas de la vértebra cervical entran en C6 y transcurren de forma rostral hacia C1 antes de penetrar en la cavidad craneal, razón por la cual cabría esperar que puedan sufrir traumatismos, compresión espondilótica y otras enfermedades vertebrales. En la experiencia de los autores, con excepción de la disección arterial, surgen con muy poca frecuencia las demás causas de oclusión vascular. Sólo en muy contadas ocasiones se han observado ejemplos de oclusión espondilótica, pero se han publicado algunos casos de ese tipo. La extensión extrema del cuello como la que ocurre al ser sometidas algunas mujeres en salones de belleza al lavarles el cabello, o durante posiciones de yoga, pueden ocasionar síntomas transitorios en el área de la arteria vertebral.

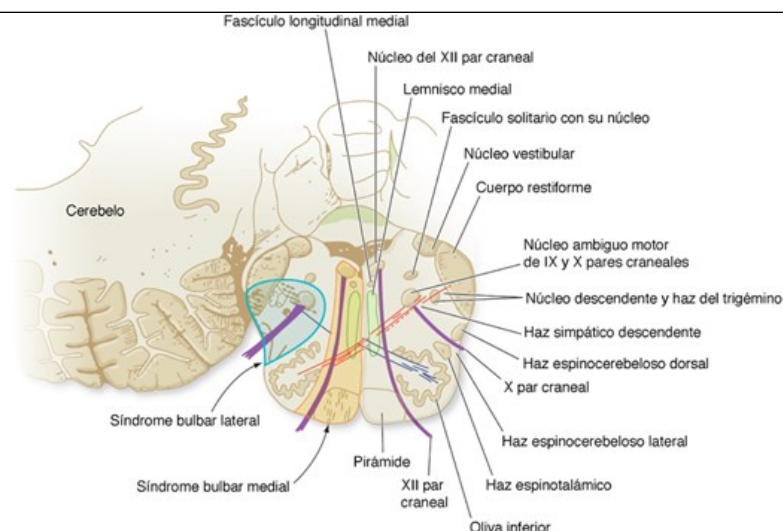
La *disección de la arteria vertebral* se manifiesta intrínsecamente por dolor cervicoccipital ipsolateral respecto a la disección y déficit de la función del tronco del encéfalo. El clínico dirige su atención al diagnóstico de disección vertebral si advierte crisis vigorosas y tardías de tos o traumatismo del cuello o la cabeza. La disección de los vasos extracraneales se expone con mayor detalle en apartados siguientes. Se han señalado ejemplos de oclusión de la circulación posterior en niños, vinculada con la hipoplasia de la apófisis odontoides y otras luxaciones atlantoaxiales que distienden o acodan a las arterias vertebrales en su trayecto a través de las apófisis transversas de C1-C2 (Phillips et al.).

Los resultados de la oclusión aguda de la arteria vertebral son muy variables y a veces no hay síntomas si la oclusión se sitúa en plano extracraneal y se cuenta con circulación adecuada proveniente de la arteria vertebral contralateral o de vasos colaterales. La oclusión de la arteria vertebral en un punto bajo del cuello suele ser compensada por la corriente anastomótica a la porción superior de la arteria a través del tronco tirocervical, y las arterias cervical profunda y occipital o por reflujo desde el círculo de Willis. En una configuración en que hay oclusión de una arteria vertebral exactamente en un punto proximal al nacimiento de su rama PICA y es permeable la arteria vertebral contraria y tiene calibre suficiente, posiblemente no surjan síntomas porque PICA aún recibe sangre por un mecanismo retrógrado a través de su arteria vertebral. Si la oclusión de la arteria vertebral está en un punto que bloquea las ramas que se distribuyen en la porción lateral del bulbo y en la zona inferior del cerebelo (PICA), surge un síndrome característico en que la manifestación más notable es el vértigo (véase adelante [Síndrome bulbar lateral](#)). Si la arteria subclavia es bloqueada en sentido proximal al nacimiento de la arteria vertebral izquierda, el ejercicio del brazo de ese lado puede arrastrar sangre de la arteria vertebral derecha y el tronco basilar, en sentido retrógrado hasta la vertebral izquierda y de ahí a la zona distal de la subclavia izquierda, lo que puede causar síntomas de la insuficiencia basilar. Este tratorno, descrito en 1961 por [Reivich et al.](#), fue llamado por [Fisher \(1961\)](#) *robo de la subclavia*. Sus signos más notables son vértigo y otras manifestaciones del tronco del encéfalo, junto con debilidad transitoria al ejercitar el brazo izquierdo. También puede acompañarse de cefalea y claudicación o dolor de esa extremidad.

Con menor frecuencia la oclusión de la arteria vertebral o de alguna de sus ramas mediales produce un infarto que abarca la pirámide bulbar, el lemnisco medial y las fibras del hipogloso salientes; el síndrome resultante comprende parálisis del brazo y la pierna contralaterales (la cara queda indemne); pérdida del sentido de la posición y la vibración en la mitad contralateral y parálisis ipsolateral y más tarde atrofia de la lengua; todo lo anterior comprende el *síndrome bulbar medial* ([fig. 33-13](#)). La lesión más limitada que surge por oclusión de una arteria espinal que nace de la arteria vertebral causa hemiplejía contralateral (raras veces cuadriplejía) que no afecta la cara. Si el bloqueo se localiza en la rama vertebral que va a la arteria espinal anterior, el flujo de la otra rama (correspondiente) suele bastar para evitar el infarto de la médula cervical, pero los autores de este texto y otros más han descrito el infarto piramidal con hemiplejía y cuadriplejía que deja indemne la cara ([Ropper et al.](#)).

FIGURA 33-13.

Corte transversal por la porción superior del bulbo raquídeo que señala las regiones irrigadas por las arterias vertebrales y sus ramas.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Síndrome bulbar lateral

Este síndrome, conocido también como *de Wallenberg* (quien describió un caso en 1895) comprende la oclusión frecuente causada por un infarto de una zona cuneiforme de la porción lateral del bulbo que queda por detrás del núcleo olivar inferior (figs. 33-2, 33-12 y 33-13). El *síndrome completo* como lo han definido Fisher et al. (1961), comprende a) manifestaciones provenientes de los núcleos vestibulares (vértigo, nistagmo, oscilopsia, vómitos); b) haz espinotalámico (deficiencia contralateral o con menor frecuencia ipsilateral de los sentidos del dolor y temperatura en la mitad del cuerpo); c) haz simpático descendente (síndrome ipsilateral de Horner que incluye miosis, ptosis y menor sudación); d) las fibras de distribución del IX y X pares (ronquera, disfagia, hipo, parálisis ipsilateral del paladar blando y la cuerda vocal y menor reflejo nauseoso); e) núcleo otolítico (diplopía vertical y la ilusión de que la visión oscila y hay rotación del meridiano vertical, aunque raras veces alcance intensidad para originar una visión invertida); f) fibras olivocerebelosas, espinocerebelosas, cuerpo restiforme y porción inferior del cerebelo (ataxia *ipsilateral* de extremidades, en que el sujeto cae o se tambalea hacia el mismo lado, y la sensación de lateropulsión); g) haz descendente y núcleo del V par (dolor, ardor y disminución de la sensación en la mitad *ipsilateral* de la cara); h) núcleo y fascículo solitario (ageusia), y en raras ocasiones i) los núcleos de Goll y Burdach (i) Núcleo cuneiforme y núcleo grácil insensibilidad de las extremidades *ipsilaterales* (insensibilidad de las extremidades *ipsilaterales*). Los síndromes fragmentados son más frecuentes en el comienzo de la oclusión. Los subsíndromes comprenden vértigo y ptosis, titubeo y diplopía vertebral, ronquera y desequilibrio y otras combinaciones. Sin embargo, a pesar de que la manifestación sola más frecuente es el vértigo, no suele ser un signo de infarto bulbar lateral. Los infartos más pequeños que han observado los autores originaron únicamente síntomas de lateropulsión y ataxia mínima de la extremidad ipsilateral, y en un caso en una pequeñísima región el infarto pontobulbar detectado en MRI, vértigo y dificultad locomotora acompañante.

Los signos oculares del infarto bulbar lateral son también variados y muy interesantes. Casi es invariable el nistagmo. El que cambia con la dirección (con posiciones diferentes de la mirada) es un signo útil que sugiere formas del nistagmo nacidas del tronco del encéfalo (cap. 13). Suele haber un fragmento de oftalmoplejía internuclear o una desviación oblicua (el globo del lado afectado por lo común está en plano más alto). Puede haber movimientos saccádicos hipométricos hacia el lado de la lesión y otros hipermétricos en dirección contraria.

El síndrome bulbar lateral en su totalidad, que es uno de los más destacados en neurología, casi siempre proviene de infarto y sólo un corto número de casos es consecuencia de hemorragia, desmielinización o tumor. Por costumbre se le ha atribuido a la oclusión en el trayecto de PICA pero, como ya se mencionó, estudios cuidadosos han indicado que en la mayor parte de los casos es la arteria vertebral la que se ocluye por aterotrombosis; en el resto de los sujetos se ocluye por aterotrombosis la arteria cerebelosa posteroinferior o algunas de las arterias bulbares laterales. Una causa menos frecuente es la embolia que llega a PICA. La porción inferior del cerebelo puede ser afectada de modo aislado si el trombo se desplaza en sentido distal a las ramas bulbares de PICA y ocasiona vómito, vértigo y ataxia con cefalea occipitonal, pero sin síndrome de Horner, hipo, parálisis del paladar y otros signos de infarto bulbar.

En años recientes los autores han acumulado experiencia con pacientes que en el comienzo evolucionaron de manera satisfactoria y mostraron recuperación considerable, pero fallecieron de forma repentina e inesperada por paro respiratorio o cardíaco, incluso sin haber edema cerebeloso ni

trombosis del tronco basilar. [Norrving y Cronqvist](#) han revisado casos de esa índole. En apartados posteriores de este capítulo se revisa el aspecto afín e importante del edema cerebeloso después de oclusión de la arteria vertebral o de PICA y la necesidad de descompresión quirúrgica.

## Síndromes de oclusión del tronco basilar

Con fines didácticos se agrupan las ramas del tronco basilar de la forma siguiente: 1) paramedianas que comprenden siete a 10 pares y perfunden la zona cuneiforme de la protuberancia en uno y otro lados de la línea media; 2) circunferenciales cortas, que abarcan cinco a siete pares y que perfunden las dos terceras partes laterales de la protuberancia y los pedúnculos cerebelosos medio y superior; 3) las llamadas circunferenciales largas, de las cuales hay dos en cada lado (las arterias cerebelosas superior y anteroinferior) que transcurren en sentido lateral alrededor de la protuberancia hasta llegar a los hemisferios cerebelosos ([figs. 33-2, 33-12 y 33-14, 33-15, 33-16](#)), y 4) algunas ramas paramedianas (interpedunculares) en la bifurcación del tronco basilar y nacimiento de las arterias cerebrales posteriores que se dirigen a la zona alta del mesencéfalo y medial subtalámica. Estas ramas interpedunculares y otras proximales cortas de la arteria cerebral posterior, están descritas al inicio de este capítulo.

FIGURA 33-14.

Corte transversal por el segmento inferior de la protuberancia que refleja las regiones que reciben sangre de la porción inferior del tronco basilar que incluye la rama de la arteria cerebelosa anteroinferior.

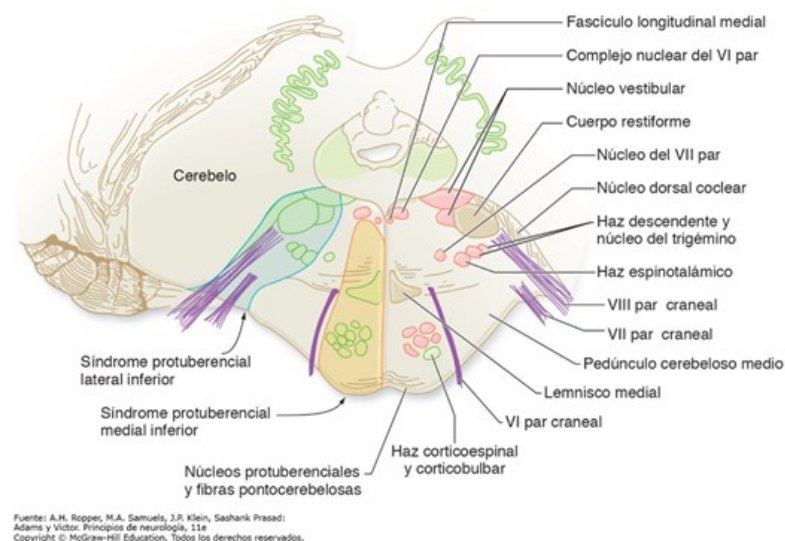


FIGURA 33-15.

Corte transversal por el segmento medio de la protuberancia en las regiones que reciben sangre del segmento medio del tronco basilar y sus ramas circunferenciales cortas y paramedianas.



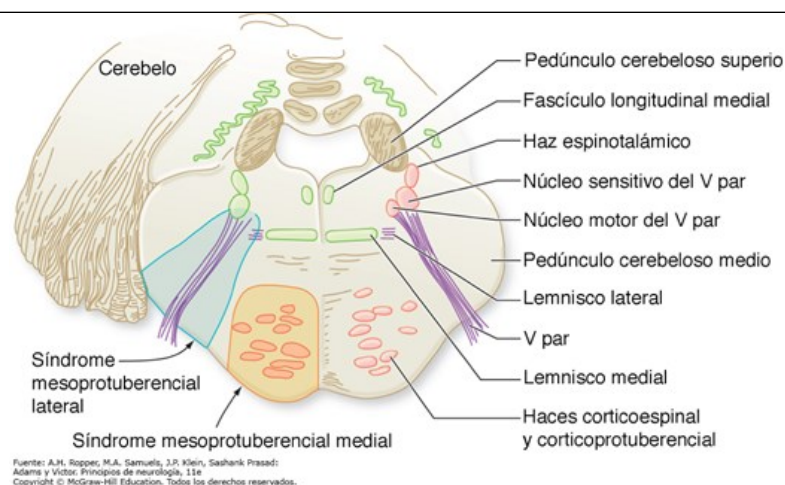
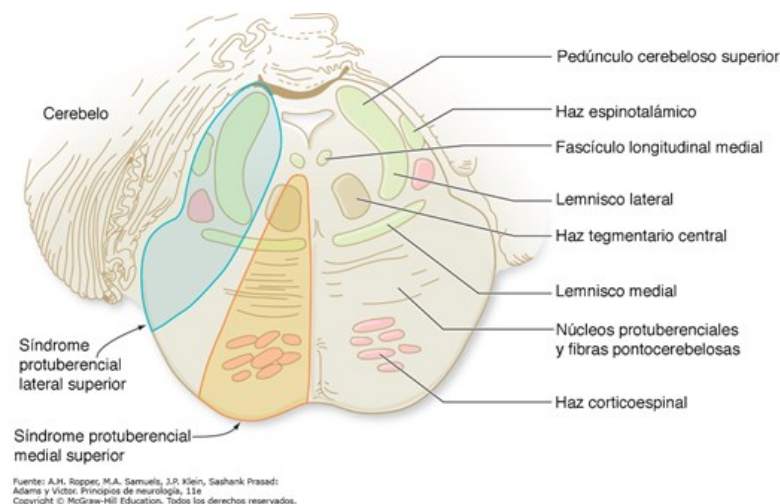


FIGURA 33-16.

Corte transversal por el segmento superior de la protuberancia y las regiones que reciben sangre del segmento superior del tronco basilar y su rama arterial cerebelosa superior.



La oclusión del tronco basilar, típicamente por trombosis local que se sobreañade a una placa aterosclerótica persistente, puede manifestarse en varias formas: 1) oclusión del propio tronco, por lo común en los tercios inferior o medio, en el sitio de una placa aterosclerótica; 2) oclusión de ambas arterias vertebrales que origina el equivalente de la oclusión del tronco basilar si es inadecuado el círculo de Willis, y 3) oclusión de una sola arteria vertebral si es la única que posee calibre adecuado. En caso de embolia, el coágulo por lo común se aloja en la bifurcación del tronco basilar (síndrome “acrobásilar o de la punta de la basilar,” según la descripción de [Caplan en 1980](#)) o en una de las arterias cerebrales posteriores, porque si tiene la pequeñez suficiente para pasar por la arteria vertebral, fácilmente atravesará todo el tronco, que tiene mayor diámetro que cualquiera de las arterias vertebrales. También la aterotrombosis puede abarcar una rama del tronco basilar y no el propio tronco (*oclusión de la rama basilar*).

El síndrome de *oclusión del tronco basilar* ([fig. 33-2](#)), como lo definieron [Kubik y Adams](#), refleja el ataque de un gran número de estructuras bilaterales; haces corticoespal y corticobulbar; cerebelo, pedúnculos cerebeloso medio y superior; lemniscos medial y lateral; haces espinotalámicos; fascículos longitudinales mediales; núcleos de la protuberancia; núcleos vestibular y coclear; fibras simpáticas hipotálamoespinales descendentes y los pares craneales III a VIII (los núcleos y sus segmentos que están dentro del tronco del encéfalo). Por todo lo expuesto, el *síndrome completo* comprende signos bilaterales de fascículos largos (sensitivos y motores) con anomalías variables de tipo cerebeloso, de pares craneales u otras segmentarias del tronco del encéfalo.

Otro síndrome importante que es consecuencia de oclusión del extremo distal del tronco basilar consiste en coma por infarto del sistema de activación reticular en la porción alta del mesencéfalo; esta oclusión “acrobásilar” suele ser tipo embólico y se caracteriza por inconsciencia

transitoria, perturbaciones oculomotoras (movimientos rotatorios de ojos o los ojos miran hacia abajo y adentro) y no pueden en forma refleja iniciar movimientos ascendentes), hemianopsia, ptosis bilateral y midriasis con conservación de la reacción fotomotora. Es frecuente que se produzca recanalización espontánea de dicho vaso, aunque de forma tardía, después de establecido el infarto. Por medio de resonancia magnética (MRI) se advierte un perfil característico de infarto mesocerebral central, talámico posterior bilateral (generalmente en forma de mariposa) y, de manera más variable, del territorio posterior en uno o ambos lados, como se revisa adelante.

Otra configuración más que es consecuencia de oclusión de la zona media del tronco basilar, origina el llamado síndrome de desaferenciación en que el paciente queda mudo y cuadripléjico pero consciente, lo cual refleja la interrupción de las vías motoras descendentes en la base de la protuberancia, pero queda indemne el sistema de activación reticular (véase el [cap. 16](#)). Los movimientos horizontales de los ojos presentan obliteración, pero están indemnes los verticales y alguna capacidad para elevar los párpados. Las pupilas presentan miosis extrema, pero conservan reacción fotomotora moderada. La enfermedad del segmento medio del tronco basilar también puede ocasionar coma si las arterias comunicantes posteriores no son adecuadas para perfundir el tronco basilar distal.

Al haber un síndrome pleno de oclusión basilar con aparición de coma, cuadriplejía y oftalmoplejía no es difícil plantear el diagnóstico preciso. Sin embargo, el objetivo debe ser identificar la insuficiencia basilar mucho antes de que se llegue a la fase de déficit total. Las manifestaciones tempranas (en la forma de isquemia cerebral transitoria) aparecen en combinaciones diversas que serán descritas en detalle.

### Oclusión de ramas del tronco basilar

La oclusión de ramas en la bifurcación (zona alta) del tronco basilar origina un número extraordinario de síndromes complejos que incluyen, en combinaciones, somnolencia o coma, defectos de memoria, mutismo acinético, alucinaciones visuales, ptosis, trastornos de movimiento ocular (espasmo de convergencia, parálisis de la mirada vertical, nistagmo de retracción,seudoparálisis del VI par, retracción de párpados superiores, desviación oblicua de los ojos), un estado confusional agitado y defectos en los campos visuales; todo lo anterior ha sido resumido por Petit *et al.* y [Castaigne et al.](#) y han sido clasificados en talámicos paramedianos, subtalámicos y mesencefálicos, y por [Caplan \(1980\)](#) como componentes de la “porción acrobasilar” antes mencionada. Los infartos pequeños, limitados, en un lado del tronco encefálico, por lo común provienen de oclusión de vasos perforantes finos que nacen del tronco basilar. Los émbolos que atraviesan el tronco basilar también ocluyen los orificios de algunos de los vasos perforantes finos y ocasionan infartos de mayor tamaño. Un infarto de mayor tamaño en el territorio de un vaso circunferencial suele provenir de un émbolo, pero también puede ser consecuencia de una placa aterosclerótica en el tronco basilar original. La diferenciación por lo común se hace con arreglo a la rapidez de comienzo y la presencia de factores de riesgo como fibrilación auricular por el émbolo o diabetes e hipertensión por oclusión de vasos finos.

Los signos principales de oclusión de la *arteria cerebelosa superior*, que es la rama circunferencial más rostral del tronco basilar, son ataxia cerebelosa ipsilateral de las extremidades (atribuible a los pedúnculos cerebelosos medio y superior); náusea y vómito, habla farfullante y pérdida de la sensación de dolor y temperatura en la mitad contraria del cuerpo (haz espinotalámico). También se han señalado temblor estático de la extremidad superior ipsilateral, un síndrome de Horner ipsilateral y mioclonos del paladar.

Con la oclusión de la arteria cerebelosa inferior anterior (AICA, *anterior inferior cerebellar artery*), la magnitud del infarto es muy variable dado que el calibre de la arteria y el territorio que perfunde varían en sentido inverso respecto al calibre y el territorio de la PICA. Las manifestaciones principales son vértigo, vómito, nistagmo, acúfenos y a veces sordera unilateral; debilidad facial; ataxia cerebelosa ipsilateral (pedúnculo cerebeloso inferior o medio); síndrome ipsilateral de Horner y paresia de la mirada lateral conjugada, así como pérdida contralateral de los sentidos del dolor y la temperatura del brazo, el tronco y la pierna (haz espinotalámico lateral) como se señala en la [figura 33-15](#). El acúfeno, en caso de aparecer, puede ser abrumador al grado que algunos pacientes lo califican de “insoportable”. Si la oclusión se localiza cerca del nacimiento de la arteria, pueden estar afectadas las fibras corticoespinales y ocasionar hemiplejía; en un punto distal puede haber infarto coclear y laberíntico. En 20 de los pacientes reunidos por [Amarenco y Hauw](#) no surgió edema cerebeloso en el infarto del territorio de la AICA, pero en el material de los autores ha sido un trastorno más frecuente.

La manifestación más característica de todas estas oclusiones de ramas del tronco basilar lo constituyen los déficits “cruzados” de pares craneales y sensitivos o motores de fascículos largos, que traducen el infarto segmentario unilateral del tronco del encéfalo. Los síndromes mencionados que pueden afectar cualquiera de los pares craneales desde el III hasta el XII se incluyen en el [cuadro 33-5](#) y se exponen en el [capítulo 44](#). Detectar signos neurológicos en ambos lados sugiere decididamente afección del tronco del encéfalo, pero los signos se pueden circunscribir a una mitad del cuerpo.

## Diferenciación de hemiplejía capsular y de la protuberancial

A menudo es imposible diferenciar una hemiplejía de origen protuberancial, de otra de origen cerebral profundo, salvo que también haya la parálisis de un par craneal que triángule la lesión hasta una zona específica del tronco del encéfalo. En ambos casos, hay afección de la cara, el brazo, la mano, la pierna y el pie, por la compresión de las fibras motoras descendentes en una región segmentaria pequeña en ambas estructuras. En caso de las lesiones del tronco del encéfalo, igual que ocurre con las cerebrales, después de días o semanas de parálisis flácida, ésta desaparece para dar paso a la espasticidad y no hay explicación satisfactoria de algunos casos de espasticidad, desde el comienzo de la oclusión. También se observa a menudo una combinación de hemiparesia y ataxia de las extremidades del mismo lado. Sin embargo, en el caso de la hemiplejía de origen protuberancial, los ojos pueden desviarse hacia el lado de la parálisis, es decir, surge la situación contraria a la que se observa en el caso de lesiones supratentoriales. También pueden ser útiles las características de la perturbación sensitiva. El déficit sensitivo disociado en la mitad ipsilateral de la cara y la mitad contralateral del cuerpo suele denotar una lesión en la zona baja del tronco del encéfalo, en tanto que la pérdida hemisensitiva que comprende la cara y que incluye todas las modalidades denota que la lesión está en la zona superior de dicho tallo, en el tálamo o en plano profundo en la sustancia blanca del lóbulo parietal. En casos en que hay afección relativamente mayor del sentido de la posición, de la discriminación de dos puntos y de la localización táctil, en comparación con el sentido del dolor, temperatura o táctil, existe probabilidad de una lesión cerebral, en tanto que la situación contraria denota localización en el tronco del encéfalo. Los signos motores y sensitivos en ambos lados son una prueba casi certera de que la lesión se produjo en el tronco encefálico. Si coexisten hemiplejía o hemiparesia y pérdida sensitiva, la lesión por lo común está por arriba del techo (supratentorial). Otras manifestaciones más que inclinan la balanza hacia la posibilidad de que esté afectado un sitio del tronco del encéfalo son mareo rotacional, diplopía, ataxia cerebelosa, síndrome de Horner y sordera. Los innumerables síndromes del tronco del encéfalo denotan el punto importante de que las vías cerebelosas, el haz espinotalámico, el núcleo del trigémino y las fibras simpáticas pueden estar afectados en niveles diferentes de tal forma que se necesiten fenómenos “vecinos o colaterales” para identificar el sitio exacto.

En los cuadros 33-5 y 44-1 se incluyen los muchos epónimos aplicados a síndromes del tronco del encéfalo. Muchos de ellos fueron descritos originalmente en relación con tumores, traumatismo y otras enfermedades no vasculares. El diagnóstico de trastornos vasculares en dicha región del encéfalo no es facilitado en absoluto por el conocimiento de los síndromes llamados por epónimos; es mucho más útil conocer en detalle la anatomía del tronco encefálico.

En resumen, los síndromes principales que debe conocer el neurólogo son el basilar completo, el vertebral-PICA, los cerebelosos posteroinferior, anteroinferior y superior, el pontobulbar y el bulbar medial. Las figuras 33-12, 33-13, 33-14, 33-15, 33-16, obtenidas de C.M. Fisher y que se utilizan en las ediciones anteriores de este texto, incluyen los síndromes mediales y laterales en varios niveles del bulbo y la protuberancia. Otros síndromes se identifican en la forma de fragmentos o combinaciones de los más importantes.

## Infartos lagunares

Como cabe suponer, pueden ocluirse las finas ramas perforantes de las arterias cerebrales, y los infartos resultantes ser tan pequeños o de situación tan peculiar, que no causan síntomas. Conforme los macrófagos eliminan el tejido reblandecido, surgen y persisten lagunas. En los comienzos del siglo xx, Pierre Marie llamó a este trastorno *estado lagunar* (*état lacunaire*; las lesiones habían sido descritas originalmente por Durant-Fardel en 1843). El autor mencionado identificó las lesiones por la laxitud fina del tejido alrededor de vasos finos engrosados que llegaban a los espacios perforados anterior y posterior, y llamó a dicho trastorno *cambio o estado cribiforme* (*état criblé*). No siempre ha habido consenso entre los patólogos respecto a tales diferenciaciones, pero los autores de este texto concuerdan con el criterio de Fisher de que las lagunas por lo general son causadas por oclusión de arterias finas de 50 a 200 µm de diámetro, y que el estado cribiforme se debe al simple engrosamiento de vasos y disgregación del tejido vecino, es decir, los espacios perivasculares (espacios de Virchow-Robin) dilatados que no generan un trastorno neurológico correspondiente.

Prácticamente en todo el material clínico y patológico hubo una relación neta entre el estado lagunar y una combinación de hipertensión crónica y, en menor magnitud, con diabetes e hiperlipidemia. Sacco et al. (1991), en un estudio poblacional en Rochester, Minnesota, detectaron que 81% de los sujetos con infartos lagunares también tenían hipertensión. Al parecer existen tres mecanismos para que ocurra un infarto lagunar, pero los más notables son variantes de aterotrombosis. El primero más característico vinculado con las lagunas, es un tipo local de arterioesclerosis fibrohalinoide que abarca el orificio o la porción proximal de un fino vaso perforante (lipohialinosis, como se describe adelante). El segundo es la ateroesclerosis de un gran tronco vascular que ocluye el nacimiento de los mismos vasos finos; en dicha situación fácilmente se afectan algunos vasos vecinos y en ocasiones originan lagunas de mayor tamaño o la ateroesclerosis abarca del tronco de ese vaso, a una rama de menor calibre. El tercero es la penetración de material embólico pequeño en uno de los vasos. Se desconoce la frecuencia relativa con que surgen los tres cuadros patológicos mencionados, pero al parecer el primero es el más frecuente y aparece sin cambios patológicos en el tronco principal del círculo de Willis, en tanto que

el menos frecuente es el tipo embólico. Cuando Fisher (1975) estudió una serie de las lesiones mencionadas y utilizó cortes seriados, desde la arteria original basal hasta llegar a las lagunas, pudo confirmar la degeneración lipohialina de la pared vascular y la oclusión del tramo inicial de los vasos finos en casi todos los casos. En algunos enfermos los cambios lipohialinóticos originaron un aneurisma falso que simulaba los aneurismas de Charcot-Bouchard, otro cambio propio de la hipertensión que constituye el punto de partida de la hemorragia cerebral (véase adelante). En una serie de 1042 casos consecutivos en adultos cuyos cerebros fueron examinados después de fallecer, Fisher (1965b) observó una o más lagunas en 11%, pero ello reflejó indudablemente que no se hizo tratamiento adecuado de la hipertensión ni de la hiperlipidemia para esa fecha. Identificó cuatro a seis y a veces 10 a 15 lagunas en cualquier pieza cerebral particular. En años recientes, el mejor tratamiento de la hipertensión ha disminuido grandemente tal cifra y con ello la frecuencia global del infarto lagunar, cuando menos la evaluada por resonancia magnética.

Las lagunas están situadas, en orden descendente de frecuencia, en el putamen y los núcleos caudados, el tálamo, porción ventral de la protuberancia, la cápsula interna y en plano profundo de la sustancia blanca central hemisférica. El diámetro de las cavidades varía de 3 a 15 mm y el sitio en que están es el elemento que gobierna la aparición de los síntomas.

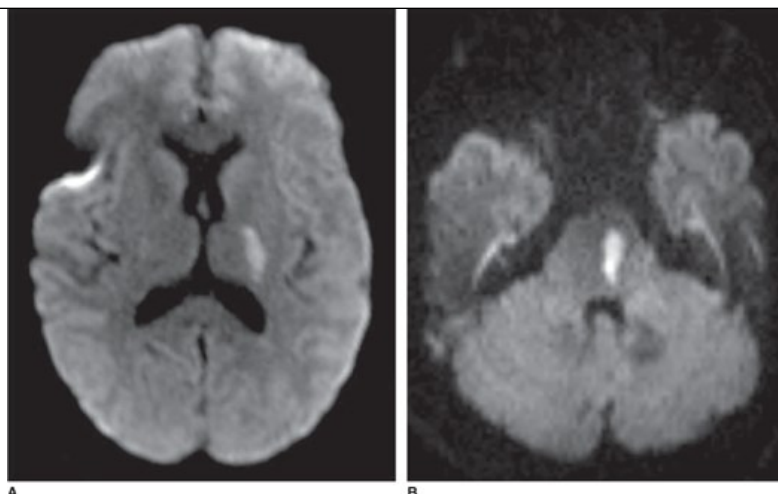
Los accidentes lagunares tienden a evolucionar rápidamente pero no con la misma rapidez que los de origen embólico, por ejemplo; los aspectos clínicos en cuestión se exponen con mayor detalle en la sección previa "TIA lagunar". En términos generales, el signo esencial de estos accidentes profundos constituye la ausencia uniforme y notable de déficit de origen cortical, es decir trastornos como crisis epilépticas, afasia o amnesia (excepto en circunstancias limitadas, de pequeños infartos talámicos), agnosia, apraxia, disgrafia, alexia y un gran número de cambios cognitivos. Cuando hay múltiples accidentes profundos, puede observarse la demencia del tipo expuesto en el capítulo. 20. Aún más, ante la pequeñez de dichos accidentes, cabría esperar que no ocurrieran también algunos síndromes clínicos como consecuencia de lesiones profundas, como la hemianopsia. Fisher, en varias publicaciones (1965a, 1967 y 1979) y en su revisión icónica de 1965b, definió las formas sintomáticas más frecuentes del accidente lagunar.

1. Hemiplejía motora pura.
2. Oclusión sensitiva pura.
3. Disartria-mano torpe.
4. Hemiparesia-ataxia ipsolaterales.

Una laguna en el territorio de la arteria lenticuloestriada, es decir, la cápsula interna y la corona radiada vecina, suele originar un síndrome muy característico de *hemiplejía motora pura* que abarca la mitad de la cara, el brazo, la mano, la pierna y el pie contralaterales, casi en el mismo grado de afectación. La laguna situada en la porción ventral de la protuberancia ocasiona un síndrome idéntico (fig. 33-17). Muy a menudo los síntomas comienzan de forma repentina, pero no tan rápidamente como se observa en el infarto embólico, o su evolución dura varias horas; en casos raros el déficit neurológico evoluciona gradualmente y con lentitud relativa, de manera excepcional en un lapso de dos a tres días.

FIGURA 33-17.

MRI ponderada por difusión, axil, de infartos lagunares agudos. A. Infarto capsular izquierdo que ocasionó una hemiplejía motora pura del lado derecho. B. Infarto protuberancial izquierdo que ocasionó un síndrome de mano torpe-disartria.



A  
Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a.  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La experiencia de los autores nos señala que el esquema cronológico es más breve, y muchos pacientes indican que el déficit florido se manifiesta no instantáneamente pero sí en término de minutos. La recuperación, que a veces comienza en término de horas, días o semanas, llega a ser casi completa, incluso si el accidente inicial fue grave. A pesar de ello, muchos individuos quedan con cierto grado de torpeza o lentitud de movimientos del lado afectado.

El trastorno motor puede asumir la forma de una hemiparesia de la cara y un brazo o un brazo y una pierna y predominantemente debilidad del brazo y la zona proximal de la pierna; estos perfiles fragmentados denotan la existencia de una lesión que está más arriba de la cápsula interna, en el centro semioval. En tales casos el accidente cerebrovascular remeda un accidente embólico que afecta la corteza.

Una laguna en la porción lateral del tálamo (o con menor frecuencia en la sustancia blanca parietal profunda) ocasiona un defecto hemisensitivo que abarca las extremidades, la cara y el tronco y que se extiende hasta la línea media, pero sin dificultades motoras ni de lenguaje, es decir un *síndrome sensitivo puro*. Los síndromes parciales de ese tipo que afectan sólo partes de la mitad del cuerpo son menos frecuentes que los accidentes lagunares motores. Por supuesto, la incidencia y los resultados son muy similares a los observados en la hemiplejía pura.

Como ya se mencionó, en la porción ventral de la protuberancia, el síndrome lagunar puede incluir hemiplejía motora pura y remedar el cuadro del infarto capsular interno, salvo en ocasiones en que no hay ataque de la cara, y aparecen paresias ipsolaterales de la mirada conjugada, o se ha detectado otro síndrome lagunar muy característico que incluye la combinación de *disartria y torpeza* de una mano y esta variedad de accidente vascular suele situarse en la porción media y paramediana de la protuberancia en el lado opuesto al del miembro torpe. A veces el infarto lagunar de la protuberancia, el mesencéfalo, la cápsula interna o la sustancia blanca parietal origina *hemiparesia con ataxia* en el mismo lado en que se sitúa la debilidad (Fisher, 1965a; Sage y Lepore). Algunos de los síndromes del tronco del encéfalo pueden fusionarse con otros de ramas del tronco basilar.

Se observan muchas otras configuraciones lagunares menos frecuentes, aunque se les identifica por su semejanza con algunos de los síntomas arquetípicos; tienden a afectar un sistema limitado o son fragmentos de un síndrome típico. Sobre tal base, Fisher (1982) describió 20 variantes de ese tipo y algunos perfiles “diversos” o mixtos. Es difícil aceptar alguno de ellos como la hemiparesia motora pura con confusión y amnesia, pero los autores han observado otros más poco frecuentes, sin duda alguna, que incluyen disartria pura, hemibalismo, síndrome de desaferentación virtual por lagunas bilaterales en la base de la protuberancia y hemiplejía motora pura con parálisis del sexto par.

Algunos accidentes que han sido calificados con el término “lagunar” son simplemente consecuencia de infartos de mayor tamaño y en plano profundo del cerebro en las líneas del accidente estriado capsular, que se revisa en párrafos anteriores. Para que conserve su utilidad clínica es probable que se aplique mejor el término lagunar a las pequeñas lesiones profundas que son consecuencia de oclusión de un vaso correspondiente fino y no los accidentes que son consecuencia de oclusión de los orificios de algunos vasos finos vecinos y que de manera típica provienen de grandes ateromas en un vaso original.

Los infartos lagunares múltiples que abarcan los fascículos corticoespinal y corticobulbar son la causa más frecuente de seudoparálisis bulbar en la práctica clínica (le siguen en frecuencia la esclerosis lateral amiotrófica y los tumores infiltrantes). Sin duda, la acumulación de lagunas en plano profundo de ambos hemisferios puede originar trastornos de la locomoción y también embotamiento psíquico que en ocasiones ha sido calificado de



demencia por múltiples infartos (véase adelante y el [cap. 20](#)). Entre los cuadros por considerar en el diagnóstico diferencial están la hidrocefalia normotensa ([cap. 29](#)) y trastornos cerebrales degenerativos frecuentes que afectan los lóbulos frontales y los ganglios basales ([cap. 38](#)).

Por último, se insiste en que lo que en el comienzo parecería ser un síndrome lagunar, puede terminar siendo el componente inicial o un signo prodrómico de un infarto en un gran territorio profundo en las arterias cerebrales media y posterior o el tronco basilar.

Como ya se mencionó, la MRI genera datos más fiables que la CT para la demostración de las lagunas. En los comienzos éstas se identifican en la MRI en la forma de áreas ovales o lineales profundas de recuperación de inversión atenuada por líquido T2 (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*) y en particular anomalías en las señales ponderadas por difusión; más adelante pueden mostrar cavidades. Los infartos lagunares representativos se señalan en la [figura 33–17](#). El EEG se utiliza poco para dicho objetivo en la actualidad, pero puede ser útil en sus aspectos negativos; en el caso de las lagunas en la protuberancia de la cápsula interna se advierte notable diferencia entre la parálisis o la pérdida sensitiva unilaterales y los cambios eléctricos insignificantes en el hemisferio afectado y, aun en el caso de lagunas en el cerebro, todo cambio EEG puede ser desproporcionadamente pequeño en comparación con el déficit.

## TRATAMIENTO DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO

El objetivo principal en estas formas de enfermedad cerebrovascular isquémica es mejorar los déficits existentes y evitar la aparición de accidentes cerebrovasculares futuros. Es un objetivo importante actualmente en la medicina general aminorar la incidencia de accidente cerebrovascular en la población general al controlar factores modificables de riesgo. Además de disminuir los factores sabidos de riesgo, como hipertensión, tabaquismo y el control de la glucemia en los diabéticos, se ha demostrado en algunos estudios que el empleo amplio de estatínicos hipocolesterolemiantes aminora la incidencia primaria del accidente cerebrovascular (“prevención primaria”) y la repetición del mismo (“prevención secundaria”). El empleo de anticoagulantes para evitar un accidente cerebrovascular en un paciente con fibrilación auricular es un componente de las medidas de prevención primaria. Existe el riesgo de repetición del accidente o de su mecanismo básico, pero se han obtenido algunos datos por el estudio de una cohorte de pacientes con apoplejía leve o los que han sido considerados con TIA de “alto riesgo” en la época moderna por parte de Amarenco *et al.* ([2016](#) y [2018](#)). Ellos calcularon un índice de recidiva de 4%, aproximadamente, a los 90 días, 5% al año, y otro 6% entre el final del primer año y el quinto año. El tratamiento de la apoplejía puede dividirse en tres partes: el tratamiento en la fase aguda con medidas para restaurar la circulación y frenar el proceso patológico; fisioterapia y rehabilitación, y medidas para evitar nuevos accidentes y evolución de la enfermedad vascular.

### Tratamiento en la fase aguda

Con el uso de los trombolíticos contra el accidente cerebrovascular y los progresos en los métodos endovasculares para trombectomía, el tratamiento del accidente agudo evolucionó para orientarse a la restauración rápida de la perfusión a través de los vasos cerebrales ocluidos. El predominio en el proceso incluye la identificación rápida de la capacidad del paciente para ser sometido a tratamientos de revascularización intravenoso y endoarterial, y la fecha de dichas fases se ha calculado de una serie de estudios clínicos con asignación al azar. La práctica actual es utilizar la *trombólisis intravenosa* en término de 3 h, en caso de no detectar hemorragia intracraneal según CT y con cuantificaciones adicionales, incluso hasta 4.5 h de haber comenzado la apoplejía ([Hacke et al, 2008](#)). Si en el estudio vascular realizado durante la administración de trombolíticos intravenosos o después de realizada se identifica una oclusión de un gran vaso (zona distal de la carótida interna o proximal de la cerebral media) el paciente es candidato para trombectomía o trombólisis endovascular. Si los estudios de imagen en vasos en ese punto no señalan oclusión arterial proximal, no se emprenderá algún método endovascular. Si han transcurrido más de 4.5 h y “se rebasó la ventana”, no se usa la trombólisis intravenosa. Si la oclusión vascular es muy grande y se atiende al paciente entre las 4.5 y las 6 h de haber comenzado el accidente, se emprenden medidas endovasculares basadas en datos de algunas investigaciones, incluidas SWIFT-PRIME ([Saver et al.](#)). Si han transcurrido más de 6 h desde el comienzo del trastorno y se han extendido como mínimo 18 h, o posiblemente 24 h, incluso si el paciente se despierta del sueño con una apoplejía en que “fue la última vez que se sintió bien”, y existe oclusión de un gran vaso demostrada por estudios de imagen vascular, es posible el tratamiento endovascular, pero únicamente si los estudios avanzados indican una diferencia entre el tamaño del infarto (volumen de difusión), y una región isquémica con perfusión deficiente, pero que no llega a un alto infarto (defecto de perfusión). Ello generó la idea de que la demostración de los defectos de perfusión en estudios de imagen podría ser un elemento mejor de valoración que el intervalo transcurrido desde el comienzo de los síntomas, para pronosticar la respuesta al tratamiento. También existen algunos signos clínicos y de estudios de laboratorio que anulan varias de las fases anteriores, como se destacó antes. Los sistemas médicos han tenido que hacer adaptaciones de las exigencias de recursos para emprender dichos tratamientos.

### Fármacos trombolíticos intravenosos



Los activadores de plasminógeno hístico (tPA recombinante) transforman el plasminógeno en plasmina. Se demostró que dichos fármacos son eficaces para tratar un accidente cerebrovascular, decenios después de demostrar que también lo son para la oclusión de arterias coronarias. La **alteplasa** y la **tenecteplasa** son formas de los activadores de plasminógeno obtenidas por bioingeniería genética. La **tenecteplasa** muestra una mayor especificidad por fibrina y su acción dura más que la de la **alteplasa**. En los párrafos siguientes, los autores utilizan “tPA” para representar todos los activadores de plasminógeno hístico.

El estudio innovador organizado en Estados Unidos por el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (consúltese NINCDS y *Stroke rtPA Stroke Study Groups*) recopiló pruebas de beneficio ulterior con *tPA intravenoso*. El tratamiento hecho en término de 3 h de haber comenzado los síntomas permitió obtener un incremento de 30% en el número de pacientes que mostraron escaso o nulo déficit neurológico cuando se les exploró de nuevo tres meses después del accidente cerebrovascular, beneficio que persistió cuando se valoraron un año después, según el estudio de [Kwiatkowski et al.](#) Dos aspectos son notables: los beneficios incluyeron todos los tipos de apoplejías isquémicas, inclusive las causadas por oclusión de vasos finos (lagunas) y no se manifestó la mejoría en los días que siguieron inmediatamente al tratamiento, y sólo se detectó cuando se exploró a los pacientes tres meses después.

El tPA del estudio de NIH se aplicó en una dosis de 0.9 mg/kg de peso y de ella 10% se aplicó en bolo inicial, seguida por goteo intravenoso del resto, en término de 1 h. No se excedió la dosis de 90 mg y fue menor que aquella utilizada contra el infarto del miocardio. La mejoría relativa en el estado neurológico se hizo a expensas de un riesgo de 6% de hemorragia cerebral sintomática y otro 4% de pérdidas hemáticas insignificantes, en los estudios imagenológicos, es decir, una tasa menor que la observada en muchos estudios previos, pero del doble de la esperada sin trombólisis (algunas de las hemorragias se situaron en el área del infarto y no empeoraron los síntomas). Se excluyó del estudio a los pacientes que habían tenido infartos masivos (que abarcaron más de 66% del territorio de la arteria cerebral media), si tenían puntuaciones altas en una escala clínica de accidentes cerebrovasculares que fue elaborada por el estudio de los *National Institutes of Health* (disponible en: [http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH\\_Stroke\\_Scale.pdf](http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf) y de otras fuentes), si tuvieron hipertensión no controlada; si tuvieron más de 80 años de edad o si en fecha reciente habían recibido anticoagulantes (excepto ácido acetilsalicílico); el análisis ulterior de la investigación de NINCDS indicó que los pacientes que fueron tratados desde momentos más tempranos dentro de un esquema de 3 h obtuvieron más beneficios que los que fueron atendidos en etapas ulteriores; como consecuencia, tuvo menor utilidad administrar tPA en el lapso de 2.5 a 3 h después de la apoplejía. Los datos de una investigación sugirieron que una dosis menor de tPA (0.6 mg/kg) no era inferior a la dosis corriente en una población predominantemente de enfermos asiáticos ([Anderson et al 2016](#)).

En lo que se refiere a la tenecteplasa, se han usado dosis de 0.25 mg/kg o 0.4 mg/kg para trombólisis y con ellas se obtuvieron resultados similares. La investigación publicada por [Logallo](#) que comparó la **tenecteplasa** en dosis mayores con la **alteplasa**, no detectó diferencia alguna entre los grupos en cuanto a resultados clínicos, pero en otros estudios como el de [Parson et al](#) y el de [Campbell et al.](#), hubo una mejoría en la cifra de revascularización antes de la trombectomía, en este último, de 22%, en comparación con 10% con la **alteplasa** y una dosis menor de 0.25 mg/kg.

Los intentos para definir a los pacientes con mayor duración de síntomas isquémicos que se beneficiaron de tPA han tenido resultados variables, pero se han inclinado por un efecto logrado hasta un límite de 4.5 h, como se menciona antes. En algunos individuos con oclusión del tronco basilar y estado de coma breve, y los que no tuvieron trombosis extensa, el tratamiento tPA a muy breve plazo también logró mejoría global de la función neurológica, aunque hubo innumerables excepciones. Obtenido de un resumen de la *American Cardiology Association*, están los criterios de inclusión y exclusión que suelen ser aceptados, en términos generales, para utilizar tPA intravenoso en el [cuadro 33-6](#). Por supuesto, la hemorragia intracraneal y de orden general constituye el aspecto de mayor preocupación, pero un punto menor, aunque interesante, es que algunos pacientes que habían recibido inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para tratar la hipertensión al parecer presentaron edema angioneurótico como efecto adverso de tPA.

Cuadro 33-6

**CRITERIOS PARA LA INCLUSIÓN O EXCLUSIÓN DE PACIENTES CON ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO PARA RECIBIR rtPA POR VÍA IV EN TÉRMINO DE 3 H DEL INICIO DE LOS SÍNTOMAS**

**Criterios de inclusión**

Accidente isquémico agudo con déficit neurológico medible  
Los síntomas comenzaron <3 h antes de iniciar el tratamiento  
Edad ≥18 años

**Criterios de exclusión**

Traumatismo craneoencefálico o antecedente de accidente cerebrovascular en los últimos 90 días  
Los síntomas sugieren hemorragia subaracnoidea  
Antecedente de punción arterial en un sitio no compresible en los 7 días previos  
Antecedente de hemorragia intracraneal  
Neoplasia intracraneal, malformación arteriovenosa o aneurisma  
Cirugía intracraneal o intrarraquídea reciente  
Hipertensión arterial; sistólica >185 mm Hg o diastólica >100 mm Hg  
Hemorragia interna activa  
Diátesis hemorrágica aguda que incluya, pero que no se limite a:  
Recuento plaquetario <100 000 células/mm<sup>3</sup>  
Heparina administrada en un plazo de 48 h con la cual aPTT quedó por arriba de los límites normales, mayor que el límite superior de lo normal  
Empleo simultáneo de anticoagulantes con INR >1.7 o tiempo de protrombina >15 s  
Uso actual de inhibidores directos de trombina o del factor Xa directo con pruebas de laboratorio sensibles elevadas (como aPTT, INR, recuento plaquetario, y ECT; TT o mediciones apropiadas de actividad del factor Xa).  
Glucemia <50 mg/100 ml (2.7 mmol/L)  
CT que se demuestre infarto multilobar (hipodensidad >1/3 de hemisferio cerebral).

**Criterios de exclusión relativos**

La experiencia reciente sugiere que en algunas circunstancias, con consideración cuidadosa y con la ponderación de riesgo/beneficio, los pacientes pueden recibir fibrinolíticos a pesar de tener una o más contraindicaciones relativas. Se analizará cuidadosamente la razón de riesgo/beneficio de administrar por vía IV rtPA si está presente alguna de las siguientes contraindicaciones relativas.

Solamente síntomas menores de accidente cerebrovascular o síntomas con mejoría rápida (ceden de forma espontánea).  
Embarazo  
Convulsión al inicio, con deterioro neurológico postictal  
Cirugía mayor o traumatismo grave en término de 14 días  
Hemorragia de tubo digestivo o de vías urinarias en los últimos 21 días  
Infarto agudo del miocardio, reciente (en los últimos 90 días)

La lista de verificación incluye algunas indicaciones y contraindicaciones aprobadas por la FDA para la administración de rtPA IV para el accidente cerebrovascular isquémico agudo. Las revisiones de guías recientes han modificado las indicaciones originales aprobadas por la FDA. Un médico con experiencia en atención de accidente cerebrovascular agudo puede modificar esta lista.

El tiempo de inicio se define como el inicio de los síntomas presenciados o el último tiempo normal conocido si no se observó el inicio de los síntomas.

En pacientes sin uso reciente de anticoagulantes orales o heparina, el tratamiento con rtPA IV puede iniciarse antes de la disponibilidad de los resultados de la prueba de coagulación, pero debe suspenderse si el INR es >1.7 o el PT está anormalmente elevado según los estándares de laboratorio locales.

En pacientes sin antecedentes de trombocitopenia, el tratamiento con rtPA IV puede iniciarse antes de la disponibilidad del recuento de plaquetas, pero debe interrumpirse si este recuento es <100 000/mm<sup>3</sup>.

aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada; CT, tomografía computarizada; TEC, tiempo de coagulación de ecarina; FDA, Food and Drug Administration; INR, índice internacional normalizada; IV, intravenosa; PT, tiempo parcial de tromboplastina; rtPA, activador de plasminógeno de tejido recombinante; y TT, tiempo de trombina.

Reimpreso con autorización de Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al: Guías para el tratamiento temprano de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo: una guía para profesionales de la salud de la American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*44:870, 2013. © 2013 American Heart Association, Inc.

En términos generales, se excluye a pacientes en quienes el déficit es muy pequeño (p. ej., afectación de una mano solamente; con disartria o afasia menor), en quienes la recuperación es rápida y de mayor importancia, en quienes el déficit es tan grande que afecta prácticamente todo el territorio de la arteria cerebral media. Muchos centros han ampliado su práctica más allá de los límites del estudio de NIH y tratan pacientes que tienen más de 80 años y algunos con accidentes cerebrovasculares de gran magnitud. También hay ambigüedad en el tratamiento de pacientes con apoplejías agudas en quienes los vasos cerebrales referibles tienen circulación total. Frecuentemente se desconoce si el vaso tiene libre circulación.

La educación en salud debe aumentar el número de pacientes con enfermedad cerebrovascular que solicite atención oportuna, para aumentar así la proporción de enfermos elegibles para recibir tratamiento con tPA.

### Trombectomía y trombólisis intraarteriales

Las sustancias trombolíticas inyectadas por vía endoarterial o la lisis mecánica para romper o extraer un coágulo intravascular, en algunos casos restauran el flujo sanguíneo de la arteria cerebral media y el tronco basilar. Las estrategias más recientes comprenden el uso de dispositivos que “recuperan” los coágulos del interior de los vasos. Las investigaciones iniciales se hicieron en pacientes en los que habían transcurrido 6 h inclusive, después del accidente cerebrovascular, pero en fecha reciente se ha ampliado dicha ventana a 16–24 h con la selección apropiada de enfermos. Los criterios principales para la selección de pacientes para la práctica de trombectomía en tales estudios han sido: la presencia de oclusión en el segmento intracraneal de la carótida interna, y arterias cerebrales media o anterior, y una discordancia entre la magnitud del déficit del accidente cerebrovascular y el volumen de tejido isquémico no infartado aún, sobre bases clínicas y por los criterios de los estudios de imagen (Albers et al., Kidwell et al. y Nogueira et al.) La frecuencia de hemorragia intracraneal sintomática fue semejante a la de la trombólisis intravenosa, es decir, un 6% en promedio. Todas las investigaciones de esta índole han incorporado pacientes con accidentes en la circulación anterior, razón por la cual está la investigación del problema de revertir el déficit neurológico por trombosis aguda del tronco basilar por medio de trombectomía.

### Revascularización quirúrgica aguda

Esta técnica implica abrir la arteria carótida o una zona de aterosclerosis intracraneal inmediatamente después de una apoplejía con la finalidad de mejorar los resultados clínicos; otro punto importante es la utilidad de la endarterectomía para evitar futuros accidentes de este tipo y se expone en mayor detalle en una sección ulterior. En decenios pasados fue escasa la experiencia acumulada con la extracción quirúrgica inmediata de un coágulo de la arteria carótida o la realización de una derivación para restaurar la función. Ojemann et al., (1995) operaron a 55 pacientes con tales características, en una situación de emergencia; de ellos, 26 mostraban estenosis de los vasos y 29 trombosis aguda de tales órganos. De estos últimos, se restauró la circulación en 21 de los enfermos con un resultado clínico excelente o satisfactorio en 16 personas. En 19 de los 26 pacientes con estenosis de arterias carótidas se obtuvo un resultado excelente o satisfactorio. Por lo común transcurren varias horas antes de corroborar el diagnóstico; si el intervalo rebasa las 12 h, por lo regular tiene poca utilidad abrir el vaso ocluido y puede conllevar más peligro que beneficio. En cualquier caso, la técnica anterior ha sido sustituida en gran medida por las técnicas endovasculares descritas antes, pues con ella los resultados han sido en términos generales, insatisfactorios. Una circunstancia especial es repetir la operación por obturación del vaso o por la aparición de un émbolo inmediatamente después de endarterectomía carotídea, en que se realiza la extracción rápida de un coágulo o la reparación de un desgarró de la íntima, de forma más o menos sistemática, y también se revisa más adelante; este tema se revisará en otras ocasiones.

En este apartado se revisa el tratamiento endovascular de aterosclerosis intracraneal. Son obvios los riesgos de manipular vasos intracraneales, en particular los del círculo de Willis sin tejido adyacente, porque están situados dentro del espacio subaracnoideo. En un intento por saber si con una endoprótesis o con una angioplastia mejorarían los puntos finales en sujetos que tenían TIA o accidentes cerebrovasculares menores como resultado de una estenosis intracraneal, Chimowitz et al. (2011) informaron que su investigación se interrumpió en fase temprana ante los magros resultados en el grupo tratado con endoprótesis en comparación con los que recibían tratamiento médico. Por esa razón, sigue siendo problemático el tratamiento de aterosclerosis intracraneal sintomática y se ha delegado a los fármacos antiagregantes plaquetarios e hipolipemiantes que se revisan más adelante.

### Anticoagulación en accidente cerebrovascular agudo

Algunas consideraciones son pertinentes en cualquier comentario de la selección y comienzo del uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (en este caso denota a los fármacos que modifican la cascada de la coagulación) en casos de accidente cerebrovascular. En primer lugar, está la diferencia entre el uso de anticoagulantes para evitar la evolución de un accidente agudo y el empleo profiláctico de tales fármacos para impedir accidentes futuros. El punto más trascendente en la prevención de futuros accidentes de este tipo es saber si la apoplejía o TIA son aterotrombóticos o cardioembólicos. Como se expone en párrafos siguientes, algunos estudios se orientan de manera concluyente a la utilidad de los anticoagulantes en el accidente cerebrovascular por algunas causas cardioembólicas, en particular fibrilación auricular, en tanto que no hay tanta certeza sobre las indicaciones en el caso de enfermedad aterotrombótica.

#### Administración de heparina durante un accidente agudo en evolución

Las dos situaciones en que la administración inmediata de [heparina](#) o un equivalente como la [enoxaparina](#), han recibido la mayor atención y apoyo en la práctica clínica, incluyen la trombosis del tronco basilar con déficit fluctuantes, y la oclusión inminente de la arteria carótida por trombos y disección. En tales situaciones, cabe emprender la administración de [heparina](#) en tanto se esclarece la naturaleza de la enfermedad; una vez que los nuevos hallazgos contraindiquen el uso de tal fármaco, se interrumpe su empleo. No se han realizado estudios clínicos satisfactorios a favor de esta estrategia de uso “agudo” de anticoagulantes y casi todos los autores con autoridad en la materia no han hallado pruebas del empleo de tal sustancia en dichas situaciones (p. ej., consúltese *Reprt of the Joint Stroke Guideline Development Committee*, planteado por [Coull et al.](#)). Un hecho parece bastante claro, y es que la administración de anticoagulantes es una estrategia de gran valor una vez que está totalmente desarrollada la enfermedad cerebrovascular. Muchas de las investigaciones clínicas han incorporado tan pocos casos como para valorar los resultados del tratamiento.

[Swanson](#) ha revisado los datos de algunas investigaciones en que se valoró a la [heparina](#) (incluido el *International Stroke Trial* y el estudio TOAST), y sugirió que no se producía un beneficio neto con dicho anticoagulante en el accidente cerebrovascular agudo, a causa de un exceso de hemorragias cerebrales. Sin embargo, en tales series hubo una incidencia pequeña estimada en 2% de repetición del accidente cerebrovascular en las primeras semanas después de un infarto cerebral en los grupos no tratados. La cifra de ese nivel en caso de accidente repetitivo temprano casi impide demostrar un beneficio del uso de la [heparina](#) o fármacos heparinoides. Más adelante, en este capítulo se revisa el problema de administrar [heparina](#) en casos de infarto cerebral cardioembólico reciente, en particular como una “estrategia de espera” mientras se confirma los efectos de la [warfarina](#). Algunos especialistas han usado también a la [heparina](#) en caso de accidente lagunar de vasos finos e intermitentes, aunque no hay certeza de sus efectos.

En el caso de que se utilice [heparina](#) y en el supuesto de que no se usó tPA en las 24 h anteriores, se puede administrar por vía endovenosa [heparina](#) y comenzar con un bolo de 100 U/kg de peso seguido de goteo continuo (1 000 U/h) y los ajustes se harán con arreglo a las cifras del tiempo de tromboplastina parcial (PTT, *partial thromboplastin time*). La hemorragia al interior de cualquier órgano puede surgir cuando el PTT excede de tres veces el nivel que había antes del tratamiento. Si el PTT rebasa los 100 s, es preferible interrumpir el goteo, corroborar las cifras de coagulación sanguínea y reemprender el goteo con un ritmo más lento con base en los resultados de los estudios (en vez de lentificar simplemente la rapidez de goteo). En circunstancias en que fluctúa la isquemia del tronco basilar, los autores tienen la práctica de permitir cifras mayores de PTT.

No tiene beneficio probado el uso de [heparina](#) de bajo peso molecular ([enoxaparina](#) o [nadroparina](#)) en plano subcutáneo en las primeras 48 h de haber comenzado los síntomas. En una investigación limitada no aumentó la frecuencia de transformación hemorrágica de la región isquémica cuando se comparó el elemento anterior con la administración de placebo ([Kay et al.](#)). Los índices de resultados o puntos finales en tal estudio fueron “poco precisos” (muerte o dependencia seis meses después del accidente cerebrovascular), y por esa razón se necesita realizar más investigaciones con esta técnica. Sólo se puede deducir que el uso de [heparina](#) de bajo peso molecular al parecer es un procedimiento seguro y no hay pruebas de gran peso a favor de su uso en el accidente isquémico agudo.

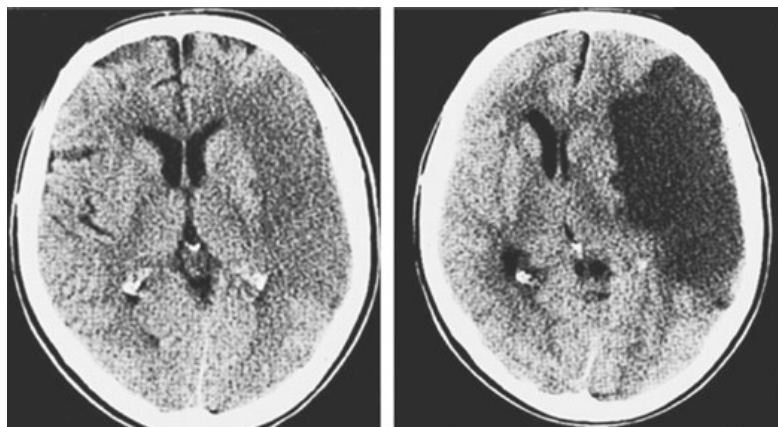
#### Tratamiento del edema cerebral por infarto isquémico e hipertensión intracraneal después de accidente cerebrovascular isquémico

En los primeros días de ocurrido el infarto cerebral masivo, el edema del tejido necrótico puede amenazar la vida (Véase también [cap. 34](#)). El cuadro anterior muy a menudo se observa en caso de infarto completo en el territorio de la arteria cerebral media, es decir, que abarca el territorio vascular profundo y distal. En las primeras 24 h se puede identificar algún grado de efecto expansivo en la CT. El infarto adicional en el territorio del vaso mencionado (oclusión carotídea total) empeora la situación. Por lo común surge deterioro clínico en el tercer al quinto días, o a veces más tarde, pero rara vez evoluciona con la misma rapidez como lo hace en término de horas del comienzo ([fig. 33–18](#)). Los indicadores clínicos del empeoramiento, como somnolencia, pupila fija (pero no necesariamente midriática), el signo de Babinski en el mismo lado del infarto (en el lado indemne del cuerpo) y

cambios en el perfil respiratorio, así como los signos imagenológicos característicos, son resultado de desplazamientos hísticos secundarios, como se describe en los [capítulos 16 y 29](#) y en los estudios de [Hacke et al. \(1996\)](#) y de [Ropper y Shafran. Frank](#) ha demostrado que el deterioro clínico no siempre es consecuencia del incremento inicial de la presión intracraneal. Por esa causa, puede ser aconsejable en pacientes escogidos medir la presión intracraneal (ICP, *intracranial pressure*) directamente antes de emprender un régimen médico intensivo para disminuir dicha presión.

FIGURA 33-18.

Infarto isquémico grande del hemisferio cerebral izquierdo predominantemente en la distribución de la rama superior de la arteria cerebral media. Se practicaron las CT a las 24 h (*izquierda*) y 72 h (*derecha*) después de comenzar los síntomas neurológicos. En la segunda tomografía (*derecha*) se advierte edema intenso del tejido con el infarto y desplazamiento de estructuras centrales hacia la derecha.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 13a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Se desconoce el mecanismo de este tipo de edema cerebral masivo, pero quizá dependa de transgresión de las barreras endoteliales en las regiones infartadas y el tránsito pasivo de agua y solutos al interior del parénquima encefálico. Es probable que el principal factor en tal fenómeno sea el edema y no el incremento del volumen sanguíneo. [Kimberly et al.](#) demostraron que en la reperfusión de una región (reanudar la circulación) era más importante el tamaño del infarto, después de analizar pacientes en uno de los grandes estudios de trombectomía endovascular y advertir que los buenos resultados de la reperfusión satisfactoria están relacionados con menor edema.

La *administración intravenosa de manitol* en dosis de 1 g/kg para continuar con 50 g cada 2 o 3 h puede interrumpir el deterioro ulterior, pero muchos de tales pacientes, una vez que presentan coma, posiblemente fallezcan, a no ser que se emprendan medidas drásticas como la hemicraniectomía. En esas situaciones, la hiperventilación controlada puede ser útil como maniobra destinada a ganar tiempo. Los corticoesteroides probablemente tienen escasa utilidad y en varias investigaciones no se ha demostrado su eficacia.

En años pasados se renovó el interés por la *hemicraniectomía* como una forma de aminorar el efecto expansivo y la presión intracraneal en estas circunstancias extremas (véase [Schwab et al.](#)). Una estrategia por la que los especialistas se han inclinado ha sido realizar hemicraniectomía prácticamente en los comienzos del cuadro de edema cerebral, en los primeros dos o tres días, con la persona somnolienta, pero antes de que ocurra el coma. [Vahedi et al.](#), realizaron un análisis conjunto de tres investigaciones con asignación al azar, basado en tal premisa. Después de descartar a las personas mayores de 60 años, fue posible analizar a un total de 93 pacientes que no estaban totalmente conscientes. Se identificó una gran ventaja en la supervivencia a favor del grupo operado, en término de 48 h. Ha surgido controversia en cuanto al estado funcional de los supervivientes, lo que incluye el tema de la conveniencia de que los pacientes obtengan 4 puntos de la escala modificada de Rankin, lo cual significa que depende de otros para su atención personal. Los datos de una investigación comparativa hecha con mayor cuidado en pacientes de más de 60 años confirmaron el efecto beneficioso de la hemicraniectomía para impedir la muerte por edema cerebral después de enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, como dato no sorprendente, la proporción de supervivientes con buenos resultados funcionales del grupo de personas de mayor edad no fue tan grande como el observado en pacientes más jóvenes.

Una práctica ha sido esperar la aparición de signos de deterioro que por lo común justifican la operación en menos de la mitad de los pacientes con apoplejías grandes en el territorio de la arteria cerebral media, y que pueden operarse, por lo general, desde el tercero al quinto día. Los familiares de estos pacientes deben conocer los riesgos de tal decisión y la posibilidad de que persistirán los déficits del accidente cerebrovascular al grado de que casi 33% de los pacientes sobrevivientes tendrán que depender de otras personas para su atención. Sobre tal base se emprende la hemicraniectomía

en combinación con duraplastia suprayacente si la persona evoluciona de un estado de estupor al de coma y en los estudios imagenológicos se advierte agravamiento del efecto expansivo. No se sabe si se obtiene mayor beneficio con la lobectomía temporal anterior, pero pocas veces se le incluye en la práctica operatoria. La utilidad de la descompresión quirúrgica no se ha limitado a sujetos con oclusión del hemisferio derecho; también pueden ser candidatos apropiados aquellos con grados limitados de afasia. Después de un periodo largo de coma en que hubo midriasis de ambas pupilas o signos de que hubo daño irreversible en el mesencéfalo, dicho método puede carecer de utilidad.

En el caso especial de los grandes *infartos cerebelosos* por lo común provenientes de oclusión de una arteria vertebral, el edema puede comprimir en término de horas o días la porción inferior del tronco del encéfalo; dicha complicación conlleva el peligro de paro respiratorio repentino. El edema cerebeloso puede surgir con la oclusión coexistente de la porción lateral del bulbo o sin ella, y la situación es similar a la compresión bulbar causada por hemorragia cerebelosa. Antes del deterioro por lo regular surge hidrocefalia y se manifiesta en la forma de somnolencia y estupor, mayor tono de las extremidades pélvicas y signos de Babinski; otros signos centinelas de la compresión del tronco del encéfalo son paresia de la mirada, parálisis del VI par o hemiparesia del mismo lado que el de la ataxia ([Kanis y Ropper](#)). Suele ser difícil diferenciar los efectos del agravamiento de la hidrocefalia respecto de los de infarto del tronco del encéfalo por propagación del trombo en el tronco basilar ([Lehrich et al.](#)). Es importante emprender la descompresión quirúrgica del tejido con infarto y el edematoso tan pronto se manifiesta clínicamente el edema del cerebelo, por la aparición de hidrocefalia o signos del tronco del encéfalo en la medida que pueda preverse persistencia del edema. Es razonable realizar un lapso breve de observación antes de realizar la operación si están permeables el cuarto ventrículo y las cisternas alrededor del tronco del encéfalo y la persona está consciente. Se puede utilizar [manitol](#) en la preparación del paciente para la operación o si se prevé un periodo de observación, pero no hay certeza de su utilidad. Al igual que ocurre en la hemorragia cerebelosa, por lo común es inadecuado el drenaje ventricular solo y, en cualquier situación, no es necesario si cede la presión con la hemicraniectomía y la ablación del tejido infartado.

### Tratamiento médico después de accidente cerebrovascular

La hospitalización en una unidad de cuidados especiales para el paciente con un accidente cerebrovascular y en estado grave, ha sido en muchos estudios tema de discusión. En dichos pacientes, hay mejoría en la morbilidad y mortalidad, aunque las diferencias han sido pequeñas y difíciles de corroborar. Sin embargo, dicho plan de organización no ha sido realizado en forma amplia y en vez de él han proliferado protocolos para la valoración inicial rápida del accidente y la aparición de la neurología especializada en accidentes cerebrovasculares. En tal situación, como mínimo, se advierte qué para la lucha fructífera contra este problema, son necesarios los conocimientos y la aceptación general de que la apoplejía, a semejanza del infarto del miocardio, necesita de experiencia y dedicación especiales. Los protocolos para evitar la hipertensión excesiva después de la administración de trombolíticos se realizan mejor en unidades que tienen características de personal que generan conocimientos detallados de tales planes y otros más. Como ya se destacó, evitar la broncoaspiración y la neumonía es un aspecto decisivo que se logra al identificar a los pacientes con riesgo. Este tipo de pacientes también se beneficia de la aplicación sistemática de protocolos. Justifica la atención evitar la trombosis venosa de las piernas, la embolia pulmonar y síndromes coronarios. En algunas unidades es recomendable conservar a la persona en decúbito dorsal en las primeras horas o el día después del accidente isquémico, más bien para evitar la hipotensión y la perfusión cerebral deficiente, aunque tal estrategia no ha sido estudiada sistemáticamente. Cuando comienza la fase en que el paciente esté sentado y camine, se debe poner atención especial a la conservación de la presión arterial normal. El control rígido de la glucemia después de un accidente cerebrovascular ha tenido a la vez aceptación y rechazo, según datos de varias investigaciones, pero es prudente conservar la glucemia dentro de niveles razonablemente normales.

A pesar de las pruebas antagónicas, en la práctica actual se insta a que se conserve la euglucemia. Los modelos experimentales de accidente isquémico se han pronunciado a favor de evitar la hiperglucemia; lo anterior se complica por la elevada frecuencia de diabetes como factor de riesgo de la apoplejía y la necesidad de hacer decisiones respecto al control glucémico. El control demasiado intenso de la glucemia posiblemente no brinde beneficios en la fase aguda.

Algunos estudios han confirmado la elevada prevalencia de niveles nuevos o mayores de hipertensión inmediatamente después de un accidente isquémico y su tendencia a disminuir en días ulteriores, incluso sin fármacos. Es preferible diferir el tratamiento de la hipertensión que no fue identificada, hasta que se haya estabilizado el déficit neurológico. Como han sugerido [Britton et al.](#), es prudente evitar los antihipertensivos en los primeros días, salvo que exista isquemia activa del miocardio o la presión arterial alcance niveles altos suficientes para imponer un riesgo a otros órganos, en particular los riñones, o exista un riesgo particular de hemorragia cerebral como consecuencia del uso de los trombolíticos.

### Otras formas de tratamiento médico

En épocas pasadas el tratamiento por hemodilución tuvo aceptación a partir de los estudios de [Wood y Fleischer](#), quienes demostraron una elevada



incidencia de mejoría a corto plazo, cuando disminuyeron el valor hematócrito a casi 33%; desde hacía algún tiempo se sabía que la disminución de la viscosidad de la sangre mejoraba la perfusión regional, y los estudios de la CBF demostraron un efecto similar en el encéfalo. Observaciones más tempranas habían indicado una disminución en el déficit neurológico global, pero prácticamente todos los estudios de mayor magnitud con asignación al azar (que incluyeron pacientes en muchas situaciones tratados en fechas diferentes incluso hasta 48 h después de la apoplejía), no confirmaron el beneficio planteado y se abandonó prácticamente el empleo de tal tratamiento. No han demostrado beneficios constantes los esquemas orientados a mejorar la perfusión al incrementar el gasto cardíaco ([aminofilina](#), fármacos vasopresores); al mejorar la microcirculación ([manitol](#), glicerol, dextrano) o por el empleo de un gran número de vasodilatadores (véase más adelante), aunque algunos están todavía en estudio. El [oxígeno](#) normobárico e hiperbárico puede aminorar temporalmente los déficits isquémicos, pero no tiene efecto sostenido. En un estudio realizado en más de 8 000 pacientes no se demostró beneficio del complemento de [oxígeno](#) en dosis pequeñas en una situación aguda ([Roffe et al.](#)). La hipotermia inducida limita el tamaño del accidente isquémico, pero técnicamente es difícil administrar tal gas y suele tener graves efectos adversos. En épocas pasadas se prestó gran atención a los cambios de posición de la cabeza y el cuerpo en la fase aguda del accidente cerebrovascular, pero en un estudio con asignación al azar ([Anderson et al.](#)), la posición sedente no brindó ventaja alguna en relación con el decúbito dorsal

También se ha observado que los antagonistas de los conductos de calcio, entre los tipos utilizados en cardiopatías, mejoran la CBF y aminoran la acidosis láctica en individuos con accidente cerebrovascular. Sin embargo, varios estudios multicéntricos en que se compararon los antagonistas mencionados con placebo no detectaron diferencia alguna en los puntos finales en los dos grupos. También surgió interés, como se revisó al inicio de este capítulo, por fármacos que inhibían los transmisores aminoácidos excitadores y los “eliminadores” de radicales libres como el dimetilsulfóxido (DMSO, *dimethyl sulfoxide*) y factores de crecimiento, pero hasta la fecha ninguno de los anteriores ha generado resultados satisfactorios en humanos.

A pesar de contar con algunas pruebas experimentales de que algunos vasodilatadores como CO<sub>2</sub> y la papaverina incrementan la CBF, ninguno ha sido beneficioso en casos de accidente cerebrovascular de humanos, perfectamente estudiados, en las etapas de TIA, trombosis en evolución o accidente establecido. En realidad, los vasodilatadores pueden ser dañinos, cuando menos sobre bases teóricas, porque disminuyen la presión sistémica o dilatan un vaso del parénquima cerebral normal (se pierden los mecanismos autorreguladores en los vasos dentro del área del infarto); pueden aminorar también la corriente por anastomosis intracraneales. Además, ya muestran dilatación máxima los vasos en el borde del infarto (zona limítrofe). Los descubrimientos nuevos en cuanto a la utilidad del [óxido nítrico](#) en la regulación vascular probablemente sean el punto de partida para la obtención de nuevos fármacos, que aún necesitan evaluarse. En párrafos anteriores se revisa el estrés metabólico de la isquemia y la generación de radicales de [oxígeno](#) libres destructivos. Entre los innumerables productos “encefaloprotectores” que se han probado en un intento de aminorar el tamaño del infarto, algunos han generado resultados erráticos en estudios grandes con asignación al azar. Por ejemplo, dos estudios recientes en el comienzo produjeron resultados promisorios y más adelante resultaron ineficaces ([Shuaib et al.](#)); tales fármacos generaron interés porque se podían administrar incluso varias horas después de ocurrida la apoplejía (que continuó hasta 72 h). Hasta el momento, han sido desalentadores los resultados obtenidos con los fármacos neuroprotectores en enfermedad cerebrovascular.

## Prevención primaria y secundaria de accidentes cerebrovasculares isquémicos

Además de disminuir los conocidos factores de riesgo para enfermedades vasculares, algunas medidas aminoran el peligro de que se repita la apoplejía y evitan un primer evento. Muchos de estos métodos han obligado a realizar estudios grandes con asignación al azar, a veces en poblaciones escogidas, para demostrar diferencias significativas en comparación con el hecho de no hacer tratamiento o con varios elementos comparativos. Por tal razón, a menudo es incierta la forma de aplicar tales hallazgos a un paciente en particular, pero se les ha incorporado en las guías.

### Anticoagulantes para la prevención primaria de accidentes cerebrovasculares

Las pruebas más convincentes a favor de la eficacia de los anticoagulantes para evitar la embolia en pacientes con fibrilación auricular se obtuvieron de la *Boston Area Anticoagulant Trial for Atrial Fibrillation* en 1990 (Véase [cuadro 33-3](#)). En el comienzo, las personas menores de 65 años de edad en este estudio y en otros, no obtuvieron beneficios netos de los anticoagulantes profilácticos, por largo tiempo, salvo que tuvieran factores adicionales de riesgo cerebrovascular como diabetes, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva o valvulopatía cardíaca, pero estudios nuevos han ampliado dichos límites de edad para personas con fibrilación auricular. (Los individuos que tenían menos de 65 años y sin las características adicionales mencionadas [antes llamados *fibriladores solos*] constituyeron, en promedio 33% de los adultos con fibrilación auricular, y tuvieron poco riesgo de accidente cerebrovascular.) Para estimar el riesgo de apoplejía en la fibrilación auricular, que incluye la edad como factor, para así ocuparse de personas menores de 65 años, se han elaborado dos variantes de las puntuaciones CHADS, como se resumen en el [cuadro 33-3](#).

El ácido acetilsalicílico, al parecer no proporciona el mismo grado de beneficio protector que los anticoagulantes para disminuir el riesgo primario de apoplejía en la fibrilación auricular, y algunos estudios sugieren que si no existieran otros factores de riesgo para accidente cerebrovascular, podría haber una disminución levemente mayor en el riesgo de que apareciera, si se usara ácido acetilsalicílico, que en el caso de no ofrecer tratamiento. En pacientes menores de 65 años de edad y sin otros factores de riesgo de apoplejía, que se reflejaron en una puntuación baja en CHADS, el ácido acetilsalicílico puede ser un fármaco para prevención razonable. No se ha definido la dosis apropiada de éste, pero en estudios previos con dosis muy grandes como 1g/día conllevaban el riesgo de hemorragia.

Antes de iniciar el tratamiento es necesario cuantificar la actividad de protrombina y de tromboplastina parcial, pero en caso de no ser factible tal estrategia, será posible administrar en forma segura las dosis iniciales de los anticoagulantes si no existen pruebas clínicas de hemorragia en otros sitios del cuerpo y si no se practicó en fecha reciente alguna cirugía. La administración de [warfarina](#), con dosis inicial de 5 a 10 mg al día es relativamente segura a condición de que se conserve entre 2 a 3 puntos el índice internacional normalizado (INR, *international normalized ratio*) (que en épocas pasadas se medía en la forma de tiempo de protrombina entre 16 y 19 s) y el nivel se cuantifica regularmente (un plan aproximado incluiría una vez al día en los primeros cinco días, luego dos a tres veces por semana durante una a dos semanas, y por último una vez cada varias semanas).

Varios fármacos pueden alterar los efectos anticoagulantes de los cumarínicos o intensificar el riesgo de hemorragia. Los más importantes son el ácido acetilsalicílico, [colestiramina](#), alcohol, [carbamazepina](#), antibióticos del tipo de las cefalosporinas y quinolonas, sulfas y las dosis altas de penicilina. Una complicación poco común pero peligrosa es la necrosis cutánea hemorrágica; es resultado de microtrombosis paradójica de los vasos de la piel y fácilmente aparece en individuos con deficiencias no sospechadas de proteínas endógenas de coagulación (S y C). La forma diseminada de necrosis cutánea aparece en término de días de iniciar el uso de [warfarina](#), pero los autores atendieron a un paciente con este tipo de lesión después de daño local de la piel, luego de transcurridos meses de tratamiento.

La introducción de los inhibidores del factor Xa ha abierto una alternativa en vez del antagonista de vitamina K, la [warfarina](#), para disminuir la frecuencia de accidentes cerebrovasculares en sujetos con fibrilación auricular. En un estudio hecho por [Granger et al.](#), que introdujeron el [apixaban](#) para tal indicación, hubo un número relativamente menor de accidentes cerebrovasculares y menos hemorragias cerebrales que con el uso de [Warfarina](#), cuando el objetivo planeado con la [warfarina](#) era conservar el INR entre 2 y 3. Con el dabigatran y el [rivaroxaban](#) se obtienen disminuciones similares en la frecuencia de apoplejías, que con lo observado con [apixaban](#) y [warfarina](#) (véase [Patel et al.](#)). Los fármacos mencionados tienen la ventaja, en comparación con la [warfarina](#), de no necesitar la práctica constante de estudios hematológicos para medir INR o de presentar menos interacciones medicamentosas. Sin embargo, a pesar de que su semivida es más breve en comparación con la [warfarina](#), están presentes en la circulación muchas horas después de que se interrumpió su uso y no es fácil revertir la anticoagulación en caso de que surja hemorragia sistémica o cerebral. Se dispone de fármacos que revierten el efecto anticoagulante de los nuevos medicamentos o están en fase de desarrollo. (Se ha informado que revertir el efecto de la [warfarina](#) con vitamina K, por ejemplo, o incluso con factores de coagulación, no es una medida rápida).

Se observa un problema clínico frecuente en el anciano con fibrilación auricular expuesto al peligro de caídas o crisis atónicas por diversas causas, incluido el accidente cerebrovascular intrínseco. En una revisión de registros escogidos de bases de datos administrativos, [Gage et al.](#) concluyeron que el riesgo global de inducir hemorragia cerebral en ancianos con fibrilación auricular tratados con [warfarina](#), fue menor que el riesgo de repetición del accidente cerebrovascular. No obstante, en personas que habían tenido hemorragias en tanto recibían [warfarina](#), hubo mayor posibilidad de que el trastorno fuera letal. Por supuesto, las decisiones respecto a la anticoagulación deben adaptarse a la situación de cada paciente.

En el caso de pacientes con fibrilación auricular de inicio reciente se hará un intento de restaurar el ritmo sinusal normal por el uso de cardioversión eléctrica o un lapso de prueba con antiarrítmicos. Si estos últimos son ineficaces, se recomienda el uso de anticoagulantes con fin profiláctico. Antes de intentar la cardioversión en casos de fibrilación auricular de vieja fecha es recomendable el uso de anticoagulantes por varios días o más, para disminuir la formación de émbolos.

En sujetos con infarto agudo del miocardio también es deseable el uso de anticoagulantes por al menos durante algunas semanas, en particular si el trastorno afectó la mitad izquierda del corazón. En tales circunstancias no se han establecido guías; el nuevo empleo frecuente de uno o más inhibidores de la agregación plaquetaria después del infarto mencionado puede impedir el uso simultáneo de [warfarina](#). En la embolia cerebral acompañada de endocarditis bacteriana habrá que utilizar con gran cautela los anticoagulantes, por el peligro de hemorragia intracraneal, y proceder en vez de ella, con antibióticos. En términos generales, los autores no han utilizado anticoagulantes en estos pacientes.

### Antiangregantes plaquetarios para la prevención secundaria de accidente cerebrovascular

El ácido acetilsalicílico ha resultado ser el fármaco de utilidad más constante para evitar accidentes trombóticos y posiblemente los embólicos, pero sus efectos han sido pequeños en estudios grandes para la prevención primaria y para reducir el riesgo de recurrencia del accidente cerebrovascular. Una estrategia preferida basada en parte en los datos de la investigación WARSS mencionada es administrar simplemente dicho fármaco en todos los casos de accidente agudo. Esta estrategia fue reforzada todavía más por los datos de la investigación WASID en que se compararon 1 300 mg de ácido acetilsalicílico al día con [warfarina](#), para tratar la estenosis arterial intracraneal, con el fundamento de que la [warfarina](#) no era mejor para evitar los accidentes en tanto que el ácido acetilsalicílico se acompañaba de menos hemorragias de tubo digestivo y también una menor tasa global de muerte. Los datos de estudios IST y CAST confirmaron la veracidad del planteamiento, que definieron como una disminución pequeña en la tasa de mortalidad y repetición de la apoplejía si se administraba ácido acetilsalicílico en un lapso que no excediera de 48 h de ocurrida ésta. Aún no hay certeza en cuanto a la obtención de protección equivalente con dosis pequeñas (50 a 100 mg) o grandes (1 000 a 1 500 mg).

En personas que no toleran el ácido acetilsalicílico, cabe recurrir al [clopidogrel](#), fármaco inhibidor de la agregación plaquetaria o un fármaco similar (véase más adelante). Se considera que la [ticlopidina](#) y el [clopidogrel](#), con base en datos de investigaciones clínicas, equivalen al ácido acetilsalicílico o son apenas un poco más eficaces que éste para evitar la apoplejía. Aún más, los dos fármacos pueden ser tóxicos; la [ticlopidina](#) puede ocasionar neutropenia y el [clopidogrel](#) puede causar púrpura trombocitopénica trombótica. El [dipiridamol](#) en dosis altas no es tolerado adecuadamente por muchos pacientes, por el mareo inducido por la vasodilatación periférica. En términos generales, el uso de estos antiagregantes plaquetarios en combinación con el ácido acetilsalicílico ha generado resultados un poco mejores que el ácido acetilsalicílico solo, en la prevención de accidentes secundarios, pero a base de un mayor riesgo de hemorragia cerebral, según algunos estudios. En muchos de los grandes estudios, el aumento en los beneficios de agregar alguno de tales fármacos al ácido acetilsalicílico ha estado en el orden de 1% a 3% (véase el estudio ESPRIT y los trabajos de [Bhatt et al.](#) y [Sacco et al.](#), en el cual no se demostró beneficio alguno con la adición de [dipiridamol](#) de liberación extendida, al ácido acetilsalicílico). El estudio reciente CHANCE hecho en más de 5 000 pacientes en China, publicado por [Wang et al.](#), demostró disminución en la reincidencia de accidente cerebrovascular en los primeros 90 días después de la primera apoplejía de poca monta o TIA, al agregar [clopidogrel](#) al ácido acetilsalicílico, 75 mg o 300 mg, y no hubo aumento alguno en la frecuencia de hemorragias cerebrales. Cuando se amplió el uso de dos antiagregantes plaquetarios a mayores poblaciones no asiáticas, el llamado estudio POINT ([Johnston et al.](#)), advirtió un número excesivo de hemorragias sistémicas graves (no cerebrales) en comparación con el esquema de ácido acetilsalicílico solo, y una disminución un poco menor en las tasas de apoplejías en comparación con las señaladas en la investigación CHANCE, pero a pesar de todo, el tratamiento logró disminuir el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente durante 90 días. Se juzgó favorable la razón riesgo/beneficio global de disminución de los accidentes cerebrovasculares, en comparación con la hemorragia sistémica grave. Los dos estudios con antiagregantes plaquetarios incorporaron pacientes con una apoplejía pequeña o TIA que fue considerada como una situación de alto riesgo para accidentes subsecuentes, como se valoró por la puntuación ABCD<sup>2</sup>. En consecuencia, tal situación es válida para pacientes en quienes no se planea el uso de trombolíticos, la trombectomía o anticoagulantes. Una consideración en el conocimiento de los índices de hemorragia es que el primer estudio utilizó dos antiagregantes plaquetarios sólo durante tres semanas, en tanto que en el último se continuó tal administración doble durante 90 días, lo cual pudo haber explicado la diferencia en las cifras de hemorragia.

En investigaciones donde se comparó el ácido acetilsalicílico y los anticoagulantes para prevención secundaria de accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular, estos últimos siguieron siendo mejores (consúltese el [ACTIVE Writing Group](#)). A pesar de lo señalado, en dichos estudios apenas es reconocible la eficacia terapéutica del ácido acetilsalicílico y la adición de [clopidogrel](#) a éste, en personas que al parecer no eran idóneas para recibir [warfarina](#) reduce la frecuencia de apoplejías después de varios años de observación, pero agravó el riesgo de hemorragias intensas, de forma que es muy difícil recomendar el uso de tal combinación (Investigadores de ACTIVE). Aún más, en cada una de las investigaciones se produjo un número importante de accidentes isquémicos subsecuentes en pacientes durante el lapso en que recibían ácido acetilsalicílico.

### Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinicos) para la prevención secundaria de accidente cerebrovascular

En un estudio con estatínicos, la administración de dosis grandes de un fármaco redujo 2% en un lapso quinquenal la incidencia de accidentes subsecuentes después de un TIA o el de la primera apoplejía (consúltese [Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Investigators \[SPARCL\]](#)). En otros grandes estudios con menores dosis de estatínicos no se ha detectado dicho efecto. Los hallazgos obtenidos con dosis grandes, por el momento han sido adoptados en la práctica diaria. Las guías recientes instan a que las concentraciones de LDL sean menores de 70 mg/100 ml para la prevención secundaria de accidente cerebrovascular.

### Anticoagulantes para la prevención secundaria de accidente cerebrovascular

El uso de anticoagulantes después de un accidente agudo conlleva un riesgo impreciso de transformación hemorrágica de un infarto isquémico. Las

personas con infartos muy grandes con un componente de daño hístico profundo (ganglios basales) en particular en pacientes hipertensos, puede existir el riesgo de hemorragia por anticoagulantes en el interior del infarto agudo (“conversión hemorrágica”) (Shields et al.).

Las opiniones varían en cuanto al uso y el momento preciso de iniciar la administración de un anticoagulante si existe alguna razón de gran peso después de un accidente embólico en una persona sin fibrilación para que el paciente reciba tales fármacos para la prevención secundaria de accidente cerebrovascular (p. ej., una válvula mecánica del corazón, un trombo diagnosticado del ventrículo izquierdo, un estado de hipercoagulabilidad y posiblemente persistencia del agujero oval con trombosis venosa profunda). En un sujeto con fibrilación auricular que en fecha reciente presentó un accidente embólico, la preocupación ante el riesgo de la transformación hemorrágica de la zona isquémica, ha hecho que se imponga un retraso de varias semanas para iniciar el tratamiento. Muchos médicos comenzarán el uso de anticoagulantes en la fase aguda, en las circunstancias mencionadas si la apoplejía es pequeña. Los detalles del uso de anticoagulantes en la fibrilación auricular se pueden consultar en el apartado “Anticoagulantes para la prevención primaria de accidentes cerebrovasculares” por fibrilación auricular.

Se ha definido el uso de anticoagulantes como una modalidad para la prevención primaria o secundaria de accidentes embólicos con fibrilación auricular, pero no hay certeza en lo que se refiere a otras apoplejías, incluidas las que supuestamente son embólicas (denominadas “accidente cerebrovascular embólico de origen desconocido”). Por ejemplo, en el estudio hecho por Hart et al. (2018) se demostró que el rivaroxavan no era más eficaz que el ácido acetilsalicílico para evitar una segunda apoplejía después de que al parecer la primera fue embólica, pero no por fibrilación auricular ni enfermedad vascular extracranial.

En lo pasado, se planteó algún riesgo teórico de hipercoagulabilidad transitoria cuando se iniciaba el uso de warfarina (con base en el incremento de la concentración de proteína S); lo anterior y el deseo de emprender a muy breve plazo el uso de anticoagulantes, condujeron a la estrategia de emprender un “lapso de espera” a base de heparina o heparina de bajo peso molecular en tanto se manifestaban plenamente los efectos de la warfarina; al parecer, dicho riesgo no tiene importancia clínica. Por tal razón, con base en los datos de investigaciones mencionadas sobre anticoagulación inmediata y en dosis grandes (agudas) que indicaron una frecuencia únicamente de 1% a 2% de accidente repetitivo temprano, muchos clínicos no han seguido la estrategia de “lapso de espera”. El criterio que se opone a la heparina o a un anticoagulante similar se basa también en una investigación retrospectiva hecha por Hallevi et al., reforzada por datos de un metaanálisis publicado por Whiteley et al., en el cual se observaron tasas mayores de hemorragia sintomática y grave en el cerebro o a nivel general, con la estrategia del lapso de espera con heparina.

Un problema común en la medicina general es la necesidad de interrumpir el uso de warfarina en pacientes con fibrilación auricular a quienes habrá que practicar un método diagnóstico invasivo o cirugía. Es poca la orientación que se puede obtener excepto que los datos de un estudio con asignación al azar realizado por Douketis et al. sugirieron que los anticoagulantes en el lapso intermedio (interim) como la heparina de bajo peso molecular no eran inferiores que proseguir con ese tratamiento intermedio.

#### Anticoagulantes para la prevención de accidente cerebrovascular recurrente en caso de enfermedad aterosclerótica

Había surgido la noción de que la warfarina tiene alguna actividad en los dos a cuatro primeros meses después de comenzar un accidente isquémico causado por enfermedad aterosclerótica. Sin embargo, los resultados de estudios con grupo testigo han indicado que no hay razón para preferir a la warfarina en comparación con el ácido acetilsalicílico en casos de accidentes aterotrombóticos. Esto se ha demostrado ampliamente en el Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (que no incluyó el accidente cardioembólico) publicado por Mohr et al., (2011); en un lapso de dos años la tasa de accidentes repetitivos se acercó a 16% en los dos grupos y como dato sorprendente la tasa de hemorragia cerebral fue similar (cerca a 2%). De manera semejante, en el caso especial de TIA o apoplejía que según se demuestra proviene de aterosclerosis intracranial, Chimowitz et al., en el Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease sugirieron que con la warfarina no se obtuvo un beneficio mayor que con el ácido acetilsalicílico para evitar nuevos cuadros cerebrovasculares ulteriores, pero con la warfarina hubo mayor riesgo, como se comentó. La investigación WASID expuso no tanto la deficiencia de la warfarina para evitar el accidente cerebrovascular como las dificultades de su empleo, como destacó Koroshetz.

No se ha cuantificado la justificación para y el riesgo de causar hemorragia cuando se combina un antiagregante plaquetario con la warfarina. Al parecer el riesgo es relativamente pequeño si se incluyen dosis pequeñas de ácido acetilsalicílico (81 mg) en un régimen de warfarina contra fibrilación auricular. Más allá de tal planteamiento, es poco lo que hay que señalar con autoridad, pero en la experiencia personal de los autores, influida negativamente por las debilidades engendradas por la heurística de disponibilidad, es que los hematomas subdurales abundan en ancianos, con crisis atónicas (caídas) o sin ellas, que reciben uno o más fármacos. Incluso la anulación relativamente rápida de la anticoagulación con el uso de vitamina K y alguno de los preparados de factores de coagulación o plasma recién obtenido, brindan mayor provecho de permitir una cirugía más segura que extraiga coágulos intracerebrales. Algunos cuadros como la insuficiencia renal crónica pueden imponer un riesgo mayor de hemorragia

cerebral con ambos fármacos, pero el riesgo de accidente cerebral por fibrilación auricular también aumenta en comparación con lo observado en pacientes con función renal normal como lo describió el estudio epidemiológico de [Olesen et al.](#)

### Cierre del agujero oval permeable (PFO)

La participación del agujero oval permeable como causa de enfermedades cerebrovasculares por lo demás criptógenas ha sido punto de controversia durante muchos años. En algunas situaciones, sin duda, como la de las personas jóvenes que muestran coágulos corroborados en el árbol venoso de piernas o la pelvis, o que en fecha reciente presentaron embolias pulmonares, el mecanismo mencionado se torna una explicación atractiva. Como se menciona en párrafos anteriores, algunos estudios epidemiológicos y de otro tipo han informado una relación estadística entre las enfermedades cerebrovasculares, en presencia de agujero oval permeable (PFO, *patent foramen ovale*). También ha sido punto de planteamiento dilucidar si el tamaño del defecto cardíaco o la presencia de un aneurisma del tabique interauricular, como trastorno coexistente agravan el riesgo de enfermedad cerebrovascular. Incluso en personas de menor edad la simple detección de PFO con el empleo de ecocardiografía y la inyección de solución salina agitada o un método similar que destaque la posibilidad de movimiento o desplazamiento de material desde la aurícula derecha a la izquierda, no constituye una prueba plena de un mecanismo causal.

Aún más, no hay certeza de la utilidad de los anticoagulantes, solos o en comparación con el cierre de un PFO. Los datos de tres investigaciones antes de 2014 sugirieron que se obtenía escaso o nulo beneficio del cierre del PFO después de un accidente cerebrovascular, pero tres estudios posteriores publicados en 2017 demostraron disminuciones sustanciales en la repetición del accidente isquémico, en comparación con la administración de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (en la cita de [Ropper de 2017](#) se hace un resumen de tales investigaciones). Debe hacerse énfasis que las poblaciones de los tres últimos estudios positivos se limitaron a pacientes más jóvenes y los que tuvieron cortocircuitos moderados o grandes a través del defecto o aneurismas del tabique interauricular.

### Estenosis carótidea

En párrafos anteriores se prestó atención a la canalización de una arteria carótida ocluida, poco después de ocurrido un accidente cerebrovascular; en este apartado se expone el caso del paciente que ha tenido TIA o que superó el periodo agudo de la enfermedad cerebrovascular. El segmento vascular más apropiado para hacer la arterectomía o colocar una endoprótesis es el seno carotídeo (la expansión bulbosa de la arteria carótida interna por arriba de su nacimiento de la carótida primitiva), porque es el sitio en que se produce el angostamiento por aterosclerosis. Otros sitios para maniobras quirúrgicas o endovasculares incluyen la carótida primitiva, el tronco braquiocéfálico y la zona proximal de las arterias subclavas. Como se describe al comienzo del capítulo, la enfermedad de la arteria carótida ocasiona muy a menudo accidentes cerebrovasculares y TIA aislados o repetitivos, pero también pueden causar un síndrome de hipoperfusión hemisférica deficiente como resultado de flujo sanguíneo bajo en sentido distal a la estenosis grave.

La cirugía y la colocación de endoprótesis podrían ser aplicables más bien al grupo de enfermos con estenosis *sintomática* de la arteria carótida (los casos de pacientes asintomáticos se exponen más adelante), que tienen estenosis extracraneales notables pero no oclusión completa, y en situaciones especiales en personas con placas ulceradas no estenóticas. Los pacientes con estenosis comprenden menos de 20% de todos los sujetos con TIA ([Marshall](#)); pero desde la perspectiva del tratamiento quirúrgico, el término *sintomático* comprende TIA y los infartos de todos los tamaños del mismo lado de la estenosis, que pueden ser identificados sólo por métodos imagenológicos del cerebro.

Hay datos de que las operaciones ejecutadas apropiadamente en casos perfectamente escogidos detienen la evolución de TIA, y con ello aminora el riesgo de futuros accidentes de ese tipo. Los criterios anteriores han sido respaldados decididamente por los datos de dos estudios con asignación al azar, el *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) y el *European Carotid Surgery Trial* (ECST). La conclusión de ambos estudios fue que la endarterectomía carotídea en el caso de lesiones sintomáticas que originaban estenosis mayor del 70% al 80% del diámetro, disminuía la incidencia de accidentes hemisféricos ipsolaterales y generaba mayor beneficio con grados cada vez más intensos de estenosis. Los resultados son válidos por lo regular sólo si las cifras de complicaciones operatorias son menores del 3%. Los dos estudios difirieron en sus métodos de cuantificar el grado de la estenosis, pero cuando se hacen ajustes en este sentido los resultados son similares ([Donnan et al., 1998](#)). El análisis más detallado de la investigación estadounidense hecha por [Gasecki et al.](#), informó que aumenta el peligro de infarto cerebral en el lado de la estenosis sintomática si existe estenosis en la carótida contralateral, pero que los enfermos operados en el lado de la estenosis sintomática mostraron menos accidentes cerebrovasculares que los que recibieron sólo fármacos. En pacientes con enfermedad bilateral de carótidas el riesgo de accidente cerebrovascular después de dos años fue de 69%; después de operaciones, de 22%. En lo referente a la fecha de endarterectomía, ha habido divergencia de opiniones, pero los datos de un metaanálisis publicado por [Rothwell et al. \(2004\)](#) sugieren que se logra el máximo beneficio si se



practica la operación en término de dos semanas de haber ocurrido la TIA o una apoplejía de poca magnitud. La *angioplastia y la endoprótesis en carótida* constituyen una alternativa en vez de la endarterectomía. En varios estudios organizados se han hecho comparaciones directas, inicialmente en pacientes demasiado graves como para someterse a endarterectomía, pero más adelante en una población mayor de pacientes sintomáticos. En una investigación con asignación al azar publicada por los investigadores del *Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS)*, la incidencia de complicaciones leves (que no eran accidentes cerebrovasculares) fue menor en pacientes a quienes se practicó angioplastia y se le colocó una endoprótesis. Por lo demás, las cifras de repetición de la oclusión fueron similares, de 10% para los dos grupos. En el estudio publicado por Mas et al. (2006) y en el estudio de *Stroke Prevention with Angioplasty Compared with Endarterectomy (SPACE)* se hizo una comparación útil entre la angioplastia y la endarterectomía operatoria. Los datos del primer estudio inclinaron la balanza para usar la estrategia operatoria en la estenosis sintomática profunda, pero en el segundo se obtuvieron resultados equivalentes de 6%, en promedio, de combinación de índices de accidente cerebrovascular y muerte con ambos métodos. Se obtuvieron resultados similares en investigaciones posteriores como CREST (Brott et al; 2010), y SAPHIRE (Yadav et al.), en las cuales aproximadamente había la mitad de los pacientes con estenosis carotídea asintomática y las cifras de repetición de los accidentes fueron semejantes tanto con la endarterectomía como con la endoprótesis. Los datos de vigilancia a mayor plazo en los pacientes del estudio CREST señalaron que las tasas de accidente entre uno y otro grupo permanecieron similares hasta los 10 años (en promedio, 7% de pacientes en cada grupo tuvo un accidente en el mismo lado que el afectado por una enfermedad de la carótida).

En el análisis final, los beneficios relativos de la cirugía o del tratamiento médico (anticoagulantes o ácido acetilsalicílico) dependen más bien del riesgo quirúrgico real, es decir, la experiencia acumulada por el cirujano en su práctica. Si la cifra establecida de complicaciones operatorias es menor de 3%, es posible recomendar la cirugía a pacientes sintomáticos cuya estenosis de la carótida sea mayor de 70%; tal beneficio se extiende a los ancianos y sin duda, sobre bases estadísticas se ha demostrado que es más manifiesto en personas mayores de 75 años (véase el análisis *post hoc* de los datos del estudio NASCET de Alamowitch et al.).

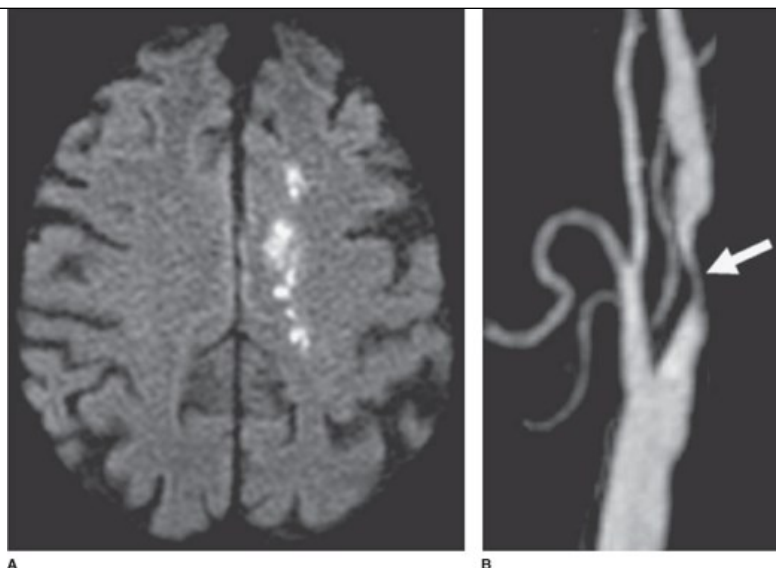
En una investigación hecha en pacientes con obstrucción aterosclerótica total de la arteria cervical externa por medio de derivación arterial extracraneal/intracraneal (COSS, publicada por Powers et al.) no se demostró ventaja alguna de la cirugía en comparación con el tratamiento médico. Se exponen mayores datos con la derivación de este tipo, y también en la sección de la enfermedad de Moyamoya.

Antes de la operación o de la angioplastia es importante identificar y valorar la existencia de una lesión en carótidas y su extensión. La CTA y MRA han surgido como métodos sustitutivos a los estudios de imagen previos que utilizaban catéter (fig. 33-19). La estenosis grave también se identifica indirectamente por angiografía, con base en el llenado de las bases distales de la arteria carótida externa antes de que se opacifiquen las ramas de la arteria cerebral media (inversión de la imagen usual de llenado). Como una situación cada vez más frecuente, el diagnóstico de estenosis de la carótida se realiza inicialmente por métodos menos invasivos, pero con la ecografía existe alguna dificultad para cuantificar la estenosis intensa y a menudo para diferenciarla de la oclusión completa de la arteria carótida.

FIGURA 33-19.

A. MRI ponderada por difusión, axial en que se identifican infartos agudos multifocales en la zona limítrofe de las arterias ACA (arteria cerebral anterior)-MCA (arteria cerebral media) izquierdas. B. Angiografía de resonancia magnética en que se identifica estenosis intensa de la arteria carótida interna izquierda (*flecha*) exactamente por arriba de la bifurcación de la arteria carótida primitiva.





A  
Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

B

La endarterectomía, en un corto número de pacientes, puede ser seguida de una nueva hemiplejía o afasia que se manifiesta horas después de realizada, por lo común para el momento en que la persona llega a la sala de recuperación. En tales casos, los cirujanos prefieren devolver al paciente al quirófano y abrir la arteria como se describe en párrafos anteriores. El cirujano por lo común se topa con un colgajo de íntima en el extremo distal de la endarterectomía y cantidades variables de coágulo reciente en sentido proximal a él, pero después de extraer tales elementos y reparar el vaso, por lo común no mejoran los efectos de accidente cerebrovascular en caso de haber ocurrido. La atención después de la endarterectomía carotídea se orienta a revertir la hipotensión refleja inducida al descubrir la pared de la carótida a la elevada presión de perfusión; el fenómeno mencionado se disminuye al infiltrar el seno carotídeo con un anestésico antes de la operación. En un lapso que va de días a una semana de realizada la endarterectomía en cuestión, surge un cuadro poco común pero notable que es el *síndrome de hiperperfusión*, y entre sus manifestaciones están cefalea, déficits focales, crisis epilépticas, edema o hemorragia cerebrales. Los expertos señalan que refleja la ineficacia de autorregulación de los vasos cerebrales, en el marco de una restauración repentina de la presión y la perfusión normales. Después de un largo periodo de compensación autorreguladora en el caso de una arteria carótida estenótica, la presión normal de perfusión cerebral puede ocasionar insuficiencia del endotelio, con fuga de agua a través de la barrera hematoencefálica. El síntoma más frecuente es la cefalea intensa en un lado, y puede ser la única manifestación. En ocasiones, el edema cerebral tiene un carácter lo suficientemente masivo como para culminar en la muerte (Breen et al.). El tratamiento abarca el control de la hipertensión; no se sabe si se necesitan medicamentos antiepilépticos en caso de surgir una convulsión como componente del síndrome. Según su experiencia, los autores mencionan en este punto que se ha detectado un síndrome idéntico de déficit cerebrales focales y edema encefálico, tal vez con la excepción de las crisis epilépticas, sólo en contadas ocasiones y sin explicación en personas con migraña, incluyendo dos pacientes bajo el cuidado de los autores.

En el caso de oclusión del segmento intracraneal de la carótida interna, que abarca el sifón y zonas distales, en el pasado se recurría a una anastomosis transcraneal (temporal superficial cerebral media). Dicha operación es técnicamente realizable pero en el estudio multicéntrico del *EC/IC Bypass Study Group* (1985) se cuestionó su utilidad terapéutica, pues se observó que no disminuía la frecuencia de TIA, enfermedades cerebrovasculares, ni fallecimientos. Dicho estudio recibió críticas porque la selección de pacientes fue sesgada, es decir, con errores, y otros estudios de menor magnitud y sin testigos sugirieron que tal procedimiento podría ser beneficioso en algunos pacientes. Un estudio ulterior (SAMMPRIS, publicado por Chimowitz et al., 2011), informó que los resultados con las endoprótesis intracraneales fueron peores que con el tratamiento médico. Se conocen algunas circunstancias particulares que justifican su empleo; si se suceden constantemente TIA con la posición erecta o con episodios de hipotensión leve.

Pueden ser útiles las técnicas de derivación y las que de ellas se desprenden, como la sinangiosis temporal, para restablecer la perfusión a un hemisferio en casos de estenosis progresiva del segmento intracraneal de la carótida. Un dato que corrobora los buenos resultados de la técnica de derivación es la regresión de los síntomas y de la red de vasos colaterales en la enfermedad de moyamoya (véase adelante).

### Estenosis asintomática de carótida

Por ultimo, existe el problema de un soplo asintomático sobre la arteria carótida, o una estenosis en ella detectada casualmente por ecografía u otro método diagnóstico. Un soplo por lo común corresponde a la disminución del diámetro luminal de la arteria, hasta 2 mm o menos, y a pesar de que se le identifica en una gran proporción de pacientes con estenosis intensa, no es un signo específico y se le percibe incluso en 10% de ancianos que tienen mínima o nula estenosis. Los estudios poblacionales de [Heyman et al.](#), durante 40 años han aportado algunos conocimientos al respecto. Estos autores, como un hecho no sorprendente, detectaron que los soplos cervicales en varones constituían un peligro de muerte por cardiopatía isquémica, pero la presencia de tales soplos asintomáticos en ellos (no en mujeres) conllevaba un riesgo levemente mayor de enfermedad cerebrovascular. Como aspecto notable, el síndrome que surgía después, por lo común no coincidía en su sitio angioanatómico y lado de ataque con el soplo mencionado, de tal forma que la estenosis asintomática constituye, a breve plazo, un marcador general de aterosclerosis y no tanto la inminencia de una enfermedad cerebrovascular. Otros investigadores han señalado hallazgos similares. Por otra parte, [Wiebers et al. \(1990\)](#) observaron que individuos con soplos asintomáticos en la carótida que fueron vigilados durante cinco años, tuvieron una propensión tres veces mayor a presentar oclusiones isquémicas que una muestra poblacional de edad y sexo iguales sin tales soplos. Todas las cohortes citadas fueron estudiadas antes de la época de disminución intensiva de los factores de riesgo, particularmente con los estatínicos.

La medida apropiada cuando se identifica un soplo carotídeo en la exploración corriente probablemente sea practicar una ecografía para cuantificar la presencia y la magnitud de la estenosis y hacer decisiones ulteriores cautas con base en los estudios que se describen más adelante. Los autores de este texto por lo común practican estudios de imagen del cerebro para saber si existe un accidente cerebrovascular en el lado de la enfermedad de la carótida, situación que facilita las decisiones en cuanto al tratamiento.

Se destaca un punto, que es *soplo autoaudible* que denota en ocasiones estenosis, disección o displasia fibromuscular de la carótida, pero por lo regular tiene escasas consecuencias y en algunos casos se acompaña de agrandamiento del bulbo de la yugular en sentido superior, variante anatómica benigna que puede definirse por CT ([Adler y Ropper](#)).

Se han realizado intentos para esclarecer la utilidad de la corrección quirúrgica de la estenosis carotídea asintomática por medio de endarterectomía. El *Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Study* (ACAS), según informes de su Comité Ejecutivo, la frecuencia de enfermedades cerebrovasculares puede disminuir de 11% a 5% en un quinquenio, al eliminar la placa si la estenosis excede del 60% (del diámetro). Las conclusiones en cuestión han sido atemperadas por el nuevo análisis de los datos de ACAS, en el sentido en que prácticamente la mitad de los síndromes oclusivos fueron lagunares o cardioembólicos ([Inzitari et al.](#)). Los datos de un estudio europeo en que participaron 3 120 pacientes (*MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial* [ACST] *Collaborative Group*), indicaron que la estenosis asintomática que abarcaba más de 70% del calibre interior de la carótida conllevaba un riesgo anual de enfermedad cerebrovascular de 2%, en un lapso de cinco años, riesgo que disminuía a 1% con la endarterectomía. Se pudo concluir que esta última técnica pudiera estar justificada para tratar la estenosis asintomática de la carótida del grado mencionado en varones (no así en mujeres), pero que se necesitaba que el riesgo operatorio auditado fuera menor de 3% para obtener resultados favorables (igual que en el caso de la estenosis sintomática). Sin embargo, todas las investigaciones mencionadas se realizaron antes del empleo muy generalizado de los estatínicos, que al parecer estabilizan las placas en carótida. Varios estudios que compararon la endarterectomía con las endoprótesis (algunas de las cuales ya se comentaron), incluyeron pacientes asintomáticos, pero fueron muy pocos para basar conclusiones, y en el caso de los sintomáticos, fueron realizados antes de la época de tratamiento intensivo de factores de riesgo. En una investigación hecha en pacientes sintomáticos con estenosis muy estrecha de la carótida (media de la estenosis en el diámetro, de 74%) no expuestos al riesgo grande de complicaciones operatorias, la comparación de la endarterectomía con la endoprótesis con un dispositivo que captaba el material embólico señaló índices quinquenales aproximadamente de 7% en ambos grupos ACTI, publicados por [Rosenfield et al.](#)

Ninguna de las investigaciones resolvió el dilema de intervenir en la estenosis carotídea asintomática. Después de dichos estudios y otros más se pudo deducir si la endarterectomía disminuye la incidencia de apoplejía en pacientes de estenosis carotídea asintomática con angostamiento luminal menor del 60% al 70% del diámetro normal. En pacientes con un grado mayor de estenosis los beneficios son pequeños y valen predominante para varones ancianos. No se sabe si una placa ulcerada o una calcificación intensa alteran este criterio, pero probablemente no lo hagan. Los comentarios anteriores también son válidos para personas con estenosis asintomáticas de carótida, en quienes a corto plazo se hará una operación mayor, como colocación de injerto por derivación en el corazón, pero no se han realizado estudios adecuados en dicha situación. Como fue destacado, cualquier recomendación debe ser atemperada por el riesgo operatorio prevalente en una institución particular. Nuestra práctica usual con casos asintomáticos ha sido empezar el tratamiento con estatínicos, acompañado de interrupción del tabaquismo, consumo de ácido acetilsalicílico, control de glucosa y revalorar el diámetro interno de la arteria carótida interna (con ecografía), a intervalos de seis a 12 meses. Si la estenosis avanza y alcanza 2 mm o menos o si hay algún episodio anormal que pudiera ser considerado como TIA atribuible al lado estenótico, se pensará en la operación o en una angioplastia con colocación de endoprótesis.

Los comentarios anteriores reflejan las directrices en cuanto a la endarterectomía carotídea planteados por la *American Heart Association* en 2011, pero es necesario hacer una valoración cuidadosa de las circunstancias en cada enfermo y el conocimiento de que se miden de formas diferentes y con técnicas distintas el diámetro residual interior y el porcentaje de estenosis, en los estudios descritos y en la práctica corriente.

### Evolución y pronóstico del accidente cerebrovascular isquémico

Es un planteamiento fiable el que no se hayan elaborado normas que permitan anticipar la evolución temprana o tardía del accidente cerebrovascular. La parálisis mínima puede transformarse en una hemiplejía desastrosa o el cuadro del enfermo empeorar sólo de manera temporal. En casos de oclusión del tronco basilar, el mareo y la disfagia pueden evolucionar en unos cuantos días hasta la parálisis total y el coma profundo; o en ambos casos haber resolución total del déficit. La anticoagulación y el empleo de trombolíticos y el tratamiento endovascular pueden modificar el curso, pero la trombosis cerebral suele ser progresiva.

De 1970 a 1974 en Rochester, Minnesota, 94% de los pacientes con apoplejía isquémica sobrevivieron cinco días y 84%, un mes ([Garraway et al. 1983a y b](#)). El índice de supervivencia fue de 54% a los tres años y 40% a los siete años. Las tasas fueron significativamente mayores que las obtenidas durante el periodo de 1965 a 1969. Ellas, reunidas de forma retrospectiva, son similares a las más recientes publicadas por [Bamford et al.](#), de pacientes que habían presentado accidentes de este tipo en el decenio de 1980. La tasa de mortalidad después de infartos cerebrales (no se diferenció entre los trombóticos y los embólicos) al final de un mes fue de 19% y al final de un año, 23%. De los pacientes que sobrevivieron, 65% pudieron llevar una vida independiente. En todas las series, entre los supervivientes a largo plazo la causa más frecuente de muerte fue una cardiopatía, en comparación con accidentes cerebrovasculares adicionales. Se ha destacado repetidas veces que la neumonía como consecuencia de la deglución deficiente es un elemento determinante de la supervivencia; en secciones ulteriores de este capítulo se presentarán los datos en cuanto a los problemas de broncoaspiración después de apoplejía.

Otras circunstancias influyen en el *pronóstico temprano* del infarto cerebral. En el caso de infartos muy grandes en el territorio de la arteria cerebral media, puede haber hinchazón del tejido con el infarto, seguido de desplazamiento de estructuras centrales, hernia transtentorial y el fallecimiento del paciente después de varios días; todo lo anterior se puede prever ante el volumen importante del infarto y por lo común se manifiesta en los signos de CT o MRI en término de las 24 h de haber ocurrido. Infartos de menor tamaño de la cara inferior del cerebelo pueden ocasionar una hernia letal en el agujero occipital. Los grados más leves de hinchazón y de hipertensión intracraneal en los dos casos citados pueden evolucionar levemente durante dos o tres días, pero no resultar letales. (Véase antes el apartado de “[Tratamiento del edema cerebral por infarto e hipertensión intracraneal después de accidente cerebrovascular isquémico](#)”.)

En el infarto extenso del tronco del encéfalo acompañado de coma profundo causado por oclusión del tronco basilar, el índice de mortalidad temprana se acercó a 40%, aunque algunos pacientes sobrevivieron a pesar del retiro del tratamiento de sostén. En cualquier tipo de accidente cerebrovascular, si desde el comienzo existe coma o estupor, la supervivencia depende en gran medida de los buenos resultados para conservar la permeabilidad de vías respiratorias, controlar el edema cerebral, evitar la neumonía por broncoaspiración y conservar el equilibrio hidroelectrolítico. En el caso de infartos trombóticos de menor tamaño, la mortalidad es de 3% a 6%, y gran parte de ella proviene de infarto del miocardio y neumonía por broncoaspiración.

En lo que toca al *pronóstico eventual* de los déficits neurológicos, la norma es lograr mejoría moderada. La persona con un infarto lagunar por lo común tiene una evolución satisfactoria, aunque puede ser necesario el transcurso de meses para que ella alcance su máximo nivel. En el caso de otros infartos pequeños, la recuperación puede comenzar en el primero o segundo días y la restauración puede ser completa o casi completa en término de una semana. En situaciones de déficit grave puede ser escasa la recuperación significativa; después de meses de intentos asiduos de rehabilitación, pueden persistir algunas deficiencias del habla y conocimientos del paciente, y no tener funciones de extremidades superiores, en tanto que las piernas sólo sirven como medios inciertos de propulsión durante intentos de la marcha. Entre los dos extremos se advierte toda una gradación de etapas de la recuperación. Las mediciones de la conducción motora central por estimulación magnética han permitido obtener el elemento de anticipación de la recuperación, pero no se le usa ampliamente en el trabajo clínico diario. Si en término de una o dos semanas no comienza la recuperación clínica, el pronóstico es insatisfactorio en lo que toca a las funciones motoras y del lenguaje. Tienden a disminuir trastornos como apraxia constructiva, ira desinhibida (en el caso de las lesiones temporales izquierda y en contadas ocasiones las derechas), logorrea sin sentido, y placidez, despreocupación de la parálisis y síndrome de descuido (en el caso de lesiones parietales no dominantes), y confusión y delirio (en las lesiones temporales no dominantes), y pueden desaparecer en término de semanas. La hemianopsia que no cedió en cuestión de semanas por lo regular terminará por ser permanente, aunque persista la mejoría en funciones como la lectura y la discriminación de colores. En el infarto lateral del bulbo puede durar ocho semanas o más la dificultad para la deglución, aunque casi en todos los casos al final se restaura una función relativamente

normal. La afasia, la disartria, la ataxia cerebelosa y la locomoción pueden mejorar durante un año o más, pero con fines prácticos se puede afirmar que si los déficits motores y de lenguaje persisten después de cinco a seis meses, serán permanentes.

De manera característica, los músculos paralizados están flácidos en los primeros días o semanas después de la apoplejía; por lo común no cambian los reflejos tendinosos, pero pueden aumentar o disminuir moderadamente. La espasticidad surge gradualmente y los reflejos tendinosos se tornan más intensos. El brazo tiende a asumir la postura de aducción/flexión y la pierna, de extensión. La función rara vez se recupera (si es que así ocurre) después de la evolución lenta de la espasticidad; sin embargo, el uso de toxina botulínica puede ser muy útil para aliviar la espasticidad. En cambio, la aparición temprana de espasticidad en el brazo o la identificación temprana de un reflejo de prensión puede anticipar resultados favorables. En algunas personas con lesiones temporoparietales extensas la hemiplejía sigue siendo flácida; el brazo cuelga y es necesario colocar una ortesis para que soporte la extremidad pélvica laxa, en la bipedación. No se cuenta con una explicación fisiológica del cuadro anterior. Si un accidente cerebrovascular que afectó el núcleo ventricular o el tálamo no interrumpió del todo la cápsula interna, la parálisis puede ceder y aparecer hemicoreoatetosis, hemitemblor o hemiataxia, según la anatomía particular de la lesión. Por lo común reaparecen el control rectal y vesical y sólo en unos cuantos casos persisten las disfunciones de esfínteres. Es importante emprender en fase temprana la fisioterapia para evitar la pseudocontractura de músculos y la capsulitis en el hombro, el codo, el carpo, los nudillos, las rodillas y el tarso. Estas son complicaciones frecuentes y a menudo ocasionan dolor y más discapacidad, en particular en el hombro. A veces, la atrofia de huesos y dolor en la mano puede acompañar al dolor del hombro (síndrome de hombro/mano). Después de daños del sistema vestibular en infartos del tronco encefálico suelen persistir mareos e inestabilidad muy molestos.

Las crisis epilépticas son secuelas relativamente raras de accidentes trombóticos, en comparación con lo observado en los infartos corticales embólicos, después de los cuales surgen dichas complicaciones convulsivas incluso en 10% de los pacientes. Muy a menudo el electroencefalograma en estos casos nunca se normalizó y mostró actividad neta en la región del infarto incluso después de transcurrir meses del accidente (véase adelante respecto a la conveniencia del tratamiento de las crisis epilépticas después de la apoplejía).

Muchos pacientes se quejan de fatiga fácil y están deprimidos posiblemente más después de la apoplejía que abarca el lóbulo frontal izquierdo (Starkstein et al.); otros estudios afirman que en ello interviene el infarto en un lado o en el otro del cerebro. No hay una explicación precisa de tales síntomas; algunos son expresiones indudables de depresión reactiva. Los datos de algunas series pequeñas han sugerido que la administración profiláctica de antidepresivos aminora la incidencia de depresión, tal como se describió en la revisión de Chen et al., pero la administración sistemática de tales fármacos aún no es común en la práctica general. Sólo unos pocos pacientes terminan por mostrar graves problemas de conducta o tienen psicosis después de un accidente cerebrovascular, pero pueden aparecer tendencias paranoides, compulsión, terquedad e irritabilidad, o un estado de apatía. Las grandes lesiones alteran la concentración, así como las funciones psíquicas de síntesis y dirección, en proporción aproximada a su volumen; los cambios psíquicos mencionados son independientes de cualquier perturbación de la función del lenguaje.

Cuando en un lapso de meses o años se suceden múltiples infartos pueden aparecer tipos especiales de demencia y deficiencias de la marcha. En algunos casos las lesiones grandes abarcan la sustancia blanca y dejan relativamente indemne la corteza y los ganglios basales; las lesiones pueden ser infartos lagunares o de mayor tamaño. El cuadro anterior, conocido como demencia por arterioesclerosis y *leucoencefalopatía subcortical de Binswanger*, probablemente representa la acumulación de múltiples infartos y lagunas en sustancia blanca (consúltese más adelante y a Babikian y Ropper). La sustancia blanca destruida tiende a situarse en zonas limítrofes entre las arterias corticales perforantes y las ganglionares basales. En los estudios de imagen de cerebro se advierten grandes zonas de pérdida de mielina y gliosis subcortical, en combinación con infartos corticales y subcorticales pequeños; el proceso mencionado y el cuadro hereditario biológicamente peculiar pero similar en su estructura histológica de la sustancia blanca, llamado *arteriopatía dominante autosómica cerebral con infarto subcortical y leucoencefalopatía (CADASIL; cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy)* se revisa mas adelante.

## Fisioterapia y rehabilitación

En circunstancias óptimas en todos los pacientes, salvo en los muy graves, en término de los primeros días del accidente habrá que colocar las extremidades paralizadas para realizar la amplitud completa de movimientos pasivos varias veces al día. Con ello se intenta evitar las contracturas (y la capsulitis), en particular en el hombro, el codo, la cadera y el tarso. Es necesario no permitir que el adolorimiento y la insensibilidad de los miembros paralizados interfieran con los ejercicios, en la medida de lo posible. Hay que desplazar a los pacientes del lecho a la silla (de ruedas) tan pronto se completó el accidente cerebrovascular y se estabiliza la presión arterial. Si la persona no puede moverse es adecuada la adopción de medidas para evitar la trombosis venosa, como serían botas compresivas o anticoagulantes. Al inicio de la recuperación también se valora la dificultad para la deglución y se harán ajustes de la alimentación, con la colocación de una sonda nasogástrica si existe el riesgo de broncoaspiración. Casi todos los

hemipléjicos recuperan su capacidad de marcha en cierta medida, por lo común en lapso de tres a seis meses, y esto debe ser objetivo primario de la rehabilitación. Entre los principales factores limitantes está la presencia de pérdida sensitiva profunda o anosognosia además de la hemiplejía. A menudo se necesita una ortesis larga o corta de pierna. Al enseñar nuevas estrategias a los pacientes de ataxia cerebelosa se tornan menos discapacitantes los trastornos de equilibrio y locomoción. Conforme mejora la función motora y se conservan las funciones psíquicas, la orientación sobre las actividades de la vida diaria y el uso de algunos dispositivos especiales auxiliarán a la persona a que se torne parcialmente independiente (como mínimo) en su hogar. Sea como sea, se dispone de pocos datos de investigación sobre la eficacia de la rehabilitación en enfermedades cerebrovasculares, que sugieran que con una mayor intensidad de la fisioterapia se lograrán porcentajes y puntuaciones mayores en algunos índices de capacidad y destreza locomotora. En un estudio con asignación al azar [Kwakkel et al.](#), se obtuvieron dichos resultados al aplicar 30 min adicionales diariamente, más allá de las medidas de fisioterapia corrientes, que incluyeron tratamiento “dirigido” de la pierna o el brazo, cinco días a la semana y durante 20 semanas. Algunos estudios han demostrado sin duda alguna los efectos indeseables en la inmovilización de una extremidad en una prótesis después de un accidente cerebrovascular.

Datos de experimentos en monos y escasa información de humanos sugieren que se obtiene a veces mejorías al sujetar la extremidad normal y utilizar de manera forzada la extremidad sana. En un estudio con asignación al azar [Wolf et al., \(2006\)](#) pudieron demostrar beneficios con esta forma de “*tratamiento forzado*” al obligar a la persona a usar un guante grueso en la mano sana en tanto se realizan ejercicios persistentes en la extremidad hemipléjica, durante más de 90% del tiempo de vigilia, durante dos semanas; ello podría reflejar la expansión funcional de la representación de la corteza motora en áreas corticales vecinas indemnes, lo cual denota la capacidad de un grado moderado de reorganización que correspondería a la recuperación clínica. En una estrategia similar la llamada “*terapéutica de espejo*” el paciente queda enfrente de un espejo que crea la ilusión de que se mueve el lado parético cuando se activa el lado sano. El metaanálisis (Cochrane) de 14 estudios de tal tipo denotó un beneficio pequeño en la recuperación motora y otro más notable en el alivio del dolor y mejoría en la calidad de vida ([Thieme et al.](#)).

Se ha comenzado a estudiar el sustrato nervioso de la mejoría después de enfermedades cerebrovasculares. La experiencia clínica considerable y datos fisiológicos como los notificados por [Luft et al.](#), han demostrado que el encéfalo dañado conserva cierto grado de plasticidad; puede surgir remodelación del tejido encefálico y reorganización de la función nerviosa después de meses de adiestramiento después de grandes accidentes cerebrovasculares.

La rehabilitación del habla y lenguaje asume utilidad particular para identificar el riesgo de broncoaspiración, como se menciona en párrafos anteriores. Hay que emprender el tratamiento específico en casos apropiados y ello indudablemente mejora el estado de ánimo del paciente y la familia. En el [capítulo 22](#) se incluye una revisión más detallada de la utilidad de los tratamientos de esa índole.

## ISQUEMIA E HIPOXIA CEREBRALES GENERALIZADAS

La entidad mencionada constituye un tipo especial de infarto que surge después del paro cardíaco y de otras formas de hipotensión o hipoxia duradera (véase el [cap. 39](#)). La configuración más típica que se identifica en estudios de imagen es la del infarto cortical amplio que afecta también núcleos profundos, es decir, las regiones con mayor actividad metabólica de los hemisferios cerebrales. Es importante diferenciar entre el concepto de distribución de arteria terminal, el sitio de embolización distal y el área con el mínimo flujo entre los dos o más territorios de arterias terminales, que recibe menor volumen sanguíneo en cualquiera de las formas en que hay disminución global de dicha perfusión. En casos de hipotensión extrema se advierte infarto global del encéfalo, acompañado del cuadro clínico de muerte cerebral. En el caso de la disminución de la perfusión a los hemisferios cerebrales, surge la tendencia a que aparezcan infartos regionales en áreas con la menor perfusión, en las zonas con hipoperfusión situadas en las mayores arterias superficiales, conocido metafóricamente como infarto en parteaguas (que quizá no sea apto porque un parteaguas es una región de acumulación de agua).

La hipoxia-anoxia pura sin hipotensión ocasiona otro tipo de lesión en áreas susceptibles a recibir menor cantidad de [oxígeno](#) y afecta predominantemente los hipocampos; de ello aparece un síndrome de Korsakoff. Más a menudo, coexisten la isquemia y la hipoxia y ocasionan cuadros complejos de daño cerebral. El tema se expone con mayor detalle en el [capítulo 39](#). En “Accidente cerebrovascular con operaciones del corazón” se expone el problema especial de isquemia cerebral durante operaciones del corazón, con el empleo de una derivación extracorpórea.

## CAUSAS MENOS COMUNES DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA

### Displasia Fibromuscular



Este cuadro es una arteriopatía no inflamatoria ni ateromatosa, de tipo segmentario y de origen desconocido, que afecta casi exclusivamente a mujeres. Es escaso (0.5% de 61 000 arteriogramas en la serie de [So et al.](#)), pero ha habido informes del mismo cada vez más frecuentes conforme las técnicas arteriográficas mejoran. En la experiencia de los autores, ha constituido un hallazgo accidental en personas asintomáticas en quienes se practican estudios imagenológicos de vasos por otras razones. Según informes, casi 10% de los casos son de índole familiar, y en algunos pacientes se ha detectado la conexión con una variante en el gen regulador 1 de la actina y la fosfatasa (PHACTR 1).

La displasia fibromuscular, descrita originalmente por Leadbetter y Burkland en 1938 en una arteria renal, afecta a otros vasos que incluyen los cervicocerebrales. La estructura afectada con más frecuencia es la arteria carótida interna, le siguen la vertebral y las cerebrales. La imagen radiográfica es la de una serie de constricciones transversales con lo cual surge un aspecto de rosario irregular de cuentas o angostamiento tubular; en 75% de los casos se observa en ambos lados de la región céfálica. Por lo común el trastorno afecta sólo la porción extracraneal de la arteria. La red transversa única que ocupa parte del interior de la carótida probablemente constituya una variante del cuadro fibromuscular o podría representar un cuadro congénito estático totalmente diferente. En la serie de [Houser et al.](#), 42 de los 44 pacientes eran mujeres y 75% tenían más de 50 años de edad. El grupo señalado por [So et al.](#) estuvo conformado sólo por mujeres con edades de 41 a 70 años. La isquemia cerebral puede acompañar al cuadro de displasia, pero no se ha definido la cifra de esa complicación, y la impresión de los autores es que es pequeña. En el estudio de [Corrin et al.](#), hecho en 79 individuos asintomáticos no tratados vigilados durante cinco años, en promedio, tres tuvieron un infarto cerebral cuatro a 18 años después del diagnóstico inicial. También, se ha observado que 7% a 20% de personas afectadas muestran aneurismas intracraneales saculados (rara vez un aneurisma gigante), que pueden ser el punto de partida de hemorragias subaracnoideas, e incluso 12% de los enfermos terminaron por mostrar disección arterial, que se describe más adelante.

Los segmentos angostados muestran degeneración del tejido elástico y disposición irregular del tejido fibroso y de músculo liso, dentro de una sustancia fundamental mucosa. Las dilataciones intercaladas son consecuencia de atrofia de la capa de la pared del vaso. Se observa aterosclerosis en algunos pacientes y grados pequeños de disección arterial en otros. Por lo común no hay oclusión del vaso, aunque sí estenosis extraordinaria. [Schievink et al.](#) han resumido los aspectos patológicos de la enfermedad. En algunas situaciones no se puede explicar el mecanismo de la lesión isquémica cerebral, pero se supone que proviene de trombos en los sacos o en relación con los tabiques intraluminales.

La enfermedad no puede ser tratada con endarterectomía. [So et al.](#) han recomendado extirpar los segmentos afectados de la arteria carótida si los síntomas neurológicos de isquemia provienen de ellos, y recurrir a medidas conservadoras si la displasia fibromuscular es fortuita y de poca intensidad y no hay manifestaciones de síntomas en las imágenes arteriográficas. Es posible dilatar ahora los vasos afectados por medio de técnicas endovasculares y algunos informes de casos han sugerido que con este método existe menor riesgo que con la ablación operatoria. El clínico debe investigar por medio de arteriografía, CT y angiografía por resonancia magnética la presencia de aneurismas saculados en el segmento intracraneal, y obliterarlos cuando su tamaño lo justifica. No se sabe si se obtiene protección de una oclusión cerebrovascular por medio de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.

## Disección de las arterias cervicales e intracraneales

### Disección de la arteria carótida interna

Desde hace mucho se ha sabido que el trastorno conocido como necrosis quística de la capa media de la aorta, de Erdheim, era la causa principal de disección de este gran vaso y que independientemente podría abarcar las arterias carótidas primitivas o extenderse a ellas, ocluir las y ocasionar infarto masivo de los hemisferios cerebrales. [Weisman y Adams en 1944](#), en su estudio de los aspectos neurológicos de los aneurismas disecantes de la aorta aportaron ejemplos de dichas anomalías y [Chase et al.](#) plantearon los detalles clinicopatológicos de 16 pacientes que estudiaron; las manifestaciones neurológicas principales en las dos series fueron síncope, hemiparesia o coma. La frecuencia de accidente cerebrovascular con disección de la aorta ha variado de 10% a 50%, y la de accidente espinal ha sido de 10% en promedio ([cap. 44](#)).

En años recientes se ha prestado atención a la coexistencia de la disección espontánea y la traumática de la arteria carótida interna, y el hecho de que constituya una causa importante de accidente no aterosclerótico en adultos jóvenes. Se han publicado datos de grandes series de esa índole, en los estudios separados de [Ojemann et al. \(1972\)](#) y de [Mokri et al. \(1986 y 1988\)](#). La enfermedad está representada excesivamente en mujeres, pero afecta a menudo a varones, típicamente dentro de los 35 y los 44 años, en ambos géneros. Es un trastorno espontáneo y surge en relación con la lesión por latigazo, crisis de tos violenta o traumatismos directos de la cabeza o el cuello que no necesariamente son intensos, por ejemplo, el golpe recibido en el cuello con una pelota de golf o de tenis. Los autores han atendido mujeres cuyo problema surgió durante el embarazo o inmediatamente después del parto. Por tal razón, tal situación es cuestionable si muchas disecciones de arterias cervicales constituyeron cuadros verdaderamente



“espontáneos”, dado que otras muchas pueden ser vinculadas por algún trastorno agotador, pero en los cuales sólo se puede suponer una relación con los traumatismos. Con el paso de los años tres de los pacientes presentaron una disección carotídea que se manifestó con hemiplejía, días después de una lesión craneoencefálica no penetrante que no abarcó al cuello.

Un número pequeño de pacientes tienen la enfermedad fibromuscular que se comenta antes. Cuadros como los síndromes de Ehlers-Danlos y Marfan, osteogénesis imperfecta, síndrome de Loeys-Dietz (mutación del receptor del factor transformador del crecimiento  $\beta$  [TGF, *transforming growth factor*]- $\beta$  receptor mutation) y la deficiencia de antitripsina  $\alpha_1$ , se acompañan de un mayor peligro de disección vascular. El clínico debe sospechar la existencia de uno de tales problemas si en disecciones espontáneas están atacados múltiples vasos extracraneales o si existe laxitud de articulaciones y de la piel o flexuosidades vasculares muy extendidas (los traumatismos de cuello y tórax o la disección del cayado aórtico constituyen las causas más frecuentes de disección extracraneal de múltiples vasos).

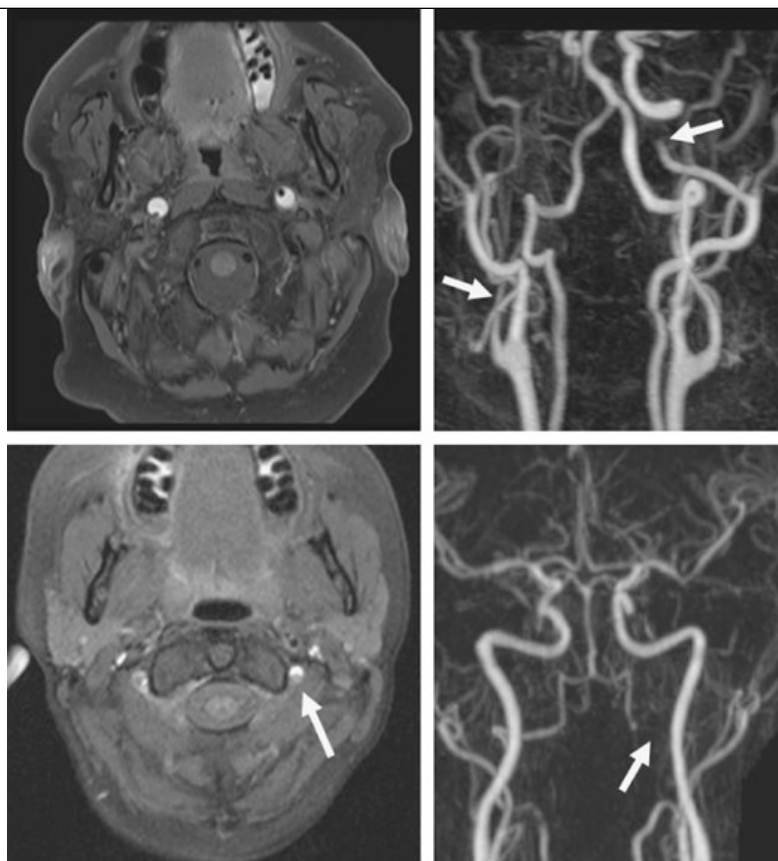
Muy pocos individuos con disección de carótida han tenido desde antes dolor craneal o facial que duró días, seguido de accidente cerebrovascular en el territorio de la arteria carótida interna. El dolor es molesto, su intensidad puede fluctuar y se concentra más a menudo en los ojos o zonas vecinas; con menor frecuencia se localiza en las regiones frontal o temporal, ángulo del maxilar inferior y zona alta de la cara anterior del cuello, sobre la arteria carótida. El diagnóstico prácticamente se confirma cuando el dolor cede de manera rápida y notable después de administrar corticoesteroides en una persona joven (véase adelante). También suele surgir dolor del cuello sobre el sitio de la disección; sin embargo, puede estar ausente, en particular si la disección nace cerca de la base del cráneo.

Las manifestaciones isquémicas comprenden ataques transitorios en el territorio de la carótida interna, seguidos a menudo por signos de oclusión cerebrovascular hemisférica que puede ser repentina o evolucionar de manera uniforme en un lapso de minutos u horas o incluso días, de manera fluctuante o gradual. Suele detectarse síndrome de Horner unilateral. Síntomas menos comunes son un soplo cervical, que a veces escucha el propio paciente, amaurosis fugaz, presíncope y síncope e insensibilidad de la cara. Casi todos los pacientes descritos por Mokri et al. (1986) presentaron uno de dos síndromes diferentes: 1) cefalea unilateral con *síndrome de Horner* de un solo lado, en esencia, el síndrome de Raeder, o 2) cefalea unilateral y síntomas de isquemia cerebral focal tardía. Un dato aclarador es que el *síndrome de Horner doloroso* por lo común proviene de una lesión estructural primaria. Algunos individuos muestran manifestaciones de ataque de uno o más de los nervios neumogástricos, espinales accesorios o hipoglosos en un lado; los nervios en cuestión están muy cerca de la arteria carótida y reciben sangre de finas ramas de la misma.

En la mayor parte de los casos, la disección de la arteria carótida interna puede detectarse por ecografía y confirmarse por MRI y CTA, y en ella se advierte un doble calibre interior (fig. 33–20) dentro del vaso en cortes de MRI axial. Por arteriografía con cualquiera de los métodos mencionados, incluida la angiografía convencional, se advierte una columna alargada, irregular y estrecha del medio de contraste que suele comenzar 1.5 a 3 cm por arriba de la bifurcación carotídea y que llega a la base del cráneo, cuadro que Fisher denominó *signo de la cuerda*. También puede haber oclusión angostada y característica o evaginación del extremo superior de la cuerda. A fin de identificar la disección, signos útiles son el sitio y la forma de la oclusión; con menor frecuencia, la disección se circunscribe a la región media del cuello y a veces se extiende a la arteria cerebral media o abarca la carótida contralateral o las arterias vertebrales y el tronco basilar. Las imágenes de MRI axial T1 y con saturación por lípidos definieron con nitidez el conducto falso y de ellas dependió el diagnóstico de disecciones pequeñas.

FIGURA 33–20.

Disecciones de arteria cervical. MRI ponderada en T1 y saturación de grasa (izquierda) y angiografía por resonancia magnética (derecha). Las imágenes superiores indican las disecciones en ambas arterias carótidas internas (flechas). Las imágenes inferiores señalan la disección de la arteria vertebral izquierda (flechas). La hiperintensidad en T1 que se manifiesta en las imágenes superior e inferior izquierdas proviene de un trombo dentro del falso conducto del vaso.



Fuente: A.J.R. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

No se ha dilucidado la patogenia de la disección espontánea de carótida. En la mayor parte de los casos publicados no se ha identificado en el estudio microscópico de la arteria afectada necrosis quística de la capa media. Parece probable que algunos casos, incluso además de los cuadros conocidos de conjuntivopatías y de displasia fibromuscular, se vinculen con alteraciones genéticas que debilitan la capa media de los vasos. En algunos se ha observado desorganización de dicha capa y de la lámina elástica interna, pero no hay certeza de la especificidad de tales cambios, dado que [Ojemann et al. \(1972\)](#) detectaron cambios similares en algunos de sus pacientes testigos. Como ya se comentó, en una fracción pequeña de pacientes se advierten los cambios de la displasia fibromuscular. Varios grupos de investigadores han advertido anomalías estructurales de la colágena en las biopsias de piel en individuos con la disección de ese tipo. Se necesita un estudio más detallado de los vasos en cuestión.

### Disección de la arteria vertebral

La disección de este vaso puede originarse en el cuello y extenderse al segmento intracraneal del mismo o quedar aislado a algunos de los segmentos comentados como se advertirá luego. En las dos situaciones surge una tendencia a la formación de pseudoaneurismas más bien del tipo intracraneal, y en estos casos aparece el peligro de rotura a través de la adventicia, lo cual culmina en hemorragia subaracnoidea. La causa identificable y frecuente de disección de una arteria vertebral es el movimiento rotacional rápido y extremo del cuello, como sería volver la cabeza hacia atrás para cuidar el retroceso del vehículo en que está la persona, o con la manipulación por un quiropráctico. También han sido factores desencadenantes extender el cuello para lavar el cabello; oscilar un palo de golf o un traumatismo directo en el cuello. La tos muy violenta también puede ocasionar disección, que a veces incluye a los vasos carotídeos. La disección no es mayor en las mujeres (a diferencia de lo que se observa con la disección de carótida), pero constituyen factores de peligro los citados, como debilidad intrínseca de la pared vascular por enfermedad de Ehlers-Danlos y displasia fibromuscular.

La disección por lo regular se origina a nivel del segmento C1-C2 que corresponde al vaso, sitio en que es móvil pero muestra compresión a medida que sale del agujero transversal del axis y describe un ángulo notable para penetrar en el cráneo. Los síntomas, en particular vértigo, son componentes del síndrome bulbar lateral, a menudo con manifestaciones adicionales que pueden provenir de la protuberancia o el mesencéfalo, en particular diplopía o disartria. En la experiencia de los autores, las manifestaciones clínicas han fluctuado en cursos de minutos y horas, muy diferente a lo que ocurre con TIA vertebrobasilar.

Los accidentes menos comunes incluyen embolia arterioarterial en el territorio cerebral posterior, o un síndrome que los autores han observado varias veces en años recientes, que es un infarto central de la médula cervical con debilidad de ambos brazos, tal vez por oclusión de las arterias espinales anteriores. Otro vínculo interesante pero raro con la disección ha sido el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (RCVS, *reversible cerebral vasoconstriction syndrome*). Mawet et al., informaron datos de 20 casos que extrajeron de su experiencia, pero no pudieron identificar al proceso que se produjo en primer lugar y solamente especularon en cuanto a la relación. La disección de la arteria vertebral constituyó un vínculo más común con RCVS que la disección de la arteria carótida.

El clínico debe sospechar la existencia de disección vertebral si surgen en forma persistente dolor en el occipucio y la nuca y vértigo o síntomas bulbares similares después de que actúan algunos de los factores desencadenantes sabidos (como manipulación del cuello por un quiropráctico, traumatismo craneoencefálico, maniobras de Valsalva o tos intensa), pero por lo demás quizá él no lo detecte hasta que surge una oclusión totalmente manifiesta de origen bulbar o cerebeloso. El síndrome puede surgir días o semanas después del hecho desencadenante o incluso después de mayor tiempo y así disimular tal relación. En la resonancia magnética axial, en especial en las secuencias ponderadas en T1, se advierte doble calibre del vaso disecado, y el mismo signo se corrobora en el estudio ultrasonográfico experto. Se observará que algunos sujetos muestran signos de disección espontánea o postraumática de múltiples vasos extracraneales y todo ello surge como consecuencia de disección del cayado aórtico por traumatismo del tórax.

No se cuenta con un método de aceptación unánime para detectar la situación poco común de hemorragia subaracnoidea por disección. La punción lumbar no se practica sistemáticamente. La CT probablemente sea adecuada para tal finalidad, pero hay que reconocer también que no se practica a menudo, salvo en casos en que el clínico sospeche decididamente que la disección se extendió al espacio subaracnoideo, como lo demuestran las parálisis de los pares craneales inferiores.

Una vez ocurrida la oclusión cerebrovascular, a pesar de que tenga origen embólico en muchos casos, la recanalización inmediata de la arteria puede ser beneficiosa, y esto por lo común se realiza con técnicas endovasculares. Muchos neurólogos siguen la norma de que si se utiliza [warfarina](#) es posible interrumpir su uso durante varios meses o un año si en la angiografía o en la MRA se advierte el libre tránsito en el interior de la arteria carótida, o cuando menos la disminución no excedió de la mitad del diámetro normal y sus paredes son uniformes. A pesar de innumerables publicaciones que han señalado la habilidad de algunos operadores para recanalizar una disección, por medio de métodos endovasculares, no se han hecho estudios de intervenciones inmediatas, de modo que se pueda hacer un juicio de su utilidad. Como se mencionó antes, tiene valor terapéutico y diagnóstico el alivio del dolor que se logra con corticoesteroides en las disecciones cervicales e intracraneales. Los pseudoaneurismas en los segmentos cervicales de los vasos por lo común no necesitan tratamiento específico; la serie de 38 casos reunidos por [Benninger et al.](#) ha enseñado que ninguno de los aneurismas se rompió en los años de vigilancia y un paciente tuvo accidentes isquémicos tardíos.

El estudio de [Mokri et al., \(1988\)](#) informó recuperación completa o excelente en 85% de pacientes con signos angiográficos de disección de arterias cervicales; más bien fueron pacientes que tuvieron síntomas isquémicos fluctuantes, pero sin accidente cerebrovascular. Varios estudios recientes obtuvieron resultados similares. Los resultados en casos complicados por dicho accidente están lejos de ser benignos. En promedio, 25% de los pacientes con tales características fallecieron, en tanto que muchos de los demás quedaron con graves discapacidades. Si se observa tempranamente recanalización de la arteria ocluida (identificada por ecografía), se puede esperar también recuperación funcional satisfactoria. En una proporción pequeña de los pacientes se forman pseudoaneurismas locales que por lo común no necesitan ser reparados quirúrgicamente; tampoco no impiden que se usen cautamente anticoagulantes. La hemorragia subaracnoidea por rotura transmural es más bien una complicación de disección de la arteria vertebral, esto se expone más adelante.

### Disección de arterias intracraneales

Las disecciones de dichos vasos son menos frecuentes que las de las extracraneales y su comienzo se manifiesta en formas poco comunes. En algunas ocasiones los autores interpretan erróneamente la imagen arteriográfica de un segmento corto de angostamiento del tronco basilar o de la zona proximal de arterias cerebrales medias, en el supuesto de que los cambios representaban embolia o arteritis, cuando de hecho resultaron ser disecciones de la pared vascular. En el caso de disección totalmente intracraneal de la cerebral media o del tronco basilar, por lo común no hay el antecedente de traumatismo, aunque algunos pacientes han padecido lesiones craneoencefálicas leves, han tenido tos muy intensa u otros hechos recientes generadores de la maniobra de Valsalva (p. ej., después del parto), o utilizaron cocaína. El cuadro clínico incluye síntomas fluctuantes atribuibles a la circulación afectada y dolor craneal intenso en el mismo lado de la oclusión, es decir, retroorbitario en la disección de la cerebral media; occipital, en el caso de la disección del tronco basilar y la combinación de los dos tipos de dolor en el caso de disección de la arteria vertebral (véanse párrafos anteriores). Unos cuantos individuos han tenido accidentes que sugieren infarto embólico y un número pequeño tienen como

cuadro inicial hemorragia subaracnoidea. Es muy escasa la verificación histopatológica de tales casos y el diagnóstico supuesto se basa en la configuración luminal en los estudios de imagen, pero es difícil su corroboración.

### Tratamiento de la disección de arterias cervicales

Como un comentario general relacionado con la disección, su tratamiento se basa predominantemente en anticoagulantes por semanas o meses, a los que sigue alguna forma de arteriografía. No se ha esclarecido la decisión de usar ácido acetilsalicílico o **warfarina**, porque es baja la tasa de apoplejías, en límites de 5% o menos y con cualquiera de los dos fármacos sigue en ese nivel ([Georgiadis et al.](#)). Si la disección produjo oclusión total del vaso no hay certeza en la utilidad de los anticoagulantes. Se ha intentado la revascularización endovascular con resultados desiguales. En forma similar, las lesiones en tándem, que equivalen a disección carotídea y un émbolo intracraneal descendente, han sido tratadas con endoprótesis y trombolisis o trombectomía, pero una vez más, es difícil juzgar los resultados.

Un problema del tratamiento es definir la presencia de disección en el espacio subaracnoideo del compartimiento intracraneal, así como el riesgo de hemorragia subaracnoidea. En el caso de la disección carotídea parecería que tales extensiones conllevan el riesgo de hemorragia subaracnoidea si la lesión va más allá del seno cavernoso. Dentro de este último cualquier hemorragia ocasionaría una fístula cavernosa/carotídea que no suele ser mortal. En la disección vertebral tal problema surge cuando el falso conducto se extiende al agujero occipital más allá de la penetración del vaso en la duramadre.

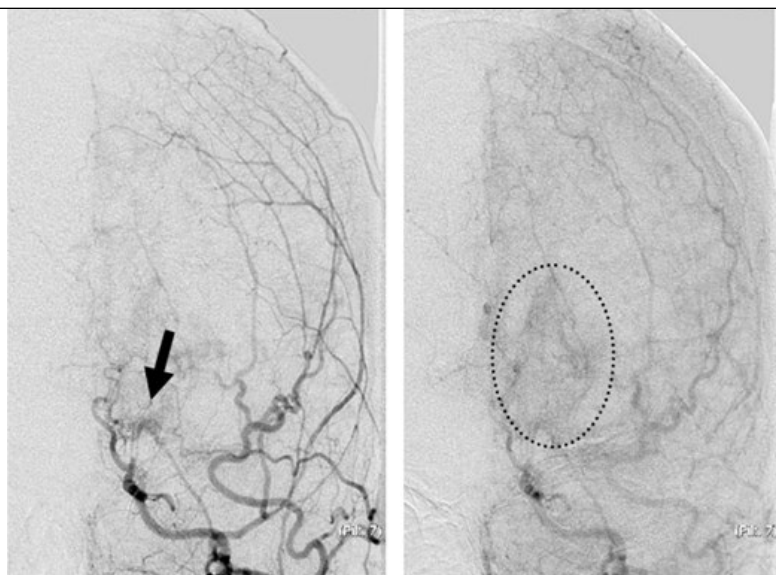
No existen datos para escoger el enfoque apropiado del tratamiento en estas circunstancias que entrañan el riesgo de hemorragia subaracnoidea, pero en términos generales, los autores utilizan **heparina** y **warfarina** brevemente, seguidas de ácido acetilsalicílico, ante una mayor preocupación de que surja un émbolo, salvo que en una CT haya sangre en el plano subaracnoideo, o si hay un pseudoaneurisma dentro del segmento intracraneal de la disección véase el trabajo de [Metso et al.](#)). Algunos especialistas en enfermedad cerebrovascular han sugerido realizar una punción lumbar antes de comenzar el uso de anticoagulantes, aunque no es costumbre de los autores.

### Enfermedad de moyamoya

El término japonés *moyamoya* significa opacidad o neblina, “bocanada de humo”; y se ha utilizado para nombrar la “*red admirable*” (*rete mirabile*) *extensa en la base del cerebro*, finos vasos anastomóticos en la base del cerebro alrededor del círculo de Willis y en sentido distal al mismo, que se observa en arteriogramas de carótida y que acompaña a la estenosis o la oclusión segmentaria de la porción terminal de los segmentos intracraneales de ambas arterias carótidas internas ([fig. 33-21](#)); esta forma de enfermedad cerebrovascular predomina en los japoneses aunque no se circunscribe a ellos. Los autores de este texto han observado periódicamente a tales pacientes, y tienen otros en los Estados Unidos, en Europa Occidental y Australia. Algunas hemoglobinopatías y en particular la anemia drepanocítica puede ocasionar un cuadro vasooclusivo que equivale a la enfermedad de moyamoya, tal vez por la forma drepanocítica de los eritrocitos en *los vasa vasorum* de la arteria carótida por arriba de la apófisis clinoides. Se ha planteado un componente hereditario básico, en el vínculo entre la enfermedad de moyamoya, el síndrome de Down y algunos tipos de antígeno leucocitario humano (HLA; *human leukocyte antigen*) ([Kitahara et al.](#)). Desde hace mucho se ha sospechado un componente familiar, pero se ha confirmado sólo en 10% de los casos, tal vez como un perfil dominante autosómico con penetrancia incompleta, causado por un sitio en el cromosoma 17q que, según se dice, interviene como locus posible. Así mismo, un cuadro raro en asiáticos o europeos de oclusión aterosclerótica del segmento distal de arterias carótidas intracraneales, ocasiona que los vasos colaterales profundos se agranden y remedan la enfermedad de moyamoya. De este modo, cabe considerar tal enfermedad como un perfil radiológico o un cuadro patológico.

FIGURA 33-21.

Enfermedad de moyamoya. Angiografía por sustracción digital en el plano coronal de la arteria carótida primitiva izquierda. En la imagen izquierda se advierte oclusión de la carótida interna izquierda cerca de su segmento terminal y hay signos de proliferación vascular anormal que afectan los vasos lenticuloestriados (*flecha*). Las ramas de la arteria carótida externa se llenan normalmente. La imagen de la derecha ilustra la inyección del mismo medio de contraste durante la fase capilar temprana; se rodea con puntos la imagen característica de “bocanada de humo”.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Nishimoto y Takeuchi señalaron datos de 111 pacientes en quienes se hizo selección de los mismos con base en los dos criterios radiológicos mencionados. El trastorno se observó principalmente en lactantes, niños y adolescentes (más de la mitad de los pacientes tenían menos de 10 años y solo cuatro tuvieron más de 40 años). Todos los enfermos eran japoneses y al parecer en ellos hay una prevalencia desproporcionada del trastorno; hubo afección de varones y mujeres por igual y ocho correspondieron a hermanos. La manifestación que obligó a la exploración médica por lo común fue debilidad repentina de un brazo, una pierna o ambos en un lado del cuerpo. Los síntomas tendieron a desaparecer en muy breve plazo, pero reaparecieron en algunos casos. Fueron menos frecuentes signos como cefalea, crisis epilépticas, enrarecimiento de las funciones psíquicas, alteraciones visuales y nistagmo. En individuos de mayor edad la manifestación inicial más común fue la hemorragia subaracnoidea. Otros síntomas y signos fueron alteraciones del habla y de la función sensitiva, movimientos involuntarios y marcha inestable. Entre las características observadas en otra serie se encuentran TIA duraderas (concuere da con la experiencia de los autores), inducidas característicamente por hiperventilación o hipertermia, hemorragias en el parénquima y no en plano subaracnoideo (muchas situadas en los ganglios basales o el tálamo), y un fenómeno EEG poco común de “repetición” en que las ondas lentas de alto voltaje reaparecen 5 min después del final de la hiperventilación.

En estudios forenses de sujetos con enfermedad de moyamoya se ha identificado un cuadro razonablemente claro de lesión en la porción intracraneal distal de la carótida. Fueron normales la adventicia, la capa media y las láminas elásticas internas de las arterias estenóticas u ocluidas, pero la íntima mostraba un notable engrosamiento con tejido fibroso. No se observaron células de inflamación ni ateromas. En unos cuantos casos se ha descrito hipoplasia del vaso con ausencia de la capa muscular. La red admirable profusa consiste en una trama fina de vasos sobre la cara basal del encéfalo (en la piamadre-aracnoides) que, según Yamashita et al., muestra microaneurismas por la debilidad de la lámina elástica interna y adelgazamiento de la pared del vaso; esta última lesión es el origen de hemorragia subaracnoidea. Por lo comentado, una parte de los síntomas puede atribuirse a la estenosis de la porción distal de la carótida y otra a la rotura de la red vascular. Hay diferencia de opiniones en cuanto a si la red admirable basal constituye una malformación vascular congénita (es decir, la persistencia de una red embrionaria), o abundantes vasos colaterales como consecuencia de la hipoplasia congénita, de estenosis adquirida o de oclusión de las arterias carótidas internas en los comienzos de la vida.

#### Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de moyamoya es prácticamente insatisfactorio. Se han usado medidas quirúrgicas como el trasplante de un colgajo muscular vascularizado, epiplón o un pedículo que contenga la arteria temporal superficial a la cara de la piamadre de la sinangiosis (igualmente de la piamadre) temporal del lóbulo frontal con la idea de generar una neovascularización de la convexidad de las cortezas. Según señalamientos, tales métodos disminuyeron el número de isquemia cerebral transitoria, pero no es posible afirmar que modifiquen la evolución propia de la enfermedad. Se considera que el uso de anticoagulantes es peligroso, dada la posibilidad de hemorragia cerebral, pero no se han hecho estudios sistemáticos al respecto. Conviene que el lector haga una revisión actualizada de los signos clínicos y tratamientos quirúrgicos en el estudio de Scott y Smith.

#### Enfermedad de Binswanger



Al exponer en los [capítulos 20 y 38](#) la evolución y el pronóstico del infarto aterotrombótico y como causa de demencia, se refiere someramente la enfermedad de Binswanger. Con el tiempo ha terminado por significar la degeneración diseminada de la sustancia blanca cerebral de origen vascular y se le observa dentro del contexto de hipertensión, aterosclerosis de vasos finos y múltiples accidentes cerebrovasculares. En muchos casos se mezclan con hemiparesia, disartria, TIA y las típicas obstrucciones lagunares o corticales. El cuadro ha sido vinculado con una imagen radiológica particular, que refleja zonas confluyentes de cambios de señales de sustancia blanca. El término *leucoaraiosis* describe la imagen de tejidos periventriculares hipointensos en estudios de imagen, quizá dañados por isquemia crónica. Es posible que la leucoaraiosis exista en continuo con la enfermedad de Binswanger, y muchos ancianos que tienen alteraciones muestran deficiencias cognitivas, como se describe adelante. Quizá sea un problema semántico si las lagunas circunscritas y múltiples en la sustancia blanca profunda constituyen enfermedad de Binswanger, pero los autores se inclinan por la idea de que la primera se caracteriza por un cambio isquémico y gliótico más extenso en la sustancia blanca profunda.

Las manifestaciones principales de la enfermedad de Binswanger han sido demencia, un estado pseudobulbar y trastornos de la locomoción, solos o combinados; han sido atribuidos a los efectos acumulativos de los cambios isquémicos, y de manera específica, a la degeneración de la sustancia blanca. Es posible que el fundamento patológico de la entidad clínica mencionada sea la esclerosis arteriolar, pero como dato sorprendente, y como destacó [Fisher \(1989\)](#) en su revisión, están abiertos los diámetros internos. Otro problema es diferenciar dicha situación, de los déficits ocasionados por el efecto acumulativo de innumerables lagunas de mayor tamaño, que desde hace casi 100 años se sabe que causan los problemas mencionados de demencia, perturbaciones de la locomoción y el síndrome pseudobulbar. En forma ocasional, procedimientos imagenológicos del cerebro detectan grandes regiones de cambios de la sustancia blanca o la presencia de múltiples infartos sin que exista hipertensión, y no se sabe la forma de clasificar tales casos. Algunas han resultado ser zonas de desmielinización o dismielinización metabólica; otras son trastornos mitocondriales y quizá algunas más dependan del síndrome familiar CADASIL o de Susac que serán descritos más adelante. También entre las entidades por incorporar en el diagnóstico diferencial de infartos pequeños múltiples en el encéfalo que pueden coalescer y formar zonas de daño de sustancia blanca, está la enfermedad de Fabry. Los lectores interesados pueden consultar las revisiones del tema hechas por [Babikian y Ropper](#), por [Caplan \(1995\)](#) y la revisión de CM Fisher.

### Infarto subcortical de tipo familiar (CADASIL y CARASIL)

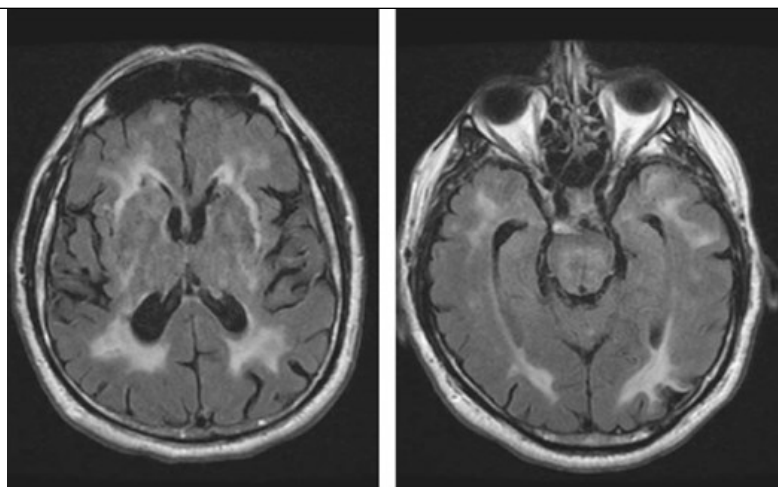
Una entidad con una imagen de grandes cambios confluyentes en la sustancia blanca cerebral, similar en cierto grado a la leucoencefalopatía de Binswanger, se ha identificado como un rasgo familiar autosómico dominante vinculado en algunas familias, por la mutación de codón de sentido alterado en el cromosoma 19. En épocas pasadas se utilizaron diversos nombres para describirla, incluido el de *demencia hereditaria por múltiples infartos*. En la actualidad se utiliza el acrónimo CADASIL (arteriopatía cerebral dominante autosómica con infartos y leucoencefalopatía subcorticales [*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*]). En los pacientes de este grupo, accidentes pequeños y repetitivos que comienzan en los inicios de la vida adulta culminan en demencia subcortical ([cap. 20](#)). Años antes de los accidentes mencionados pueden surgir migrañas, a menudo con signos neurológicos acompañantes, e innumerables y variadas TIA que se han atribuido, quizá de manera inexacta, a la migraña. Por otra parte, algunos sujetos muestran pocos cambios clínicos, en tanto que otros presentan demencia o tienen accidentes vasculares que remedan lagunas. Los autores no tienen datos para hacer comentarios sobre la encefalopatía y el coma acompañado de fiebre, descritos por [Schon et al.](#), que los han atribuido a tal cuadro clínico.

La naturaleza familiar del proceso tal vez no se advierta porque no es completa la penetrancia genética antes de los 60 años de edad. En la MRI, los miembros de la familia clínicamente indemnes pueden mostrar cambios sustanciales en la sustancia blanca mucho antes de que aparezcan los cuadros oclusivos cerebrovasculares o la demencia ([fig. 33–22](#)). El síndrome de alopecia temprana y espondilosis lumbar con cambios de la sustancia blanca que son típicos de CADASIL, se ha identificado como una enfermedad con herencia recesiva (arteriopatía cerebral recesiva autosómica con infartos subcorticales y leucoencefalopatía [*cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, CARASIL] y se expone más adelante por separado.

FIGURA 33–22.

MRI FLAIR-T2 axial de una arteriopatía cerebral dominante autosómica con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL). Se advierte confluencia simétrica de intensidades anormales dentro de la sustancia blanca periventricular y las cápsulas interna y externa (*izquierda*) y de manera característica también en los lóbulos temporales anteriores (*derecha*).





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las imágenes en la MRI y CT incluyen zonas confluyentes múltiples de lesiones de sustancia blanca de tamaño variable, muchas muy pequeñas y concentradas alrededor de los ganglios basales y áreas periventriculares. Son particularmente características de esta entidad las lesiones que están por delante de las astas temporales de los ventrículos laterales. Si las regiones afectadas son asimétricas y periventriculares es difícil diferenciarlas de las que pertenecen a la esclerosis múltiple. En los estudios de necropsia, hechos por [Jung et al.](#) en la sustancia blanca y los ganglios basales, se identificaron innumerables infartos con cavitación parcial. Los vasos finos en las regiones de los infartos, con 100 a 200  $\mu$ m de diámetro, incluyeron depósitos granulosa basófilos en la capa media, con degeneración de las fibras de músculo liso. Atribuir las lesiones de sustancia blanca a dichos cambios vasculares impone los mismos problemas que en el caso de la enfermedad de Binswanger, en particular ante el libre tránsito por muchos de los vasos finos en el material estudiado. Sin embargo, CADASIL quizá sea la causa principal de casos esporádicos de lo que en otras circunstancias se calificaría como enfermedad de Binswanger, pero sin el elemento obligatorio de hipertensión en esta última. Así mismo, las migrañas no son componentes de la enfermedad mencionada.

La mutación causal es un cambio de un aminoácido en el cromosoma 19 del gen *NOTCH 3*, en el mismo locus que el gen de la migraña hemipléjica familiar y ha sido identificado por [Joutel et al.](#); de ese modo, se cuenta con un estudio diagnóstico que se puede realizar en la sangre o la piel. En la actualidad es factible establecer la secuencia del gen en los laboratorios comerciales. El diagnóstico también se puede confirmar al detectar inclusiones eosinófilas en las arteriolas en la biopsia de piel (osmófilas en la microscopia electrónica).

En Japón se ha señalado la aparición de una vasculopatía totalmente diferente con cambios generalizados en las señales de sustancia blanca. El síndrome no incluye la migraña, y es normal el gen *NOTCH* que supuestamente interviene en CADASIL. El mecanismo de herencia es de un rasgo recesivo (por ello, CARASIL) que proviene de una mutación en el gen *HTA1* (véase [Hara et al.](#)). La consecuencia es la fragmentación y la duplicación de la lámina elástica interna de los vasos cerebrales, con estrechamiento de su interior. Otro cuadro desconcertante proveniente de dicha mutación mencionada es una proliferación osteoide acompañante que origina estenosis lumbar y alopecia.

Una mutación interesante del gen *COL4A1* en relación con el colágeno de tipo 4 culmina en una enfermedad de tipo familiar de vasos finos y hemorragia intracerebral en ratones y humanos ([Gould et al.](#)). Con mayor frecuencia, según se observa en los pacientes descritos por [Verreault et al.](#), simplemente se detectan innumerables infartos en la sustancia blanca, no explicados por la hipertensión y, mediante resonancia magnética, pueden detectarse lesiones similares en parientes.

Otros trastornos que se heredan por un mecanismo dominante se identifican con las siglas HERNs (endoteliopatía hereditaria, retinopatía, nefropatía y oclusiones cerebrovasculares [*hereditary endotheliopathy, retinopathy, nephropathy, and strokes*, HERNs]) y CRV (vasculopatía cerebrorretiniana [*cerebroretinal vasculopathy*]) que originan degeneración de la sustancia blanca subcortical, posiblemente sobre un sustrato de oclusión microvascular. Los signos principales y los de índole neurológica son los síntomas oculares y la retinopatía. La consciencia de estas formas vasculares de degeneraciones de sustancia blanca, por parte de los clínicos, ensancha la lista de leucoencefalopatías hereditarias expuestos en el [capítulo 37](#), y la participación de los genes indicarán nuevos mecanismos de daño de los vasos cerebrales finos.

## Accidentes cerebrovasculares en niños y adultos jóvenes

Como se señala en el [cuadro 33-2](#), es probable que desde la vida fetal se produzca necrosis isquémica de tejido cerebral. El accidente cerebrovascular resultante suele ser conocido como *hemiplejía congénita*, pero tiene causas heterogéneas, y en muchos casos es imposible identificar la vasculopatía de origen. La región ventricular vecina tiende a expandirse al interior de la cavidad de la apoplejía y puede causar un quiste porencefálico.

La hemiplejía aguda en lactantes y niños es un trastorno muy poco común pero bien identificado. En una serie de 555 estudios de necropsia consecutivos en el *Children's Medical Center*, de Boston (now Boston Children's Hospital), se detectaron 48 casos (8.7%) de enfermedad cerebrovascular oclusiva ([Banker](#)). Las oclusiones fueron de tipo embólico (vinculadas predominantemente con cardiopatías congénitas) y trombóticas, y estas últimas en realidad fueron más frecuentes en venas que en arterias.

En forma similar, el accidente cerebrovascular puede ser frecuente en jóvenes y adultos de 15 a 45 años, y explica 3% calculado de infartos cerebrales en muchas series. En lo que toca a las causas, el grupo es extraordinariamente heterogéneo. De 144 pacientes de ese grupo, [H.P. Adams et al.](#) identificaron más de 40 causas posibles. Sin embargo, es posible dividir gran parte de los síndromes cerebrovasculares en tres categorías de magnitud casi igual: 1) infarto trombótico aterosclerótico (por lo común con un factor reconocido de riesgo); 2) embolia cardíaca (particularmente vinculada en épocas pasadas con cardiopatía reumática, endocarditis bacteriana y verrucosa, embolia paradójica proveniente de agujero oval persistente y de prótesis valvulares) y 3) una de varias vasculopatías no ateroscleróticas (traumatismo de arterias, disección de la arteria carótida, moyamoya, lupus eritematoso y vasculitis inducida por fármacos o drogas). Las causas probables en 15% de los pacientes comentados fueron trastornos hematológicos: consumo de anticonceptivos orales (que se expone más adelante), estado posparto y otras situaciones de hipercoagulabilidad. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos o anticardiolipina (anticoagulante lúpico), explica algunos de dichos casos y el tema se trata con mayor detalle en el apartado de "Accidente vascular como complicación de una enfermedad hematológica"; la mayoría de los pacientes en cuestión son mujeres menores de 39 años sin lupus eritematoso generalizado manifiesto.

La frecuencia de deficiencias hereditarias de los factores naturales anticoagulantes, como causa de accidente cerebrovascular, es pequeña, a pesar de la atención que se les ha prestado recientemente como origen de dichos accidentes entre jóvenes y adultos jóvenes. El [cuadro 33-7](#) resume los principales defectos hereditarios protrombóticos de la coagulación; predisponen más bien a la coagulación en venas cerebrales. Muchos son consecuencia de deficiencias parciales de proteínas como resultado de mutaciones heterocigóticas de los genes que codifican proteínas en la cascada de coagulación ([antitrombina III](#), proteínas S y C) y de los que perturban el equilibrio de dicho fenómeno (resistencia a la [proteína C](#) activada o mutación del factor V de Leiden y también mutaciones de la protrombina y exceso del factor VIII) (véanse los comentarios de [Brown y Bevan](#)). En el estado homocigoto, tales mutaciones pueden ser puntos de partida de devastadores cuadros hemorrágicos del recién nacido. En algunas series que señalan casos de accidentes cerebrovasculares en jóvenes, como la publicada por [Becker et al.](#), incluso la mitad de los enfermos de ese problema tuvieron uno de los trastornos y el más común fue la mutación del factor V de Leiden, pero en otros la frecuencia de la mutación ha sido menor, lo cual concuerda en mayor grado con la experiencia de los autores de este texto. Sin embargo, en niños con el accidente cerebrovascular inexplicado, en particular el de tipo venoso o si existe el antecedente familiar de dicho problema en los comienzos de la vida y en particular si surgió previamente trombosis o son repetitivos los accidentes, es recomendable realizar una investigación hematológica extensa que incluya búsqueda de anticuerpos antifosfolípidos (defecto adquirido), como se describirá en la sección ulterior sobre "Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (Hughes)". Es aún más importante corroborar la presencia de la variante de un gen protrombótico de la coagulación, porque los accidentes mencionados muestran predisposición a surgir en el marco de otros riesgos más, como el consumo de anticonceptivos orales y el tabaquismo. En los adultos no es tan fructífera la evaluación en busca de defectos hereditarios de la coagulación. Además, no hay que olvidar que después de un accidente del tipo mencionado hay disminución temporal de los niveles de proteínas C y S, de modo que meses más tarde habría que confirmar la presencia de las anomalías detectadas, y en un momento en que la persona no reciba anticoagulantes.

Cuadro 33-7

**ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR QUE ACOMPAÑA A TRASTORNOS GENÉTICOS**

	GEN	MECANISMO DE HERENCIA	ESTRUCTURAS AFECTADAS	POBLACIÓN GENERAL (%)	APARICIÓN JUNTO CON TROMBOSIS CEREBRAL (%)
<b>Causas de infarto arterial o venoso</b>					
Resistencia a la <a href="#">proteína C</a> activada	Mutación del factor V de Leiden	AR	v	2-15	5-20

Protrombina 20210	Protrombina	AR	v	0.1	1-5
Deficiencia de proteína C	Gen de proteína C	AR	v	0.2-0.4	3-6
Deficiencia de proteína S	Gen de proteína S	AR	v	0.03-0.13	1-5
Mayor nivel de factor VIII	Deficiencia del factor de von Willebrand	AR	v	10	25
Deficiencia de antitrombina III	Antitrombina III	AR	v	Raro	3-8
Deficiencia de plasminógeno	Activador de plasminógeno 1	AR	v		
Lipoproteína (a)	Apolipoproteína (a)	AR	v		
Síndrome de Marfan	Fibrilina 1		v, h, ao	0.03	
Enfermedad de Fabry	α Galactosidasa	AR	v		
Síndrome drepanocítico	Genes de globina		v, a		
Cofactor II de heparina	Cofactor II de heparina	AR	v	Raro	? 5
Receptor de colágeno plaquetario	Receptor de colágeno plaquetario	AR	v		
Factor XII	Factor XII	AR	v		
Fosfodiesterasa 4D	Fosfodiesterasa 4D	Compleja	a		
CADASIL	Escotadura 3	AD	a		
CARASIL	HTAR1	AR	a		
Hiperhomocisteinemia	Metileno tetrahidrofolato reductasa	AR	a	Raro	20, en jóvenes
Homocisteinuria	Cistación sintasa beta	AR	a		
Homocisteinemia	Homocisteína metil transferasa	AR	a		
Enfermedad de Ehlers-Danlos	Colágeno tipo III, numerosas mutaciones	Principalmente AD	a		
MELAS (mitocóndrico)	mtDNA	Maternal			
<b>Causas de hemorragia cerebral vinculadas con enfermedades congénitas</b>					

Enfermedad de von Hippel-Lindau ( <a href="#">cap. 30</a> )	pVHL	AD	Hemorragia		
Malformaciones cavernosas	Malformaciones cavernosas cerebrales (CCM1)	AD	”		
Amiloidosis cerebral	Apolipoproteína E <sub>4</sub>	Compleja	”		
Hemorragia cerebral con amiloidosis			”		
Tipo holandés	Proteína precursora de amiloide	AD	”		
Tipo islandés	Cistatina C	AD	”		
Telangiectasia hemorrágica Hereditaria	Endogлина	AD	”		
Telangiectasia hemorrágica Hereditaria	Cinasa similar al receptor de activina (ALK-1)	AD	”		
Enfermedad poliquística de riñones	Policistina 1, 2	AD	”		

a, arterial; AD, autosómico dominante; ao, aorta; AR, autosómico recesivo; h, corazón (heart); v, venoso; MELAS, trastornos mitocondriales.

En personas jóvenes a veces la isquemia y el infarto cerebrales persistentes complican la migraña, como se expuso en el [cap. 9. Wolf et al.](#), identificaron un aura duradera en mujeres jóvenes con el antecedente corroborado de migraña, en peligro de mostrar accidentes cerebrovasculares, de los cuales muchos ocurrieron en la circulación posterior. La combinación de migraña y consumo de anticonceptivos es particularmente peligrosa, como luego será comentado. A pesar de que a menudo surge prolapsos de válvula mitral en adultos jóvenes, sólo en raras ocasiones es causa de accidente cerebrovascular (véanse los comentarios previos). El accidente causado por oclusión arterial o venosa surge ocasionalmente en el marco de enteropatía inflamatoria, en personas jóvenes. Las pruebas se orientan hacia la presencia de un estado de hipercoagulabilidad durante las exacerbaciones de la enteritis, pero no se ha identificado un defecto preciso en la coagulación. En este grupo de edad también hay que pensar en la sífilis meningovascular y en la meningitis micótica y tuberculosa y otras formas de meningitis basal crónica; los accidentes mencionados por lo común son del tipo lagunar, como consecuencia de oclusión inflamatoria de los vasos finos de la base del cráneo.

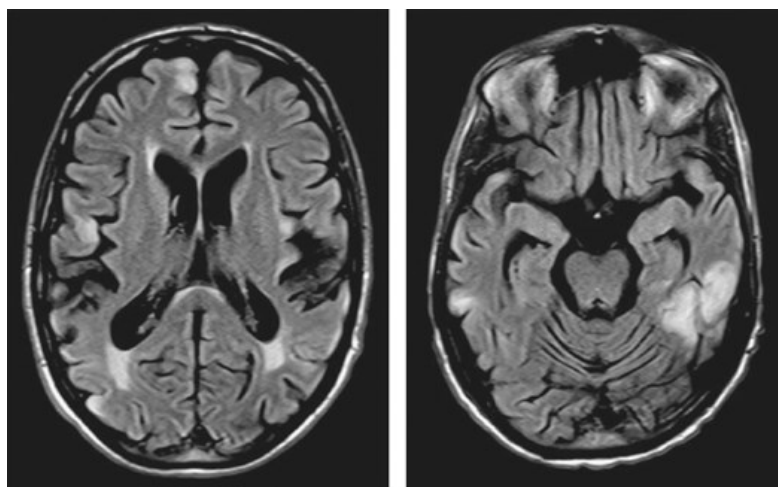
La anemia drepanocítica es una causa rara, pero importante, de accidente cerebrovascular en niños de ascendencia africana; la hemiplejía aguda es la manifestación más común, pero se han observado todos los tipos de trastornos cerebrales focales. El cuadro histopatológico corresponde al de infarto, grande o pequeño; se supone que proviene de la obstrucción vascular que surge junto con la alteración drepanocítica. En párrafos anteriores se revisa la vinculación de la anemia drepanocítica con el síndrome de moyamoya, y la monitorización de la génesis de la estenosis supraclinoidea que puede emprenderse por medio de Doppler transcraneal. Las exanguinotransfusiones han impedido o retrasado la aparición de moyamoya, y la publicación de [RJ Adams et al.](#), indica que dicho método puede aminorar el riesgo de apoplejía si se detecta la arteriopatía. La anemia drepanocítica también puede ser complicada por hemorragia intracraneal (subdural, subaracnoidea e intracerebral) y la trombosis venosa cerebral, y (tal vez por autoesplenectomía) se advierte una mayor incidencia de meningitis por neumococos. El tratamiento del trastorno circulatorio cerebral, que quizá provenga de la sedimentación de eritrocitos, es la hidratación y la transfusión intravenosas. La trombosis de un seno venoso cerebral en niños de corta edad y lactantes constituye un problema especial difícil de diagnosticar, con un mal pronóstico (consúltese el trabajo de [deVeber et al.](#)).

Algunas enfermedades metabólicas hereditarias (*homocistinuria* y *angioqueratosis de Fabry*) y el trastorno de origen mitocondrial que comprende

encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidente cerebrovascular (MELAS, *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*), pueden causar las apoplejías, en niños o adultos jóvenes, y el clínico debe investigar estas causas si se han descartado los problemas mencionados de la coagulación o si existe algún antecedente familiar. La [figura 33-23](#) señala un ejemplo de accidente cerebrovascular vinculado con MELAS.

FIGURA 33-23.

Dos imágenes FLAIR-T2 axiales de la encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a apoplejía (MELAS). Se identifican áreas asimétricas multifocales y de hiperintensidad cortical y subcortical en T2.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En forma global, las entidades diagnósticas principales por considerar en niños y adultos jóvenes con un accidente cerebrovascular isquémico son: disección de arterias carótidas y vertebrales; abuso de drogas (en particular cocaína); trombosis inducida por estrógenos anticonceptivos (véase adelante), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y agujero oval persistente (PFO, *patent foramen ovale*). A la lista anterior se podría agregar la migraña, pero es un diagnóstico de exclusión en estas circunstancias y también la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), si antes del accidente cerebrovascular surgieron migraña e isquemia cerebral transitoria (TIA). En el grupo de menor edad surgen estados protrombóticos hereditarios, como los causados por las deficiencias de factores de coagulación comentados, enfermedad de Fabry, moyamoya y arteritis de [Takayasu](#) y obligan a practicar la exploración si las circunstancias clínicas sugieren la presencia de algunos de los cuadros en cuestión con base en la isquemia cerebral transitoria poco comunes (inducidos por posición ortostática, hiperventilación o fiebre), síndrome de Down o el antecedente familiar importante de accidente cerebrovascular en personas jóvenes.

### Anticonceptivos orales, estrógeno e infarto cerebral

Los estudios originales de [Longstreth y Swanson](#) y de [Vessey et al.](#) informan que las mujeres que ingieren anticonceptivos en su etapa de procreación, particularmente si tienen más de 35 años y fuman, son hipertensas o tienen migrañas, están expuestas a un mayor peligro de sufrir infarto cerebral. El accidente cerebrovascular en tales pacientes suele ser consecuencia de oclusión arterial, en los territorios de la carótida cerebral media y vertebrobasilares y a veces de oclusión de venas cerebrales. En muchos de los casos que culminaron en la muerte, el vaso trombótico no tenía ateromas ni otros trastornos. [Irey et al.](#) estudiaron la lesión vascular que era el punto de partida de la trombosis cerebral en mujeres consumidoras de anticonceptivos; consiste en hiperplasia nodular de la íntima, de distribución excéntrica, con un depósito mayor de mucopolisacáridos ácidos y réplica de la lámina elástica interna. En el embarazo y en mujeres y animales que reciben esteroides exógenos, incluidos los estrógenos, se han identificado cambios similares. Las observaciones anteriores, junto con datos de que el estrógeno altera la coagulabilidad de la sangre, sugieren que un estado de hipercoagulabilidad es el factor importante en la génesis del infarto vinculado con el consumo de anticonceptivos.

Las mujeres que ingieren píldoras con dosis altas de estrógeno (0.50 mg) están expuestas a un mayor peligro de presentar accidente cerebrovascular; en años recientes, el riesgo ha disminuido sustancialmente, aunque no ha sido eliminado, con la disminución del contenido de estrógeno de dichas píldoras. El uso de compuestos a base de progestágenos solamente o cápsulas de progestágenos implantadas en plano subcutáneo no ha originado accidentes cerebrovasculares, hasta donde se puede saber en la actualidad ([Petitti et al.](#)). El estudio epidemiológico publicado por [Lidegaard et al.](#),

coloca en perspectiva el riesgo de anticonceptivos hormonales; en una gran cohorte de Danes, fueron muy pequeños los riesgos de accidentes trombóticos e infarto del miocardio en un lapso de 15 años, con el uso de compuestos a base de [estradiol](#), pero tales riesgos aumentaron con la edad y con la dosis de tal hormona. Se ha podido advertir con mayor claridad que las mutaciones del gen de protrombina son más frecuentes que las que se observan en la población general en mujeres que presentan trombosis venosa cerebral mientras consumen anticonceptivos. [Martinelli et al.](#) plantean que estas anomalías genéticas explican 35% de los casos idiopáticos de trombosis de venas cerebrales y también afirman que los anticonceptivos aumentan 20 veces dicho riesgo.

## Accidente cerebrovascular en el embarazo y el puerperio

Además del estado de eclampsia-hipertensión se advierte una mayor incidencia de problemas cerebrovasculares agudos durante el embarazo y el periodo posparto. El riesgo de infarto cerebral y hemorragia intracerebral al parecer se localiza en las seis semanas que siguen al parto y no durante el propio embarazo ([Kittner et al.](#)). [Fisher \(1971\)](#) revisó las publicaciones y analizó 12 casos de mujeres posparto, nueve en puerperio y 14 que recibían anticonceptivos y otros nueve pacientes que recibían estrógenos como terapia; en la mitad de ellas se demostró trombosis arterial. Gran parte de las lesiones focales en vasos durante el embarazo fueron consecuencia de oclusión arterial en el segundo y tercer trimestres y en la primera semana después del parto. La oclusión venosa mostró tendencia a surgir una a cuatro semanas después del parto. En Rochester, Nueva York, la incidencia de accidente cerebrovascular durante el embarazo fue de 6.2 por 100 000 personas, pero se duplicó conforme la mujer tenía mayor edad, de 25 a 29 años, 30 a 39 años y de 40 a 49 años ([Wiebers et al., 1985](#)). En muchas de las series pasadas se incluyeron casos de cardiopatía, en particular embolia de origen valvular. Quizá sea un dato sorprendente que la hemorragia subaracnoidea no sea más frecuente durante la actividad de Valsalva (pujar) durante el parto. La disección de arteria carótida también puede aparecer a finales del embarazo o poco después del parto.

El clínico debe siempre pensar en la posibilidad de embolia paradójica en una embarazada, por la tendencia a que se formen coágulos en las venas pélvicas y de miembros pélvicos, junto con incremento de las presiones de la mitad derecha del corazón. En raras ocasiones la embolia de líquido amniótico origina accidente cerebrovascular por dicho mecanismo, y tal posibilidad debe sospecharse en multíparas que han tenido desgarros uterinos; casi invariablemente hay signos de trastornos pulmonares agudos por la oclusión simultánea de vasos de ese órgano. Otro punto de origen de émbolos que causan accidentes cerebrovasculares es la miocardiopatía periparto, que es rara.

## Accidente cerebrovascular con operaciones del corazón

El peligro de isquemia generalizada y focal del cerebro surge como un fenómeno que acompaña al paro cardíaco y la cirugía de derivación. La mejoría de las técnicas quirúrgicas ha aminorado la frecuencia de estas complicaciones, aunque por desgracia siguen siendo frecuentes. Por fortuna, muchas son transitorias. La colocación transversal de una pinza en la zona proximal de la aorta puede desalojar placas ateroscleróticas y que constituyen una fuente importante de émbolos al cerebro. En los últimos 10 años, la incidencia de accidente cerebrovascular vinculado con la cirugía de corazón ha disminuido de 2% a 3% en series que incluyen miles de pacientes ([Libman et al.](#); [Ahlgren y Arén](#)). Entre los factores de riesgo de que surja dicho accidente, según algunos informes, están vejez, insuficiencia cardíaca congestiva y cirugías mayores.

Un estudio retrospectivo de [Dashe et al.](#) refleja la situación mencionada, y señaló que 2% de los enfermos tuvieron accidentes cerebrovasculares; muchos de ellos eran leves, pero el peligro aumentó enormemente en el lado en que estaba la estenosis de carótida. Como dato curioso, en algunas series casi 20% de los accidentes de ese tipo en el posoperatorio, fueron de índole lagunar. En un estudio prospectivo de 2 108 pacientes a quienes se practicaron operaciones en coronarias, en varias instituciones, 3% de ellos tuvieron accidentes cerebrovasculares o isquemia cerebral transitoria; dichos efectos adversos se observaron más a menudo en ancianos, y fueron transitorios ([Roach et al.](#)). [Mohr et al. \(1978\)](#) analizaron 100 casos consecutivos en el preoperatorio y en el posoperatorio y observaron dos tipos de complicaciones similares a los accidentes mencionados: el primero surgió inmediatamente después de la operación, y el segundo después de un intervalo de días o semanas. El trastorno neurológico inmediato comprendió retraso en la recuperación de la conciencia después de la anestesia. Tiempo después surgieron lentitud de la capacidad pensante, desorientación, agitación, agresividad, alucinaciones visuales y registro y recuerdo deficientes de lo que ocurrió. Los síntomas en cuestión, en la forma de un estado confusional que rayaba casi en el delirio o la psicosis aguda, por lo común cedió en término de cinco a siete días, aunque las funciones mentales de algunos pacientes alcanzaron la normalidad sólo después de algunas semanas. Al desaparecer la confusión se advirtió que 50% de los enfermos, en promedio, quedaron con pequeños defectos campimétricos, discalculia, síndrome de Balint ([cap. 21](#)), alexia o defectos de percepción, que sugirieron lesiones en las regiones parietoccipitales. Los efectos inmediatos fueron atribuidos a la hipotensión y algunos tipos de embolias (fragmentos ateroscleróticos, aire, silicio, grasa, plaquetas). Los efectos tardíos fueron más bien embólicos y en particular frecuentes en individuos a quienes se colocaron prótesis valvulares o reparación de otras válvulas.



Además de los accidentes vasculares manifiestos o encubiertos detectados sólo por estudios imagenológicos, cabe esperar cierto grado de deterioro cognitivo y depresión en una fracción de enfermos a quienes se colocan injertos de derivación en arterias coronarias. Según informes, la frecuencia de tales cambios se sitúa entre 40% y 70%. La impresión de los autores de este texto es que muchas de estas complicaciones neurológicas en la forma de accidentes leves y anormalidades en la esfera cognitiva pasan inadvertidas en innumerables unidades cardiotorácicas; lo anterior se destacó en el estudio de [McKhann et al.](#), quienes evaluaron algunas funciones neuropsicológicas y advirtieron que solamente 12% de los pacientes no tuvieron algún tipo de problema cognitivo temprano. Sin embargo, el grupo mencionado y otros más como el de [Mülges et al.](#), han señalado que sólo una fracción pequeña (13% en las series últimas) mostró persistencia de los efectos cinco años después de la operación. Otros han notificado cifras mayores, pero se advierte netamente que los problemas en la esfera cognitiva mejoran con el paso del tiempo, en la mayoría de los enfermos.

Se ha estudiado el uso de la ecografía Doppler en las arterias cerebrales medias para detectar señales transitorias de alta intensidad (HIT, *high-intensity transients*), como manifestación de pequeños émbolos durante la cirugía, pero en lo que se refiere a los eventos transitorios que a menudo se detectan durante la arteriografía cerebral, no se ha precisado la importancia clínica de los émbolos en cuestión. En un intento de evitar las complicaciones neurológicas que surgen con la circulación extracorpórea, en muchos centros se han utilizado ampliamente derivaciones de arteria coronaria que no usan dicho tipo de circulación. Por desgracia, en muchos estudios no se detectó un menor número de complicaciones en la esfera cognitiva, en comparación con la cirugía corriente de derivación de arterias coronarias (p.ej., véase [Shroyer et al.](#)); lo anterior es contrario a la idea de que la causa del problema es el aparato extracorporeal. Es posible resumir el tema de complicaciones neurológicas de la cirugía de corazón, al destacar que la causa principal de deficiencia de la esfera cognitiva son los accidentes cerebrovasculares que provinieron de la aorta. Al parecer los síndromes clínicos siguen un continuo; se ha reconocido que unos cuantos accidentes de este tipo (menos de 3%) constituyen déficits obvios (como hemiplejía); en vez de ello, muchos tienen múltiples émbolos pequeños que se identifican con los estudios de imagen y se manifiestan en la forma de encefalopatía aguda. Cuando el número de émbolos es menor, no se detecta déficit alguno en el periodo agudo. En sujetos que tenían enfermedad de Alzheimer en la etapa presintomática y premorbose, la cirugía de corazón impuso sobrecargas que se manifestaron por confusión y demencia y por ello se ha culpado erróneamente a la cirugía de que surgiera un problema ostensiblemente nuevo (véase [Samuels](#)).

Los otros problemas especiales de los accidentes de ese tipo vinculados con prótesis en válvulas del corazón (en particular la endocarditis infecciosa que ocasiona accidentes embólicos y la hemorragia cerebral ocasionada por anticoagulantes) se describen en secciones ulteriores de este capítulo.

## HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

Este trastorno ocupa el tercer lugar en frecuencia como causa de enfermedad cerebrovascular y le siguen la embolia cerebral y las enfermedades tromboticas. En el [cuadro 33-8](#) se incluyen más de una docena de causas de hemorragia intracraneal no traumática, pero la mayor parte de estos casos se debe a hemorragia intracerebral o por hipertensión primaria (“espontánea”), rotura de aneurisma saculado y malformaciones vasculares y hemorragia que surge con el consumo de anticoagulantes o trombolíticos. Sólo un pequeño número de casos proviene de amiloidosis cerebrovascular y trastornos hemorrágicos adquiridos o congénitos. Dentro del grupo en cuestión se incluyen las pequeñas hemorragias de tronco del encéfalo que surgen después de hernia del lóbulo temporal y compresión del tronco del encéfalo (hemorragias de Duret), encefalopatía por hipertensión y púrpura cerebral, pero ellos no remedan a un accidente cerebrovascular.

Cuadro 33-8

**CAUSAS DE HEMORRAGIAS CEREBRALES (INCLUIDAS LAS DE TIPO INTRACRANEAL, SUBARACNOIDEA Y VENTRICULAR)**

1. Hemorragia intracerebral primaria (por hipertensión)
2. Rotura de aneurisma saculado
3. Rotura de malformación arteriovenosa; con menor frecuencia, malformaciones de vasos duros y venas
4. Angioma cavernoso
5. Traumatismo que incluye apoplejía postraumática tardía
6. Trastornos hemorrágicos: leucemia, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica, hepatopatías, complicaciones de la administración de anticoagulantes o trombolíticos, hipofibrinogenemia, hemofilia, y otras más
7. Hemorragia y paso de sangre a tumores primarios y secundarios del cerebro
8. Embolia séptica, aneurisma micótico
9. Asociada al infarto hemorrágico, arterial o venoso
10. Asociada a enfermedades inflamatorias e infecciosas de arterias y venas
11. Con amiloidosis cerebrovascular
12. Apoplejía hipofisaria
13. Estado poscraneotomía o biopsia encefálica
14. Hemorragia intraventricular primaria
15. Tipos diversos y raros: por fármacos vasopresores, cocaína, moyamoya, encefalitis por herpes simple, melanomatosis meníngea, encefalitis hemorrágica necrosante aguda (enfermedad de Hurst), tularemia, carbunco, etcétera

## Hemorragia intracerebral primaria

Este trastorno constituye la muy conocida hemorragia cerebral “espontánea” devastadora que más bien es consecuencia de hipertensión crónica y cambios degenerativos en las arterias cerebrales. En decenios recientes, con una mayor consciencia de la necesidad de controlar la presión arterial, ha aumentado enormemente la proporción de hemorragias atribuibles a causas diferentes de la hipertensión; sobre todo anticoagulación. En la actualidad, en el servicio en que laboran los autores, más del 50% de las hemorragias de esa índole aparecen en sujetos normotensos, y las hemorragias con una frecuencia mayor de la observada anteriormente, aparecen en sitios que no son típicos del ataque hipertensivo. Sin embargo, la hemorragia cerebral con estas características constituye un modelo para conocer y tratar otras hemorragias en el cerebro.

Por orden de frecuencia, los sitios en que surge la hemorragia cerebral son: 1) el putamen y la cápsula interna vecina (50%); 2) la sustancia blanca central de los lóbulos temporal, parietal o frontal (hemorragias lobares que no dependen estrictamente de la hipertensión); 3) el tálamo; 4) en alguno de los hemisferios cerebelosos, y 5) la protuberancia anular. El vaso afectado suele ser una fina arteria perforante que proviene de un tronco de mayor calibre. En promedio, 2% de las hemorragias primarias son múltiples. Las hemorragias múltiples casi simultáneas en el parénquima cerebral plantean la posibilidad de angiopatía por amiloide o una diátesis hemorrágica (véase más adelante), pero pueden aparecer cuando una hemorragia intracerebral corriente hipertensiva ocasiona hipertensión, que a su vez origina una o más hemorragias adicionales.

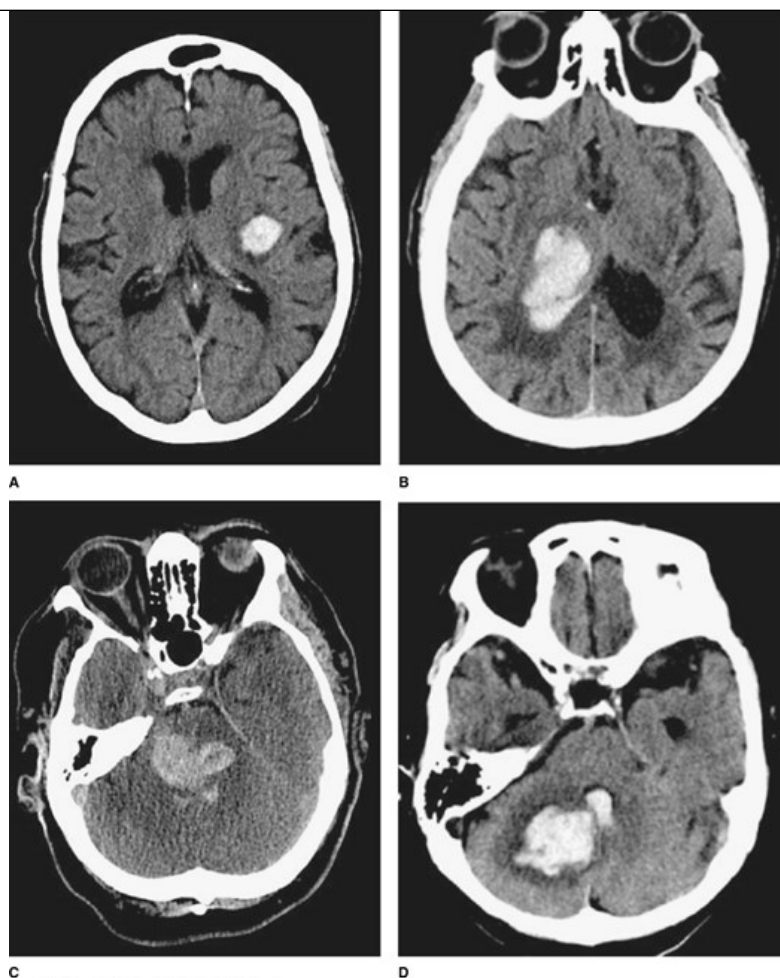
La extravasación de sangre en el parénquima cerebral genera una masa circular u oval (aproximadamente) que perturba los tejidos y cuyo volumen puede aumentar si persiste la fuga de sangre. El tejido vecino se deforma y queda comprimido. Si la hemorragia es grande, las estructuras de la línea media son desplazadas a la mitad contraria del cráneo y hay afección de los centros activador reticular y respiratorio, lo cual ocasiona coma y la muerte, en la forma que se describió en el [capítulo 16](#). Desde hace mucho se sabe que los factores que rigen el grado de compresión secundaria del tronco del encéfalo son el volumen y el sitio del coágulo, dato confirmado por [Andrew et al.](#) Puede haber rotura o salida de sangre al sistema ventricular, o en raras ocasiones al espacio subaracnoideo superficial y en tales casos asume un tinte sanguinolento el líquido cefalorraquídeo (LCR). En las primeras horas y días después de la hemorragia, alrededor del coágulo se agrega el edema de grados diversos, lo cual intensifica el efecto compresivo de la masa. La hidrocefalia surge a veces como consecuencia del paso de sangre al sistema ventricular o por compresión del tercer ventrículo.

La sangre extravasada experimenta una serie previsible de cambios. En primer lugar, el cúmulo sanguíneo es fluido, pero en término de horas se transforma en un coágulo y antes de que éste surja, los eritrocitos se depositan en la zona más baja del hematoma y forman un menisco con el plasma en la porción superior, situación que surge predominantemente en casos de hemorragia inducida por anticoagulantes. Se observa en la CT y la MRI el nivel resultante del líquido-líquido (“efecto hematócrito”). Si se estudian en el material de necropsia los hematomas, contienen sólo masas de eritrocitos y proteínas, y en raras ocasiones se detectan unos cuantos restos del tejido cerebral destruido. El hematoma suele estar rodeado de petequias hemorrágicas por la rotura de arteriolas y venillas. En cuestión de días comienzan a aparecer los productos de la hemoglobina, en particular hemosiderina y hematoïdina. La primera se forma dentro de los histiocitos que han fagocitados eritrocitos (RBC, *red blood cells*), y asume la forma de gránulos de ferritina que adquieren un color propio del hierro. Conforme los eritrocitos liberan oxihemoglobina y se desoxigenan, aparece metahemoglobina; la situación anterior comienza en términos de días y en la periferia del coágulo surge un color pardusco. En término de 24 h comienza la fagocitosis de los eritrocitos, y se detecta por primera vez hemosiderina alrededor de los bordes del coágulo en cuestión de cinco a seis días. El coágulo cambia su color poco a poco con el transcurso de semanas, de rojo oscuro a rojo pálido y se ensancha el borde de hemosiderina de color pardo dorado. El edema desaparece en el transcurso de muchos días o semanas. En el lapso de dos a tres meses, los grandes coágulos se llenan de un líquido espeso de color **cromo** que se absorbe poco a poco y deja una cavidad de paredes lisas o una cicatriz amarilla pardusca, hay dispersión de la hematina, pigmento con hierro y se adhiere a astrocitos y neuronas vecinas y persiste más allá del borde de la hemorragia varios años.

Por medio de las técnicas imagenológicas se detecta una sucesión predecible de cambios como se muestra en la [fig. 33-24](#). En la CT, la imagen de la sangre fresca es la de una masa blanquecina tan pronto es extravasada. La aparición de medio de contraste dentro de la hemorragia durante la angiografía por CT, llamado “signo de la mancha”, se vincula con una tasa alta de expansión del hematoma.

**FIGURA 33-24.**

CT sin medio de contraste en que se identifican hemorragias por hipertensión en el putamen (A); el tálamo (B); la protuberancia (C) y el cerebelo (D). La hemorragia talámica (B) se extendió y abarcó el asta posterior del ventrículo lateral derecho y la hemorragia cerebelosa (D) llegó al cuarto ventrículo.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El efecto de la masa y el suero extruido y el edema vecinos tienen un carácter hipodenso. Después de dos a tres semanas comienza a ceder el edema adyacente y disminuye la densidad del hematoma, en primer lugar en la periferia. Poco a poco la densidad del coágulo iguala a la del tejido encefálico. Puede observarse una zona anular de contraste que proviene de los macrófagos llenos de hemosiderina y las células reactivas que forman una cápsula para contener la hemorragia. En algún momento, semanas después de la hemorragia la imagen podría parecer transitoriamente la de un tumor o un absceso. Por medio de las imágenes corrientes con ponderación en T1 o T2 de la MRI, no se identifica la hemorragia en término de dos a tres días de haber ocurrido, porque la oxihemoglobina es diamagnética o en el mejor de los casos ligeramente hipointensa y por ello sólo se detecta el efecto compresivo o de masas. Las imágenes de eco de gradiente en la resonancia magnética que tienen susceptibilidad magnética señalarán la presencia de hemorragias en fases más tempranas y detectarán restos de la hemosiderina depositada incluso años después.

Después de algunos días el edema periférico es hiperintenso en las imágenes ponderadas en T2. Conforme se forman la desoxihemoglobina y la metahemoglobina, la señal del hematoma adquiere brillo en las imágenes ponderadas en T1 y oscuras en las imágenes T2. En la fase subaguda del hematoma poco a poco se abrillantan las imágenes oscuras. Al desaparecer la metahemoglobina y persistir sólo la hemosiderina, toda la masa residual es hipodensa en las imágenes ponderadas en T2, al igual que lo son los depósitos vecinos de hierro. El volumen de las hemorragias cerebrales varía ampliamente. El calificativo *masivas* se aplica a hemorragias de varios centímetros de diámetro, por lo general mayores a 50 ml; el término *pequeñas* corresponde a las que tienen 1 a 2 cm de diámetro y su volumen es menor de 20 ml. El volumen y el sitio son factores que influyen en el desenlace clínico y la naturaleza del déficit neurológico inicial.

## Patogenia

La lesión vascular por hipertensión que culmina en la rotura de una arteria en muchos casos, al parecer surge de la propia pared alterada por los efectos del exceso tensional, es decir, el cambio señalado en el apartado anterior como lipohialinosis segmentaria, al que Charcot y Bouchard llamaron falso aneurisma (microaneurisma). Las investigaciones de Ross Russell han confirmado la relación de dichos microaneurismas con la

hipertensión y con la hemorragia por esta última, y su localización frecuente en las finas arterias y arteriolas perforantes de ganglios basales, tálamo, protuberancia y sustancia blanca subcortical. Sin embargo, en unos cuantos casos de hemorragias revisados en cortes seriados por [C.M. Fisher \(1959\)](#) fue imposible confirmar que la pérdida sanguínea proviniera de los aneurismas de Charcot-Bouchard. [Takebayashi et al.](#), en un estudio hecho con microscopio electrónico, identificaron soluciones de continuidad en la lámina elástica en múltiples sitios, casi siempre en las bifurcaciones de vasos finos; es probable que tales puntos constituyan sitios de rotura secundaria por desgarro de vasos finos por acción del hematoma en expansión. La impregnación con amiloide en las paredes vasculares constituye un mecanismo diferente de rotura, como se expondrá adelante.

### Cuadro clínico

Entre todas las enfermedades cerebrovasculares, la hemorragia cerebral es la más impresionante y desde época antigua se le conoció con el nombre de “apoplejía”. El enfermo arquetípico es un varón obeso, pletórico e hipertenso que de forma súbita cae inconsciente al piso y no percibe gritos, sacudidas ni pellizcos, respira en forma estertorosa y fallece en cuestión de horas. En el estudio necrópsico se derrama desde el encéfalo un coágulo masivo de sangre. En caso de pérdida sanguínea menor, el cuadro clínico concuerda más con el perfil cronológico usual de un accidente cerebrovascular, es decir los síntomas comienzan de modo repentino y evolucionan poco a poco y de modo irreversible en cuestión de minutos u horas, según el calibre de la arteria rota y la velocidad de expansión de la sangre.

En la mayor parte de los casos la hemorragia inicia mientras la persona está activa y de pie; no es común que comience durante el sueño. Tampoco hay predilección por algunos grupos de edad en su ataque, salvo que el periodo promedio con que aparecen es menor que en el caso del infarto trombotico (es decir, es más temprano) y afecta por igual a ambos sexos. La incidencia de hemorragia cerebral por hipertensión es mayor en estadounidenses de raza negra que en caucásicos y ocurre con mayor frecuencia en personas de ascendencia japonesa.

Es necesario insistir en algunas características generales de la hemorragia intracerebral. La *hipertensión reactiva aguda*, que rebasa con mucho el nivel de hipertensión crónica del sujeto, es una característica que dentro del contexto de un accidente cerebrovascular sugiere hemorragia; surge de forma particular en el caso de coágulos moderados y grandes situados en regiones profundas. El *vómito* en el comienzo de la hemorragia intracerebral surge con frecuencia mucho mayor que con el infarto, y de modo similar sugiere que la fuga de sangre fue la causa de hemiparesia aguda. En términos generales, se considera que la cefalea intensa acompaña a la hemorragia intracerebral, cosa que así ocurre en muchos casos, pero no surge o es de poca intensidad en casi 50% de los pacientes. Pocas veces surge *rigidez de la nuca*; en caso de haber rigidez del cuello, desaparece de modo característico conforme se profundiza el coma. En la primera revisión el individuo puede estar alerta y responde verbalmente con exactitud. Solamente si es masiva la pérdida sanguínea a los ventrículos o hay una distorsión sustancial del mesencéfalo, surge el estado de coma.

Las *crisis epilépticas* que por lo común son focales, aparecen en los primeros días solo en 10% de los casos de hemorragia supratentorial, rara vez en el momento del ataque convulsivo y más a menudo como un hecho tardío, meses o años después de la hemorragia. La frecuencia pudiera ser mayor en la población seleccionada de individuos con hemorragia cerebral vigilados continuamente por medio de EEG en una unidad de cuidados intensivos y llegar a 33%, y de ellos la mitad son de tipo totalmente electrográfica, según [Claassen et al.](#) El dato anterior es interesante, pero al parecer no justifica la práctica sistemática de monitorización electroencefalográfica.

En el fondo de ojo se advierten a menudo cambios en las arteriolas causados por la hipertensión. En contadas ocasiones se detectan hemorragias prerretinianas recientes (subhialoideas) y son mucho más frecuentes cuando hay rotura de aneurisma, malformaciones arteriovenosas o traumatismo craneal grave. Por tal razón, la aparición de *cefalea*, *hipertensión aguda* y *vómito* con hemiplejía en caso de hemorragia en el hemisferio cerebral, constituyen los signos característicos y es posible confiar más en ellos para diferenciar la hemorragia, del accidente isquémico. En la localización de una hemorragia intracerebral pueden ser en particular útiles los signos oculares. En la hemorragia del putamen los ojos se desvían hacia el lado contrario de la parálisis; en la hemorragia talámica la anormalidad ocular más frecuente es la desviación descendente de los ojos y las pupilas pueden no reaccionar a la luz; en la hemorragia protuberancial los globos oculares están fijos y las pupilas son muy pequeñas, pero reaccionan a la luz, y en la gran hemorragia cerebelosa los ojos pueden desviarse hacia afuera, hacia el lado contrario de la lesión y aparecer oscilaciones descendentes o ascendentes rápidas de ambos ojos (fenómeno llamado *bobbing*; a menudo en casos de hemorragia cerebelosa en pacientes conscientes no se producen signos oculares).

Las hemorragias pequeñas en algunas regiones del cerebro a veces no son detectadas clínicamente. Por lo regular no hay síntomas prodrómicos o anticipatorios; no aparecen con ninguna constancia cefalea, mareos, epistaxia y otros síntomas.

Desde hace mucho se ha tenido la idea de que la hipertensión aguda desencadena la hemorragia, afirmación basada en la aparición sabida de

hemorragia cerebral en momentos de miedo o ira extraordinarios o excitación intensa, tal vez conforme la presión arterial aumenta de modo repentino y excede su nivel alto crónico. En forma similar, se han descrito hemorragias con la ingestión de productos simpaticomiméticos como la fenilpropanolamina (Kernan et al.), preparados de efedra o cocaína u otras innumerables situaciones de hipertensión. Sin embargo, en 90% de los casos la pérdida sanguínea acaece cuando la persona está tranquila y sin tensiones, según Caplan (1993). La presión arterial aumenta en etapa temprana de la hemorragia, pero la hipertensión crónica precedente suele ser de tipo “esencial”. Sin embargo, el clínico debe pensar en otras causas de la hipertensión como serían nefropatías, estenosis de la arteria renal, eclampsia, feocromocitoma, hiperaldosteronismo, exceso de hormona adrenocorticotrópica o corticoesteroides y, por supuesto, los fármacos simpáticamente activos mencionados.

Por medio de CT seriadas se ha observado que en muchos casos hay agrandamiento leve del hematoma. En las series publicadas por Brott et al. (1997) se advirtió que 25% de los pacientes mostraban agrandamiento del cúmulo sanguíneo en la primera hora, y otro 12%, en el primer día. La extravasación de material de contraste en zonas vecinas del cerebro después de CTA, en un estudio retrospectivo, acompañó a la expansión de un hematoma, el “signo de la mancha” mencionado previamente (Goldstein et al.), pero no hubo otros factores nítidos de predicción de la expansión del coágulo. La sangre en el tejido cerebral se absorbe con lentitud en un lapso de meses, y en ese tiempo ceden los síntomas y los signos. Por ese motivo, el déficit neurológico nunca es transitorio en la hemorragia intracerebral como suele serlo en la TIA o en la embolia.

En párrafos siguientes y en la figura 33–24 se describen los tipos y sitios principales de hemorragias cerebrales. La hipertensión crónica acompaña a la hemorragia en el putamen, el tálamo, la protuberancia anular y el cerebelo. Tiene innumerables causas la hemorragia intracerebral en otros sitios, llamado también “hemorragias lobares”.

### Hemorragia en el putamen

El síndrome más común es el causado por la hemorragia en el putamen que se extiende a la cápsula interna vecina (fig. 33–24A). Los síntomas y los signos del sistema nervioso varían un poco, con base en el sitio y volumen exactos de la extravasación, pero un signo constante de los coágulos de tamaño mediano o grande es la hemiplejía por interrupción de las vías de la cápsula. La mitad de los enfermos presenta vómito; la cefalea surge con frecuencia aunque no de manera invariable. En el caso de grandes hemorragias, el individuo casi inmediatamente cae en una fase de estupor con hemiplejía y su estado se deteriora visiblemente en cuestión de horas. A menudo hay cefalea o alguna otra sensación cefálica anormal. En cuestión de minutos o menos la cara se contrae hacia un lado, hay afasia o balbuceo del habla; los miembros escapular y pélvico se debilitan y están flácidos y los ojos tienden a desviarse, lejos del lado de las extremidades paréticas. Estos eventos ocurren poco a poco en un lapso de minutos o más y sugieren netamente la posibilidad de hemorragia intracerebral. Las fases más avanzadas se caracterizan por signos de compresión de la porción superior del tronco del encéfalo (coma); signos de Babinski en ambos lados; respiración irregular o intermitente; midriasis y pupilas fijas en primer lugar en el mismo lado del coágulo, y rigidez de descerebración.

Los estudios de imagen cerebral han revelado la frecuencia con que surgen muchas hemorragias de menor cuantía en el putamen, que hace algunos años hubieran sido calificadas erróneamente de accidentes cerebrovasculares embólicos o trombóticos. En el caso de hemorragias circunscritas al segmento anterior del putamen la hemiplejía y la hiperreflexia tienden a ser menos intensas y a ceder con mayor rapidez, según Caplan (1993). Entre las manifestaciones notables están abulia, impersistencia motora, descuido unilateral temporal y en el caso de las lesiones del lado izquierdo, afasia no fluyente y disgrafía. Con las lesiones pequeñas posteriores la debilidad también es leve y se acompaña de pérdida sensitiva, hemianopsia, trastornos en la búsqueda visual hacia el lado contrario, afasia de tipo Wernicke (lesiones de la mitad izquierda) y anosognosia (lado derecho).

Ha sido difícil definir los efectos del hematoma del núcleo caudado relativamente puro; los que se extienden en sentido lateral y posterior a la cápsula interna tienen comportamiento muy similar al de las grandes hemorragias en el putamen; los que se extienden en sentido medial al ventrículo lateral originarán somnolencia, estupor, confusión y menor actividad, o inquietud y agitación.

### Hemorragia en el tálamo

La manifestación fundamental en este caso es la hipestesia multimodal intensa en la mitad contralateral del cuerpo. La hemorragia en el tálamo, si es grande o moderada, también origina hemiplejía o hemiparesia por compresión o por destrucción de la cápsula interna vecina (fig. 33–24B). El déficit sensitivo abarca toda la mitad contraria, que incluye el tronco y puede ser más intenso que la debilidad motora. En el caso de lesiones en el lado dominante puede haber afasia fluyente o anomia, en tanto que las que se presentan en el lado no dominante se acompañan de amorfosíntesis y descuido contralateral. En caso de haber un defecto en el campo homónimo de la visión, suele ceder en cuestión de días.

La hemorragia en el tálamo, por su extensión y paso a la región subtalámica y zona alta del mesencéfalo, también puede causar trastornos oculares



como son las seudoparálisis del VI par, en que uno o ambos ojos giran de modo asimétrico hacia adentro y un poco hacia afuera; parálisis de la mirada vertical y lateral; desviación forzada de los ojos hacia abajo, anisocoria (desigualdad) de las pupilas con desaparición de la reacción fotomotora; desviación oblicua donde el ojo del mismo lado de la hemorragia asume un nivel más alto que el del contralateral; ptosis y miosis ipsolaterales (síndrome de Horner); ausencia de convergencia, nistagmo por retracción y retracción de los párpados superiores. También se observa a veces extensión del cuello. La compresión del tercer ventrículo vecino hace que se agranden los ventrículos laterales y ello obligue a practicar drenaje temporal. Las hemorragias en volumen pequeño o moderado pueden extravasarse al tercer ventrículo y ello se ha relacionado con un número menor de déficits neurológicos y mejor pronóstico, pero es frecuente la hidrocefalia temprana.

### Hemorragia protuberancial

La hemorragia protuberancial casi siempre culmina en el coma profundo en cuestión de minutos; el resto del cuadro clínico lo ocupan parálisis total con signos bilaterales de Babinski, rigidez de descerebración y miosis pupilar (1 mm) que aún reacciona a la luz. Disminuyen o desaparecen los movimientos laterales de los ojos, que surgen al girar la cabeza hacia un lado o con las pruebas calóricas. El sujeto por lo común muere en término de horas, aunque hay excepciones en que el paciente no pierde el estado de consciencia y las manifestaciones clínicas denotan la presencia de una lesión de menor tamaño en el techo de la protuberancia (perturbaciones de los movimientos laterales de los ojos, alteraciones sensitivas o motoras cruzadas, miosis y parálisis de nervios craneales), además de signos de afección de fascículos corticoespinales en ambos lados. Algunos de los pacientes atendidos por los autores, que mostraron hemorragias tegmentarias limitadas y presencia de sangre en el LCR vivieron y tuvieron una recuperación funcional satisfactoria. En la serie de 60 enfermos con hemorragia protuberancial, revisados por Nakajima, 19 sobrevivieron (ocho permanecieron en estado alerta). En forma similar, Wijdicks y St. Louis señalaron que 21% de ellos tuvieron una recuperación satisfactoria (muchos estaban conscientes al ser hospitalizados). La figura 33-24C muestra la típica hemorragia protuberancial.

### Hemorragia cerebelosa

La hemorragia en cuestión suele surgir en un lapso de 1 h o más y es poco común que en el comienzo el individuo pierda el conocimiento. El signo notable son los vómitos repetitivos, con cefalea occipital, vértigo e imposibilidad de sentarse, estar de pie o caminar. A menudo son las únicas anormalidades, de modo que es indispensable pedir a la persona que intente caminar; si no se tiene tal precaución, los datos de la exploración pueden parecer erróneamente normales. En la fase inicial de la enfermedad los otros signos clínicos de ataque cerebeloso suelen ser mínimos o no surgir; sólo en un corto número de pacientes aparece nistagmo o ataxia cerebelosa de las extremidades, si bien el clínico debe buscar siempre tales signos. En hemorragias de mayor magnitud que comprimen la protuberancia y se extienden al pedúnculo cerebeloso, aparece debilidad facial ipsilateral leve, hiporreflexia corneal, paresia de la mirada lateral conjugada hacia el lado de la hemorragia, y debilidad del sexto par ipsilateral. La disartria y la disfagia pueden ser notables en algunos casos, pero por lo común no aparecen. Otros signos oculares poco comunes incluyen blefarospasmo, cierre involuntario de un ojo, desviación oblicua, “bobbing ocular” y miosis y a menudo anisocoria, en la cual las pupilas siguen reaccionando hasta etapa muy tardía de la enfermedad. Surgen hemiplejía contralateral y debilidad facial ipsilateral si existe desplazamiento intenso y compresión del bulbo contra el clivus.

A veces, en el comienzo surge paraparesia espástica o cuadriparesia, pero el sujeto no pierde el conocimiento. Los reflejos plantares son flexores en los comienzos, pero más adelante, extensores. Al surgir los signos mencionados por lo común se detecta hidrocefalia y a veces obliga al drenaje. En la serie reunida por St. Louis *et al.*, los individuos con coágulos en el vermis e hidrocefalia presentaron el mayor riesgo de deterioro rápido. Al transcurrir las horas y a veces de manera repentina y no anticipada, el individuo entra en estupor y después coma, o de repente muestra apnea como consecuencia de compresión del tronco del encéfalo, punto en el cual rara vez se puede corregir el síndrome, incluso por medios quirúrgicos. Como ya fue expuesto, la hemorragia del cerebelo es la que mayores posibilidades tiene de evacuación operatoria, con resultados adecuados. En la fig. 33-24D se incluye un caso típico con estudios de imagen.

### Hemorragia lobar

La hemorragia en zonas diferentes de las mencionadas, y específicamente la sustancia blanca subcortical de algunos de los lóbulos del hemisferio cerebral, no se acompaña estrictamente de hipertensión. Las causas pueden ser muy variadas y las principales son el uso de anticoagulantes o trombolíticos, coagulopatías adquiridas, traumatismos craneoencefálicos, malformaciones arteriovenosas (que serán expuestos más adelante), traumatismos, y en los ancianos amiloidosis de los vasos cerebrales. En innumerables investigaciones y estudios ha sido punto de controversia la participación de los antiagregantes plaquetarios para desencadenar hemorragia intracerebral, pues han producido resultados divergentes en cuanto

a hematomas de mayor tamaño, en expansión o más destructivos clínicamente.

Muchas de las hemorragias lobares son esféricas u ovoides, pero en unos cuantos casos siguen el contorno de los haces de la sustancia blanca subcortical y asumen la forma de una hendidura (hemorragia en hendidura subcortical). La impresión de los autores es que muchas de ellas son consecuencia de diátesis hemorrágica, como en el caso de la trombocitopenia.

Los autores de este texto, en una serie consecutiva de 26 pacientes de hemorragia lobar, advirtieron que 11 estaban localizadas en el lóbulo occipital y causaban dolor en el ojo ipsilateral y hemianopsia homónima densa; siete estaban en el lóbulo temporal, lo cual producía dolor en el oído o por delante de él, hemianopsia parcial y afasia fluida; cuatro estaban en el lóbulo frontal, y los signos eran cefalea frontal y hemiplejía contralateral, principalmente en la extremidad escapular, y tres en el lóbulo parietal cuyo cuadro inicial fue de cefalea temporal anterior y un déficit hemisensitivo en la mitad contraria (Ropper y Davis). Los hematomas de menor tamaño remedaron un accidente cerebrovascular embólico en el mismo territorio. El diagnóstico prácticamente se confirma cuando se manifiestan cefalea, vómitos o somnolencia todos cada vez peores, junto con cualquiera de los síndromes en cuestión, y por supuesto, la presencia de hemorragia lobar se corrobora fácilmente con una CT sin medio de contraste. De los 26 pacientes mencionados 14 tuvieron presión arterial normal y en algunos de los que fallecieron hubo amiloidosis de los vasos afectados; dos pacientes recibían anticoagulantes, dos tuvieron una malformación arteriovenosa y uno, metástasis tumorales. En forma similar en la serie de 22 enfermos con coágulos lobares, publicada por [Kase et al.](#), 55% de ellos eran normotensos; en 14% hubo metástasis tumorales, en 9% malformaciones arteriovenosas y en 5% discrasias sanguíneas. En párrafos siguientes se describirá la importancia de la angiopatía por amiloide en la hemorragia lobar de los ancianos.

### Datos de laboratorio

En el diagnóstico rápido de hemorragia intracerebral, el método más indicado es en primer lugar la CT ([fig. 33-24](#)). Es totalmente fiable para detectar hemorragias de 1.0 cm o más de diámetro. Con este método no se detectan hemorragias protuberanciales de menor tamaño dado el artefacto generado por el hueso vecino. Se mencionó en párrafos anteriores en relación con la expansión del hematoma, el llamado “signo de la mancha” en la angiografía por CT. Al mismo tiempo se aprecian fácilmente cuadros coexistentes como hidrocefalia, tumores, edema cerebral y desplazamiento del contenido intracraneal. La resonancia magnética (MRI) es en especial útil para demostrar la presencia de hemorragias en el tronco del encéfalo y las de tipo residual, que siguen siendo visibles mucho tiempo después en que dejaron de identificarse en la CT (después de cuatro a cinco semanas). La hemosiderina y el pigmento férrico tienen imágenes características que se describieron en párrafos anteriores y en el [capítulo 2](#).

En términos generales, no es aconsejable practicar una punción lumbar, porque puede desencadenar o agravar el desplazamiento inminente de estructuras centrales y producir hernia. El número de leucocitos en la sangre periférica puede aumentar transitoriamente a 15 000 células/mm<sup>3</sup>, cifra mayor que la detectada en la trombosis, pero muy a menudo es normal. La velocidad de eritrosedimentación puede aumentar un poco en algunos enfermos. Es conveniente cuantificar el índice internacional normalizado, el tiempo de tromboplastina parcial y el número de plaquetas.

### Evolución y pronóstico

El pronóstico inmediato en el caso de coágulos cerebrales de tamaños grande o mediano es grave porque 30% a 35% de los enfermos fallece en término de uno a 30 días. En estos casos, la sangre extravasada penetró en el sistema ventricular o la presión intracraneal llegó a niveles tan altos que impidieron el riego normal del cerebro; otra posibilidad es que la sangre haya penetrado en centros vitales como los del hipotálamo o el mesencéfalo. [Broderick et al. \(1993\)](#) elaboraron una fórmula que anticipa el desenlace de la hemorragia, basado en el tamaño del coágulo; se puede aplicar en particular a los coágulos en el putamen y el tálamo. El volumen de 30 ml o menos, calculado por diversos métodos con base en la CT, anticipa un desenlace favorable, en términos generales; sólo uno de los 71 enfermos de su serie, con coágulos mayores de 30 ml, recuperó a los 30 días su función independiente. A diferencia de ello, en sujetos con coágulos de 60 ml o mayor y una puntuación inicial en la Escala de Coma de Glasgow de ocho puntos o menos, la mortalidad fue de 90% (esta escala se muestra en el [cuadro 35-1](#)). Como ya se destacó en párrafos anteriores, el sitio en que está el hematoma y no simplemente su volumen es el factor que gobierna los efectos clínicos. El coágulo de 60 ml casi siempre es mortal si se sitúa en los ganglios basales, pero a veces permite desenlaces razonablemente satisfactorios si se localiza en los lóbulos frontal u occipital. Con base en los estudios de [Diringer et al. \(1998\)](#), la hidrocefalia es también un elemento importante que anticipa desenlaces insatisfactorios, situación que concuerda con la experiencia acumulada por los autores. El drenaje inmediato de los ventrículos puede mejorar en grado extraordinario el estado clínico.

Se han elaborado otros sistemas cuantitativos que anticipan con bastante precisión el pronóstico, y han sido validados como elementos de anticipación de los resultados. Los dos más utilizados que se incluyen en el [cuadro 33-9](#) son “FUNC” producto de los estudios de [Rost et al.](#), que

incorporan la edad, la talla y el sitio del hematoma en el paciente, la presencia de deficiencias cognitivas previas y la calificación de Glasgow de Coma ([cap. 16](#)); y la “puntuación de ICH” creada por [Hemphill et al.](#), que utiliza GCS, el volumen, la presencia de hemorragia intraventricular, la localización supratentorial o infratentorial y la edad mayor o menor de 80 años. La utilidad de esta puntuación pudiera residir en orientar a las familias sobre la intensidad apropiada de la atención médica, pero hay que advertir que tales estimaciones puntuales de resultados basados en calificaciones numéricas muestran amplios intervalos de confianza. Por tal razón, en todas las enfermedades cerebrovasculares la hemorragia cerebral puede generar inicialmente el cuadro clínico más desalentador y elusivo y aún así haber un resultado clínico razonable, causa por la cual las puntuaciones deben ser atemperadas por la experiencia clínica.

Cuadro 33-9

**SISTEMAS CUANTITATIVOS PARA ANTICIPAR LOS RESULTADOS DE LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL (CALIFICACIONES ICH Y FUNC)**

PUNTUACIÓN ICH			
ESCALA DE GLASGOW DE COMA	PUNTOS ASIGNADOS	PUNTOS DE MORTALIDAD ESTIMACION PREDICCION	
3-4	2	5+	100%
5-2	1	4	97%
13-15	0	3	72%
Volumen de ICH (ml)		2	26%
≥30	1	1	13%
<30	0	0	0%
Edad			
≥80	1		
<80	0		
Localización infratentorial	1		
Hemorragia intraventricular	1		
Puntuación FUNC			
ESCALA DE COMA DE GLASGOW		INDEPENDENCIA FUNCIONAL A LOS 90 DÍAS - ESTIMACIÓN DE PUNTOS	
≥9	2	0-4	0%
<9	0	5-7	13%
Volumen de ICH (ml)		8	42%
<30	4	9-10	66%
30-60	2	11	82%
≥60	0		
Edad			
<70	2		
70-79	1		
≥80	0		
Sitio de ICH			
Lóbulos	2		
Profunda	1		
Intratentorial	0		
Deficiencia cognitiva previa a ICH			
No	1		
Sí	2		

La puntuación de hemorragia intracerebral (ICH) es adaptada del trabajo de [Hemphill et al.](#); FUNC fue adoptada de [Rost et al.](#)

En pacientes que sobreviven, puede obtenerse un grado sorprendente de recuperación de la función, porque, a diferencia de lo observado con el infarto, la hemorragia no destruyó el tejido cerebral, sino que en cierta medida lo desplazó hacia un lado. Sin embargo, las funciones reaparecen con enorme lentitud, pero se necesita que transcurra tiempo para que la sangre extravasada sea eliminada de los tejidos. Las cicatrices que comprimen la corteza pueden ser focos epileptógenos; no se ha definido la frecuencia de crisis epilépticas después de tal tipo de hemorragia, pero su cifra es menor que la que se observa con los accidentes isquémicos. A menos de que haya surgido una convulsión, no es necesario administrar anticonvulsivos.

Se ha mencionado el pronóstico adverso en todos los casos de hemorragia protuberancial, salvo los más pequeños. Las hemorragias del cerebelo imponen problemas especiales que serán expuestos adelante.

## Tratamiento

El tratamiento de personas con grandes hemorragias intracerebrales y coma incluye conservar la ventilación adecuada, el empleo inmediato y selectivo de hiperventilación controlada hasta llegar a  $P_{CO_2}$  de 25 a 30 mmHg, medición seriada de la presión intracraneal en algunos casos y su control por empleo de agentes deshidratantes de los tejidos como el [manitol](#) (se conserva la osmolalidad entre 295 y 305 mosm/L y el del sodio entre 145 y 150 meq) y limitar las soluciones intravenosas sólo a la salina normal. El grupo de [Qureshi](#) planteó datos que sugieren que las medidas intensivas para aplacar la presión intracraneal pueden salvar la vida y generar culminaciones satisfactorias incluso en personas que han tenido signos de hernia transtentorial. En la experiencia de los autores, dicha recuperación sería excepcional, pero pudieran estar justificadas las medidas médicas contra la hipertensión intracraneal en sujetos cuyo cuadro clínico lo permite.

Como ha sido mencionado, prácticamente todos los enfermos de hemorragia intracerebral son hipertensos inmediatamente después del accidente vascular a causa de la respuesta simpaticosuprarrenal generalizada. La tendencia natural es que la presión arterial disminuya en el curso de días; por esa razón, ha sido punto de controversia emprender el tratamiento activo en las fases agudas. No se recomienda disminuir de manera rápida la presión moderadamente alta (entre 140 y 160 mmHg para la sistólica), con la esperanza de disminuir nuevas hemorragias, porque conlleva el riesgo de disminuir la perfusión cerebral en casos de mayor presión intracraneal. Por otra parte, las presiones arteriales medias y sostenidas que excedan de 110 mmHg (por lo común mayores de 160 mmHg para la sistólica), pueden intensificar el edema cerebral y tal vez agravar el peligro de extensión del coágulo. En promedio, con este nivel de hipertensión aguda es recomendable emplear fármacos, bloqueadores  $\beta$  ([esmolol](#), [labetalol](#)) o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Los principales bloqueadores de conductos del calcio se utilizan con menor frecuencia para tal finalidad, por los informes de sus efectos adversos en la presión intracraneal, aunque dicha información se ha obtenido más bien de individuos con tumores cerebrales. [Hayashi et al.](#) han demostrado que a pesar de que la presión arterial disminuye con [nifedipino](#) después de hemorragia cerebral, la presión intracraneal aumenta, y ello ocasiona una disminución neta desfavorable en la presión de perfusión cerebral.

En un estudio con asignación al azar planeado para la disminución rápida de la presión arterial en pacientes de hemorragia cerebral aguda, [Anderson et al. \(2013\)](#) observaron que la imposición (como cifra límite) menor de 140 mm Hg para la presión sistólica en término de 1 h, originó resultados clínicos globales y mortalidad similares a los del tratamiento con las guías recomendadas, con tasas preescogidas para la presión sistólica, menores de 180 mm Hg. En situaciones extremas cabe recurrir a fármacos de acción más rápida y dosis ajustables como el [nitroprusiato](#), en el entendido de que pueden intensificar todavía más la presión intracraneal.

Sobre bases intuitivas parecería que podría ser beneficiosa la evacuación de un hematoma, pero los resultados de operaciones no han sido mejores que los obtenidos sólo con las medidas médicas ([Waga y Yamamoto](#); [Batjer et al.](#); [Juvela et al.](#), y [Rabinstein et al.](#)). Los datos de un gran estudio multicéntrico con asignación al azar que incluyó 1 033 sujetos con hemorragia supratentorial, hecho bajo el auspicio del *Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage* (STICH), publicado por [Mendelow et al.](#), no demostraron beneficio alguno de operaciones tempranas en la supervivencia ni en las funciones neurológicas a los seis meses; dicho resultado negativo se extendió a casi todos los niveles de déficit neurológico y en todos los grupos de edad. En el análisis *post hoc*, posiblemente se logró beneficio con la evacuación de los coágulos pequeños y cercanos a la superficie del cerebro. Como consecuencia, prácticamente no se realiza tal estrategia, pero los autores saben que en unos cuantos casos con deterioro constante en individuos jóvenes con hematomas a los que se podía fácilmente abordar desde la superficie cortical, se solicitó a los colegas neurocirujanos que evacuaran el coágulo.

Se dispone de algunas alternativas cuando la hemorragia cerebral es resultado del uso de un anticoagulante. Además de la vitamina K, que no actúa inmediatamente, las hemorragias por [warfarina](#) se tratan con plasma fresco congelado, aunque se requieren seis a ocho unidades, gran volumen que no toleran fácilmente los ancianos o quienes tienen insuficiencia cardíaca congestiva. Se han utilizado concentrados de complejos proteínicos de factores que dependen de la vitamina K (II, VII, IX y X), y en especial VII, pero ha sido difícil demostrar que son superiores a otros esquemas. Los inhibidores del factor Xa y los directos de la trombina, ambos VO, constituyen actualmente antídotos específicos. En términos generales, la hemorragia cerebral acompañada de trombocitopenia intensa se trata con venoclisis lenta con plaquetas, pero los resultados son variables porque el factor que originó la deficiencia de trombocitos suele ser el elemento determinante. Persiste la controversia sobre la administración de plaquetas a personas que reciben antiplaquetarios; los autores administran varias unidades de ellas si el paciente ha recibido dos antiagregantes plaquetarios, particularmente si el hematoma se expande. Por lo común, la hemorragia cerebral por activador del plasminógeno tisular se trata con concentrado de fibrinógeno.

Mayer et al. estudiaron la estrategia promisorio de administrar el factor VII de coagulación en término de 4 h de ocurrida la hemorragia. En una investigación preliminar se prolongó la supervivencia y se frenó el ensanchamiento del hematoma, pero las series posteriores no confirmaron el beneficio en la supervivencia.

Si la hidrocefalia aguda ha sido consecuencia de hemorragia central o de la rotura de un vaso y paso de sangre al sistema ventricular, se necesita drenaje. Los drenes de salida a menudo son ocluidos por la sangre, y en un estudio del activador de plasminógeno tisular en venoclisis por medio de un catéter ventricular, no se detectó diferencia alguna en los resultados funcionales globales (Hanley et al), aunque fueron escasas las alternativas, fuera de las citadas, para que el aparato drenara con fluidez el LCR. Desde hace tiempo se ha sabido que la extensión intraventricular de la hemorragia cerebral por lo común conlleva un mal pronóstico. La excepción podrían ser las pequeñas hemorragias talámicas.

Una vez que el paciente entra en estado de coma profundo con hemorragia supratentorial y sus pupilas están midriáticas y fijas, es mínima la posibilidad de recuperación. Incluso en estudios retrospectivos en que se intervino quirúrgicamente a la víctima por el empeoramiento clínico, como el realizado por Rabinstein et al., sólo 25% de los enfermos logró un estado de independencia funcional y todos los demás pacientes que perdieron sus reflejos del tronco del encéfalo y asumieron una postura extensora, fallecieron a pesar de la intervención quirúrgica; hubo sólo unas cuantas excepciones a tal observación. Algunas de las muertes en una serie de pacientes de hemorragia cerebral se debieron indudablemente al aspecto autocorroborado de suspensión de la atención y circunstancias al parecer insalvables.

En pacientes comatosos con grandes hemorragias, la colocación de un dispositivo para cuantificar en forma seriada la presión intracraneal permite al clínico recurrir a medidas médicas con mayor precisión, como se señala en el capítulo 16, pero no hay pruebas de que ello mejore significativamente el desenlace (Ropper y King). No se sabe si la hemicraniectomía es útil como ocurre en el caso de grandes accidentes hemisféricos, aunque nos parece poco probable. La hemorragia cerebelosa constituye un caso especial en relación con la neurocirugía, como se revisa adelante.

Surgen desavenencias sobre la fecha apropiada para iniciar de nuevo el uso de anticoagulantes en personas cuya hemorragia se produjo durante el consumo de warfarina. En algunas situaciones como la de prótesis valvular en el corazón en que se necesita warfarina, se reinicia el uso después de una o dos semanas. Sin embargo, en lo que toca a una indicación más común para usar el fármaco comentado que es la fibrilación auricular, se han planteado sugerencias divergentes en investigaciones distintas. En el estudio de Majeed et al., citado frecuentemente, que constituyó una revisión retrospectiva de casi 3 000 pacientes en un lapso de seis años, se sugirió que era bastante grande el riesgo de que se ocasionara otra hemorragia al comenzar de nuevo el uso de warfarina antes de las 10 a 30 semanas de haber ocurrido el accidente cerebrovascular.

#### Evacuación quirúrgica de un hematoma cerebeloso

A diferencia de lo informado, la *evacuación quirúrgica de hematomas cerebelosos* es un tratamiento aceptado generalmente y un asunto de mayor urgencia, por la proximidad de la masa patológica al tronco del encéfalo y el peligro de progresión repentina hasta llegar a la insuficiencia respiratoria. Asimismo, la hidrocefalia por compresión del cuarto ventrículo a menudo complica el cuadro clínico y agrava todavía más la presión intracraneal (St. Louis et al.). Por norma, el hematoma cerebeloso que tiene menos de 2 cm de diámetro permite a muchos pacientes conservar el estado consciente y pocas veces origina deterioro, y por ello, en términos generales no se necesita de la cirugía. El mayor riesgo lo imponen los hematomas de 4 cm o más en su diámetro mayor, en particular si están en el vermis, y algunos cirujanos han recomendado evacuar las lesiones de ese tamaño, independientemente del estado clínico del paciente. Para evaluar la necesidad de evacuación quirúrgica los autores se han orientado por el estado de consciencia, el efecto de masa o expansivo causado por el coágulo como se identifica en la CT (en particular el grado de compresión de la cisterna cuadrigeminiana, como han destacado Tameda et al.), y la presencia o ausencia de hidrocefalia. Para la evaluación se necesita la práctica diaria (o con mayor frecuencia) de CT. Será mejor intubar a la persona estuporosa o que presenta arritmias respiratorias y llevarla al quirófano en término de horas o antes. Una vez que surge el coma y los cambios pupilares, pocos enfermos viven, incluso con la cirugía; sin embargo, en algunos casos se han obtenido buenos resultados con la intervención médica rápida a base de manitol e hiperventilación, seguidas de evacuación quirúrgica del coágulo y drenaje de los ventrículos en término de horas de haber comenzado el coma. Los individuos somnolientos y los que tienen hematomas de 2 a 4 cm de diámetro en el hemisferio cerebeloso son los que presentan la mayor dificultad en la decisión de si es recomendable la cirugía y el momento en que se le practique. Si el nivel de consciencia fluctúa o se advierte obliteración de las cisternas perimesencefálicas, en particular si coexiste con hidrocefalia, los autores piensan que el riesgo de operar es menor que el de deterioro repentino. En la experiencia de los autores sólo en un pequeño número de pacientes ha sido práctico realizar únicamente el drenaje de los ventrículos agrandados, aunque algunos grupos se inclinan por este método y realizan una operación en la fosa posterior. En opinión de los autores, evacuar el coágulo ha sido más importante que disminuir la hidrocefalia.

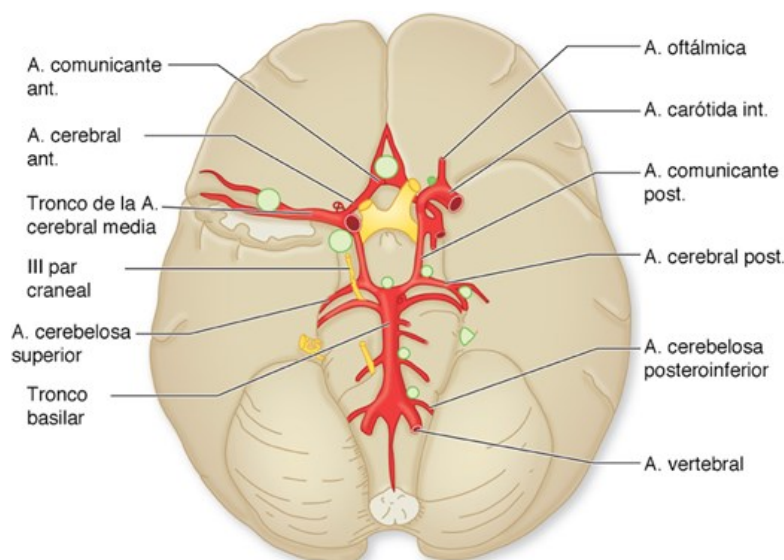
## HEMORAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA Y ROTURA DE ANEURISMA SACULADO



Este tipo de hemorragia ocupa el cuarto lugar en frecuencia entre los trastornos cerebrovasculares más frecuentes, después de la aterotrombosis, la embolia y la hemorragia intracerebral primaria, pero muy a menudo tiene efectos desastrosos. Los aneurismas de este tipo también han sido llamados saculares y “en fresa”. Asumen la forma de pequeñas vesículas de pared fina que sobresalen de las arterias del círculo de Willis o de sus principales ramas. Su rotura origina el paso abundante de sangre a gran presión, en el espacio subaracnoideo. Por norma, los aneurismas aparecen en las bifurcaciones y ramificaciones vasculares (fig. 33-25), y se supone, que son en términos generales, producto de los defectos propios del desarrollo en las capas media y elástica de las arterias. Otra teoría plantea que el proceso aneurismático comienza con la destrucción focal de la membrana elástica interna, ocasionada por las fuerzas hemodinámicas en el vértice de las bifurcaciones (Ferguson). Como consecuencia del debilitamiento local de la pared, la íntima sobresale hacia fuera, cubierta sólo por la adventicia; poco a poco se agranda el saco y al final se rompe. El tamaño de los aneurismas cerebrales varía de 2 mm a 2 a 3 cm de diámetro y su promedio es de 7.5 mm (Wiebers et al., 1981 y 1987). Los que se rompen tienen por lo común un diámetro  $\geq 10$  mm, pero los de menor diámetro también se rompen aunque con menor frecuencia. La forma de los aneurismas es muy variable. Algunos son redondos y unidos a la arteria de origen por un infundíbulo angosto, en tanto que otros tienen una base amplia sin infundíbulo y otros más asumen la forma de cilindros angostos. La rotura por lo común se produce en la cúpula del aneurisma que puede tener una o más saculaciones secundarias. En la revisión de Schievink se presentan mayores detalles de este tema que ha estudiado ampliamente.

FIGURA 33-25.

Esquema del círculo de Willis en que se advierten los sitios principales de aneurismas saculados. En promedio, 90% de ellos se sitúan en la mitad anterior de dicho circuito. El tamaño de los aneurismas en el esquema corresponde, a grandes rasgos, a la frecuencia de aparición en esos sitios.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La incidencia de aneurismas indemnes (no rotos) en las necropsias corrientes se acerca a 2% (si se excluyen las evaginaciones pequeñas de 3 mm o menos en los vasos). Aún más, los aneurismas son múltiples en 20% de los pacientes. En épocas pasadas se calculó que 400 000 estadounidenses tenían aneurismas indemnes y que cada año surgían 26 000 hemorragias subaracnoideas de origen aneurismático (Sahs et al., 1981 y 1984). La rotura de los aneurismas saculados en niños es rara y en dicho grupo de edad rara vez se les detecta en la revisión sistemática de necropsia; después de la niñez la frecuencia aumenta poco a poco hasta alcanzar su incidencia máxima entre los 35 y los 65 años. Por lo expuesto, es imposible considerar a los aneurismas como anomalías congénitas formadas totalmente, sino más bien al parecer evolucionan en el curso de los años, con base en un defecto arterial propio del desarrollo o adquirido. En sujetos con aneurismas saculados (y viceversa) se advierte una mayor incidencia de cuadros congénitos como riñones poliquísticos, displasia fibromuscular de arterias extracraneales, moyamoya, malformaciones arteriovenosas del cerebro y coartación de la aorta. En aproximadamente 5% de sujetos con una malformación arteriovenosa cerebral hay también un aneurisma saculado, por lo común en la arteria principal que nutre la malformación.

Innumerables informes han corroborado la aparición de los aneurismas saculados en familias y ello agrega peso a la idea de que en su génesis pudieran intervenir factores genéticos. Se han señalado diversos vínculos genéticos, ninguno convincente del todo. En muchas series, el número de parientes de primer grado que tienen un aneurisma no sospechado ha sido de aproximadamente 4%; esta cifra pequeña, el dato de que la mitad de

los aneurismas identificados son pequeños y las complicaciones de la cirugía, hacen que no sea práctico el cribado sistemático de hermanos, hijos y padres de individuos con aneurismas rotos, según el *Magnetic Resonance Angiography in Relatives of Patients with Subarachnoid Hemorrhage Study Group*. Sin embargo, dado que los aneurismas de índole familiar tienden a ser más grandes para la fecha en que se rompen y más numerosos que los que surgen en sujetos que muestran anomalías esporádicas, se advierten excepciones a tal norma (Ruigrok et al.), y casi no hay duda de que en la práctica, los familiares cercanos de individuos con aneurismas rotos solicitan la detección en busca de estos y se incluyen en tal opción. Según datos de una encuesta en Escocia, el riesgo permanente de hemorragia fue sólo de 4.7% en un pariente de primer grado y de 1.9% en otro de segundo grado (Teasdale et al.). Según lo observado en algunas series, se advierte que el riesgo en cuestión alcanza su máximo en personas que tienen dos o más parientes de primer grado, y que es insignificante si tiene un pariente de segundo grado.

La hipertensión suele aparecer con mayor frecuencia que en la población general, pero a menudo los aneurismas también afectan a personas normotensas. Al parecer el embarazo no se vincula con una mayor incidencia de rotura del aneurisma, aunque siempre existe preocupación por la posibilidad de inducir hemorragia durante los esfuerzos que la mujer hace en el parto natural. Es probable que la aterosclerosis, a pesar de que está presente en la pared de algunos aneurismas saculados, no intervenga en su génesis ni en su agrandamiento.

Se sabe que aproximadamente 90% a 95% de los aneurismas saculados están en la porción anterior del círculo de Willis (fig. 33-25). Los cuatro sitios en que asientan con mayor frecuencia son: 1) las zonas proximales de la arteria comunicante anterior; 2) el origen de la arteria comunicante posterior, en el tronco principal de la carótida interna; 3) en la primera bifurcación importante de la arteria cerebral media, y 4) en la bifurcación de las arterias cerebrales media y anterior, provenientes de la carótida interna. Otros puntos incluyen la arteria carótida interna, en el seno cavernoso en el punto de nacimiento de la arteria oftálmica; la unión de las arterias comunicante y cerebral posteriores; la bifurcación del tronco basilar y el punto de nacimiento de las arterias cerebelosas. Los aneurismas de la arteria carótida que se rompen extravasan su sangre en el seno cavernoso y con ello originan una fístula arteriovenosa (véase adelante).

Además de los aneurismas saculados se conocen otros tipos como micóticos, fusiformes, difusos y globulares. El de tipo micótico es causado por un émbolo séptico que debilita la pared del vaso en que se aloja, casi siempre en algún punto distal de un vaso cerebral más allá del círculo de Willis. Dichas lesiones se exponen por separado en una sección ulterior de este capítulo. Los demás reciben su nombre de sus características morfológicas predominantes y comprenden agrandamiento o dilatación de toda la circunferencia de los vasos afectados, por lo común las arterias carótida interna, vertebral o tronco basilar. También se conoce a las deformidades fusiformes como aneurismas arterioescleróticos, porque a menudo tienen depósitos ateromatosos en su pared, pero es posible que, cuando menos parcialmente, provengan de defectos del desarrollo. Algunos alcanzan gran tamaño (los llamados gigantes) y comprimen estructuras vecinas o los ocluye un trombo, pero pocas veces se rompen (como se señala más adelante).

## Síndrome clínico

Al romperse una aneurisma pasa sangre a gran presión al espacio subaracnoideo y los fenómenos clínicos resultantes siguen tres perfiles: 1) el individuo siente un dolor generalizado muy intenso, vomita y cae al piso inconsciente, casi inmediatamente; 2) en la misma forma instantánea aparece cefalea generalizada e intensa, pero el paciente permanece relativamente lúcido y la rigidez en el cuello es variable (el síndrome más común); 3) en contadas ocasiones la persona pierde el conocimiento con tanta rapidez que no se advierte algún signo precedente. Si la hemorragia es masiva el enfermo puede fallecer en cuestión de minutos u horas, de modo que entre las entidades por considerar en el diagnóstico diferencial de muerte repentina está el aneurisma roto. Una fracción importante de las víctimas de tal accidente quizá nunca lleguen vivas a un hospital. Al comenzar la hemorragia, casi siempre dependiente de la inconsciencia, surge rigidez de descerebración y espasmos clónicos breves en las extremidades. El coma profundo y persistente se acompaña de respiraciones irregulares, ataques de rigidez extensora y por último paro respiratorio y colapso circulatorio. En tales casos de evolución rápida la sangre en plano subaracnoideo intensifica enormemente la presión intracraneal a un nivel que se acerca a la de la presión arterial y con ello disminuye en grado extraordinario la perfusión cerebral. En algunos casos, la hemorragia diseca planos intracerebrales y termina la sangre por penetrar en el cerebro o el sistema ventricular.

Los aneurismas por lo común se rompen cuando la persona está activa y no durante el sueño, y en algunos casos durante el coito, la maniobra de Valsalva (pujar) en la defecación, alzar objetos pesados u otro ejercicio sostenido (consultar “Cefaleas relacionadas con la actividad sexual” en el cap. 9). alguna maniobra momentánea de Valsalva como la que ocurre al toser o estornudar por lo común no rompe el aneurisma (puede ocasionar disección arterial). En individuos que sobreviven después de la rotura inicial, la complicación más temible es una nueva rotura, problema que a veces surge en cualquier momento y que va de minutos, incluso de dos a tres semanas.

En situaciones menos graves, si el sujeto perdió el conocimiento puede recuperarlo en cuestión de minutos u horas, pero a veces subsiste durante

algunos días, como mínimo, un cuadro de somnolencia, confusión y amnesia acompañado de cefalea intensa y rigidez de cuello. La hemorragia en muchos de tales casos se circunscribe al espacio subaracnoideo, pero son pocos (si los hay) los signos neurológicos focales, lo cual equivale a que no se observan hemiparesia, hemianopsia ni afasia. En ocasiones un chorro de sangre que surge del aneurisma pasa al cerebro o la cisterna insular vecinas y origina hemiparesia u otro síndrome focal; ello puede ser más frecuente si en épocas pasadas hubo extravasación de sangre desde el aneurisma y después de ello hubo adherencias al cerebro y la situación predispuso a hemorragia intracerebral en el momento de una nueva rotura. Sin embargo, se conoce un síndrome agudo focal y transitorio que a veces surge en el territorio de la arteria que alberga el aneurisma, y no se conoce en detalle la patogenia de tales manifestaciones, pero se ha dicho que interviene la disminución transitoria de la presión en la circulación en un punto distal al aneurisma, o alguna forma de vasoespasmio transitorio y agudo. Un problema totalmente independiente que es el vasoespasmio tardío es el que ocasiona los signos focales que aparecen algunos días después, como será descrito. Los déficits transitorios (cuando surgen) constituyen indicadores fiables del sitio de rotura del aneurisma (véase adelante).

En 10% a 25% de los pacientes, según [Hart et al. \(1981\)](#) (pero con menor frecuencia en la experiencia de los autores) aparecen crisis epilépticas por lo regular breves y generalizadas, relacionadas con la hemorragia aguda o una nueva hemorragia. Dichas crisis epilépticas tempranas no se relacionan con el sitio del aneurisma y al parecer no modifican el pronóstico.

Antes de la rotura, los aneurismas saculados por lo común no ocasionan síntomas. En casos excepcionales, si son lo suficientemente grandes para comprimir estructuras sensibles al dolor, pueden originar dolor craneal localizado. En el caso del aneurisma cavernoso o en posición anterolateral en la primera zona de la arteria cerebral media, el dolor puede proyectarse en la órbita. El aneurisma en la arteria cerebelosa posteroinferior o anteroinferior puede originar dolor occipital o cervical de un lado. La presencia de parálisis motora de músculos inervados por el III par con midriasis pudiera denotar un aneurisma en la unión de las arterias comunicante posterior y carótida interna o en la unión de la comunicante y la cerebral posteriores. A veces, aneurismas grandes por delante del seno cavernoso comprimen los nervios o el quiasma óptico, el III par, el hipotálamo o la hipófisis. Puede surgir un defecto campimétrico en un ojo con un aneurisma supraclinoideo cerca de la bifurcación de las arterias cerebrales anterior y media o de la oftálmica y la carótida. En el seno cavernoso pueden comprimir el III, IV o VI pares craneales o la rama oftálmica del trigémino.

No hay consenso respecto a si una pequeña fuga de sangre del aneurisma puede constituir un signo prodromico y más tarde surja la rotura catastrófica (“fuga premonitoria”). Se ha utilizado una entidad conocida como “cefalea centinela” en una forma imprecisa para denotar la cefalea que aparece antes de la hemorragia subaracnoidea y una pequeña fuga antes de una rotura importante. Las cefaleas son tan comunes que muchas e incluso las intensas pueden coincidir en relación con la hemorragia subaracnoidea. Se desconoce la frecuencia con que ocurren fugas premonitorias verdaderas, aunque no es probable que sea grande. Los autores han atendido algunas pacientes en las que se detectaron cefaleas intensas por ejercicio o espontáneas, vinculadas con una pequeña hemorragia subaracnoidea identificada en el líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar; más a menudo, la cefalea no se relacionó con la hemorragia y pudo ser atribuible a la migraña. Este tipo de “cefalea en trueno” pudiera ser una variante de la migraña, o con menor frecuencia, de entidades como trombosis venosa cerebral, vasoespasmio difuso (el RCVS anteriormente denominado síndrome de [Call-Fleming](#)) y con menor frecuencia apoplejía hipofisaria, encefalopatía por hipertensión, hipotensión intracraneal y disección de arterias intracraneales o extracraneales.

Antes de decidir sobre alguna estrategia es útil valorar al paciente con arreglo a la escala muy utilizada, planteada por [Botterell](#) y refinada por [Hunt y Hess](#), que se expone a continuación:

*Grado I.* Sujeto asintomático o que muestra cefalea y rigidez leve de cuello.

*Grado II.* Cefalea y rigidez de nuca, en grado moderado o intenso, pero sin signos neurológicos focales ni de lateralización.

*Grado III.* Somnolencia, confusión y déficit local leve.

*Grado IV.* Estupor o semicoma persistentes, rigidez temprana de descerebración y perturbaciones vegetativas.

*Grado V.* Coma profundo y rigidez de descerebración.

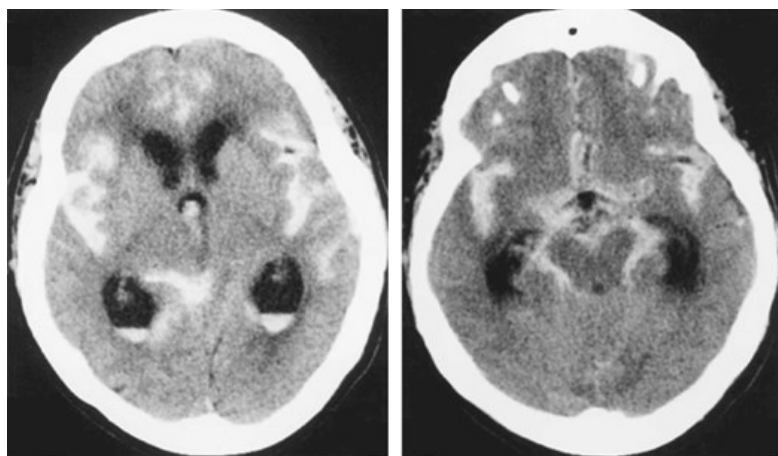
## Datos de laboratorio

Los estudios de imagen han asumido importancia sobresaliente en el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea, en comparación con lo pasado, en que predominaba la punción lumbar, aún muy útil. En más de 90% de los pacientes y prácticamente en todos aquellos en que la hemorragia ha tenido intensidad suficiente para originar pérdida momentánea o persistente del conocimiento ([fig. 33–26](#)), por medio de la CT se identifica sangre en una

zona local o de manera difusa en los espacios subaracnoideos, en el parénquima cerebral o dentro del sistema ventricular. La MRI con la secuencia de densidad protónica también detecta sangre; después de un día, se identifica con la secuencia FLAIR, y algunos neurólogos practican MRI en vez de CT. La imagen de la sangre puede ser la de una sombra sutil en el techo o en las cisuras de Silvio o adyacentes y se le identifica con mayor facilidad en un estudio sin material de contraste. Como ya se mencionó, el gran cúmulo localizado de sangre subaracnoidea o un hematoma en tejido cerebral o dentro de la cisura de Silvio, denota que el aneurisma está muy junto y también la posible región del vasoespasma ulterior. Si se identifican dos aneurismas o más, por medio de la CT se podrá detectar el que se rompió, por la presencia del coágulo que lo rodea. También se podrá demostrar la hidrocefalia coexistente. Si por medio de la CT se corrobora con certeza la presencia de sangre subaracnoidea, no es necesaria la punción lumbar. En todos los demás casos en que se sospecha la hemorragia subaracnoidea pero no se detectan los estudios imagenológicos, habrá que practicar punción lumbar. Por lo común se advierte la presencia intensa de sangre en LCR en término de 30 min o antes de ocurrida la hemorragia y el número de eritrocitos llegan a un millón/mm<sup>3</sup> o más. Minutos después de la hemorragia es posible que no se detecte fácilmente la sangre en el líquido obtenido por punción lumbar. El LCR en los primeros días está a gran presión, que puede llegar a 500 mm H<sub>2</sub>O, aunque más bien se acerca a 250 mm H<sub>2</sub>O, dato importante para diferenciar la hemorragia subaracnoidea espontánea, de la de una punción lumbar traumática. Si la hemorragia es relativamente pequeña, se advertirán sólo unos cuantos miles de células y el síndrome de cefalea intensa por hemorragia subaracnoidea se acompaña de unos cuantos cientos de células. Un aneurisma, al romperse y extravasarse la sangre totalmente al parénquima cerebral, hará que parte de ese líquido aparezca en el líquido subaracnoideo. En otras palabras, habrá que descartar el diagnóstico de rotura del aneurisma saculado si no aparece sangre en el LCR, a condición de que el líquido cefalorraquídeo se estudie después de transcurridos 30 min del problema. Si han transcurrido horas o más desde el momento del ataque, se advierte xantocromía después de centrifugar el líquido. En la persona que señala una cefalea compatible con hemorragia subaracnoidea, pero que se produjo días antes, los signos en la CT pueden ser normales y el único dato diagnóstico es la xantocromía. Para dilucidar si existe este último signo se centrifuga LCR fresco en un tubo con fondo cónico y se compara el sobrenadante con el agua transparente y con suficiente iluminación o se estudia con técnicas espectrofotométricas. La experiencia de los autores es que es imposible depender de muchos de los laboratorios de hospital para que con dicho método se obtengan resultados precisos. Después del transcurso de varios días es útil la MRI hecha con la secuencia FLAIR, ya mencionada, y en ella se identificará sangre (la secuencia por densidad protónica es más sensible a la sangre en el primer día).

FIGURA 33-26.

Hemorragia subaracnoidea como resultado de rotura de un aneurisma en el tronco basilar. *Imagen izquierda:* imagen de CT axial a nivel de los ventrículos laterales, en que se observa la dispersión de sangre (hiperintensa) en los espacios subaracnoideos y su depósito en capas dentro de los ventrículos, y como consecuencia, la aparición de hidrocefalia. Se detecta un nivel de sangre-líquido cefalorraquídeo en las astas posteriores de los ventrículos laterales, signo típico de hemorragia reciente. *Imagen derecha:* a nivel de las cisternas basales se identifica la sangre que rodea el tronco del encéfalo, en la porción anterior de las cisuras de Silvio y la cisura interhemisférica anterior. Una vez más, hay agrandamiento de las astas temporales de los ventrículos laterales, que refleja la hidrocefalia aguda.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Saishank Prasad: Adams y Victor: Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El problema del líquido sanguinolento como consecuencia de una punción lumbar “traumática” suele dificultar el diagnóstico oportuno, y en el capítulo 2 se exponen algunos medios para detectar este resultado desorientador de estudios de laboratorio. En este apartado se insiste en que

además de no haber xantocromía, los signos más importantes que denotan que se ha introducido de manera espuria sangre por la perforación de venillas en el espacio epidural con la aguja de punción, son la desaparición de la sangre conforme se sigue reuniendo líquido y una disminución extraordinaria del número de eritrocitos en los tubos seriados del líquido mencionado. La presión normal de abertura también sugiere punción de un vaso local y no rotura de aneurisma. La combinación de hemorragia subaracnoidea y punción traumática obliga a practicar métodos imagenológicos vasculares para esclarecer el problema que representa la posible rotura de un aneurisma. En la punción lumbar traumática y al inicio de la hemorragia subaracnoidea, la proporción entre leucocitos y eritrocitos en LCR es igual a la que priva en la sangre circulante (en promedio 1:700), pero en algunas personas con hemorragia genuina, en término de 48 h surge un incremento extraordinario en el número de leucocitos en LCR, que a veces excede de 1 000 células/mm<sup>3</sup>. Hay incremento leve o moderado en el nivel de proteínas, y en algunos casos aminora el nivel de glucosa a veces en forma impresionante. Se menciona a la mayor presión del LCR como un factor causal de hemorragia genuina y no la sangre que aparece con una punción lumbar traumática.

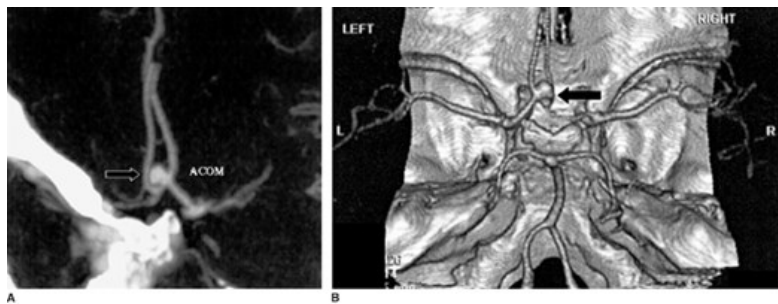
Los métodos más sensibles para detectar un aneurisma son la angiografía con sustracción digital con inyección simultánea del medio de contraste en las arterias carótidas y vertebrales de ambos lados. Además de otras causas de hemorragia subaracnoidea, 5% a 10% de individuos que muestran rotura de aneurisma no tendrán pruebas de tal malformación. Algunas de tales situaciones son consecuencia de la obliteración de la lesión en el proceso de la rotura. Las personas con el cuadro clínico típico de hemorragia subaracnoidea espontánea en quienes es imposible demostrar por medios angiográficos un aneurisma o una malformación arteriovenosa, tienen un pronóstico netamente mejor que aquellas en quienes se identifica la lesión (Nishioka et al.). En una serie de 323 pacientes sin datos positivos en la angiografía vigilada durante 10 años en promedio, la hemorragia reapareció sólo en 12 de ellos (Hawkins et al.). Después de 22 años, 69% de ese grupo de pacientes aún estaban vivos. Si en el primer estudio no se identificó un aneurisma, muchos centros tienen por costumbre repetir el arteriograma en un lapso de semanas, porque se ha observado que el espasmo vascular disimuló tempranamente el aneurisma. Incluso si no se visualiza el vasoespasmo, en ocasiones sucede que en el segundo estudio se identifica la lesión. Si la primera investigación abarcó todos los vasos cerebrales y se practicaron proyecciones de la circulación basal, la experiencia de los autores ha sido que muy pocas veces se obtienen datos confirmatorios con el segundo arteriograma, pero cumplen con la práctica general y a pesar de todo lo repiten. Los estudios de imagen en los vasos espinales muy pocas veces revelan el origen en estas circunstancias, que es de tres en 75 pacientes en la serie publicada por Germans et al.

No se ha definido firmemente si otros estudios de imagen como la angiografía por CT o MRI son tan fiables como la angiografía corriente para descartar la presencia de un aneurisma, pero los datos de algunas series sugieren que no son totalmente adecuadas. Incluso si con la angiografía por resonancia magnética (MRA) se demuestra la presencia de la malformación, el cirujano por lo común necesita el tipo de definición anatómica que se puede lograr sólo por medio de la angiografía corriente. La CT y la MRI angiográficas tienen las posibles ventajas de señalar la lesión y su relación con el encéfalo, las partes blandas y el hueso adyacente, en múltiples proyecciones (fig. 33-27). El medio más sensible para mostrar la presencia de un aneurisma es la angiografía por sustracción digital con inyección del medio de contraste en arterias carótidas y vertebrales. Además de otras causas de hemorragia subaracnoidea, 5% a 10% de pacientes que muestran rotura de aneurisma no tendrán pruebas de esta malformación. Algunas de tales situaciones son consecuencia de la obliteración de la lesión en el proceso de la rotura. Las personas con el cuadro clínico típico de hemorragia subaracnoidea espontánea en quienes es imposible demostrar por medios angiográficos un aneurisma o una malformación arteriovenosa, tienen un pronóstico netamente mejor que aquellas en quienes se identifica la lesión (Nishioka et al.). En una serie de 323 pacientes sin datos positivos en la angiografía vigilada durante 10 años en promedio, la hemorragia reapareció sólo en 12 de ellos (Hawkins et al.). Después de 22 años, 69% de ese grupo de pacientes aún estaban vivos. Si en el primer estudio no se identificó un aneurisma, muchos centros tienen por costumbre repetir el arteriograma en un lapso de semanas, porque se ha observado que el espasmo vascular disimuló tempranamente el aneurisma. Incluso si no se visualiza el vasoespasmo, en ocasiones sucede que en el segundo estudio se identifica el aneurisma. No se ha establecido firmemente si una forma alternativa de imágenes de la arteria ya sea angiografía por CT y por MRI son tan confiables como la angiografía por sustracción digital para identificar un aneurisma, pero varias series sugieren que podrían no ser por completo adecuadas. Incluso cuando la angiografía por MRI o por CT demuestra la presencia de un aneurisma, el cirujano por lo común necesita el tipo de definición anatómica que se obtiene mejor por angiografía por sustracción digital convencional. Las técnicas de angiografía por CT o por MRI tienen la ventaja potencial de mostrar la lesión vascular en relación con el parénquima cerebral adyacente, partes blandas o hueso (fig. 33-26).

FIGURA 33-27.

Aneurisma en la arteria comunicante anterior. *Izquierda:* Angiograma por CT en que se observa el aneurisma (*flecha*) que nace del punto ramificante de la arteria comunicante anterior y el segmento A1; *Derecha:* imagen reconstruida a partir del angiograma de CT en que se percibe el aneurisma (*flecha*) en relación con las estructuras óseas y vasculares adyacentes.





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Otra circunstancia clínica con consecuencias favorables es la *hemorragia perimesencefálica*, según han descrito [van Gijn et al.](#) Las cisternas que rodean el mesencéfalo y la zona superior de la protuberancia están llenas simétricamente de sangre, la cefalea es leve y no surgen signos de vasoespasmio. No se identifica aneurisma alguno en el sitio calculado en que habrá sangre en dicha región, es decir, en la parte superior del tronco basilar. La evolución del paciente es satisfactoria y quizá no se necesite un nuevo arteriograma. Se ha planteado la posibilidad de que la hemorragia es de tipo venoso y no proviene del aneurisma.

### Nuevas hemorragias

Como se mencionó antes, la característica principal de este problema es la tendencia a que reaparezca la hemorragia en el mismo sitio, en más de 33% de los pacientes, a menudo con consecuencias catastróficas. Dicha amenaza influye en todos los pronósticos y gobierna en todas las estrategias terapéuticas actuales, incluida la obliteración temprana del aneurisma por cirugía o técnicas endovasculares. Al parecer no existe un método para conocer de manera fiable a los pacientes en quienes reaparecerá la hemorragia, pero está vinculada con los mecanismos naturales de la lisis del coágulo, tal vez por factores dentro del LCR, en el sitio de la rotura inicial, por lo común en la cúpula del aneurisma. Los índices y las fechas de la hemorragia por repetición se exponen en el apartado de Pronóstico.

### Vasoespasmio

La hemiplejía tardía y otros déficits causados por vasoespasmio focal por lo regular surgen tres a 10 días después de la rotura y rara vez antes o después de tal lapso. [Fisher et al. \(1980\)](#) han demostrado que el vasoespasmio más intenso surge en arterias rodeadas por cúmulos de sangre subaracnoidea coagulada después de 24 h. Los mismos autores elaboraron una escala muy utilizada que cuantifica la magnitud y el sitio del coágulo residual. La reducción del calibre de los vasos (vasoespasmio) al parecer es el efecto directo de algún hemoderivado en la adventicia de la arteria adyacente, pero después de estudios durante décadas no se le ha identificado ni si existe otro mecanismo. El signo usual que surge en tales casos son las áreas de infarto isquémico en el territorio del vaso con el aneurisma, sin trombosis ni otros cambios intraluminales. Se supone que el mecanismo es simplemente la disminución del flujo sanguíneo en un punto distal al área de vasoespasmio, pero, como cabe suponer, influido por la tensión sistémica y por la circulación colateral en la corteza. Las lesiones isquémicas suelen ser múltiples y en épocas pasadas surgían con frecuencia mayor que en la actualidad, y según [Hijdra et al.](#), ello se debió a las medidas globales de hemostasia en las ICU.

Después de unos días, las arterias en espasmo crónico pasan por una serie de cambios morfológicos. Los miocitos de fibra lisa de la capa media muestran necrosis y la adventicia es infiltrada por leucocitos neutrófilos, células cebadas y corpúsculos eritrocíticos, algunos de los cuales migraron hasta un plano subendotelial. La noción actual es que los cambios en cuestión son causados por productos de la sangre hemolizada que penetra en la capa muscular de la arteria, desde la piaaracnoides.

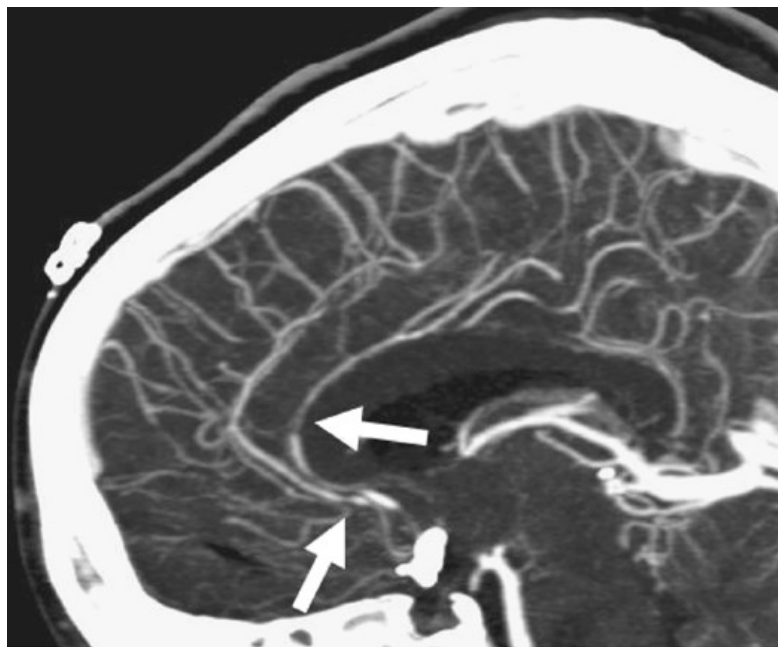
Las manifestaciones clínicas del vasoespasmio cerebral tardío dependen del vaso afectado, pero de manera típica incluyen hemiparesia o afasia fluctuante y confusión cada vez más intensa que es necesario diferenciar de los efectos de la hidrocefalia (véase adelante). En el pasado se necesitaba la práctica de un arteriograma para corroborar el diagnóstico, aunque en la actualidad pocas veces se le realiza por el riesgo leve que conlleva de empeorar el espasmo vascular y la facilidad con que se puede identificar el cuadro por sus manifestaciones clínicas iniciales. El vasoespasmio intenso también se puede visualizar con angiografía por resonancia magnética (MRA) y CT ([fig. 33-28](#)). Las mediciones por ecografía Doppler transcraneal constituyen un método indirecto de monitorización, por mediciones de la velocidad de flujo sanguíneo, el calibre de los vasos principales en la base del cerebro, aunque para este fin los datos que generan son un poco imprecisos. Casi todos los enfermos muestran incremento extraordinario de la velocidad del flujo sanguíneo en el vaso afectado, que puede detectarse por ecografía días después de la hemorragia. Sin embargo, el incremento progresivo de la velocidad mencionada sólo en un vaso (en particular si excede de 175 cm/s), sugiere la aparición de vasoespasmio focal. Se advierte



una correlación razonable entre los datos mencionados y la imagen radiográfica de vasoespismo, pero las manifestaciones clínicas de isquemia dependen de factores adicionales como el riesgo colateral y la presión de perfusión cerebral.

FIGURA 33-28.

Vasospasmo después de hemorragia subaracnoidea por rotura de un aneurisma de la arteria comunicante anterior. La angiografía por CT sagital indica estenosis multifocal de segmentos de la arteria cerebral anterior (*flechas*).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Hidrocefalia

Si un gran volumen de sangre es extravasada al sistema ventricular o inunda el espacio subaracnoideo basal, puede abrirse paso a los ventrículos a través de los agujeros de Luschka y Magendie. En estos casos la persona muestra confusión o inconsciencia como resultado de la *hidrocefalia aguda*. Los signos clínicos se pueden corregir por el drenaje de los ventrículos, sea por ventriculostomía externa, o en casos escogidos, por punción lumbar, pero no hay un consenso completo en cuanto al uso sistemático del drenaje ventricular después de hemorragia subaracnoidea.

Después de dos a cuatro semanas puede surgir *hidrocefalia tardía y subaguda* como consecuencia del bloqueo de las vías del LCR, por parte de la sangre, y su tratamiento semejante. Muchos de los enfermos con tal problema mejoran. También se ha sabido de casos de hidrocefalia que surgió muy tardíamente y que asume la forma de hidrocefalia normotensa (NPH, *normal-pressure hydrocephalus*), meses o años después de una hemorragia subaracnoidea, como se describe en el [capítulo 29](#).

## Correlaciones anatomoclínicas de los aneurismas

En casi todos los pacientes, las manifestaciones neurológicas no orientan respecto al sitio preciso del aneurisma, y la localización se puede deducir por el sitio en el que se observa el coágulo principal en la CT. El cúmulo de sangre en la cisura interhemisférica anterior denota rotura de un aneurisma en la arteria comunicante anterior; en la cisura de Silvio, denota un aneurisma de la arteria cerebral media; en la cisterna perimesencefálica anterior, un aneurisma en la arteria comunicante posterior o en la porción distal del tronco basilar. En otros casos por medio de los signos clínicos se puede obtener alguna pista de su localización, por ejemplo: 1) la parálisis de músculos inervados por el III par (ptosis, diplopía, midriasis y estrabismo divergente), denota un aneurisma en la unión de las arterias comunicante posterior y carótida interna (el tercero pasa inmediatamente por fuera de dicho punto o en la unión de las arterias cerebral y comunicante posteriores); 2) la paresia transitoria de uno o ambos miembros pélvicos desde el comienzo de la hemorragia sugiere un aneurisma en la comunicante anterior que interfirió en la circulación en las arterias cerebrales anteriores; 3) la hemiparesia o la afasia denotan la presencia de un aneurisma en la primera gran bifurcación de la arteria cerebral media; 4) la ceguera unilateral

indica que existe un aneurisma en sentido anterointerno en el círculo de Willis (por lo común en el nacimiento de la arteria oftálmica o en la bifurcación de la arteria carótida interna); 5) conservación del estado de consciencia y el mutismo acinético o la abulia orientan hacia la posibilidad de que el aneurisma se encuentre en la arteria comunicante anterior; 6) el sitio en que está el aneurisma puede ser indicado por una preponderancia unilateral de la cefalea o por hemorragia prerretiniana unilateral (subhialoidea) (síndrome de Terson), la aparición de dolor en un solo ojo o en raras ocasiones, la lateralización de un ruido intracraneal que se percibe en el momento en que se rompió el aneurisma. La parálisis del VI par, unilateral o bilateral, por lo común es atribuible a hipertensión intracraneal y no tiene tanta utilidad en la ubicación.

Otros datos clínicos pueden ser útiles para corroborar un diagnóstico preciso. A veces poco antes de la rotura la presión arterial sistólica alcanza niveles de 200 mmHg, pero por lo regular la elevación de la presión es moderada y fluctúa con la intensidad del dolor de la cabeza. Puede ocurrir rigidez de la nuca, pero no siempre, y el dolor como síntoma principal, podría localizarse a la región interescapular o incluso a la zona dorsal baja y no a la cabeza. En la exploración del fondo de ojo a menudo se identifican cúmulos de sangre perfectamente delineados de superficie uniforme, que cubren los vasos retinianos y son las hemorragias prerretinianas o subhialoideas (síndrome de Terson); en ocasiones aparecen manchas de Roth. En los primeros días después de la rotura, si existe hidrocefalia, se advierten signos de Babinski en ambos lados. En la primera semana a veces se detecta fiebre de 39°C, pero muchos enfermos no la tienen. En raras ocasiones la sangre que escapa llega al espacio subdural y origina un hematoma cuya evacuación puede salvar la vida.

*En resumen*, la sucesión clínica de cefalea intensa repentina, vómitos, colapso, conservación relativa del estado de consciencia con escasos signos de lateralización o sin ellos y rigidez del cuello, permite formular el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea causada por la rotura de un aneurisma saculado. En el pronóstico de los sobrevivientes aparecen y predominan el vasoespasmo, la hidrocefalia y en particular la repetición de las roturas.

## Cambios sistémicos que surgen con la hemorragia subaracnoidea

La hemorragia subaracnoidea aguda se acompaña de algunas respuestas características en la circulación general, el equilibrio hídrico y la función cardíaca. Los cambios ECG incluyen ondas acuminadas T grandes y simétricas (“ondas T cerebrales”) y otras alteraciones, que sugieren isquemia subendocárdica o miocárdica. Se puede observar un incremento pequeño del nivel de troponina y la banda miocárdica (MB, *myocardial band*) de la creatina fosfoquinasa (CPK *creatine phosphokinase*). En algunos pacientes, la disfunción cardíaca alcanza intensidad suficiente para disminuir en forma neta la fracción de expulsión y ocasionar insuficiencia cardíaca. Surge la tendencia a que aparezca hiponatremia (Wijdicks et al.); dicha anomalía y su relación con el agotamiento del volumen intravascular intervienen decisivamente en el tratamiento, como se señala más adelante. Durante unos días puede haber albuminuria y glucosuria. En raras ocasiones aparece diabetes insípida en las etapas agudas, pero son más frecuentes la retención de agua o la natriuresis. También puede haber incremento del número de leucocitos, de 15 000 y 18 000 células/mm<sup>3</sup>, pero suelen ser normales la velocidad de eritrosedimentación y el nivel de proteína C reactiva, o cualquier incremento en ellos es atribuible a otra causa.

## Pronóstico

McKissock et al. hace algunas décadas, en lo que se refiere al pronóstico de hemorragia de un aneurisma, observaron que el mejor índice de los desenlaces era el estado de consciencia de la persona en el momento de la arteriografía, planteamiento que sigue siendo válido en gran medida. Sus datos, que representaron el estado del tratamiento de aneurismas en el decenio de 1950, y en concordancia con la evolución natural antes de que se contara con las técnicas asistenciales intensivas y quirúrgicas modernas, señalaron que de cada 100 personas que llegaron vivas a un hospital y en quienes se practicó arteriografía, 17 estaban estuporosas o comatosas y 83 al parecer se recuperaban del ataque. Al término de seis meses, ocho de cada 100 enfermos habían fallecido por la hemorragia original y 59 mostraron una repetición del problema (40 muertes), lo cual hizo un total de 48 fallecimientos y 52 supervivientes. En lo que se refirió a la repetición de la hemorragia se observó que de 50 enfermos atendidos en el primer día de su problema, en cinco reapareció la hemorragia en la primera semana (todos los pacientes murieron); en ocho, la segunda semana (cinco murieron), en seis en la tercera y cuarta semanas (cuatro fallecieron) y en dos en las cuatro semanas siguientes (dos pacientes murieron), y ello hizo un total de 21 recidivas de la hemorragia en ocho semanas (16 fueron mortales).

El análisis a largo plazo más completo de la evolución natural de la enfermedad, un poco obsoleto, pero aún aleccionador, se incluye en la notificación del *Cooperative Study of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage* (Sahs et al., 1984). El estudio se basó en las observaciones a largo plazo de 568 enfermos que mostraron hemorragia de un aneurisma, entre 1958 y 1965, y que fueron tratados sólo por medio de un programa médico conservador. La búsqueda de vigilancia en 1981 y 1982 indicó que 378, es decir, 66% de los enfermos, habían fallecido; 40% de las muertes se produjeron en término de seis meses de la hemorragia original. En el caso de personas que vivieron durante seis meses después de la hemorragia inicial, fueron notablemente peores las posibilidades de vivir en los 20 años siguientes, en comparación con los de la población normal de iguales

características. La repetición de la hemorragia se produjo con un ritmo de 2.2% por año en el primer decenio y de 0.86% por año en el segundo decenio, y de ese grupo hubo muertes en 78% de los pacientes. Las estadísticas reflejan los desenlaces antes de la época actual en que se cuenta con microcirugía y cuidados intensivos en neurología, pero las cifras actuales apenas si son un poco mejores. En lo que toca a la recidiva de la hemorragia, todas las series indican que el riesgo alcanza su máximo en el primer día, pero que se extiende semanas. Las observaciones de [Aoyagi y Hayakawa](#) representan la situación en otras series; observaron que la nueva hemorragia surgió en término de dos semanas en 20% de los enfermos y hubo una incidencia máxima en las 24 h después de ocurrido el episodio inicial. El tratamiento quirúrgico se orienta en gran medida a disminuir la frecuencia de dicha complicación.

En una investigación clínica prospectiva realizada por el *International Cooperative Study* en 1990 y basado en observaciones de 3 521 pacientes (se realizó cirugía en 83%), se observó que en la evaluación semestral, 26% de las víctimas habían fallecido y 58% tuvieron una recuperación satisfactoria ([Kassell et al.](#)). Las causas principales de morbilidad y mortalidad en personas que vivieron después de la hemorragia inicial fueron vasoespasmos y reincidencia de la hemorragia. Los datos de series recientes, predominantemente de un país o un centro, reflejan dichas estadísticas, excepto que la repetición de la hemorragia es menos frecuente, por la práctica general de intervenciones más tempranas.

## Tratamiento

El tratamiento es influido por el estado neurológico y médico general del enfermo, y también por el sitio y la morfología del aneurisma. En circunstancias óptimas sería necesario obliterar el saco aneurismático, pero la mortalidad es grande si la persona está estuporosa o comatosa (escala de [Hunt y Hess](#), grado IV o V).

El tratamiento médico general en la fase aguda incluye los elementos siguientes: reposo absoluto, administración de soluciones para conservar el volumen sanguíneo circulante y la presión venosa central por arriba de lo normal; uso de medias elásticas y reblandecedores de heces; administración de bloqueadores de canales del sodio para disminuir el infarto por vasoespasmos (véase adelante); bloqueadores adrenérgicos  $\beta$  adicionales, [nitroprusiato](#) intravenoso u otros fármacos para disminuir la hipertensión arterial muy alta y conservar la presión sistólica en niveles de 150 mmHg o menores; fármacos analgésicos contra la cefalea (estos productos solos a menudo aplacarán la hipertensión). Evitar la trombosis venosa sistémica es de máxima importancia; ello se logra por el empleo de botas que se inflan cíclicamente para comprimir todo el miembro pélvico. No hay consenso en cuanto al uso de antiepilépticos; muchos neurocirujanos los administran en fase temprana para evitar el peligro de una nueva hemorragia, inducida por una convulsión. Datos de algunos estudios pequeños sugieren que pudieran ser nocivos, y los autores de este texto por lo común no los utilizan, salvo que haya aparecido una convulsión.

Los bloqueadores de conductos del calcio se utilizan para disminuir la incidencia de un accidente vascular por vasoespasmos. En la actualidad los clínicos se inclinan por la administración oral de 60 mg de nimodipina cada 4 h. Los bloqueadores de conductos del calcio no alteran la incidencia de vasoespasmos angiográficamente demostrado, pero han disminuido el número de accidentes vasculares en cada uno de los cinco estudios con asignación al azar, desde el primero hecho por [Allen et al.](#) Algunos grupos utilizan técnicas de angioplastia para dilatar los vasos espásticos y han señalado mejoría sintomática, pero no se han acumulado suficientes datos comparativos para juzgar sus ventajas e inocuidad.

Los progresos más notables en esta enfermedad han incluido las técnicas para la obliteración temprana de los aneurismas, en particular el microscopio quirúrgico y estrategias endovasculares, y también en el tratamiento del volumen circulatorio. En la mayor parte de los enfermos disminuye el volumen intravascular en los días que siguen a la hemorragia subaracnoidea, y ello a su vez, incrementa en grado sumo las posibilidades de infarto isquémico por el vasoespasmos. En parte, dicha contracción volumétrica se puede atribuir al reposo absoluto, pero también pudiera intervenir la pérdida de sodio que quizá es consecuencia de la liberación de factor natriurético auricular (ANF, *atrial natriuretic factor*), un oligopéptido potente que estimula la pérdida de sodio en los túbulos renales. En la primera semana después de la hemorragia aparece hiponatremia, pero no se sabe si es consecuencia también de los efectos natriuréticos del ANF o de la acción de la hormona antidiurética que origina retención de agua. Las investigaciones de [Diringer et al. \(1988\)](#) sugieren que los dos mecanismos intervienen, pero la de mayor consecuencia clínica es el agotamiento volumétrico y no la hiponatremia en sí.

El clínico puede impedir, por la obliteración temprana del aneurisma, el peligro de una nueva rotura, y alguno de los problemas secundarios que aparecen por la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo. Ante los cambios en el equilibrio hídrico y el peligro de accidente cerebrovascular tardío por vasoespasmos, se ha dado enorme importancia a la expansión volumétrica temprana y la reposición de sodio por venoclisis de soluciones de cristaloides. Como han destacado [Solomon y Fink](#), lo anterior se puede realizar sin temor a que se rompa el aneurisma si se permite a la presión arterial aumentar sólo en grado mínimo. Por supuesto, se tornan totalmente inocuos si se ha hecho oclusión quirúrgica del aneurisma, la reposición

de líquidos y un incremento pequeño de la presión arterial. La estrategia actual de la ablación temprana del aneurisma ha hecho que se abandone, en términos generales, el empleo de los antifibrinolíticos, alguna vez de gran aceptación, como una forma de impedir la lisis del coágulo en el sitio de rotura del aneurisma. Tampoco se practica ya sistemáticamente el drenaje repetido de LCR por punción lumbar; esta técnica también se realiza sólo para finalidades diagnósticas si no se obtienen datos concluyentes con la CT; por tal razón el drenaje del LCR se realiza únicamente para aliviar la cefalea resistente o detectar la repetición de la hemorragia. Como se mencionó, los individuos con estupor o en coma que tienen hidrocefalia masiva suelen beneficiarse de la descompresión del sistema ventricular; tal estrategia se realiza inicialmente por drenaje externo y obliga a veces a una derivación permanente si reaparece la hidrocefalia. No se ha probado la utilidad de drenar las hidrocefalias poco intensas. La extracción rápida de LCR con dicho método o por punción lumbar conlleva algún riesgo, aunque algunos centros aún la practican. Es grande el peligro de infección por un tubo de la derivación externa si se deja por más de tres días. El riesgo disminuye por la reposición con un nuevo tubo o sonda de drenaje, de preferencia en otro sitio.

### Obliteración de un aneurisma

La estrategia actual es operar o eliminar el aneurisma por medios endovasculares en fecha temprana, si es posible en término de 24 h, en los pacientes clasificados dentro de los grados I y II, para después aumentar el volumen intravascular y conservar presiones arteriales normales o por arriba de lo normal. Lo anterior impide la nueva hemorragia que conlleva gran mortalidad y disminuye la segunda causa de complicaciones que es el accidente cerebrovascular por vasoespasmio.

No hay consenso en cuanto a la fecha y el momento de la operación o del tratamiento endovascular en sujetos del grado III, pero si lo permite su estado clínico, quizá también se beneficien de la misma estrategia temprana e intensiva. En el caso de enfermos de grado IV, el pronóstico suele ser sombrío, sea cual sea la evolución que ocurra, pero los autores también se han opuesto a la operación temprana, aunque ha habido desacuerdo con algunos neurocirujanos. La colocación de drenes ventriculares en las dos astas frontales por lo común ha hecho que el paciente con hidrocefalia intensa sea ascendido a un grado mejor y ha facilitado la operación temprana. Si los anestesiistas y los cirujanos cerebrovasculares son expertos, la mortalidad quirúrgica incluso en sujetos en grados III y IV ha disminuido a 2% a 3%.

Otras medidas terapéuticas se usan comúnmente, pero aún están en fase de estudio. Entre ellas, la más promisoría es la obliteración endovascular del interior (luz) del aneurisma; se ha tornado el procedimiento preferido en el caso de aneurismas quirúrgicamente inaccesibles, por ejemplo, los que están en el seno cavernoso y en sujetos cuyo estado general impide que se les opere. De los estudios que han comparado la cirugía con la colocación endovascular de espiras en el aneurisma, en muchos casos ha habido equivalencia o una pequeña superioridad de estos últimos. Por ejemplo, en el *International Subarachnoid Aneurysm Trial Group*, se hizo una asignación al azar de modo que más de 2 000 enfermos fueran operados o se les colocara una espiral; el índice global de muerte o de dependencia al año fue de 24% en el grupo con el dispositivo endovascular y de 31% en el grupo sometido a operación, diferencia que persistió a los dos años de vigilancia (Molyneux et al.). Los datos de una investigación monocéntrica de Spetzler et al (2013) informaron criterios de incorporación menos restrictivos, pero se inclinaron en forma global por el tratamiento endovascular, con base en los resultados al año; entre los tres años y los seis años los resultados clínicos de los grupos quirúrgico y con medios endovasculares fueron similares. Algunas características del aneurisma son las que impiden la realización de cirugía o el uso de dispositivos endovasculares, por lo que debe recurrirse a otras alternativas. Se puede advertir con claridad que los factores determinantes de desenlaces clínicos son la pericia del cirujano y la calidad de la atención posoperatoria.

### Aneurismas intracraneales íntegros

Como un hecho frecuente en la práctica clínica, algunas técnicas como angiografía cerebral, MRI, MRA o CT realizadas por un objetivo diferente, identifican la presencia de un aneurisma saculado íntegro. O como otra posibilidad, se detecta un segundo o un tercer aneurisma durante el angiograma para estudiar una malformación rota de ese tipo. Se ha acumulado un conjunto razonable de datos en cuanto a la evolución natural de tal lesión. Wiebers et al. (1987) observaron a 65 pacientes con uno o varios aneurismas íntegros durante cinco años o más después de su detección. El único signo importante relacionado con la rotura fue el volumen del aneurisma. De los 44 aneurismas que tenían menos de 10 mm de diámetro, ninguno se rompió, en tanto que ocho de 29 aneurismas de 1 cm o mayores al final se rompieron con desenlace mortal en siete casos. Dos grandes estudios han intentado refinar dichos datos estadísticos. En el antiguo estudio *Cooperative Study of Intracranial Aneurysms*, ninguno de los aneurismas que tenían menos de 7 mm de diámetro “causaron nuevos problemas”. Una investigación por colaboración, muy grande y reciente que incluyó a 4 060 pacientes y reunió datos prospectivos durante cinco años y que fue realizada por el *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators*, detectó una cifra muy pequeña de rotura, en promedio, de 0.1% anual, si dichas anomalías tenían menos de 7 mm de diámetro; un riesgo anual de 0.5% en el caso de aneurismas entre 7 y 10 mm, y otro riesgo que varió de 0.6% a 3.5% en el caso de lesiones de 13 a 24

mm (según el sitio). El riesgo alcanzó 10% si los aneurismas tenían más de 25 mm de diámetro. Las cifras anuales de rotura fueron mayores en todas las categorías si había tenido lugar una hemorragia en otro sitio. La localización de la lesión asumió gran importancia en el riesgo de rotura como en la senectud; como aspecto notable, las aneurismas en el sistema vertebrobasilar y cerebral posterior sangraron con una frecuencia muchas veces mayor que la de los demás. La importancia de los datos en cuestión es útil para comparar el riesgo de la cirugía y el del tratamiento endovascular, el cual, por ejemplo, fue mayor que el peligro de hemorragia en un lapso quinquenal en el caso de aneurismas pequeños en la circulación carotídea. En casi todas las demás circunstancias se logró un beneficio global con la obliteración del aneurisma indemne.

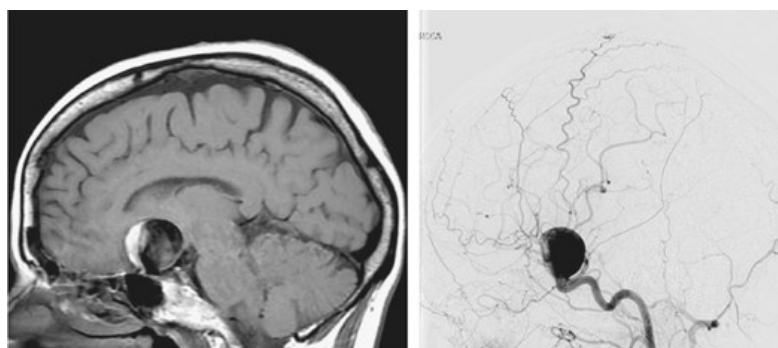
Un problema especial lo constituyen los coágulos dentro del aneurisma, que ocasionan isquemia cerebral transitoria o pequeños accidentes vasculares en el territorio de los vasos en sentido distal al sitio en que están. No se sabe en detalle la frecuencia con que surge dicha complicación y en ocasiones aparece sin un coágulo intraluminal manifiesto, en algún angiograma.

## Aneurismas cerebrales gigantes

Se piensa que los aneurismas de esta categoría son anomalías congénitas, incluso si se advierte notable aterosclerosis en su pared. Pueden alcanzar un tamaño enorme y por definición, un diámetro mayor de 2.5 cm y a veces llegan al doble o más. Muchos están situados en las arterias carótida, tronco basilar, cerebrales anterior o media, pero también se les detecta en la arteria vertebral (fig. 33-29). Crecen lentamente por la acreción del coágulo de sangre en el interior del aneurisma o por organización de coágulos superficiales que surgen de fugas pequeñas. En algún punto pueden comprimir estructuras vecinas, por ejemplo, los que están en el seno cavernoso, el nervio óptico o los pares craneales más inferiores. Una forma relativamente común es el aneurisma fusiforme gigante del tronco basilar en su zona media, con signos de isquemia del tronco del encéfalo y parálisis de pares craneales más inferiores. El coágulo dentro del aneurisma puede ocasionar infarto isquémico en el territorio de distribución, como se mencionó en el caso de los aneurismas saculados. Los aneurismas gigantes también se rompen y originan hemorragia subaracnoidea, pero no lo hacen con la misma frecuencia que los saculados. Las observaciones clínicas anteriores fueron confirmadas por datos del estudio internacional referido en párrafos anteriores.

FIGURA 33-29.

Aneurisma gigante de la arteria cerebral anterior. *Izquierda:* MRI con ponderación en T1 sin infusión de gadolinio. La señal blanca es el trombo dentro de la porción anterior del aneurisma; se advierte perfusión moderada dentro de la lesión, lo cual se manifiesta por una señal más oscura. *Derecha:* angiograma cerebral, con inyección en la carótida primitiva izquierda, proyección lateral en que se identifica el flujo residual en la porción posterior del aneurisma.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El tratamiento de los aneurismas saculados es quirúrgico si causan síntomas y son accesibles; si están en la arteria cerebral o la zona media del tronco basilar se han utilizado técnicas endovasculares. En manos de neurocirujanos cerebrovasculares se logra obliterar adecuadamente su interior, y se acompaña de algún método de derivación vascular, pero la tasa de morbilidad es grande. Algunos aneurismas gigantes pueden ser ligados en su propio cuello, otros por atrapamiento o por el uso de un balón intravascular desprendible. Drake resumió su experiencia quirúrgica en el tratamiento de 174 casos de ese tipo. Se ha rodeado con muselina o un material similar a los aneurismas fusiformes, desiguales. Los autores vigilan a un paciente que había sido operado con esa técnica por T. Sundt hace más de 35 años. Están en investigación los intentos recientes de estabilizar la expansión del aneurisma, por colocación de una endoprótesis vascular.

## Aneurisma micótico



El término *aneurisma micótico* designa a la anomalía causada por inflamación bacteriana o micótica localizada de una arteria. (Osler introdujo dicho término equivocado para describir un proceso infeccioso en la pared de un vaso sanguíneo.) Con la introducción de los antibióticos, la frecuencia de los aneurismas micóticos ha disminuido, pero aún se le observa en individuos con endocarditis bacteriana y en personas que abusan de drogas intravenosas. Las arterias periféricas son las afectadas con mayor frecuencia que las intracraneales; en promedio, 66% de estas últimas dependen de endocarditis bacteriana subaguda causada por infecciones estreptocócicas. En años recientes ha aumentado el número de aneurismas micóticos causados por infecciones estafilocócicas. La secuencia patogénica usual es la de la oclusión embólica de una arteria de pequeño calibre que clínicamente se puede manifestar por un accidente isquémico con leucocitos en el LCR; más adelante, o a veces como manifestación inicial, se rompe la pared debilitada del vaso y origina hemorragia subaracnoidea o cerebral. Un aspecto importante es que el aneurisma a veces aparece en término de días de “siembra” y rotura del vaso, en cualquier momento, aunque las tasas de rotura en la hemorragia subaracnoidea son pequeñas.

El aneurisma micótico puede afectar sólo una o varias arterias y reaparecer la hemorragia. No ha habido consenso en cuanto al tratamiento de este tipo de aneurismas. La endocarditis o la septicemia primaria obliga a emprender antibioticoterapia apropiada y cuando menos en 30% de los casos, cabe observar curación del aneurisma en arteriogramas sucesivos, sólo con la estrategia mencionada. El tratamiento por lo común se continúa por al menos durante seis semanas. Algunos neurocirujanos se inclinan por extirpar el aneurisma accesible si es único y si la infección sistémica está controlada. Muchos aneurismas con estas características no sangran y en opinión de los autores tiene prioridad el tratamiento médico en relación con el quirúrgico.

## Hemorragia en la convexidad subaracnoidea

Detectar sangre en la convexidad del hemisferio cerebral, por lo común durante una valoración para identificar cefalea repentina, se ha vuelto un problema frecuente. Las causas de tal situación son innumerables y la más obvia es el traumatismo craneoencefálico, pero pueden intervenir otros procesos patológicos que incluyen angiopatía amiloidea cerebral, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, trombosis de venas corticales, el consumo de cocaína, angioma cavernoso, fístula arteriovenosa de duramadre y leucoencefalopatía reversible posterior. Es interesante destacar que la lista anterior muestra muchos traslapes con las causas de la “cefalea en trueno”, se revisa en el [capítulo 9](#) y en apartados anteriores. Por supuesto, en circunstancias clínicas apropiadas, interviene la posibilidad de rotura de aneurisma y un aneurisma micótico. En una investigación realizada por Kumar *et al.*, se sugirió que las personas más jóvenes tienen como cuadro inicial cefalea súbita y las de mayor edad síntomas similares a TIA y hallazgos imagenológicos compatibles con la angiopatía amiloidea cerebral. Otro dato ulterior notable es la aparición tardía de hemosiderosis meníngea como resultado de las lesiones, en particular en el caso de la angiopatía amiloidea (consúltese el trabajo de Linn *et al.*).

## MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS DEL CEREBRO

Una malformación arteriovenosa (AVM, *arteriovenous malformation*) consiste en una maraña de vasos dilatados que establecen una comunicación anormal entre los sistemas arterial y venoso. Las anomalías del desarrollo comentadas constituyen la persistencia de una distribución embrionaria de vasos y no una neoplasia, pero los vasos que la integran pueden proliferar y agrandarse con el paso del tiempo. Las malformaciones venosas que sólo comprenden venas distendidas en plano profundo de la sustancia blanca constituyen otra entidad; pueden ser la causa de crisis epilépticas y cefaleas, pero rara vez de hemorragias. Al surgir una pequeña fuga de sangre suele ser resultado de una malformación acompañante, del llamado tipo cavernoso; son pequeñas lesiones hamartomatosas con múltiples cavidades juxtapuestas revestidas de endotelio y en ellas se intercala tejido nervioso. Más adelante se les dedicará atención.

Las malformaciones vasculares verdaderas varían desde un pequeño lunar de milímetros de diámetro en la corteza o en la sustancia blanca, hasta una masa enorme de conductos flexuosos que integran un cortocircuito auriculoventricular (AV) de magnitud suficiente para que aumente el gasto cardíaco. Se pueden identificar las arterias hipertróficas y dilatadas nutricias que llegan a la lesión principal y se dividen en una red de vasos de pared final, que se conectan directamente con las venas de salida; estas últimas forman conductos pulsátiles de enorme dilatación que transportan sangre arterial. Los vasos enmarañados que se interponen entre las arterias y las venas son anormalmente delgados y no poseen las estructuras de arterias o venas normales. Las malformaciones en cuestión aparecen en cualquier parte del cerebro, tronco del encéfalo y cerebelo (y la médula espinal), pero las de mayor tamaño suelen aparecer en la zona central de un hemisferio cerebral y suelen formar una lesión cuneiforme que va de la corteza al ventrículo cerebral. Algunos están en la superficie dural del cerebro o la médula espinal, pero al final éstas resultan ser fístulas arteriovenosas directas como se revisa más adelante.

Si surge hemorragia en una AVM se manifestará típicamente en la forma de una lesión cerebral que causa hemiparesias, hemiplejía, otros signos e



incluso la muerte. Al sangrar una AVM, la sangre puede penetrar en el espacio subaracnoideo y ocasionar un cuadro casi idéntico al de un aneurisma saculado roto, aunque de menor intensidad. La frecuencia de las AVM es un décimo de la de los aneurismas saculados y afecta por igual a varones y mujeres. Las dos lesiones, AVM y el aneurisma saculado (en la arteria nutricia principal de AVM), coexisten en 5% de los casos, en promedio, y dicha conjunción aumenta si lo hacen el tamaño de la AVM y la edad del paciente (Miyasaka et al.). Rara vez las AVM afectan a varios miembros de la familia de la misma generación o en las sucesivas. Para una revisión de las teorías embriológicas de formación de las AVM véase el artículo de Fleetwood y Steinberg. Sin embargo, Nikolaev et al. identificaron mutaciones somáticas (no en la línea germinal) en KRAS en células endoteliales dentro de la malformación en casi 50% de las muestras de sus pacientes, y algunos signos de hiperregulación de la angiogénesis como resultado.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones iniciales suelen ser hemorragia o crisis epilépticas. La mayoría de las AVM son asintomáticas por largo tiempo. La lesión existe desde el nacimiento, pero los síntomas se manifiestan más a menudo entre los 10 y los 30 años de edad; a veces aparecen a los 50 años o después. Prácticamente en la mitad de los enfermos la primera manifestación clínica es una hemorragia cerebral subaracnoidea; en 30% de los casos una convulsión es la primera y única manifestación y en 20% el único síntoma es la cefalea. En 10%, en promedio, de los enfermos se advierte hemiparesia progresiva u otro déficit neurológico focal. La primera hemorragia puede ser mortal, pero en más de 90% de los sujetos cede y la persona vive. Muy a menudo no hay síntomas antes de la rotura. El síntoma puede ser la cefalea recurrente y crónica y por lo común es muy difícil describir su tipo, pero en aproximadamente 10% de los pacientes surge la migraña clásica con manifestaciones neurológicas coexistentes, quizá con frecuencia mayor de lo que se observa en la población general. Muchas de las malformaciones que ocasionan cefaleas similares a migraña se localizan en la región parietooccipital en un hemisferio cerebral y, en promedio, 66% de los pacientes con tal característica tienen el antecedente familiar de migraña.

Las AVM de grandes proporciones pueden producir un déficit neurológico de evolución lenta que comprime estructuras vecinas, por acción de la masa cada vez mayor de vasos y al desviar sangre a través de conductos vasculares muy dilatados. Se ha planteado la posibilidad de que un “robo intracerebral” ocasione deficiencia de riego en el tejido cerebral vecino (Homan et al.). Si se agranda la vena de Galeno como resultado de recibir sangre de AVM vecina puede surgir hidrocefalia, particularmente en niños. En el caso de lesiones de tamaño moderado o grande a menudo pulsan con fuerza inusual en el cuello una o ambas carótidas. El soplo sistólico que se percibe sobre la carótida en el cuello o sobre la apófisis mastoides o en los globos oculares en un adulto joven es un signo casi patognomónico de AVM. Sin embargo, se ha percibido el soplo de ese tipo en menos de 25% de los pacientes de los autores. El ejercicio, como asumir la posición de cuclillas repetidas veces, puede ensanchar la presión diferencial y desencadenar un soplo, si no se le percibe en la posición de reposo. No existe relación alguna de la existencia de una AVM o su rotura, con la hipertensión crónica (cabe plantear la misma afirmación con los aneurismas cerebrales).

La inspección del fondo de los ojos rara vez identifica alguna malformación vascular retiniana que coexista con una lesión similar del nervio óptico y zonas basales del cerebro. Pueden identificarse AVM de piel, órbita y nasofaringe y se relacionan con una lesión cerebral. En las radiografías de cráneo rara vez se detectan calcificaciones lineales semilunares en las malformaciones de gran tamaño.

Spetzler y Martin, para resumir el tamaño, el sitio y las características del drenaje venoso de AVM cerebral con fines de planificación quirúrgica, crearon una escala de gradación muy utilizada. La puntuación sumada permite orientar al clínico sobre la dificultad de la ablación quirúrgica, aunque hay una relación menos cierta en lo que toca al comportamiento clínico de la lesión. Se consideran muy pequeñas las lesiones de 1 a 3 mm y se les concede un punto; las de 3 a 6 mm son de tamaño mediano y se les atribuyen 2 puntos; más de 6 mm son grandes y se les asignan 3 puntos; el sitio en algún punto “elocuente” genera 1 punto, y se le concede otro punto al drenaje venoso que va a venas profundas (la calificación sumada se sitúa entre 1 y 5 puntos). En la sección siguiente se comenta el empleo de dicha escala para planificar el tratamiento.

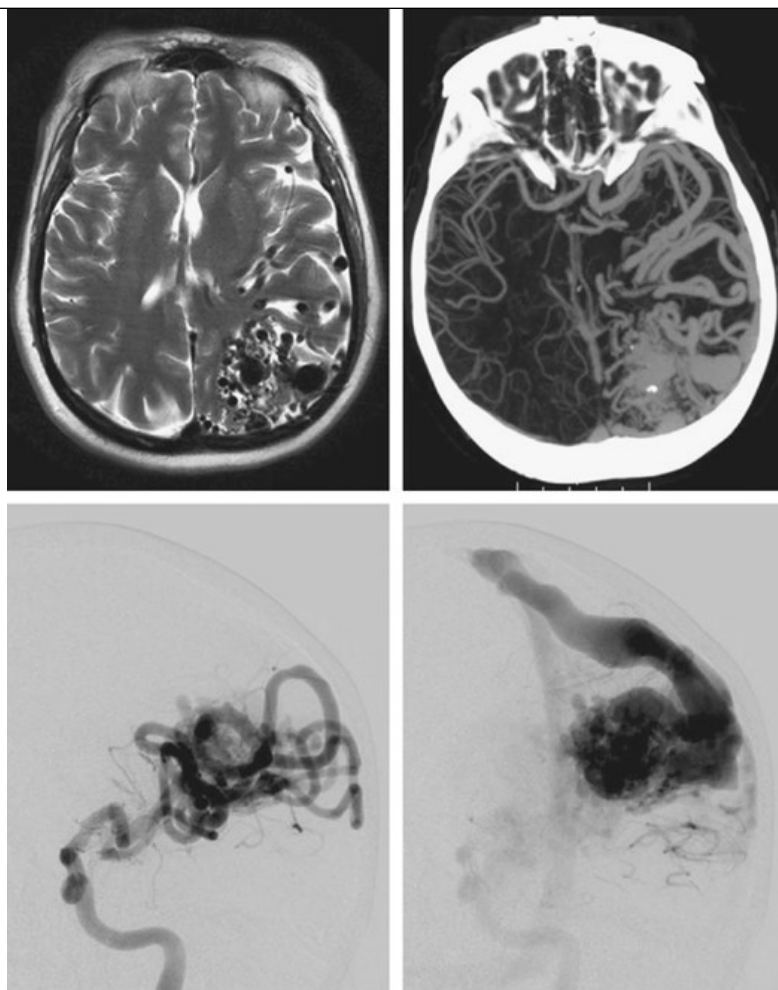
Se estima que el riesgo de hemorragia en una AVM diagnosticada es de 3% al año, pero la cifra varía con el sitio de la lesión y si hubo anteriormente alguna pérdida hemática. Entre las características que han sido vinculadas con el riesgo de hemorragia en alguna serie está el sitio profundo de AVM y los conductos de drenaje venoso profundo y predominantemente la hemorragia previa, resumidos por Stapf et al. Ondra et al. estudiaron la evolución natural de las AVM y señalaron datos en una serie grande e integral de malformaciones no tratadas, en un lapso de 30 años en Finlandia, y Crawford et al. en Gran Bretaña han publicado otra serie similar. La cifra de hemorragias de repetición en casi todas las series ha sido de 2% a 4% por año durante decenios, pero podría llegar de 6% a 9% en el año que sigue a la primera hemorragia. En una serie de 1 000 enfermos enviados más bien para la práctica de radiación con haz de protones de una AVM y estudiados por R.D. Adams, colega de los autores, 464 habían tenido una hemorragia como primera manifestación y 218 una convulsión (principalmente en el caso de lesiones frontales y frontoparietales). En los pocos casos de AVM que ocuparon la atención del médico como resultado de un déficit neurológico progresivo, muchas de las anomalías estaban en la fosa posterior o en el plano axial en el encéfalo. La combinación del antecedente viejo de cefaleas, crisis epilépticas y un déficit progresivo, en la serie de Adams, casi

siempre indicó la presencia de una gran malformación. No ha habido consenso en cuanto a que exista un mayor peligro de que se rompa la AVM durante el embarazo. El cúmulo de pruebas sugiere que el riesgo no aumenta con el solo embarazo.

Se sabe que 90% de las AVM son detectadas por la CT si se realiza con medio de contraste y que también hay un número mayor identificadas gracias a la MRI (fig. 33–30). La resonancia con susceptibilidad magnética indica pequeñas zonas de hemorragias anteriores alrededor de AVM. Por lo común se necesita la arteriografía para confirmar el diagnóstico con certeza y demostrar la presencia de AVM que tengan más de 5 mm de diámetro; es posible que con la MRI no se identifiquen lesiones de menor tamaño. Otra característica útil de la arteriografía, en particular si se hace en sucesión rápida y con imágenes tardías, es definir a todas las arterias nutricias, la presencia de un aneurisma acompañante y los conductos de drenaje venosos, datos que ilustran las expectativas de hemorragia futura y los métodos más recomendables para obliterar la lesión. La decisión de practicar estudios imagenológicos para detectar una AVM en casos de hemorragia cerebral corriente se basa en factores como edad temprana (su comienzo en la niñez y la adolescencia es particularmente sugerente); antecedente de cefaleas unilaterales previas; una convulsión focal; la ausencia de otra causa manifiesta (como coagulopatía, hipertensión crónica, metástasis tumorales), pero por encima de todo, la hemorragia de repetición en algún sitio del cerebro.

FIGURA 33–30.

Malformación arteriovenosa parietal izquierda. *Imagen superior izquierda*: MRI con ponderación en T2 en que se advierte una maraña de vasos intercalada en todo el lóbulo parietal. El mayor de tales vasos lo constituyen varias venas de drenaje dilatadas. *Imagen superior derecha*: angiografía por CT en que se observa contraste de los vasos anormales en todo el hemisferio izquierdo. La malformación arteriovenosa recibe sangre más bien de ramas de la arteria cerebral media izquierda. Angiografía cerebral. Medio de contraste inyectado en la arteria carótida interna izquierda que revela las arterias nutricias (*imagen inferior izquierda*) y el llenado temprano anormal de las venas dilatadas (*imagen inferior derecha*) por la sangre que “esquiva” el lecho capilar.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Tratamiento

Existe controversia considerable sobre la mejor modalidad de tratamiento: ablación quirúrgica, radiocirugía estereotáctica, embolización endovascular (o una combinación de las tres), o no hacer tratamiento. [Solomon y Connolly](#) revisaron la complejidad de tales opciones. En ARUBA, cuyos datos publicaron [Mohr et al. \(2014\)](#), se compararon las intervenciones de todo tipo con el tratamiento a la expectativa y se observó que se produjeron la muerte o una apoplejía en 10% de miembros del grupo a la expectativa, en comparación con 31% en el grupo sometido a intervención. Entre las críticas principales destacan la vigilancia corta durante 33 meses y la falta de asignación por el riesgo de repetición de la hemorragia o idoneidad del paciente para ser operado, o recibir otro tipo de tratamiento. Esto ha suscitado intensa controversia y críticas, pero hay que tomarlas en consideración al orientar a los pacientes. En un metaanálisis de 13 698 enfermos, tuvo déficit neurológicos 7% de los que fueron operados y 5% de los sometidos a radiocirugía estereotáctica ([van Beijnum et al.](#)).

La escala de Spetzler-Martin, que usa un orden de puntaje según el tamaño (1 a 3), sitio (elocuente o no elocuente) y drenaje venoso (profundo o superficial) ha sido usada como medio de orientación sobre la dificultad y el riesgo quirúrgicos. Por lo regular no se extirpan cuadros de grados IV o V, que representan por lo común grandes lesiones profundas; las lesiones de grado III, medianas o grandes, pueden ser operadas, pero se emprenderá antes embolización intervencionista de partes de la lesión. Se sabe que entre 20% y 40% de las AVM pueden ser tratadas con disección y bloqueo con una mortalidad operatoria de 2% a 5% y morbilidad de 5% a 10%. En el caso de lesiones inaccesibles, se han hecho intentos para obliterar los vasos con malformación al ligar las arterias nutricias o por medio de embolización endovascular con adhesivos líquidos o un material en partículas que se inyecta a través de un catéter con globo que se ha hecho llegar hasta el vaso nutricio. Con los métodos mencionados es imposible la obliteración completa de AVM de gran tamaño, pero son muy eficaces para disminuir el tamaño de la malformación antes de una operación.

Se han utilizado diversas modalidades de radiocirugía para aminorar el tamaño de la lesión, aunque con un retraso sustancial; este enfoque se utiliza más a menudo con AVM de  $\leq 3$  cm situadas en áreas del cerebro en que probablemente la ablación ocasione graves discapacidades neurológicas. Kjellberg y Chapman fueron los primeros en recurrir al tratamiento de las AVM con la aplicación de una sola dosis de radiación protónica subnecrosante orientada por técnicas estereotácticas. Otros autores han adoptado la técnica de radiocirugía y se han valido de radiación fotónica y para ello han utilizado un acelerador lineal, un bisturí y (Karlsson et al.) y otras formas de radiación enfocada como alternativas aceptadas en vez del tratamiento operatorio de lesiones situadas en planos profundos que incluyen el tronco del encéfalo, el tálamo o áreas de la corteza cuya actividad es muy manifiesta (“elocuentes”). El inconveniente principal de la “radiocirugía” es que la obliteración de las AVM es lenta y tardía, con una latencia de 18 a 24 meses, como mínimo, después del tratamiento, lapso en el cual la persona puede mostrar de nuevo una hemorragia. La posibilidad de que se obtengan buenos resultados con la radioterapia y la naturaleza del riesgo dependen del sitio y del tamaño de la AVM y la dosis de radiación aplicada. Después de dos años, se logró obliteración en 75% a 80% de malformaciones que tenían menos de 2.5 cm de diámetro. Incluso en el caso de las malformaciones que no fueron eliminadas del todo, el efecto de la radiación al parecer brinda alguna protección a largo plazo contra las hemorragias. Entre las malformaciones de mayor tamaño, un gran número están contraídas o su imagen es de menor densidad. Una fracción de AVM de mayor tamaño que mostraron obliteración inicial más tarde se recanalizarán y muchas de ellas volverán a sangrar. En más de 250 pacientes cuyas malformaciones desaparecieron después de la aplicación de haz protónico, no hubo repetición de la hemorragia incluso durante 10 años (Chapman, comunicación personal). Los resultados del tratamiento con radiación y enfocada han sido casi los mismos. En una investigación disminuyó 54% el peligro de hemorragia entre la fecha de la radiación y la obliteración de la malformación; después de ese lapso, la cifra aumentó a 88% (Maruyama et al.).

Dos tipos de complicaciones de la radiación surgen con una cifra combinada de 2 a 4%. La primera es la necrosis tardía posradiación, que es anticipable con base en la sola dosis aplicada, y la segunda es la congestión venosa que se manifiesta semanas o meses después del tratamiento. Esta última denota el efecto buscado de trombosis de la malformación. Las dos pueden causar síntomas locales durante semanas o meses. La necrosis por radiación puede disminuir con la administración de corticoesteroides, pero ellos no son útiles para solucionar el problema vascular.

El tratamiento de las AVM por técnicas endovasculares ha tenido aceptación creciente, pero no han sido completamente evaluadas. Prácticamente todas las AVM tienen varias arterias nutricias; algunas no pueden alcanzarse por medio de un catéter y parte de la AVM persistirá después del tratamiento. En casi todas las series hubo obliteración completa de 25% o más de las AVM, casi todas de calibres pequeño y mediano, con una cifra de mortalidad menor de 3% y de morbilidad de 5% a 7%, y ambas no desmerecen ante los resultados operatorios. Las técnicas mencionadas son particularmente útiles en el caso de lesiones de AVM combinada y un aneurisma de un vaso nutricio.

En los últimos años, se ha considerado de manera favorable el uso de terapia por combinación que comience con la reducción endovascular de la lesión, seguida de cirugía o radiación. Con la estrategia en cuestión ha sido posible obliterar más de 90% de las lesiones con una tasa muy pequeña de nuevas hemorragias, en el curso de los años. Indudablemente el plan para cada enfermo debe ser individualizado, con base en el sitio, el tamaño, la naturaleza de los vasos nutricios, la presencia de otras lesiones vasculares (aneurismas u otra AVM) y la edad del paciente. Otra estrategia para usar en lesiones de grados IV y V por lo demás intratables ha sido “planificar” la radiocirugía para reducir partes de las lesiones en forma seriada, como describieron Sirin et al. Incluso en tales situaciones todavía surgen diferencias de opinión, nacidas de los recursos locales y de la experiencia.

Por ultimo, si la repetición de las convulsiones es el problema primario, con la eliminación de la malformación suelen disminuir o cesar las crisis en una gran proporción de pacientes, aunque sugieren lo contrario los datos de algunas series por observación. En el intervalo se necesitan antiepilépticos y a veces se requiere su uso durante años después de la obliteración.

## Fístula arteriovenosa dural

La anormalidad vascular curiosa mencionada y que aparece en la duramadre craneal y la espinal, muestra cuadros iniciales diferentes en cada sitio. La forma espinal, que es más frecuente en la experiencia de los autores, se expone junto con otras enfermedades de la médula espinal en el capítulo 42. El tipo craneal se ha detectado con frecuencia cada vez mayor conforme se han sucedido refinamientos en las técnicas imagenológicas de los vasos cerebrales, aunque no se conoce con exactitud su incidencia y su patogenia. Los signos definitorios son radiológicos: un nido de arterias y venas anormales con derivaciones arteriovenosas contenidas totalmente dentro de las capas de la duramadre. La lesión recibe sangre de los vasos duros provenientes de la circulación craneal interna, y más a menudo y de modo prolífico de la circulación craneal externa (arteria carótida externa y ramas musculares de la arteria vertebral). El drenaje venoso de las lesiones suele ser complejo y desemboca en gran medida en los senos venosos duros (fig. 33-31). El tránsito rápido de la sustancia angiográfica inyectada a través de fístulas duros explica la opacificación temprana de las venas que drenan la zona. En el caso de conexiones de alto flujo tal vez ello no se observe, salvo que se obtengan las imágenes casi inmediatamente después de

la inyección. Diversos vasos nutricios potenciales deben ser opacificados en forma individual para demostrar todos los conductos del interior de la lesión. En CT y MRI a veces se detecta la fístula en la forma de un engrosamiento o un mayor contraste de la región de la duramadre, por lo común cerca de un gran seno venoso dural. En otros casos, los vasos dilatados que drenan sangre pueden identificarse sólo con inyección de medio de contraste o gadolinio. Es probable que muchos no sean detectados con cualquiera de las técnicas mencionadas.

FIGURA 33-31.

Angiograma cerebral de una malformación arteriovenosa en la duramadre cerebral. El nido está situado en la convexidad cerebral (*flecha*); se advierte llenado rápido del sistema venoso cerebral después de inyectar medio de contraste en una arteria carótida interna.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Se han creado algunos sistemas de clasificación basados en la naturaleza y en la dirección del drenaje de la lesión. Se han planteado algunos vínculos entre la naturaleza de estos perfiles de drenaje, se han resumido los sistemas de clasificación y el cuadro clínico inicial.

No se ha definido el origen de estas lesiones vasculares y es posible que participen algunos mecanismos. Muchos de los datos sugieren que cuando menos algunas de ellas (a diferencia de AVM y aneurismas cerebrales) no surgen durante el desarrollo. Los ejemplos mejor definidos de fístulas adquiridas son las que nacen junto a la trombosis de un seno venoso o en relación con una atresia vascular, muy a menudo en el seno sigmoideo transversal o junto al seno cavernoso. Sin embargo, no siempre se sabe si la anomalía del seno venoso es el origen o la consecuencia de la fístula dural. En algunos casos ha surgido una fístula dural después de una lesión craneoencefálica muy intensa, a menudo en una región muy alejada del sitio del impacto. Otro grupo pequeño depende de los síndromes de Klippel-Trenaunay o de Osler-Weber-Rendu, cuadros en que se ha identificado coexistencia con AVM. (En el primero de los síndromes también puede haber agrandamiento de la extremidad afectada.) Por lo común, habrá que descartar todas las causas mencionadas, pero el grupo más numeroso es de índole idiopática.

El principal obstáculo para el conocimiento de una fístula dural son las formas muy diversas en que se manifiesta inicialmente la lesión en la clínica. Más a menudo surge un déficit isquémico fluctuante en zonas cerebrales o medulares debajo de la lesión o a alguna distancia de ella en las segundas zonas. Los cuadros medulares iniciales son complejos y se exponen en el [capítulo 42](#). La hemorragia subdural es poco frecuente, pero es una forma impresionante de aparición que a veces ocasiona un gran coágulo letal; otro síndrome es la hemorragia cerebral-subaracnoidea, aunque surge a veces con frecuencia o intensidad menores que la hemorragia de AVM cerebrales. Por lo comentado, el riesgo de hemorragia de fístulas durales y la evolución de las lesiones no es tan preciso como el que se observa con las AVM. Al parecer las lesiones durales que muestran el mayor riesgo de sangrar son las situadas en la fosa anterior del cráneo y las que están en la cisura tentorial. Son muy poco comunes las crisis epilépticas; sin embargo, el otro síndrome particular que acompaña a las AVM durales (aunque también puede aparecer con malformaciones cerebrales de alto flujo), es el de cefalea, vómitos y papiledema, llamado *seudotumor cerebral* ([cap. 29](#)). Un síndrome poco común es el de la congestión venosa talámica que causa un

síndrome demencial. No se ha dilucidado si el incremento en la presión intracraneal es la causa o el resultado de la fístula, pero al mostrar regresión esta última cede a la insuficiencia venosa. Con la fístula pocas veces se percibe un soplo craneal, por parte del explorador o del paciente. En niños de corta edad, las lesiones de alto flujo pueden desviar tanta sangre que originen insuficiencia cardiaca congestiva, semejante a la observada con las malformaciones arteriovenosas de la vena de Galeno.

El tratamiento incluye la ablación quirúrgica o la embolización endovascular, que a veces es un método lento y difícil, por la multiplicidad de posibles vasos nutricios. En el caso de lesiones más pequeñas sería preferible la cirugía, en tanto que quizá sea mejor la embolización en las de mayor tamaño e inaccesibles. La lentificación de la corriente en un seno o fístula venoso que drena sangre de una malformación conlleva el riesgo de trombosis venosa, pero no hay certeza en cuanto al problema de usar anticoagulantes en dicha circunstancia.

## Malformaciones cavernosas (Cavernoma)

Las malformaciones vasculares compuestas más bien de cúmulos de venas de pared fina sin arterias nutricias importantes y con escaso o nulo tejido nervioso intercalado comprenden un grupo importante que explica 7% a 8% de las malformaciones arteriovenosas (AVM). No ha sido útil la subdivisión corriente del grupo en los tipos cavernoso, venoso y telangiectásico. La mayoría de los médicos, en forma general, las han calificado como *cavernosas*. Poseen algunos atributos que las definen. Su tendencia a sangrar quizá sea similar a las de las AVM más comunes, aunque más a menudo las hemorragias son insignificantes y asintomáticas. No hay certeza de la incidencia de hemorragias, pero se ha calculado que es menor de 1% por año por lesión, aunque muy a menudo constituyen lesiones múltiples, de modo que el riesgo acumulativo en cualquier paciente particular es mayor. [Flemming et al.](#), en una investigación de 292 personas vigiladas por un lapso de alrededor de 10 años, informaron una cifra de 0.3% anual en el caso de lesiones asintomáticas y advirtieron que las personas que habían tenido un episodio de hemorragia o más, de una lesión, mostraron una propensión 2.5 veces mayor de presentar otra hemorragia. Por supuesto, el sitio de la hemorragia, en particular en el tronco del encéfalo, tiene graves consecuencias clínicas.

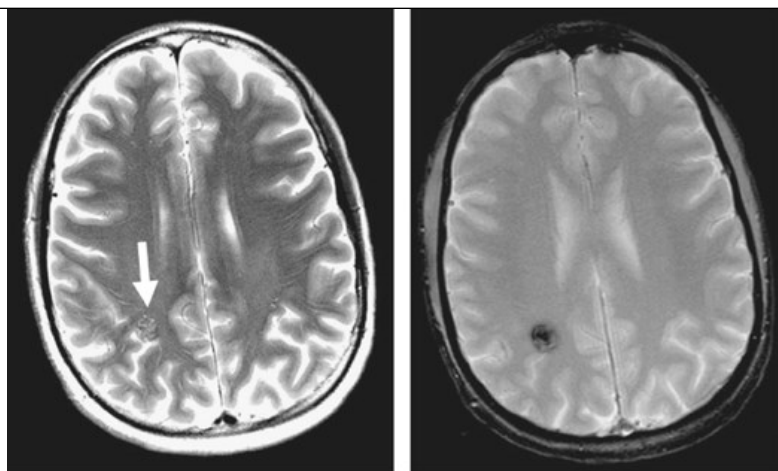
Como se mencionó, casi 10% de tales lesiones son múltiples y 5% de índole familiar. En una familia que los autores vigilaron, detectaron 29 miembros afectados en tres generaciones y el mecanismo de herencia fue autosómico dominante. Hoy en día se han identificado algunos genes, en particular KRIT1, y posiblemente tengan intervención causal en algunas familias. Una característica interesante de dicho grupo, como destacaron [Labauge et al.](#), es la aparición de nuevas lesiones con el transcurso del tiempo, en 33% de los pacientes. Lo anterior ha sido corroborado por la vigilancia de algunos de los enfermos.

El diagnóstico se basa en manifestaciones clínicas y datos de MRI que identifican un cúmulo de vasos rodeados de una zona de ferritina hipodensa en las imágenes con ponderación en T1 ([fig. 33–32](#)) que son el producto de pequeños episodios de hemorragia previos. En un número no precisado, surgen junto con alguna anomalía venosa profunda adyacente que fue visualizada por estudios de imagen, situación que se expone en una sección separada, más adelante.

FIGURA 33–32.

Malformación cavernosa en el lóbulo parietal derecho. La MRI con ponderación en T2 axial (*izquierda*) indica una lesión redonda hiperintensa e hipointensa de modo heterogéneo. Esta imagen proviene de los conductos vasculares que están muy juntos entre sí sin que exista entre ellos tejido cerebral normal y contienen productos hemáticos en fases diferentes de degradación. En MRI con eco de gradiente de tipo axial (*derecha*) indica que la lesión es hipointensa, situación que proviene una vez más de productos hemáticos.





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En promedio, la mitad de todos los angiomas cavernosos se sitúan en el tronco encefálico, y en épocas pasadas (antes de que se contara con MRI) muchos de ellas fueron diagnosticados erróneamente como esclerosis múltiple, por la acumulación gradual de déficits neurológicos con cada hemorragia. [Porter et al.](#), describieron una gran serie de malformaciones cavernosas en el tronco encefálico, predominantemente en la protuberancia. Describieron una cifra mayor de hemorragia que la que había sido publicada en el caso de malformaciones similares en los hemisferios cerebrales, anomalías venosas adyacentes frecuentes y buenos resultados con la ablación operatoria. Calcularon que la cifra de hemorragia era de 5% al año y la de nueva hemorragia se situó cerca de 30% al año.

### Tratamiento

Los angiomas cavernosos en la superficie del cerebro, dentro del alcance del neurocirujano, incluso los localizados en el tronco del encéfalo, pueden ser arrancados como cualquier frutilla, con morbilidad y mortalidad pequeñas. [Kjellberg et al.](#) trataron a 89 angiomas cavernosos profundos con radiación protónica en dosis bajas, pero la impresión de los autores es que dichas malformaciones vasculares, a semejanza de los hemangioblastomas, casi no mejoran con la radiación y no son susceptibles de ser tratadas con técnicas endovasculares.

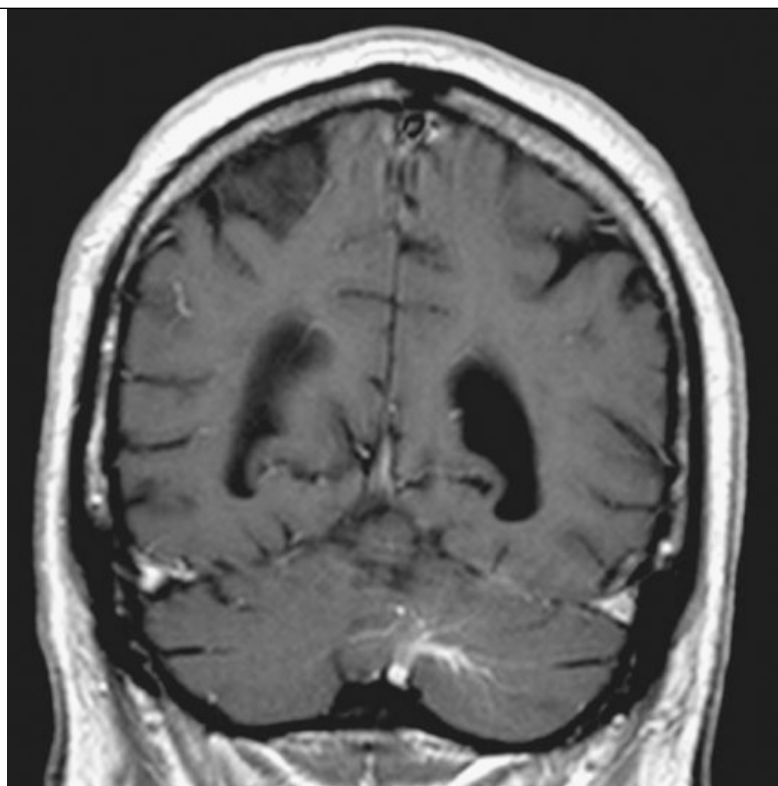
Las lesiones que ocasionan hemorragias recurrentes y que son accesibles en la cirugía y conllevan poco riesgo, suelen ser extraídas, pero los angiomas descubiertos de manera accidental, incluso si han ocasionado una hemorragia pequeña y los que son inaccesibles, pueden dejarse sin tratar. La estrategia conservadora anterior es la que suele asumirse, pero no se cuenta con datos adecuados de la cifra y el peligro de hemorragia para seleccionar el método o la intervención más apropiados.

### Anomalía venosa profunda (propia del desarrollo)

Este trastorno posiblemente constituya la malformación cerebrovascular más común y se estima que aparece casi en 3% de grandes series de necropsia. Al igual que se observa con los angiomas cavernosos, las lesiones mencionadas se detectan frecuentemente en la forma de problemas asintomáticos en los estudios de imagen cerebral. Las características definitorias incluyen la cabeza de medusa, cuya sangre drena a una vena colectora pequeña. La propia vena drenante suele visualizarse con mayor facilidad y se llena con el medio de contraste al mismo tiempo que lo hace el tejido cerebral normal ([fig. 33-33](#)). Como se revisa en párrafos anteriores, posiblemente incluso 40% de las malformaciones cavernosas (tal vez menos) son consecuencia de alguna anomalía venosa profunda. Es pequeño el riesgo de accidente cerebrovascular en relación con algunas de las anomalías mencionadas, sin duda menos de 1% al año, pero pueden surgir hemorragias o infartos pequeños alrededor de una anomalía venosa profunda por trombosis aguda de la vena colectora. [Ruiz et al.](#), han hecho un resumen extenso de las características clínicas e imagenológicas de las anomalías venosas. Revisaron los casos interesantes publicados en los medios de difusión, en que hubo trombosis de la anomalía, y comentaron la posible relación fisiopatológica entre la vena y la aparición de una malformación cavernosa.

FIGURA 33-33.

Anomalía venosa propia del desarrollo (DVA, *developmental venous anomaly*) y vena colectora en la mitad izquierda del cerebelo, en una MRI con ponderación en T1 y medio de contraste.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

No se ha esclarecido el tratamiento de las anomalías venosas propias del desarrollo, aunque se han utilizado innumerables formas de corrección como cirugía, embolización o radiación “enfocada” según la naturaleza de la lesión acompañante, como la malformación cavernosa o la aparición de hemorragia repetitiva. En términos generales, las lesiones identificadas de forma accidental simplemente son “vigiladas” con estudios de imagen, a intervalos razonables.

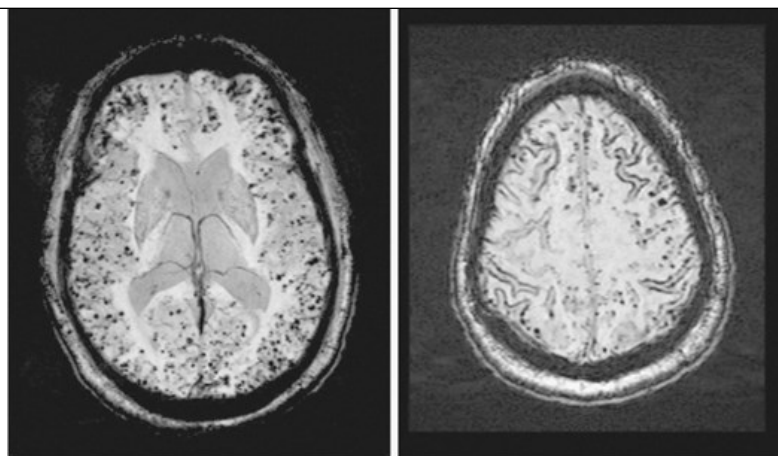
## Otras causas de hemorragia intracraneal y hemorragias cerebrales múltiples

Después de la hipertensión, el *tratamiento con anticoagulantes* constituye la causa más frecuente de hemorragia cerebral. Existe mayor posibilidad de que las fugas de sangre en cuestión, a pesar de que a veces acaecen en los sitios predilectos de la que ocurre por hipertensión, aparezcan en cualquier otro punto, principalmente en los lóbulos cerebrales. Contrarrestar los efectos de los anticoagulantes o los antiagregantes plaquetarios se expone en párrafos anteriores. Si la hemorragia ocurre después de administrar ácido acetilsalicílico y otros fármacos que alteren la función plaquetaria, cabe recurrir al goteo de plaquetas frescas a menudo en volúmenes masivos para cohibirla, aunque ha sido cuestionada su eficacia en el tratamiento de la hemorragia cerebral.

En los ancianos, la *angiopatía por amiloide* al parecer constituye la causa principal de hemorragia en lóbulos cerebrales, en particular si surge en forma sucesiva o múltiple. Varios de los pacientes de los autores, en quienes más tarde se demostró angiopatía por amiloide, sufrieron lesiones craneoencefálicas leves en las semanas anteriores a la hemorragia. El tema se expone en una sección ulterior y en la [figura 33–34](#) se muestran las características hemorragias múltiples por goteo.

**FIGURA 33–34.**

Imágenes de MR axil con ponderación por susceptibilidad, de un varón de 65 años, con angiopatía cerebral por amiloide. En la imagen de la izquierda se identifican innumerables microhemorragias corticales y subcorticales. El conjunto de la derecha muestra hemosiderosis giriforme cortical, y además microhemorragias corticales y subcorticales.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Algunos *trastornos hematológicos primarios* también presentan hemorragia intracerebral como complicación. Los más frecuentes son leucemia, anemia aplásica y las trombocitopenias de causas diversas. A menudo originan múltiples hemorragias intracraneales, algunas en los espacios subdural y subaracnoideo. Por norma, la complicación mencionada, al aparecer, conlleva la posibilidad de un desenlace letal. Otras causas menos frecuentes de hemorragia intracerebral son la *hepatopatía* avanzada, la uremia tratada con diálisis y el linfoma. En los casos de origen hematológico intervienen algunos factores: disminución de la cantidad de protrombina u otros elementos de coagulación (fibrinógeno, factor V), supresión de médula ósea por antineoplásicos y coagulación intravascular diseminada. El cuadro puede afectar cualquier zona del cerebro y las lesiones hemorrágicas por lo común son múltiples. A menudo también hay signos de hemorragia anormal en otras zonas (piel, mucosas y riñones), para la fecha en que aparece la hemorragia cerebral. La plasmaféresis, que se utiliza en el tratamiento de la miastenia grave y de la enfermedad de Guillain-Barré, disminuye el fibrinógeno sérico en grado extraordinario, pero los autores no han atendido a un solo paciente de hemorragia intracerebral en más de 500 sujetos tratados con el método anterior.

En ocasiones es imposible identificar por medios clínicos o patológicos el origen de la hemorragia intracraneal. En algunos casos de necropsia, por medio de la investigación microscópica cuidadosa se identifica una malformación arteriovenosa pequeña y es la base para sospechar que una lesión de este tipo no identificada pudo ser la causa de hemorragia cerebral en otros casos. En ocasiones es posible que *la hemorragia intraventricular primaria*, problema raro en adultos, provenga de una malformación vascular o neoplasia del plexo coroideo o algunas de las arterias coroideas. Más a menudo, la pérdida hemática de ese tipo es consecuencia de extravasación de sangre a zonas periventriculares que proviene a menudo de una hemorragia talámica medial en que la sangre penetra en el ventrículo sin ocasionar un gran coágulo en el parénquima.

La *hemorragia en los tumores cerebrales primarios y secundarios* no es rara. Si constituye la primera manifestación clínica de una neoplasia, el diagnóstico puede ser difícil. Este cuadro inicial lo pueden mostrar otras entidades como coriocarcinoma, melanoma, carcinoma de células renales, y broncogénico, adenoma hipofisiario, cáncer de tiroides, glioblastoma multiforme, linfoma intravascular, carcinoide y meduloblastoma, pero la hemorragia es más característica de los primeros tres tipos. Por medio de la investigación cuidadosa se descubrirá que los síntomas neurológicos compatibles con la proliferación tumoral intracraneal, antecedieron a la hemorragia, o que la neoplasia primaria había sido identificada previamente. Sobra decir que en tales circunstancias se hará una búsqueda minuciosa de pruebas de tumor intracraneal o de depósitos tumorales secundarios en otros órganos, en particular los pulmones.

Diversas circunstancias anómalas pueden originar hemorragias cerebrales simultáneas o cuando menos agrupadas cronológicamente. Entre las causas más comunes están la amiloidosis cerebrovascular (angiopatía por amiloide) que se menciona atrás y en la [figura 33-34](#); situaciones vinculadas con enfermedades hematológicas y de coagulación, en particular las que evolucionan rápidamente como la leucemia, pero tiene tal efecto prácticamente cualquier coagulopatía, que incluye las desencadenadas por administración de fármacos. En la experiencia de los autores, los ejemplos más abrumadores han surgido en las horas después de inyectar activador del plasminógeno tisico (tPA) contra el accidente vascular agudo. La lesión craneal grave por sí misma puede ocasionar un conjunto de contusiones dispersas, algunas con aspecto de hemorragias oculares, pero muchas se identifican en el trayecto de las líneas de fuerza ([cap. 34](#)). La oclusión de las venas cerebrales, y en particular el seno longitudinal superior origina algunas hemorragias biparietales.

Suele considerarse que las “microhemorragias cerebrales” múltiples son resultado del amiloide vascular, como se expone en la sección siguiente, pero también pueden aparecer con la hipertensión crónica, según Cordonier *et al.*, aunque los autores no han confirmado tal dato después de revisar

material propio. A menudo, estas docenas de zonas pequeñas de productos hemáticos residuales o hemorragias agudas no originan síntomas y se les identifica en la MRI que se practica por otras razones con secuencias de gradiente eco u otras de susceptibilidad (fig. 33–34). Sin duda alguna, otras formas de enfermedad cerebrovascular aparecen de manera desproporcionada en los pacientes en cuestión, y algunas series sugieren que constituyen un peligro de que en lo futuro surja hemorragia o un accidente isquémico que incluya las lagunas. También se ha dicho que intervienen los angiomas cavernosos múltiples, la angiopatía descrita por amiloide, CADASIL, endocarditis bacteriana, moyamoya y mutaciones que afectan la integridad de vasos sanguíneos, pero no hay certidumbre en cuanto a la causa en el paciente de este caso.

La entidad patológica llamada *púrpura cerebral* (encefalorragia pericapilar) conocida incorrectamente como “encefalitis hemorrágica”, consiste en múltiples petequias dispersas en la sustancia blanca cerebral. El cuadro clínico es el de una encefalopatía difusa, pero el diagnóstico esencialmente es de tipo patológico. En el líquido cefalorraquídeo no se identifica sangre y es importante no confundir el trastorno con un accidente cerebrovascular. La imagen patológica es peculiar y muy característica. Las lesiones en la púrpura cerebral son pequeñas y tienen 0.1 a 2.0 mm de diámetro y están circunscritas a la sustancia blanca, en particular el cuerpo caloso, el centro oval y los pedúnculos cerebelosos medios. Cada lesión rodea a un vaso sanguíneo fino, por lo común un capilar. En esta zona paraadventicial, hay destrucción de la mielina y el cilindroeje y la lesión por lo común es hemorragia, aunque no siempre. No se observan exudado de fibrina, infiltrados perivasculares y meníngeos con células de inflamación ni necrosis extensa de tejidos. En estos sentidos, la púrpura cerebral difiere fundamentalmente de la leucoencefalitis hemorrágica necrosante aguda. Por lo común el paciente se torna estuporoso y comatoso sin signos neurológicos focales.

No hay certidumbre en cuanto al origen de la púrpura cerebral y pudiera tener varias causas. A veces complica a trastornos como neumonía viral, uremia, leucemia promielocítica, intoxicación por derivados de arsénico y, en raras ocasiones, a la encefalopatía metabólica y la septicemia o quizá no exista alguna enfermedad asociada. Este cuadro de múltiples hemorragias pequeñas también ha provenido de angiopatía por amiloide y una enfermedad de vasos cerebrales finos no caracterizada. La vía final común de dicha entidad pudiera ser la púrpura trombocitopénica trombótica (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*,) primaria o secundaria.

Cabe esperar en la leucoencefalitis hemorrágica aguda (tipo Hurst), algún grado de hemorragia cerebral que representa una forma extrema de encefalomielitis diseminada aguda (cap. 35) y en la encefalitis por herpes (cap. 32). Los otros tipos raros de hemorragias incluidos en el cuadro 33–8, se explican por sí mismos.

Las hemorragias de origen *intrarraquídeo*, todas poco comunes, pueden ser consecuencia de traumatismos, AVM (la causa usual de hematomia no traumática), fístula AV dural, aneurismas de la arteria espinal anterior o paso de sangre al interior de tumores como el hemangioblastoma. La hemorragia subaracnoidea raquídea proveniente de una AVM puede remedar la hemorragia del mismo tipo, pero intracraneal, y originar rigidez de cuello, cefalea e incluso hemorragias subhialoideas. El clínico debe sospechar la posibilidad de un aneurisma de la arteria espinal anterior, una AVM raquídea o un angioma cavernoso si detecta hemorragia subaracnoidea en que predomine el dolor interescapular o del cuello. El origen de la hemorragia se puede identificar por medio del estudio angiográfico de los vasos raquídeos radicales y el nacimiento de las arterias espinales anteriores, de las arterias vertebrales. Las extravasaciones raquídeas extradurales y subdurales pueden ser *espontáneas* (a veces en relación con artritis reumatoide), pero con mucha mayor frecuencia son consecuencia de traumatismo, uso de anticoagulantes o de ambos factores. La hemorragia raquídea extradural origina paraplejía o cuadriplejía de evolución rápida y es necesario que el diagnóstico sea inmediato para salvar la función por drenaje quirúrgico del hematoma. Las entidades mencionadas se exponen en detalle en el capítulo 42.

## Angiopatia cerebral amiloidea

Dicho trastorno consiste en el depósito de amiloide en la capa media y la adventicia de vasos finos, predominantemente de las meninges, la corteza cerebral, y vasos perforantes corticales. La incidencia del depósito de amiloide en vasos en el cerebro, detectado en la necropsia, guarda relación con la edad de la población estudiada; en personas mayores de 85 años de vida se citan tasas de 12% (los mismos cambios aparecen en más de 25% de las personas con enfermedad de Alzheimer, pero en los dos trastornos es diferente la naturaleza del amiloide [Aβ40 en la forma cerebrovascular pura]). El resultado de dicho depósito es la aparición de algunas hemorragias grandes o numerosas pequeñas en diversas edades, que se depositan principalmente en los hemisferios cerebrales. Se advierte propensión a hemorragias en las zonas posteriores del cerebro. Greenberg et al. (1995) detectaron un vínculo con el genotipo homocigoto APOE ε4/ε4, aunque otros autores hallaron ese vínculo, pero con el alelo E2. Como se mencionó, algunas veces en secciones anteriores sobre hemorragia cerebral, ésta constituye la causa principal de hemorragia cerebral múltiple o única por lo demás no explicada en ancianos.

El depósito de hemosiderina que se forma después de múltiples hemorragias pequeñas y grandes se visualiza mejor por medio de secuencias de MRI

con eco de gradiente o ponderada por susceptibilidad, en las que su imagen es de puntos focales o zonas de hipointensidad anormal en ambas secuencias (fig. 33–34). Las microhemorragias se pueden visualizar sólo con ambas secuencias pero no con aquellas con ponderación en T1 o T2, o con CT. El sitio de las hemorragias en la angiopatía cerebral por amiloide, en plano subcortical, frecuentemente posterior o a veces subpial, confiere un signo gráfico característico de ella, muy diferente al de las minihemorragias en ganglios basales, el tálamo y la protuberancia, que se acumulan en la enfermedad hipertensiva. Además de las microhemorragias focales de la angiopatía cerebral por amiloide frecuentemente se observa hemosiderosis giriforme cortical, que revela la fuga de hemoderivados que ocurre en las hemorragias piales o subpiales.

Viswanathan y Greenberg han resumido los aspectos biológicos del amiloide cerebrovascular. En el material de los autores, solamente la saturación intensa de los vasos por amiloide y los cambios fibrinoides en su pared, se vincularon con hemorragia (Vonsattel et al.). A diferencia de las aseveraciones hechas, quizá no exista mayor riesgo en evacuar dichos coágulos por medio de cirugía, que, en el caso de otras hemorragias cerebrales, pero muchas de ellas tienen magnitud tal que permiten la práctica de medidas conservadoras y no hay pruebas de que la cirugía mejore los desenlaces clínicos, según se expuso en párrafos anteriores.

La literatura médica ha destacado múltiples síndromes similares a TIA, algunos con componentes migrañosos como manifestaciones sensitivas propagadas que se identifican nítidamente, pero que no surgen siempre como un rasgo característico del proceso. No siempre son isquémicos y a veces se acompañan de microhemorragias o hay cambios de la sustancia blanca, de índole incierta. En algunos casos hay una evolución bastante rápida hasta la demencia, pero ello es más característico del tipo inflamatorio de amiloide cerebrovascular que se describe adelante.

S.M. Greenberg, colega de los autores (1993) y otros autores han destacado algunos signos clínicos de tipo inflamatorio de la amiloidosis cerebral (consultar los trabajos de Kinnecom et al. y de Eng et al.), a la que denominan inflamación por la angiopatía por amiloide cerebral. En el cuadro clínico se incluyen encefalopatía, convulsiones y síntomas cerebrales focales como afasia. La MRI es de grandes focus subcorticales y corticales de hiperintensidad anormal en T2, que sugieren edema cerebral. Los hallazgos son similares a los de la encefalitis de sustancia blanca observada en algunos pacientes de enfermedad de Alzheimer que fueron tratados con un anticuerpo monoclonal dirigido contra el amiloide a-beta. El cuadro inicial de ese subtipo se manifiesta en una edad mucho menor, en comparación con la angiopatía por amiloide cerebral y se vincula fuertemente con el genotipo APOE ε4/ε4. Su tratamiento incluye un ciclo de corticoesteroides en dosis altas u otras formas de inmunodepresión y cabe esperar alguna mejoría, pero los resultados pueden ser desfavorables.

Se ha señalado a una angitis (al parecer separada) granulomatosa o no granulomatosa como entidad patológica propia, pero sus características clínicas son semejantes a las del tipo inflamatorio. No hay certeza de la relación de dicha entidad con la angitis granulomatosa primaria.

Se conoce un cuadro amiloidótico familiar separado, en que hay degeneración difusa de sustancia blanca, con demencia, que en algunas familias acompaña a la calcificación de los lóbulos occipitales, y las mutaciones mencionadas del gen COL4A perturba la pared de los vasos finos, lo cual ocasiona hemorragias cerebrales pequeñas similares a las ocasionadas por el amiloide cerebrovascular.

## ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA Y SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA REVERSIBLE POSTERIOR [PRES]

### Manifestaciones clínicas

La encefalopatía por hipertensión es el término que se aplica a un síndrome de hipertensión intensa de evolución relativamente rápida (por lo general con presión sistólica >195 mmHg) que se acompaña de cefalea, náusea y vómito, perturbaciones visuales, confusión y en casos avanzados, estupor y coma. Es frecuente que surjan crisis epilépticas múltiples y pueden ser más intensas en una mitad del cuerpo. En circunstancias especiales, el nivel absoluto de presión arterial parece menos pertinente que su incremento rápido como se observa en la preeclampsia y con el contacto con algunos fármacos. En el síndrome neurológico por lo común predominan síntomas atribuibles a la región occipital y la parietal vecina. A veces hay déficits campimétricos, alucinaciones, síndrome de Balint y ceguera cortical. Con el uso de diversos antineoplásicos, como se expone en el capítulo 41 y el cuadro 41–1, surge un síndrome prácticamente idéntico con características imagenológicas similares. Acompañantes frecuentes son el papiledema y las hemorragias retinianas y alguna vez se planteó no formular ese diagnóstico si no existían tales hallazgos.

La perturbación cerebral difusa puede acompañarse de signos neurológicos focales o de lateralización, transitorios o perdurables, que deben sugerir hemorragia o infarto cerebrales, es decir, las complicaciones cerebrovasculares más comunes de la hipertensión crónica e intensa. A veces la concentración de múltiples microinfartos y hemorragias petequiales (los cambios neuropatológicos básicos en la encefalopatía por hipertensión), en

una región ocasionan hemiparesia leve, un trastorno afásico o deficiencia rápida de la visión.

En casos de hipertensión acelerada típica, para la fecha en que aparecen las manifestaciones neurológicas la hipertensión por lo común alcanzó la etapa de maligna, con presiones diastólicas mayores de 125 mmHg, hemorragias y exudados retinianos, papiledema, y manifestaciones de afección de riñones y corazón. Sin embargo, son frecuentes los casos de encefalopatía con presiones menores, en particular si la hipertensión comenzó en forma repentina (véase adelante). Si la rapidez del incremento es lo suficientemente grande puede aparecer el síndrome con una presión arterial que se considera muy cerca de los límites normales. Es posible que las circunstancias en cuestión se relacionen con un cambio en la permeabilidad de los vasos cerebrales que es parte del proceso patológico en casos especiales como el síndrome HELLP (eclampsia y hemólisis, mayor cantidad de enzimas hepáticas y plaquetopenia, que se revisa más adelante). Convendría reservar el término *encefalopatía por hipertensión* para el síndrome mencionado y no utilizarlo y aplicarlo en casos de cefaleas recurrentes crónicas, mareos, crisis epilépticas, isquemia cerebral transitoria (TIA) o accidentes cerebrovasculares que pudieran surgir junto con la hipertensión arterial.

La encefalopatía puede complicar la hipertensión extrema de cualquier causa (nefropatía crónica, estenosis de arteria renal, glomerulonefritis aguda, toxemia aguda, feocromocitoma o síndrome de Cushing), consumo de cocaína o administración de fármacos como *aminofilina* o *fenilefrina*, pero se observa más a menudo en personas con hipertensión “esencial” que empeora a muy breve plazo.

En la *eclampsia*, que desde la perspectiva neurológica puede ser considerada como una forma de encefalopatía por hipertensión, y en la *nefropatía aguda* particularmente en niños, pueden aparecer síntomas encefalopáticos con niveles de presión arterial mucho menores que los que se observan en el mismo tipo de encefalopatía pero de origen “esencial”. Las lesiones retinianas y cerebrales en la eclampsia son iguales a las que complican la nefroesclerosis maligna; en ambas situaciones también se pierde la autorregulación de las arteriolas cerebrales. En el [capítulo 15](#) se revisan las crisis epilépticas de tipo eclámpico, en la sección que corresponde a ese tópico.

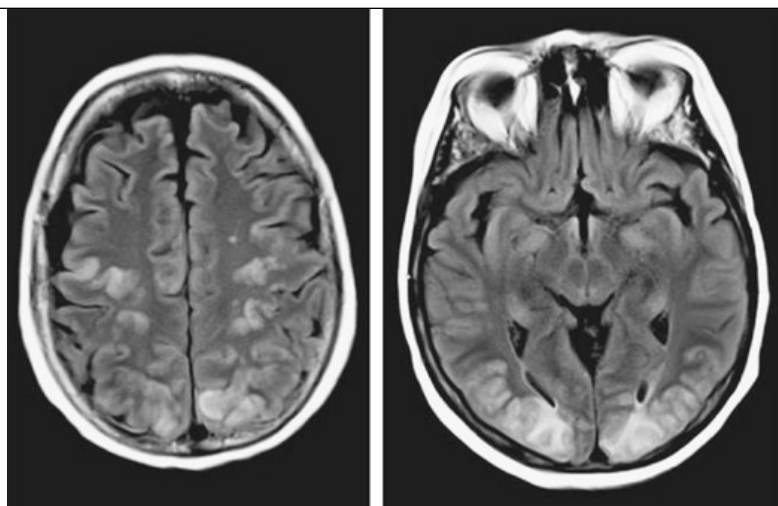
## Características de los estudios de imagen

La encefalopatía por hipertensión se caracteriza por los cambios que se han mencionado en la CT y en la MRI. Los signos incluyen grandes zonas de cambios edematosos en la sustancia blanca, pero es notable su tendencia a normalizarse en el curso de semanas. Como lo han resumido [Hauser et al.](#), el signo principal es el incremento bilateral de la intensidad de la señal T2 en la sustancia blanca, en la MRI, y una menor densidad correspondiente en la CT, que suele concentrarse en la zona posterior de los hemisferios ([fig. 33–35](#)). Por lo expuesto, tal cuadro constituye una de las causas de leucoencefalopatía posterior reversible. Las características imagenológicas anteriores son consecuencia de acumulación de líquido, pero, a diferencia del edema en traumatismos, neoplasias o accidente cerebrovascular, no surge un efecto de masa o es mínimo y el agua por lo común no tiende a desplazarse por los fascículos de sustancia blanca, como sería el cuerpo calloso. Además, Pueden observarse lesiones corticales dispersas en una distribución de parteaguas o zonas limítrofes de vasos, y probablemente corresponda a infartos pequeños. En la eclampsia se observan los mismos signos en la sustancia blanca y la corteza y se les ha identificado en casos de vasoespasmos difusos causados por fármacos simpaticomiméticos y serotoninérgicos, punto que será expuesto más adelante.

FIGURA 33–35.

Encefalopatía hipertensiva. Las imágenes FLAIR-T2 axiales indican hiperintensidad anormal bastante simétrica, de manera predominante en los lóbulos parietooccipitales. La lesión afecta la corteza y la sustancia blanca subcortical y existe poco efecto expansivo. En casos graves puede haber hemorragia e infarto heterogéneo en la corteza cerebral. Los mismos signos imagenológicos pueden observarse en la eclampsia (consúltase también el [cap. 41](#)).





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Muchos casos también se acompañan de angostamiento focal o difuso del calibre de los vasos cerebrales, en especial en la superficie de las convexidades encefálicas, configuración que caracteriza al síndrome de vasoconstricción reversible que se revisa a continuación. La encefalopatía por hipertensión y la eclampsia pueden causar hemorragia subaracnoidea. Muchos casos de ese tipo no dependen de la rotura de un aneurisma intracraneal y no son tan abrumadores como en el segundo caso; de hecho, la cefalea que surge con esta forma de hemorragia tiende a ser mucho más benigna que en el caso de la rotura de aneurisma, e incluso tal vez no aparezca. Si aparece la hemorragia, principalmente es un signo que se identifica en la exploración con MRI, como describió [Shah](#). No hay certeza del mecanismo de aparición.

En muchos casos (no en todos) puede haber aumento de la presión del LCR y de la concentración de proteínas; en algunas situaciones estas últimas rebasan los 100 mg/100 ml, pero no hay reacción celular. No es necesaria la punción lumbar para confirmar el diagnóstico, salvo para descartar la hemorragia subaracnoidea primaria.

## Fisiopatología

En el examen neuropatológico se advierte que el cerebro tiene aspecto prácticamente normal, pero en algunos casos se identificarán hinchazón, hemorragias de varios tamaños o ambos signos. En casos extremos, un cono tensional cerebeloso refleja el incremento del volumen de tejido y la mayor presión en la fosa posterior; al parecer sólo en raras ocasiones la punción lumbar ha desencadenado la muerte. En el estudio microscópico se advierten infartos pequeñísimos diseminados en el cerebro que son consecuencia de la necrosis fibrinoide de las paredes de las arteriolas y los capilares y la oclusión de su calibre interior por trombos de fibrina ([Chester et al.](#)); lo anterior a menudo acompaña a zonas de edema cerebral. En otros órganos se advierten cambios vasculares similares, en particular en las retinas y en los riñones.

[Volhard](#) atribuyó originalmente los síntomas de la encefalopatía por hipertensión al vasoespasmo; tal idea fue reforzada por [Byrom](#), quien demostró en ratas constricción y dilatación segmentarias de arteriolas cerebrales y retinianas en respuesta a la hipertensión intensa. Sin embargo, las observaciones de Byrom y otros autores indican que la necrosis de la pared vascular posiblemente provenga de distensión excesiva de las arteriolas (que han perdido su capacidad de adaptación), y no de la constricción excesiva (consultar las revisiones de [Auer](#) y de [Chester et al.](#)). El edema cerebral es consecuencia de la exocitosis activa de agua y no simplemente de una fuga pasiva de ella de los vasos sometidos a grandes presiones. En la toxemia o la eclampsia se ha postulado la intervención de los niveles crecientes de las proteínas antiangiogénicas como la endoglina, el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento placentario ([Levine et al., 2006](#)), afirmación que no ha sido corroborada del todo. El resultado neto incluye formas diversas de disfunción endotelial incluidas tal vez las del cerebro.

A los autores les ha impresionado el hecho de que la distribución de las lesiones en MRI difiere entre las mujeres eclámpicas y las hipertensas de mayor edad, lo cual sugiere alguna diferencia en la fisiopatología o tal vez simplemente que la hipertensión crónica en este último grupo las predispone a lesiones occipitales. Son más complejas las formas de PRES inducidas por fármacos quimioterápicos y de otro tipo y se expone en el [capítulo 41](#). Unas cuantas eclámpicas terminarán por mostrar hemólisis, insuficiencia hepática y trombocitopenia (síndrome HELLP que incluye hemólisis, mayor concentración de enzimas hepáticas y plaquetopenia [*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets count*]), cuadro que tiene semejanza con TTP y con el síndrome urémico hemolítico (HUS, *hemolytic uremic syndrome*); no se conocen en detalle las interrelaciones entre la

eclampsia y el síndrome HELLP en relación con las lesiones cerebrales, pues es muy complejo.

## Tratamiento

En el pasado, cuando no se disponía de tratamiento eficaz, el desenlace casi siempre era mortal. La disminución de la presión arterial con antihipertensores puede revertir el cuadro en 24 o 48 h; el mismo resultado se puede obtener con la administración de [sulfato de magnesio](#) en las eclámpicas. Sin embargo, hay que utilizar con gran cautela los antihipertensores, y una cifra segura por alcanzar sería la presión de 150/100 mmHg o una disminución de 20 % en la presión media. El clínico puede recurrir al empleo endovenoso de [nitroprusiato](#) sódico de 0.5 a 0.8 mg/kg/min; a un bloqueador de conductos del calcio como la nifedipina, a razón de 10 a 20 mg por vía sublingual o por vía endovenosa, o a bloqueadores adrenérgicos  $\beta$  (el [labetalol](#), 20 a 40 mg por vía intravenosa, seguido de goteo a razón de 2 mg/min o el [esmolol](#) son los más indicados). Los antihipertensores de larga acción, como los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE) y bloqueadores de conductos del calcio, deben utilizarse después de los fármacos mencionados. Si han surgido desde antes signos de edema cerebral e hipertensión intracraneal a veces se agregan 4 a 6 mg de [dexametasona](#) cada 6 h, pero no se han estudiado en forma sistemática sus efectos y el empleo de la terapia hiperosmolar; la impresión clínica que tienen los autores es que es escaso su efecto.

## VASOESPASMO CEREBRAL DIFUSO (SÍNDROME DE VASOCONSTRICCIÓN CEREBRAL REVERSIBLE [RCVS, *REVERSIBLE CEREBRAL VASOCONSTRICTION SYNDROME*], SÍNDROME DE CALL-FLEMING)

Un síndrome especial de diversas causas está constituido por la disminución multifocal o difusa amplia del calibre de vasos cerebrales y sus ramas. Por supuesto, el vasoespasmo es una complicación corroborada de la hemorragia subaracnoidea, como ya se describió; sin embargo, la entidad que se revisa posee características diferentes. Se advierte algún grado de angostamiento de grandes vasos cerebrales en la encefalopatía hipertensiva y la eclampsia, pero puede resultar de diversas causas que se resumen en el [cuadro 33-10](#), la disminución más difusa y sostenida del calibre de vasos. Las características principales son cefalea intensa, de la variedad de “trueno” descrita en el [capítulo 9](#) y menos destacados y poco frecuentes, signos neurológicos focales fluctuantes, pero de inicio súbito, convulsiones o confusión que pueden evolucionar al infarto cerebral multifocal, casi de forma exclusiva en los hemisferios cerebrales. La entidad afecta más a las mujeres que a los varones. El signo identificador señalado por [Call et al.](#) es el intenso vasoespasmo segmentario y extendido de los vasos cerebrales. Afecta predominantemente a la arteria cerebral media y sus ramas y por su imagen angiográfica se le puede confundir con arteritis ([fig. 33-36](#)).

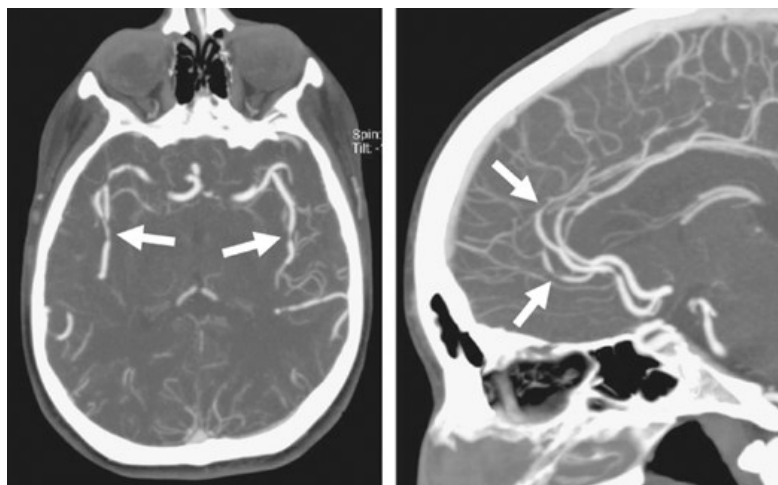
Cuadro 33-10

### CUADROS PATOLÓGICOS QUE SE HAN ACOMPAÑADO DE VASOESPASMO CEREBRAL DIFUSO O GENERALIZADO

Idiopáticos  
Puerperio  
Eclampsia  
Encefalopatía por hipertensión  
Hemorragia subaracnoidea masiva  
Derivados del cornezuelo, fármacos simpaticomiméticos y serotoninérgicos, incluidos los triptanos y la cocaína  
“Cefalea en trueno” ([cap. 9](#))  
Traumatismo craneoencefálico  
Dissección arterial cervical, principalmente vertebral  
Porfiria aguda  
Hipercalcemia  
¿Migraña?

FIGURA 33-36.

Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible. Angiograma por CT axil (*izquierda*) y sagital (*derecha*) en que se observa angostamiento segmentario de las ramas de las arterias cerebrales media y anterior (*flechas*).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Asimismo, pueden observarse con la leucoencefalopatía posterior o el edema cerebral focal, cuya imagen es similar a la de la encefalopatía hipertensiva antes citada. A veces, la cefalea es mínima y el angostamiento de los vasos se detecta en estudios imagenológicos realizados por otras causas. Al igual que en dicha encefalopatía, el LCR es normal, salvo su mayor presión y un número ocasional de eritrocitos, menor que el que se observa en el aneurisma infeccioso.

Los pacientes de RCVS que han atendido los autores, se han recuperado del todo (o casi), después de días o semanas de síntomas neurológicos con fluctuación impresionante o cefalea incapacitante, aunque algunos quedaron con pequeñas apoplejías. La recuperación más larga en sus pacientes fue de 12 semanas en un caso idiopático. Se ha dicho que el síndrome es recurrente, pero dos de sus pacientes tuvieron varios ataques con una diferencia de años.

Muchos de sus pacientes tuvieron antecedente de migraña y en el comienzo se tomó equivocadamente al síndrome por un ataque migrañoso. Las series publicadas por otros autores señalan que la incidencia de migraña es de casi 25%. Dicha vasculopatía es producida por los solos fármacos simpaticomiméticos, como los derivados de efedra en complementos alimenticios, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, metanfetaminas y cocaína, pero son escasos los casos bien estudiados.

Los problemas cerebrovasculares que son consecuencia del consumo de cocaína son muy variados. La persona puede presentar crisis epilépticas y morir como resultado de un síndrome de delirio e hipertermia extrema. Un aspecto más interesante son los accidentes cerebrovasculares que surgen durante y poco después del consumo de la droga. En este caso, como han destacado [Levine et al. \(1991\)](#), es importante diferenciar con nitidez entre las complicaciones del clorhidrato de cocaína (la forma usual de la cocaína ingerible), y la forma alcaloide o “crack”. Si se inyecta por la vena el clorhidrato de cocaína, en grado mayor que cuando se inhala por vía nasal, fácilmente causa hemorragia cerebral como resultado de la hipertensión aguda, semejante a la hemorragia que puede ser desencadenada por otros simpaticomiméticos como la anfetamina y la fenilpropanolamina. Puede causar hemorragia subaracnoidea e intracerebral o desencadenar los signos de encefalopatía por hipertensión que incluyen cambios en la sustancia blanca posterior de los hemisferios cerebrales, signo muy notable en los estudios imagenológicos. Sin embargo, con el crack los accidentes cerebrovasculares son más a menudo isquémicos y de modo típico abarcan el territorio de un gran vaso. Surge ambigüedad moderada con la vasculopatía inducida por el crack; en menor grado con el clorhidrato de cocaína y por las anfetaminas. Indudablemente hay casos de vasculitis inflamatoria cerebral verdadera, tal vez por hipersensibilidad, como la señalada por [Krendel et al.](#), [Merkel et al.](#) y otros autores, como los verificados por biopsia.

Un aspecto que genera confusión en los casos mencionados es la imagen angiográfica normal en muchos casos, y en otros, las oclusiones de grandes vasos, a diferencia de los cambios histopatológicos que se circunscriben a vasos corticales finos. Muchos casos al parecer son de un tipo totalmente diferente en el que hay largos segmentos de angostamiento vascular en el angiograma y ningún signo de un proceso inflamatorio en el material de biopsia o necropsia. No hay certeza en cuanto al tratamiento correcto, salvo disminuir la presión arterial. Un trastorno vasoespástico aparentemente similar ha comenzado a surgir con el uso de *canabinoides de alta potencia* (p. ej., K-2, “especia”), que incluyen accidentes cerebrovasculares.

Singhal et al., y otros autores han centrado la atención al hecho de que los fármacos serotoninérgicos pueden ocasionar vasoespasma multifocal reversible, cefalea intensa y accidente cerebrovascular. Uno de sus pacientes utilizaba el [sumatriptan](#), un antimigrañoso, en tanto que otros usaban los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y además, habían consumido antigripales que se obtenían sin receta y que incluían pseudoefedrina y [dextrometorfano](#); se conocen otros casos similares. Los autores en cuestión propusieron que en tales casos había ocurrido un “síndrome por serotonina” similar al que se observa con dosis excesivas de este tipo de antidepresivos.

La vasculitis farmacoinducida, típica después de ingerir compuestos simpaticomiméticos, es difícil de diferenciar de un estado común de vasoespasma focal o difuso que puede ser inducido por los mismos agentes. No se ha podido conocer la naturaleza de tal trastorno, pero podría provenir del depósito de complejos inmunitarios circulantes, en las paredes de vasos cerebrales.

No hay certeza de que exista una mayor incidencia de malformaciones arteriovenosas y aneurisma cerebral que aparecen en sujetos con hemorragias cerebrales después de ingerir cocaína, como lo plantean varios artículos, pero sea como sea, sugiere que los fármacos simpaticomiméticos desencadenan la hemorragia en una lesión vascular primaria y oculta propia del desarrollo (Fressler et al.). El crack también puede causar un cuadro coreiforme (“baile por crack”), muy semejante al que ocasionan los anticuerpos antifosfolípidos, pero generalizado y no focal (véase adelante); por lo regular hay pequeños infartos en los ganglios basales, pero también se ha sugerido la participación de un mecanismo inmunitario.

Se desconoce la naturaleza del vasoespasma difuso cuando no hay un factor desencadenante hiperadrenérgico, un traumatismo o disección arterial, proceso destacado por [Call et al.](#) Se ha sugerido una relación con la encefalopatía hipertensiva o la eclampsia puerperal tardía, por la presencia del vasoespasma cerebral amplio mencionado en eclámpicas, incluso en aquellas con hipertensión arterial mínima. Dos de las pacientes de los autores estaban en el puerperio y se ha descrito a otras dentro de las tres semanas después del parto. En un caso de necropsia estudiado por [Kheir et al.](#), se observó además del edema cerebral mortal, cambios diversos en vasos del parénquima cerebral, predominantemente necrosis fibrinoide, hemorragia perivascular y exudados, signos detectados en la encefalopatía hipertensiva.

El tratamiento mencionado ha sido difícil de emprender. Se han obtenido resultados desiguales con la administración sistémica de bloqueadores de los conductos de calcio o [magnesio](#), aunque se usan frecuentemente. Algunos autores han recurrido a la inyección endoarterial de los fármacos mencionados. Se ha intentado el bloqueo del ganglio estrellado y también el uso de corticoesteroides sistémicos, pero una serie retrospectiva monocéntrica sugirió que pueden ser nocivos ([Singhal y Topcoglu](#)). [Ducros](#) revisó el tema. No hay certidumbre de la relación de dicho proceso con la inflamación verdadera de los vasos cerebrales, frecuentemente por contacto con drogas o fármacos, y se expone por separado en el apartado de “Arteritis como síntoma de enfermedad general subyacente y después de ingerir simpaticomiméticos”.

## VASCULITIS CEREBRAL

### Vasculitis infecciosa

En el [capítulo 31](#) se expone en detalle las enfermedades inflamatorias de los vasos sanguíneos, de origen infeccioso, y los efectos que tienen en el sistema nervioso. En algún sitio se mencionó que la sífilis meningovascular, la meningitis tuberculosa y la micótica y las formas subagudas de meningitis bacteriana (no tratadas o tratadas parcialmente) podían acompañarse de cambios inflamatorios en la pared de los vasos que transcurren por el espacio subaracnoideo, y culminan en oclusión de arterias y venas. Por ejemplo, un accidente cerebrovascular pequeño y profundo constituye el primer signo clínico de meningitis basilar crónica, pero más a menudo surge después de que se establecieron los síntomas meníngeos. No hay certeza de la naturaleza de la vasculitis cerebral que en contadas ocasiones acompaña al sida. Independientemente de este posible mecanismo, ha atraído atención notable la incidencia cada vez mayor de accidentes cerebrovasculares en personas con sida, por ejemplo, la encuesta epidemiológica de [Ovbiagele y Nath](#) indicó un incremento de 60% en las hospitalizaciones por accidentes cerebrovasculares en personas infectadas por VIH en los últimos 10 años. Sin embargo, los datos de necropsia realizada por [Connor et al.](#), destacaron que las causas del accidente cerebrovascular fueron las “mundanas” o corrientes que se identifican en otros casos, y si bien en vasos finos se identificaron algunas vasculopatías “inéditas” no guardaron relación con la vasculitis.

Entre las causas infrecuentes de inflamación de arterias están *tifus*, *esquistosomosis*, *micormicosis*, *aspergilosis*, *paludismo* y *triquinosis*, que a diferencia de las infecciones mencionadas, no surgen después de infecciones meníngeas. En el *tifus* y otras *rickettsiosis*, en el cerebro se identifican cambios capilares y arteriolares y la presencia de células de inflamación, en zonas perivasculares; es posible que de ellas dependan las crisis epilépticas, las psicosis agudas, los síndromes cerebelosos y el coma que caracteriza al trastorno neurológico en tales enfermedades. En diabéticos puede ocluirse la arteria carótida interna, como parte de infecciones de la órbita y los senos cavernosos, por *micormicosis*. En la *triquinosis* no se ha

identificado con certeza la causa de los síntomas cerebrales. Se han detectado los parásitos en el cerebro; en uno de los pacientes atendido por los autores las lesiones cerebrales fueron producidas por émbolos blandos nacidos del corazón y vinculados con miocarditis grave. En el *paludismo cerebral*, las crisis epilépticas, el coma y a veces los síntomas focales al parecer provienen de bloqueo de capilares y precapilares, por masas de eritrocitos parasitados. La esquistosomosis afecta arterias cerebrales o raquídeas.

En una categoría separada está la embolia bacteriana embólica en vasos de varios tamaños en el cerebro que causa una vasculitis focal, a veces necrozante, dentro del vaso. Puede provocar infarto, hemorragia local y aneurismas micóticos. En el pasado, la endocarditis bacteriana era la causa principal, pero ahora predominan otras causas diversas de bacteriemia. Dichas enfermedades se exponen en el [capítulo 31](#).

## Trastornos inflamatorios no infecciosos de arterias craneales

En este apartado se incluye un grupo heterogéneo de arteritis que tienen pocos puntos en común, salvo su tendencia a afectar los vasos cerebrales de manera multifocal. Un grupo afecta vasos de mayor calibre e incluye las *arteritis de células gigantes* (arteritis extracraneal, arteritis temporal); arteritis granulomatosa del cerebro; arteritis de ramas de la aorta y de ellas, una de sus formas es la conocida como enfermedad de Takayasu. Un caso especial es la infiltración de los vasos por células de linfoma, como el intravascular, que se revisa más adelante.

El segundo grupo que afecta vasos de calibre medio y menor incluye poliarteritis nudosa, el tipo de arteritis de Churg-Strauss, la granulomatosis de Wegener, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Behçet, la angitis por hipersensibilidad, la enfermedad de Kohlmeier-Degos y el trastorno de vasos finos propio del síndrome de Susac. Los estudios inmunológicos indican que en muchos de los trastornos comentados se produce un depósito anormal de un complejo inmunitario que fija complemento, en el endotelio, lo cual ocasiona inflamación, oclusión vascular y rotura con hemorragias pequeñas. Según expertos, el trastorno inflamatorio inicial en algunos casos es desencadenado por un virus, una bacteria o un fármaco, pero tal situación se ha corroborado sólo en muy contadas ocasiones en lo que toca a casos individuales. Algunos inmunólogos han planteado que en las *arteritis granulomatosas* actúa un mecanismo diferente, es decir, que un antígeno exógeno induce la aparición de anticuerpos que se fijan al blanco primario (la pared del vaso), en la forma de complejos inmunitarios, lo lesionan y atraen linfocitos y mononucleares. Las células gigantes se forman alrededor de los restos de la pared de cada vaso. La granulomatosis de Wegener puede concordar con dicho modelo. La vasculitis cerebral necrosante aguda a veces complica a la colitis ulcerosa y mejora con la administración de [prednisona](#) y [ciclofosfamida](#); también puede pertenecer a esta categoría. A pesar de todo, la crioglobulinemia esencial mixta, que es un trastorno vasculítico que muy a menudo afecta el sistema periférico en comparación con el nervioso central, genera una encefalopatía.

Otro tipo de arteritis de vasos finos se observa como un fenómeno de hipersensibilidad; a menudo se acompaña de una lesión cutánea alérgica (vasculopatía de Stevens-Johnson o una vasculitis leucocitoclástica). El cuadro clínico no se asemeja al de la poliarteritis nodosa, pero en casos raros hay ataque de los sistemas nervioso central o periférico. La reacción a los corticoesteroides es excelente. En el [capítulo 30](#) se expone el caso especial de linfoma intravascular que remeda íntimamente a la vasculitis cerebral.

### Arteritis temporal (arteritis de células gigantes o craneal)

En esta enfermedad, que es frecuente en ancianos, los sitios en que se deposita exudado inflamatorio granulomatoso subagudo que está formado de linfocitos y otros mononucleares, neutrófilos y células gigantes son las arterias del sistema de la carótida externa, en particular las ramas temporales; las zonas afectadas con mayor intensidad de la arteria por lo común terminan por mostrar trombosis (Véase también el [cap. 9](#)). De modo característico, la tasa de eritrosedimentación aumenta por arriba de 80 mm/h y puede rebasar los 120 mm/h, aunque un pequeño número de pacientes muestran valores menores de 50 mm/h. La enfermedad se incluye en este capítulo porque afecta en contadas ocasiones a las arterias carótida interna en su segmento extracraneal y vertebral y puede ocasionar accidente cerebrovascular, con base en la oclusión isquémica o un émbolo secundario. Sin embargo, es poco común la afectación inflamatoria notable de las *arterias intracraneales* por arteritis temporal, tal vez por la falta relativa de tejido elástico.

El signo principal puede ser la cefalea o el dolor cefálico regional o bilateral y en ocasiones se advierte un cuadro de dolor intenso, adolorimiento y rigidez en los músculos proximales de las extremidades, que se acompaña de incremento extraordinario en la tasa de eritrosedimentación. Por tal razón, el cuadro clínico muestra “trasape” con el de *polimialgia reumática* que se expone en el [capítulo 9](#). La oclusión de ramas de la arteria oftálmica (predominantemente las que conducen a la arteria ciliar posterior y los vasos coroideos que llevan sangre al nervio óptico en su sección anterior) culminan en ceguera de uno o ambos ojos y es la complicación más temible, a menudo impredecible; constituye una de las formas principales de neuropatía óptica isquémica anterior expuesta en el [capítulo 12](#). En unos cuantos casos, antes de la ceguera hay pérdida visual transitoria, lo cual

remeda el cuadro de TIA (ceguera monoocular transitoria). Otros síntomas comprenden la claudicación de músculos maseteros por isquemia de los mismos. En ocasiones también hay afectación de arterias de los nervios motores oculares, que origina diversas oftalmoplejías.

La administración de 50 a 75 mg/día de [prednisona](#) permite el alivio notable de la cefalea y los síntomas polimiálgicos en término de días e incluso horas, y también evita la ceguera. La disminución de dichos fármacos debe hacerse con gran lentitud, en el curso de meses o más, y para ello será necesaria la orientación por parte de los síntomas y de la tasa de eritrosedimentación. Esta última comienza a disminuir en término de días, pero rara vez llega a niveles menores de 25 mm/h. Los puntos anteriores se exponen con mayor detalle en el [capítulo 9](#).

### Arteritis granulomatosa intracraneal

La atención de los médicos se ha centrado en el curso de los años en ejemplos aislados de arteritis de células gigantes de vasos finos y medianos, de origen no determinado, en que hay afección únicamente de vasos cerebrales. Los aspectos clínicos han asumido formas diversas y en ocasiones comienzan por una meningitis afebril de poca intensidad en que el líquido cefalorraquídeo es estéril, a la que sigue el infarto de una de las partes del cerebro o el cerebelo, o de varias de ellas. En otros casos ha evolucionado en un lapso de semanas, y culminado en accidentes cerebrovasculares o una demencia poco común. Los síndromes que surgen con mayor frecuencia son los de cefaleas (en la experiencia de los autores, a veces variables pero intensas); signos cerebrales o cerebelosos focales de evolución gradual (en ocasiones similares a los de un accidente cerebrovascular), confusión y amnesia, pleocitosis y mayor cantidad de proteína en el LCR, así como papiledema como consecuencia de la hipertensión intracraneal (prácticamente en la mitad de los casos publicados, pero una cifra mucho menor en la experiencia de los autores). Los síntomas suelen persistir durante meses. A diferencia de la arteritis temporal, la velocidad de eritrosedimentación suele ser normal o muestra incremento leve. Sirve aún como referencia útil un reporte extenso y temprano hecho por [Kolodny et al.](#)

Prácticamente en la mitad de los pacientes el diagnóstico se confirma por angiografía, donde se advierte angostamiento irregular y en algunos casos terminaciones borrosas de arterias cerebrales finas ([fig. 33–37](#)). En la CT y en la MRI se advierten múltiples cambios irregulares en la sustancia blanca y en la corteza, y pequeñas lesiones corticales; a veces es imposible diferenciarlos de un tumor o de cuadros desmielinizantes o infecciosos. Si confluyen las anormalidades en la sustancia blanca, la imagen radiológica remeda la que se observa en la enfermedad de Binswanger o en la encefalopatía por hipertensión. El diagnóstico se corrobora más a menudo por la biopsia de tejido encefálico, que incluye una muestra de las meninges con sus vasos, pero incluso con la obtención de fragmentos de tejido, sólo en la mitad de los casos sospechosos se advierten los típicos cambios histopatológicos. Sin embargo, no es común que las personas con angiogramas normales muestren signos arteríticos típicos en la biopsia. En algunos de los pacientes de los autores, en el tejido extirpado durante una operación (o en la toma de material de biopsia en cerebro), en caso de sospecha de un tumor cerebral, linfoma o enfermedad de sustancia blanca, se ha identificado la vasculitis característica; en otros enfermos el diagnóstico se ha hecho sólo en la necropsia y no se esperaba que tuvieran dicha alteración.

FIGURA 33–37.

Vasculitis granulomatosa del cerebro. Arteriograma cerebral después de inyección en la arteria carótida primitiva, en proyección lateral, que señala innumerables áreas de angostamiento irregular (*flechas*) y en algunas áreas, dilatación contigua leve (“cuentas de rosario”), en particular en la arteria cerebral anterior.





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los vasos afectados son predominantemente arterias y arteriolas con diámetros de 100 a 500  $\mu$ m y están rodeados e infiltrados por linfocitos, plasmacitos y otros mononucleares; las células gigantes están distribuidas en corto número en la capa media, la adventicia o tejido conjuntivo perivascular. El infarto del tejido cerebral puede provenir de trombosis extensa de tales vasos. Hay infiltración variable de las meninges por células de inflamación. A veces sólo parte del cerebro muestra ataque clínico; en otra situación, en uno de los pacientes de los autores, el cerebelo, y en otro un lóbulo frontal y el lóbulo parietal de la mitad contraria.

Entre las consideraciones más importantes en lo que toca a esta enfermedad, está la aparición de arteritis cerebral causada por el virus de varicela zoster en la rama oftálmica del trigémino; en la imagen radiográfica remeda la arteritis granulomatosa y la de células gigantes. En ocasiones, el linfoma intravascular puede generar un cuadro similar y como se mencionó, los simpaticomiméticos originan una vasculopatía con angostamiento segmentario de los vasos cerebrales, con la que guarda mucha semejanza. La imagen clínica y radiológica de la arteritis cerebral también plantea la duda de que corresponda a sarcoidosis que a veces está circunscrita al sistema nervioso central, a CADASIL, síndrome de anticuerpos antiofólidos o poliarteritis (vasculitis granulomatosa alérgica) descrita por Churg y Strauss. Sin embargo, a diferencia de algunas de las enfermedades mencionadas, no hay afección de pulmones ni de otros órganos; no se identifica eosinofilia sistémica, aumento de la tasa de eritrosedimentación ni anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*), ni anemia.

Algunos pacientes con vasculitis circunscrita del sistema nervioso, cuyo cuadro inicial fue de meningitis aséptica y múltiples infartos cerebrales, han mejorado con corticosteroides y ciclofosfamida (Moore, 1994), y los autores han utilizado este método combinado desde el momento en que se confirmó el diagnóstico. La intensidad y las configuraciones del cuadro son tan variables que es difícil evaluar los efectos del tratamiento, pero uniformemente todos los enfermos sin tratamiento se deterioraron o fallecieron.

### Enfermedad de Takayasu ("enfermedad asfígmica")

Dicho trastorno es una arteritis crónica inespecífica que afecta principalmente la aorta y las arterias de gran calibre surgidas del cayado. En algunas formas es similar a la arteritis de células gigantes, salvo su propensión a afectar las ramas proximales de la aorta, y no las distales. El trastorno recibió su nombre del artículo de Takayasu publicado en 1908. Muchos de los pacientes han sido mujeres asiáticas jóvenes, pero han surgido innumerables informes de casos similares en Estados Unidos, América Latina y Europa. Nunca se ha identificado la causa, pero se sospecha que interviene un mecanismo autoinmunitario.

Los signos iniciales incluyen manifestaciones de orden general como malestar, fiebre, anorexia, pérdida de peso y sudores nocturnos. En la etapa temprana y en etapa activa se incrementa la tasa de eritrosedimentación; más tarde hay signos de oclusión del tronco braquiocefálico, las arterias subclavia, carótida, vertebral y otras más, que puede ser asintomática, u ocasionar síntomas de isquemia del sistema nervioso. Las arterias afectadas dejan de pulsar y por ello se ha denominado al trastorno *enfermedad asfígmica*. Si hay ataque de las arterias renales surge hipertensión, y también puede haber oclusión de coronarias que a veces es letal. La afección de la arteria pulmonar puede culminar en hipertensión de la misma. Indicadores frecuentes de la enfermedad son la frialdad de las manos y pulsos radiales débiles, y las cefaleas son frecuentes. Las manifestaciones neurológicas usuales (Lupi-Herrera et al.) son visión borrosa, en particular con la actividad física, o la fiebre, mareos y síndromes hemiparéticos y hemisensitivos. Se ha insistido en la frecuencia de síntomas neurológicos inducidos por la adopción de posturas, y también la rareza relativa de accidentes vasculares importantes a pesar de múltiples crisis lipotímicas similares a TIA. Los gammagramas con radionúclidos como el galio permiten identificar los vasos inflamados, en el tórax. Los estudios histopatológicos permiten detectar periarteritis de grandes vasos, a menudo con la presencia de células gigantes y fibrosis como elemento de reparación.

Muchos de los enfermos fallecen en término de tres a cinco años. Según Ishikawa et al., el pronóstico mejora con la administración de corticosteroides en la fase inflamatoria aguda de la enfermedad. Las operaciones de reconstrucción vascular han sido útiles en algunos de los enfermos en etapas posteriores de la enfermedad.

### **Poliarteritis nodosa y angitis de Churg-Strauss de vasos cerebrales**

La necrosis inflamatoria de arterias y de arteriolas en el cuerpo, en la enfermedad mencionada, rara vez afecta el sistema nervioso central (a diferencia del ataque más frecuente del sistema nervioso periférico). El trastorno por lo común no afecta los pulmones y constituye un elemento básico para diferenciar esta forma de vasculitis, de la variante granulomatosa de Churg-Strauss mencionada. Se ha calculado que hay afección del cerebro en menos de 5% de los casos y asume la forma de uno o más microinfartos; rara vez aparecen infartos macroscópicos. Las manifestaciones clínicas varían y han incluido cefalea, confusión y trastornos fluctuantes de la función cognitiva, crisis epilépticas, hemiplejía y signos del tronco del encéfalo. Los autores también han observado a un paciente que tuvo lesiones agudas de la médula espinal. La hemorragia cerebral es rara y por lo común surge en el marco de hipertensión renal extrema. Las dos enfermedades asumen mayor importancia en el campo de las neuropatías vasculíticas, que se expone en el capítulo 43.

### **Granulomatosis de Wegener (granulomatosis con poliangitis)**

El trastorno mencionado es una enfermedad poco común sin causa conocida, que afecta adultos por norma y muestra predilección leve por los varones. Sus principales características son vasculitis de evolución subaguda, con granulomas necrosantes de las zonas alta y baja de las vías respiratorias, seguidas de glomerulonefritis necrosante. Las complicaciones del sistema nervioso surgen en etapa ulterior en 33% a 50% de los enfermos y asume dos formas: 1) una neuropatía periférica que adopta la forma de polineuropatía o con mucho mayor frecuencia, con características de mononeuropatía múltiple (consúltese el tema en el cap. 43), y 2) múltiples neuropatías de pares craneales como consecuencia de la extensión directa de los granulomas nasales y sinusales en los pares craneales superiores vecinos, y de puntos adjuntos a las lesiones faríngeas, en el caso de los pares craneales inferiores (cap. 44). Los autores han observado que la enfermedad en cuestión origina el síndrome de hemicránea episódica con equimosis periorbitaria. Puede haber erosión de las zonas basales del cráneo, con diseminación del granuloma a la cavidad craneal y a partes más remotas. En este apartado se incluye la descripción del trastorno porque los problemas cerebrovasculares agudos, las crisis epilépticas y la cerebritis son menos frecuentes como complicaciones neurológicas, pero se les ha descrito con precisión. Se han observado paraparesia espástica, arteritis temporal, síndrome de Horner y papiledema, pero son raros (consultar el trabajo de Nishino et al.). En 20% de los enfermos hay ataque de las órbitas y en ellas las lesiones remedan la imagen clínica y radiológica de seudotumor orbitario, celulitis o linfoma en esa zona. También es frecuente observar granulomas pulmonares, por lo común asintomáticos pero identificables en la CT de tórax.

La vasculitis afecta arterias y venas de pequeño calibre. Se advierte necrosis fibrinoide de sus paredes e infiltración por neutrófilos e histiocitos. La tasa de eritrosedimentación aumenta y también los niveles de factores reumatoide y antiglobulínico. Se ha observado que la presencia de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (c-ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*,) constituye un signo relativamente específico y sensible de la enfermedad de Wegener, pero también puede aparecer en el linfoma intravascular.

Se han logrado algunos buenos resultados terapéuticos de esta enfermedad que era mortal, con el empleo de **ciclofosfamida**, **clorambucilo**, **rituximab** y **azatioprina**. Con dosis VO de 1 a 2 mg/kg/día de **ciclofosfamida** se ha logrado la curación en 90% a 95% de los enfermos. No se han estudiado sistemáticamente metotrexato, **azatioprina** y al **rituximab** de uso poco frecuente. Una excepción es la investigación de Guillevin et al. en la que

observaron que el [rituximab](#) era mejor que la [azatioprina](#) para disminuir el número de recidivas después de que los pacientes de vasculitis-ANCA-positivos habían alcanzado la remisión con [ciclofosfamida](#) y corticoesteroides. En promedio, 40% de sus pacientes tuvieron signos neurológicos. Conviene consultar las publicaciones sobre el tema respecto a dosis y eficacia anecdótica en relación con los aspectos neurológicos. En casos agudos habrá que administrar junto con los inmunodepresores algún esteroide de acción rápida, como [prednisona](#) 50 a 75 mg/día.

### Lupus eritematoso sistémico

La afectación del sistema nervioso es un aspecto importante de la enfermedad pero los síndromes atribuibles son muy dispares. En la serie patológica y clínica publicada por [Johnson y Richardson](#), hubo afección del sistema nervioso central (SNC) en 75% de los pacientes, aunque la experiencia reciente de los autores de este texto ha sugerido que hay una cifra mucho menor de manifestaciones clínicas, especialmente si se excluyen aspectos neurológicos menores, como la cefalea. Las manifestaciones neurológicas usuales son perturbaciones de las funciones psíquicas que incluyen alteración del estado de consciencia, crisis epilépticas y signos propios de pares craneales; muy a menudo aparecen en las etapas finales de la enfermedad, pero pueden hacerlo en fase temprana y ser leves y transitorios. En la experiencia de los autores pocas veces se han observado hemiparesias, paraparesias, afasia, hemianopsia homónima, trastornos de movimiento (corea) y perturbaciones de la función hipotalámica. Los infartos de mayor tamaño por lo común son causados por émbolos, de la endocarditis de Libman-Sacks ASI VIENE EN EL PDF CHECAR TRADUCCIÓN.

En algunos casos las manifestaciones del SNC se asemejan a las de la esclerosis múltiple, en particular cuando surge neuritis óptica y mielopatía. Dos manifestaciones que es necesario identificar son la “mielopatía extensa longitudinal” que remeda la enfermedad de Devic, y los cambios de sustancia blanca en los hemisferios cerebrales con diversas manifestaciones clínicas (“esclerosis de Sjogren” o “esclerosis lúpica”). Tales signos se exponen en el [capítulo 35](#) en esclerosis múltiple y enfermedades que la simulan. La presencia de anticuerpos antinucleares en suero es un dato útil para diferenciar el lupus eritematoso, pero en sí misma no corrobora el diagnóstico. Un indicador sensible de la enfermedad son los anticuerpos a DNA bicatenario (anti-dsDNA). El LCR es normal o en él se observa sólo pleocitosis leve por linfocitos y un mayor contenido proteínico, aunque en algunos pacientes (predominantemente los que tienen neuropatía y mielopatía periférica) el contenido de proteínas puede aumentar grandemente.

Algunas de las manifestaciones neurológicas pueden provenir de microinfartos muy diseminados en la corteza cerebral y el tronco del encéfalo; a su vez ellos dependen de cambios destructivos y proliferativos en arteriolas y capilares. La lesión aguda es sutil; no es la típica necrosis fibrinoide de la pared de vasos, a semejanza de la observada en la encefalopatía por hipertensión, y no se detecta infiltración celular. El mecanismo que se ha planteado de la lesión vascular es la fijación de los complejos inmunitarios al endotelio. De este modo, los cambios no constituyen una vasculitis en el sentido estricto del término. Sin embargo, también existe un componente inmunitario de algunas de las lesiones de sustancia blanca y médula espinal que en ellas no interviene necesariamente una vasculopatía ([cap. 35](#)).

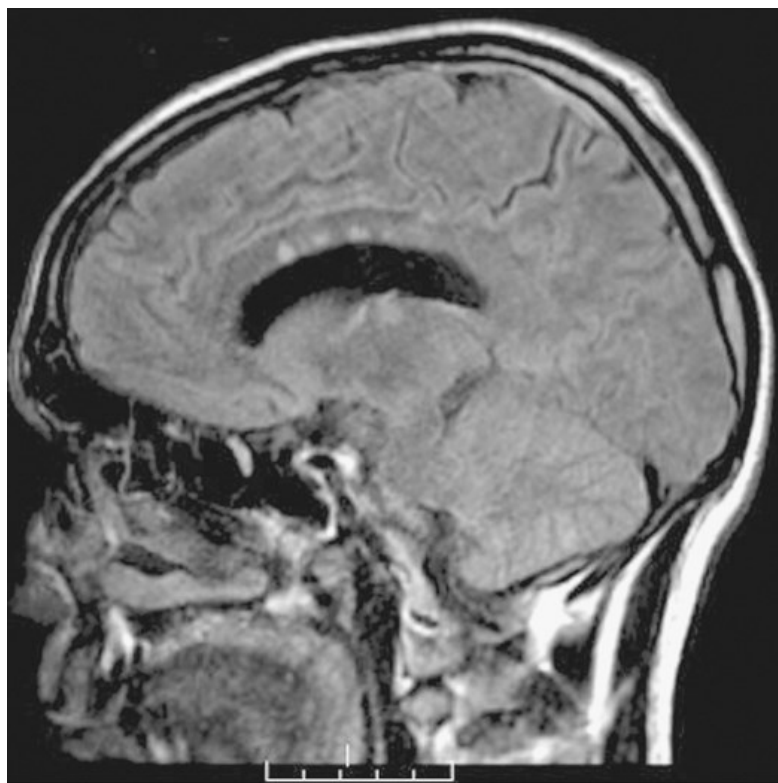
No hay una idea clara de la proporción de signos cerebrovasculares del lupus que podrían ser explicados con base en la coagulopatía o por la endocarditis de Libman-Sacks (trombótica no bacteriana). Otras manifestaciones neurológicas están vinculadas con la hipertensión que a menudo acompaña a la enfermedad y que pueden desencadenar una hemorragia cerebral; con la endocarditis que puede ocasionar embolias al cerebro; con la púrpura trombocitopénica trombótica que por lo común complica la fase terminal de la enfermedad ([Devinsky et al.](#)); y con la corticoterapia que puede desencadenar o intensificar la debilidad muscular, las crisis epilépticas y las psicosis. En otros casos, los corticoesteroides al parecer mejoran el cuadro neurológico. Surge un grupo similar de problemas neurológicos en relación con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, que puede ser un signo del lupus o surgir independientemente (véase el “[Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos \(Hughes\)](#)”), y aparece un síndrome especial de corea con otras manifestaciones sistémicas escasas del lupus, tal vez de origen autoinmunitario.

### Síndrome de Susac

Dicho síndrome es otra forma indefinida de vasculitis que abarca una microangiopatía que afecta más bien el cerebro y la retina ([Susac et al., 1979](#)). Las manifestaciones clínicas son de orden psiquiátrico, cefalea, demencia, sordera neurosensitiva, vértigo y deficiencias de la visión. Por lo regular los pacientes son jóvenes, predomina en mujeres y el cuadro inicial es el síndrome incompleto en el que no hay algunas de las manifestaciones centrales de sordera, oclusión de una rama de las arterias retinianas o una encefalopatía. Por estudio del fondo del ojo se identifican múltiples oclusiones de ramas de la arteria retiniana y en la angiografía de la retina, se observan más infartos múltiples y derrame vascular difuso por lesión endotelial. En la MRI se pueden identificar las lesiones características de sustancia blanca, en especial en el cuerpo calloso ([fig. 33–38](#)) (véase el trabajo de [Susac et al., 2003](#)). [Magro et al.](#), en muchos de los pacientes identificaron anticuerpos contra células endoteliales. Al parecer, casi todos los pacientes mejoran con la corticoterapia, muchos casos son únicos y no hay recidivas, pero existen excepciones.

FIGURA 33-38.

Lesiones típicas del síndrome de Susac en la zona central del cuerpo calloso observables por MRI FLAIR sagital con ponderación en T2. En las áreas anormales hay restricción de la difusión.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

### Enfermedad de Behçet

Es apropiado exponer lo referente a esta enfermedad, en este punto, porque en esencia es una vasculitis recurrente crónica que afecta vasos finos y cuyas manifestaciones neurológicas son notables. Es más frecuente en Turquía, país en que fue descrita originalmente, en otras zonas del Mediterráneo y en Japón, aunque se le detecta en toda Europa y en Estados Unidos y afecta a varones, con mayor frecuencia que a mujeres. Originalmente se definió a la enfermedad por una tríada de iridociclitis y úlceras en boca y genitales, como manifestaciones recidivantes, pero en la actualidad se acepta que es un cuadro sistémico con síntomas mucho más diversos que incluyen eritema nodoso, tromboflebitis, poliartritis, colitis ulcerosa y otras manifestaciones neurológicas, algunas encefálicas o meningíticas. Los criterios diagnósticos más fiables, según el *International Study Group* que recopiló datos de 914 pacientes de 12 centros médicos en siete países fueron: úlceras aftosas o herpetiformes recurrentes en la boca; úlceras repetitivas en genitales, uveítis anterior o posterior, células en el vítreo o vasculitis de retina, y eritema nodoso o lesiones papulopustulosas.

El sistema nervioso de los sujetos con la enfermedad ([Chajek y Fainaru](#)) puede ser afectado en aproximadamente 30%; las manifestaciones son en forma repetitiva, meningoencefalitis, parálisis de pares craneales (en particular el VI par), ataxia cerebelosa, signos de fascículos corticoespiniales y oclusiones venosas. Pueden surgir episodios de disfunción diencefálica y del tallo cerebral que se asemejan a accidentes vasculares leves. Algunos estudios forenses han vinculado estos pequeños focos de necrosis con una vasculitis, incluida la infiltración perivascular y meníngea con linfocitos. También puede observarse trombosis venosa central. El comienzo de los síntomas neurológicos puede ser repentino y acompañarse de pleocitosis intensa en líquido cefalorraquídeo (pueden predominar los linfocitos o los neutrófilos), junto con una mayor concentración de proteína, pero cifras normales de glucosa (en uno de sus enfermos los autores detectaron 3 000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> en el comienzo de meningitis aguda). Como regla, los síntomas del sistema nervioso desaparecen del todo en cuestión de semanas, aunque muestran tendencia a reaparecer y algunos individuos quedan con déficit neurológicos persistentes. En raras ocasiones, el cuadro clínico es el de un estado confusional progresivo o demencia (consúltense las

revisiones de [Alema](#) y las de [Lehner y Barnes](#), para mayores detalles).

Se desconoce la causa de la enfermedad de Behçet. El *International Study Group* ha incluido como un método diagnóstico importante la prueba cutánea de patergia (la formación de una pústula estéril en el sitio del pinchazo de una aguja), pero con base en la escasa experiencia estadounidense, los autores de este texto y algunos colegas piensan que tiene valor cuestionable. El tratamiento corriente ha sido la corticoterapia, en el supuesto de que el trastorno tiene un origen autoinmunitario. Los episodios en forma natural ceden y reaparecen, y por ello la valoración del tratamiento es difícil.

## TROMBOSIS DE VENAS Y SENOS VENOSOS CEREBRALES

La trombosis de los senos venosos cerebrales, particularmente del longitudinal superior o del lateral y de las venas profundas y corticales tributarias, origina diversos síndromes neurológicos importantes. Surge a veces trombosis de una vena cerebral, vinculada con infecciones del oído vecino y de senos paranasales, o de meningitis bacteriana, como se describe en el [capítulo 31](#). Es más común la oclusión venosa no infecciosa, consecuencia de algunos de los muchos estados de hipercoagulabilidad que serán expuestos.

La oclusión de las venas corticales que son tributarias de los senos duros se manifiesta en la forma de un accidente venoso por infarto. Puede ser difícil dilucidar si el trombo nació en los senos de la duramadre y se propagó a las venas corticales tributarias, o se produjo la situación contraria. El diagnóstico es difícil, salvo en algunas situaciones clínicas en que hay predisposición para que surja trombosis venosa como el consumo de píldoras anticonceptivas o estados después del parto o de operaciones, que a menudo se caracterizan por trombosis e hiperfibrinogenemia. También aparecen cuadros de hipercoagulabilidad en el cáncer (particularmente en el de páncreas y de otros órganos abdominales); cardiopatías congénitas cianóticas; caquexia en lactantes; enfermedad drepanocítica; síndrome de anticuerpos antifosfolípido, la enfermedad de Behçet mencionada, la mutación del factor V de Leiden, la deficiencia de proteína S o C; la resistencia a la [proteína C](#) activada; la deficiencia de [antitrombina III](#); la policitemia y la trombocitemia primarias o secundarias y la hemoglobinuria nocturna paroxística.

Se han citado como factores de riesgo de la aparición de trombosis venosa cerebral la administración de fármacos como el tamoxifén y la eritropoyetina, e incluso la reacción de hipercoagulabilidad a la [heparina](#), vinculada con la trombocitopenia.

En el estudio de [Martinelli et al.](#) mencionado al comenzar el capítulo, se atribuyeron 35% de los casos de trombosis de vena cerebral a una mutación en el gen del factor V o de la protrombina. [Averbach](#), quien publicó siete casos de trombosis venosa en adultos jóvenes, ha destacado la diversidad de causas clínicas. Dos de sus enfermas tuvieron carcinoma de la mama y otro paciente, colitis ulcerosa. Unos cuantos casos surgirán después de traumatismos craneoencefálicos o quedarán sin explicación.

El accidente cerebrovascular en una persona que presente cualquiera de los cuadros sistémicos mencionados, debe sugerir la posibilidad de trombosis venosa, aunque en algunos casos (como los accidentes posparto) también hay oclusión de arterias y venas por igual. La evolución lenta del síndrome clínico del accidente vascular, la presencia de múltiples lesiones cerebrales que no están dentro de territorios arteriales, y una tendencia a la epilepsia y la hemorragia inclinan la balanza en dirección de la trombosis venosa, y no la de tipo arterial.

Más adelante se podrán conocer las causas de tales manifestaciones clínicas, su variabilidad y también las diferencias del daño cerebral isquémico causado por oclusión arterial. [Stam](#) ha hecho una revisión del tema.

### Trombosis de venas corticales (trombosis superficial de venas corticales)

Algunos síndromes surgen con regularidad suficiente como para sugerir trombosis de una vena o seno particulares. Las manifestaciones características de la *trombosis de venas corticales superficiales* aislada incluyen la presencia de grandes infartos hemorrágicos superficiales (corteza y sustancia blanca vecina) y una notable tendencia a que aparezcan crisis epilépticas parciales. Otros signos característicos, según [Jacobs et al.](#), son hemiparesia, hemianopsia incompleta y afasia y los tres pueden fluctuar en el curso de días. Los síndromes variables recién señalados son reflejo del sitio inconstante de las principales venas superficiales. La trombosis de la vena de Labbé ocasiona infarto del lóbulo temporal superior subyacente, y la oclusión de la vena de Trolard afecta la corteza parietal. Un factor de preocupación es la propagación del coágulo en venas de mayor calibre o senos duros.

En la experiencia de los autores, muy frecuentemente el déficit focal empeora de manera inmediata después de una crisis parcial. La presión intracraneal no aumenta como lo hace cuando hay oclusión de los senos venosos duros. El diagnóstico se hace ahora por el estudio cuidadoso de MRV o por la fase venosa de un angiograma corriente. El clínico debe sospechar la posibilidad de trombosis de una vena cortical en caso de que



advierta múltiples infartos hemorrágicos en un hemisferio, sin que provengan de embolia ni de aterotrombosis.

## Trombosis de senos duros

### Trombosis de senos longitudinal y laterales

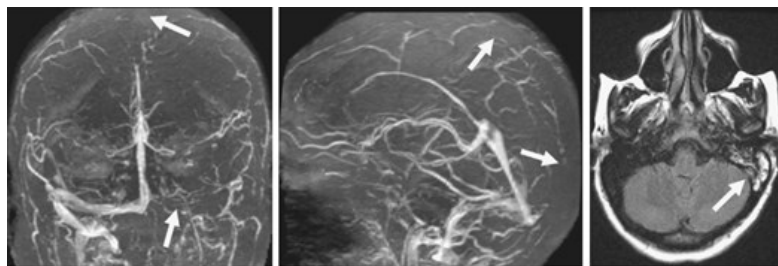
En el caso de la *trombosis del seno longitudinal*, el síndrome en su totalidad puede incluir hipertensión intracraneal con cefalea, vómitos y papiledema; la entidad en cuestión es la más importante en el diagnóstico diferencial del pseudotumor cerebral (véanse [caps. 9, 12 y 29](#)) o puede coincidir con un infarto hemorrágico. Solamente si la trombosis se propaga a venas superficiales surgen paraparesia, hemiparesia, síntomas sensitivos unilaterales o bilaterales fluctuantes o afasia. Sobre las mismas bases aparecen crisis epilépticas sensitivas o motoras focales o irregulares, pero no tienen la misma frecuencia que tiene la trombosis de venas corticales.

Los senos transversos por lo común son asimétricos; un poco más de la mitad de las personas tienen una vena derecha dominante y 25%, muestran simetría. (El seno de mayor tamaño corresponde a un lóbulo occipital menor de ese lado-*petalia*). Es posible que no aparezcan síntomas con la oclusión unilateral del seno transverso no dominante, en tanto que la trombosis del seno dominante, por lo regular origina un síndrome equivalente al bloqueo del seno longitudinal. La hipertensión intracraneal sin dilatación ventricular aparece con trombosis del seno longitudinal superior, la vena yugular y el seno transverso o la confluencia de todos ellos.

La imagen radiológica común que es consecuencia de oclusión del seno longitudinal superior es de un infarto hemorrágico superficial bilateral paramediano, de tipo parietal o frontal, o la congestión venosa edematosa. En el caso de CT hecha con goteo de medio de contraste, es posible observar que el seno longitudinal posterior no se opacificó por dicho medio, si se hace un ajuste cuidadoso de la ventana de observación (“signo  $\delta$  vacío”). Aumenta la presión del líquido cefalorraquídeo y a veces éste muestra un tinte levemente sanguinolento. La trombosis de senos transversos origina infarto hemorrágico de la convexidad del lóbulo temporal, por lo común con notable edema vasógeno. La CT con medio de contraste, la arteriografía (fase venosa) y MRV ([fig. 33–39](#)) facilitan el diagnóstico al visualizar directamente la oclusión venosa e indicar la ausencia de opacificación del seno o en ocasiones, la presencia de un coágulo dentro de una vena. Una vez que la trombosis venosa persiste definitivamente durante días o más, las venas superficiales tributarias asumen una imagen de “sacacorcho” que se advierte en la fase venosa de un angiograma.

FIGURA 33–39.

Trombosis de senos venosos. El venograma por resonancia magnética coronal (*izquierda*) y sagital (*centro*) señala ausencia de flujo en los senos longitudinal superior y transverso izquierdo (*flechas*). Se observa el seno recto y los senos transversos derechos que tienen aún flujo sanguíneo. La MRI FLAIR-T2 axil indica otomastoiditis izquierda que fue la causa de trombosis extensa. En la MRI se puede detectar el coágulo (*derecha*) (*flecha*).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

### Trombosis del seno cavernoso

Como se mencionó en los [capítulos 12 y 13](#) en casos de *trombosis del seno cavernoso*, hay intensa quemosis y proptosis que corresponden a un coágulo en la porción anterior del seno, y puede haber trastornos de la función de los pares craneales III, IV, VI y la rama oftálmica del V cuando hay afectación del segmento posterior. En caso de que el coágulo se propague al seno petroso inferior, puede surgir parálisis de los pares craneales VI, IX, X y XI; a veces la afectación del *seno petroso superior* se acompaña de parálisis del quinto nervio (trigémino).

La trombosis de los senos venosos en recién nacidos impone problemas especiales en el diagnóstico. En la serie publicada por [deVeber et al.](#), algunas complicaciones perinatales que incluyen enfermedades sistémicas como deshidratación e infección intensas fueron elementos antecedentes



comunes; el pronóstico fue insatisfactorio. En niños de corta edad fueron diferentes los factores de riesgo en cuanto a que fueron más frecuentes las enfermedades del tejido conjuntivo y los cuadros protrombóticos, y las infecciones de cabeza y cuello.

## Trombosis de vena cerebral profunda

La oclusión de las venas de Galeno y las cerebrales internas constituyen, entre los síndromes venosos, la menos frecuente y la más indefinida.

Después de estudiar los pocos casos disponibles surge un cuadro de infarto bitalámico, a veces reversible y que comprende de manera predominante desatención, descuido espacial y amnesia en el paciente cuyo caso fue publicado por Benabdeljili *et al.* y el de mutismo acinético y apatía en el enfermo de Gladstone *et al.* La serie de casos de van den Bergh *et al.* destaca la dificultad para el diagnóstico de síndromes parciales de este tipo. En casi todos los informes del problema, son precisamente los más sobresalientes los aspectos neuropsicológicos. En otras situaciones se han identificado coma y cambios pupilares manifiestos atribuibles a la isquemia del diencefalo y del mesencéfalo rostral. En la MRI el signo más notable, es la gran región bilobulada con cambio de señales, que abarca los tálamos. Gran parte del cambio de dichas señales quizá represente edema y congestión venosa reversibles, a causa de que puede haber mejoría clínica sustancial. Se necesita la angiografía para confirmar el diagnóstico, la mayor parte de las veces, un venograma por resonancia magnética.

## Tratamiento de la trombosis venosa cerebral

En algunas situaciones es posible salvar la vida de los pacientes con el uso de anticoagulantes, y la primera por utilizar es la **heparina** o un equivalente, durante varios días, y después **warfarina**, que se combinarán con antibióticos si la oclusión venosa es de tipo infeccioso (situación rara en fechas recientes). Sin embargo, la cifra de mortalidad global sigue siendo grande y se advierten grandes infartos venosos hemorrágicos en 10% a 20% de los enfermos. Gracias a los datos de la investigación clínica realizada por Einhaupl *et al.* se pudo dilucidar el dilema del tratamiento, que se orientó hacia la anticoagulación intensiva, situación que no pudo ser confirmada por de Bruijn *et al.* y Stam *et al.*, quienes detectaron una mínima diferencia entre los pacientes que recibieron **heparina** de bajo peso molecular de quienes fueron asignados a placebo, ambos seguidos de anticoagulantes orales por tres meses. En algunos casos se considera el uso de anticoagulantes nuevos. Muchos de los pacientes tratados evolucionan satisfactoriamente, pero puede ser necesario que transcurran semanas para que cedan las cefaleas, aunque en ocasiones alivian con la administración de **heparina**. Por otra parte, el estado de coma y múltiples hemorragias cerebrales suelen ser letales.

Se ha utilizado el goteo local de tPA, pero no ha sido sometido a los mismos estudios con asignación al azar. En series pequeñas se han obtenido buenos resultados con la administración de trombolíticos por goteo venoso local o sistémico, como ocurrió con los cinco pacientes tratados con urocinasa y **heparina** por DiRocco *et al.* Sin embargo, la estrategia mencionada no ha sido objeto de un estudio sistemático. Los autores han reservado la trombólisis para casos extremos de trombosis de un seno dural, con estupor o coma y aumento extraordinario en LCR.

## ACCIDENTE VASCULAR POR ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD

### Endocarditis trombótica (marántica) no bacteriana

Las vegetaciones estériles, conocidas también como *endocarditis trombótica no bacteriana*, están compuestas de fibrina y plaquetas y adosadas en forma laxa a las válvulas mitral y aórtica y al endocardio contiguo. Pueden ser la fuente común de émbolos cerebrales (en promedio 10% de todos los casos de embolia cerebral, según Barron *et al.*; pero una cifra menor en la experiencia de otros autores). Casi en la mitad de los enfermos, las vegetaciones acompañan a una neoplasia maligna y el resto aparece en individuos debilitados por otras enfermedades (Biller *et al.*). La experiencia reciente sugiere que la mayor parte depende de un cáncer generalizado.

Es peculiar la situación en que surge embolia a partir de endocarditis no bacteriana. También se identifican a veces signos clínicos prototípicos que permiten diferenciarla de otras formas de embolia cerebral. En particular, los accidentes cerebrovasculares pueden ser múltiples, seriados durante días o semanas, y en términos generales, pequeños con lo cual el cuadro corresponde a síndromes incompletos de enfermedad cerebrovascular con una encefalopatía sobreañadida. La naturaleza repentina de los déficits de origen embólico permite diferenciar tal cuadro de otras formas usuales de metástasis cerebrales.

La enfermedad es esencialmente una manifestación de coagulación intravascular diseminada crónica (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) que se revisa más adelante, y por ello no cabe la sorpresa de que se identifiquen cambios similares en estudios de laboratorio, que incluyen un incremento en los productos de degradación de fibrina circulantes, en particular D-dímero, y haya signos de hemólisis microangiopática en la

extensión de sangre. De manera típica, se observa trombocitopenia moderada. A menudo se practica el ecocardiograma, pero no es sensible.

Los riesgos del uso de anticoagulantes en pacientes en estado grave con enfermedad maligna difundida pueden superar los beneficios de dicho tratamiento, pero no se han estudiado sistemáticamente para usar en ese trastorno, medicamentos que impiden la agregación plaquetaria, pues posiblemente sean útiles. Muy a menudo persisten los accidentes embólicos a pesar del tratamiento.

## Enfermedad cerebrovascular como complicación de hemopatías

El cerebro muestra afectación en la evolución de muchas hemopatías, de las cuales se han mencionado algunas. En este apartado se revisan de las mejor definidas.

### Coagulación intravascular diseminada

Se trata de la coagulopatía más frecuente y más grave que afecta el sistema nervioso (DIC, *disseminated intravascular coagulation*). El proceso patológico básico depende de la liberación de sustancias tromboplásticas desde vasos lesionados, con lo cual se activa el proceso de coagulación y se forma fibrina, fenómeno durante el cual se consumen los factores de coagulación y las plaquetas. Prácticamente cualquier mecanismo que ocasione daño hístico puede hacer que se liberen las tromboplastinas tisulares, a la circulación. De este modo, la coagulación intravascular diseminada (DIC) complica muy diversas entidades clínicas como septicemia sobreaguda, traumatismos masivos, cirugía cardiotorácica, siriásis, quemaduras, incompatibilidad de tipos sanguíneos en transfusiones de sangre y otros trastornos de complejos inmunitarios, cetoacidosis diabética, leucemia, complicaciones obstétricas, cardiopatía congénita cianótica y choque de diversas causas.

El cambio patológico esencial en DIC es la presencia de innumerables trombos de fibrina dispersos en vasos finos, de lo cual aparecen innumerables infartos pequeños en muchos órganos, incluido el cerebro. En ocasiones DIC se manifiesta por una diátesis hemorrágica en la cual surgen hemorragias petequiales alrededor de pequeños vasos perforantes. En algunos casos la hemorragia cerebral es muy extensa, similar a la de causa hipertensiva primaria. El factor principal que explica la hemorragia es el consumo de plaquetas y diversos factores de coagulación que aparecen durante la formación de fibrina; además, los productos de degradación de fibrina poseen intrínsecamente propiedades anticoagulantes.

La naturaleza difusa del daño neurológico puede sugerir una metabolopatía y no una vasculopatía del cerebro. En caso de que no se detecte claramente una causa metabólica, infecciosa o neoplásica de la encefalopatía, a veces despiertan la sospecha de DIC el comienzo de anomalías neurológicas focales agudas y fluctuantes o un deterioro neurológico generalizado y a veces terminal, y hay que medir en tales casos los factores de coagulación y los productos de degradación de la fibrina. Invariablemente hay disminución del recuento plaquetario y manifestaciones de consumo de fibrinógeno y otros factores de coagulación, lo cual es señalado por la prolongación de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial.

En la enfermedad afín conocida como HELLP que se revisa en secciones anteriores sobre encefalopatía hipertensiva y ecláptica, las eclápticas terminan por mostrar insuficiencia hepática y trombocitopenia; no se ha definido la contribución de esta forma limitada de DIC a los efectos de la eclampsia en el sistema nervioso (consúltense los comentarios anteriores sobre eclampsia).

### Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (Hughes)

En el apartado “Accidentes cerebrovasculares en niños y adultos jóvenes” se revisa este síndrome, el cual aparece en diversas combinaciones en adultos jóvenes, TIA o apoplejías, migraña y trombocitopenia. Los fosfolípidos son una familia de lipoproteínas que influyen en la coagulación; algunos de ellos con los cuales reaccionan los anticuerpos son compartidos con los factores mencionados y en particular la protrombina. Los autoanticuerpos dirigidos contra la proteína de fijación de los fosfolípidos inducen, en consecuencia, la coagulación de la sangre. Los primeros anticuerpos descritos de ese tipo fueron el *anticoagulante lúpico* y la *anticardiolipina*. Casi todas las clasificaciones del síndrome antifosfolípidos incluyen también anticuerpos contra  $\beta_2$ -glucoproteína 1, proteína que puede ser necesaria para la fijación y el efecto procoagulante del anticuerpo contra la cardiolipina. El criterio formal para el diagnóstico del síndrome exige que un fenómeno embólico se acompañe de la detección de autoanticuerpos en dos ocasiones cuando menos con una diferencia de seis semanas. En promedio 25% de los enfermos de lupus tienen proteínas antifosfolípidas e incluso 6 % de las mujeres con complicaciones gravídicas presentan anticuerpos. Algunas indagaciones indican que se les detecta en 17% de los sujetos menores de 50 años, con apoplejía.

Además de los efectos cerebrovasculares, otras características son el livedo reticular, la trombosis venosa por lo regular en las piernas y la pérdida tardía del embarazo. La eclampsia y la preeclampsia y el síndrome HELLP durante la gestación son el resultado de la intervención de autoanticuerpos.

Por lo general, se identifica el síndrome de antifosfolípidos en pacientes asintomáticos durante la investigación del incremento del tiempo de tromboplastina parcial (PTT) o la trombocitopenia; sin embargo, no es común la plaquetopenia profunda (menos de  $20 \times 10^9/L$ ).

Los métodos para investigar la enfermedad comprenden la detección de anticuerpos IgM, IgG y mixtos contra cada uno de los tres fosfolípidos principales; en muchos pacientes hay traslape parcial, en los cuales más de una subclase de anticuerpos aparece contra más de una lipoproteína (80% de los pacientes con anticoagulante lúpico tienen también anticuerpos contra cardiolipina, pero menos de la mitad de los que muestran anticuerpo contra la cardiolipina tienen anticoagulante lúpico). Los anticuerpos contra la  $\beta_2$ -glucoproteína 1 son los más específicos de la enfermedad. A pesar de ello, el dato principal de estudios de laboratorio que corresponde a la enfermedad es la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial. El título de anticardiolipina guarda relación aproximada con el riesgo de trombosis, y la especificidad del síndrome es mayor en el caso de los autoanticuerpos de tipo IgG, que en el de IgM. Desde hace tiempo se ha comentado la mayor incidencia de migraña y también ha sido un tema discutido. [Levine et al. \(1990\)](#) hicieron una revisión de las apoplejías en tales circunstancias, y García y Erkan también revisaron ese tema, en su relación con la medicina general.

Los comentarios presentes corresponden más bien a la forma inmunitaria idiopática “primaria” de la enfermedad, pero muchos casos son consecuencia (secundarios) del lupus eritematoso, la enfermedad de Sjögren, el uso de neurolépticos como las fenotiazinas, las butirofenonas y otros fármacos y algunas infecciones.

La anormalidad neurológica más frecuente es la isquemia cerebral transitoria (TIA) que suele asumir la forma de amaurosis fugaz (ceguera monoocular transitoria), con oclusión de arteriolas o venas retinianas o sin ellas ([Digre et al.](#)). Los fenómenos similares a accidentes cerebrovasculares son más frecuentes en individuos que también tienen migraña, hiperlipidemia y anticuerpos antinucleares y en sujetos que han fumado o mujeres que han consumido píldoras anticonceptivas. En casi 33%, de los 48 pacientes cuyos casos fueron publicados por [Levine et al. \(1990\)](#) se observó trombocitopenia, y en 23% hubo resultados positivos falsos en la prueba VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*). Las lesiones vasculares se sitúan más bien en la sustancia blanca cerebral e incluyen infartos que también se identifican en la MRI. En la angiografía se detectan oclusiones de arterias en sitios poco comunes ([Brey et al.](#)). No se ha dilucidado en detalle el mecanismo por el que surge el accidente cerebrovascular y podría ser causado por émbolos que provienen de las hojuelas de la válvula mitral, similares a los que se observan en la endocarditis trombótica no bacteriana. Como otra posibilidad y que tiene mayor frecuencia en opinión de los autores, se advierte una trombosis no inflamatoria in situ en los vasos cerebrales de calibre mediano, como lo han sugerido el material patológico escaso estudiado por [Briley et al.](#)

Los anticuerpos circulantes mencionados también pueden ocasionar un síndrome de corea o hemicorea bilaterales transitorias; además, algunos pacientes muestran hemiparesia leve u otros signos focales sutiles. Prácticamente todos los individuos afectados que han atendido los autores de este texto han sido mujeres con trombocitopenia, y de ellas algunas probablemente tuvieron lupus generalizado, cuando menos según los datos de los estudios de laboratorio. Pudiera ser válida la relación directa del síndrome coreico con los anticuerpos, similar a la que se ha propuesto en el caso de corea de Sydenham, pero es un punto no corroborado por el momento. En algunos casos hay microinfartos de ganglios basales, que quizá dependen de vegetaciones valvulares. En los pacientes en cuestión el síndrome coreico puede ser desencadenado por la introducción de píldoras anticonceptivas con estrógeno y suele mejorar a muy breve plazo con corticoesteroides y antiagregantes plaquetarios. [Asherson et al.](#) revisaron las cineticoapatías en dicho síndrome.

El *síndrome de Sneddon* (descrito por este autor en un artículo de 1965) es una arteriopatía que origina lesiones cutáneas de color rojo azulado intenso de livedo reticular y livedo racemoso, que acompaña a accidentes cerebrovasculares isquémicos múltiples. Muchos de los enfermos (no todos) tienen títulos altos de anticuerpos antifosfolípidos. Las lesiones cutáneas presentan una vasculopatía no inflamatoria con engrosamiento de la capa íntima, pero no se ha estudiado adecuadamente el cuadro histopatológico de la enfermedad oclusiva. En un informe de los casos de 17 pacientes de ese tipo hecho por [Stockhammer et al.](#), ocho mostraron accidentes cerebrovasculares, y en la MRI se detectaron lesiones en 16 pacientes. La edad de los enfermos de accidentes cerebrovasculares fue de 30 a 35 años y por ello el clínico debe pensar en dicho problema al atender a adultos jóvenes con enfermedad cerebrovascular. Muchas de las lesiones fueron pequeñas, profundas y múltiples en las MRI. Se observa tendencia a que reaparezcan los accidentes vasculares, pero muchos de los enfermos han estado asintomáticos durante años después de un solo accidente de ese tipo. La biopsia de piel es útil en el diagnóstico.

Se sabe de casos en que los cambios radiológicos causados por infartos pequeños recurrentes fueron difíciles de diferenciar de los de la esclerosis múltiple, como se comenta en algunas partes del [capítulo 35](#) sobre enfermedades desmielinizantes. Se ha planteado la posibilidad de vínculos del síndrome antifosfolípidos con la mielitis transversa ([cap. 42](#)), la hipoacusia y otros cuadros más, pero no se ha comprobado.

## Tratamiento

En el lapso en el cual se confirma el diagnóstico al repetir las mediciones de anticuerpos o después de un solo accidente isquémico arterial, los grupos por consenso han declarado que es razonable tratar a tales pacientes con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (consúltese el trabajo de [Lim et al.](#)). (La trombosis venosa se trata inicialmente con [heparina](#)). La [warfarina](#), que es el fármaco definitivo, altera los métodos para valorar anticuerpos y algunas guías recomiendan confirmar la presencia de estas sustancias después de un intervalo de dos semanas antes de iniciar la administración de dicho anticoagulante. Sin embargo, la [warfarina](#) se ha utilizado con los beneficios máximos y en ocasiones los autores han iniciado su uso ante la sospecha del síndrome. [Khamashta et al.](#) han observado que es necesario conservar el índice internacional normalizado, muy cerca de las tres unidades, para que se evite eficazmente un accidente cerebrovascular. Según datos del estudio realizado por [Crowther et al.](#), un índice de dos a tres puntos confirió algún grado de protección contra la trombosis y también niveles más altos, pero el número de trastornos trombóticos fue pequeño en los dos grupos y sólo ocurrió un accidente vascular en 114 personas en un lapso de unos tres años. Es imperioso usar [warfarina](#) con enorme cautela en individuos con trombocitopenia intensa y con otras coagulopatías intrínsecas. El índice internacional normalizado puede utilizarse como un indicador del nivel de anticoagulación, pero puede ser alterado por los anticuerpos; no se ha creado método ideal alguno para evaluar en forma seriada la utilidad del tratamiento. Según expertos, sobre bases inciertas, el ácido acetilsalicílico no brinda protección contra el accidente cerebrovascular, pero solamente en unas cuantas series con pocos enfermos se analizó su efecto. En casos “catastróficos” se han utilizado con efectos moderados los concentrados de inmunoglobulina intravenosa y la plasmaféresis. Se han usado inmunodepresores como la [azatioprina](#), el [rituximab](#) y el micofenolato con resultados desiguales y efectos adversos dispares. En casos catastróficos se usó el [eculizumab](#), anticuerpo contra la fracción 5 del complemento, y se ha explorado la inhibición de la vía m-TORC en nefrópatas y en el rechazo del trasplante. Sobre bases teóricas podrían usarse los estatínicos, aunque no han sido estudiados extensamente. Es importante eliminar el tabaquismo y el consumo de compuestos con estrógeno porque agravan enormemente el peligro de que surja un accidente cerebrovascular, en ese síndrome.

García ha revisado el tema de la enfermedad sistémica por anticuerpos antifosfolípidos y su tratamiento.

### Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP, síndrome de Moschcowitz) y síndrome urémico hemolítico

Los trastornos mencionados afectan los vasos finos, en combinación con una anemia hemolítica microangiopática caracterizada por oclusiones generalizadas de arteriolas y capilares, que afecta prácticamente a todos los órganos del cuerpo, incluido el cerebro. Fue descrita por [Adams et al. \(1948\)](#) y recibió el nombre de acroangiotrombosis trombocítica. Por técnicas de inmunofluorescencia se han identificado componentes de fibrina; algunos investigadores han demostrado la presencia de agregación plaquetaria intravascular diseminada y no trombos de fibrina. La púrpura trombocitopénica trombótica (TTP) esporádica es causada por el inhibidor de IgG circulante adquirido, de la proteasa que desintegra el factor de von Willebrand (se le ha llamado “una desintegrina y una metaloproteinasa con un motivo de tipo 1 de tromboespondina, miembro 13” [*a desintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13, ADAMTS13*]). La deficiencia hereditaria de esa proteasa origina una forma familiar todavía más rara (el síndrome de Upshaw-Shulman) y es causada por una deficiencia hereditaria de ADAMTS13.

En lo que toca al cuadro clínico, sus manifestaciones son fiebre, anemia, signos de hepatopatía y nefropatía y trombocitopenia (esta última ocasiona las manifestaciones hemorrágicas frecuentes como son petequias y equimosis de la piel, hemorragias en retina, hematuria, hemorragia en tubo digestivo y otros signos más). Casi siempre aparecen síntomas del sistema nervioso y en la mitad de los pacientes constituyen la manifestación inicial del trastorno; entre ellos están confusión, delirio, crisis epilépticas y hemiparesia (a veces es remitente o fluctuante) y se explican fácilmente por las lesiones isquémicas microscópicas diseminadas, en el cerebro. [Garrett et al.](#) han destacado el cuadro inicial de estado epiléptico no convulsivo en TTP y los autores han atendido a dos pacientes con esas características. No se observó infarto macroscópico. En muchos de los enfermos que sobrevivieron cupo esperar la recuperación del déficit neurológico focal, salvo que hubiera habido un infarto identificable en la CT o la MRI. El LCR es normal, salvo el mayor nivel de proteína en algunos casos. Hasta donde se sabe, no surge mononeuritis múltiple.

El diagnóstico se corrobora al detectar anemia hemolítica microangiopática en el contexto del cuadro clínico característico. Se cuenta con un método para medir la actividad de ADAMTS13 y para ello se utiliza un ensayo inmunoenzimático de adsorción (ELISA), pero para emprender el tratamiento no se necesita esperar los resultados de dicha prueba. Se advierten importantes puntos de coincidencia entre TTP, síndrome urémico hemolítico (HUS), toxemia gravídica, la anemia hemolítica con cifras altas en las pruebas de función hepática y el número de plaquetas (síndrome HELLP), encefalopatía por hipertensión y otras causas del síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (PRES, consúltese la revisión previa). En todas ellas, el problema en el sistema nervioso central es mediado por la disfunción endotelial con transgresión de la barrera hematoencefálica. El tratamiento recomendado de TTP es la plasmaféresis o la administración de plasma en venoclisis. Se pueden hallar mayores detalles en *Principios de Medicina Interna de Harrison*.

## Policitemia verdadera, trombocitosis y trombocitemia

La policitemia verdadera es un trastorno mieloproliferativo de causa desconocida, que se caracteriza por incremento extraordinario en la masa eritrocítica y en el volumen de sangre, y a menudo también con aumento en el número de leucocitos y de plaquetas. Es importante diferenciarla de las muchas formas secundarias o sintomáticas de policitemia (eritrocitosis), en que es normal el número de plaquetas y de leucocitos. Una gran proporción de pacientes de policitemia vera presentarán mutaciones de JAK2. La incidencia levemente mayor de trombosis en la policitemia primaria se atribuye a la hiperviscosidad de la sangre, a la ingurgitación de vasos y a la disminución de la velocidad del flujo sanguíneo. La mayoría de los enfermos que muestra manifestaciones cerebrovasculares tiene isquemia cerebral transitoria y pequeños accidentes vasculares, pero los autores han atendido a un paciente de trombosis del seno longitudinal. Si la cifra del hematócrito es muy grande, se observa a veces en los vasos retinianos sedimentación eritrocítica. No hay certidumbre en cuanto a la causa de la hemorragia cerebral en dicha enfermedad, aunque se han descrito anomalías de la función plaquetaria y de la coagulación (consúltense [Davies-Jones et al.](#)).

Se considera que el recuento plaquetario mayor de 800 000 trombocitos/mm<sup>3</sup> constituye una forma de enfermedad mieloproliferativa, vinculada con la policitemia verdadera. En algunos enfermos se advierten esplenomegalia, policitemia, leucemia mielógena crónica o mieloesclerosis. En algunos de los pacientes atendidos por los autores no se pudo explicar la trombocitosis. Ellos tuvieron como cuadro inicial episodios trombóticos recurrentes de tipo cerebral y sistémico, a menudo de grado pequeño y transitorio. Métodos útiles para aplacar los síntomas neurológicos son la citaféresis para disminuir el número de plaquetas y fármacos antiagregantes plaquetarios ([anagrelida](#) de hidroxiurea) y así suprimir la formación de megacariocitos. En uno de los enfermos cuya evolución vigilaron los autores, algunas lesiones pequeñas, posiblemente infartos, estuvieron situados en la sustancia blanca y remediaron la esclerosis múltiple. Otro enfermo con trombocitosis esencial terminó por mostrar migraña nueva e impresionante con aura, cuando el número de sus plaquetas rebasó el millón por milímetro cúbico.

Diversos trastornos hemorrágicos como *leucemia*, *anemia aplásica*, *púrpura trombocitopénica* y *hemofilia* pueden ocasionar hemorragias cerebrales. Muchas formas raras de enfermedades hemorrágicas pueden ser complicadas por manifestaciones del mismo tipo y han sido revisadas por [Davies-Jones et al.](#)

## Enfermedad drepanocítica

Esta enfermedad hereditaria depende de la presencia de la hemoglobina S anormal en los eritrocitos. Las anomalías clínicas se observan principalmente en personas con enfermedad drepanocítica, es decir, con el estado homocigoto y no en las que llevan el rasgo drepanocítico, que representa el estado heterocigoto. Los autores han identificado síntomas del sistema nervioso en personas con una hemoglobinopatía mixta heterocigota como la talasemia drepanocítica, y las drepanocitosis S y la D, pero son menos intensas y frecuentes que en la anemia drepanocítica. La enfermedad, que ataca predominantemente personas con antepasados de África central y algunos países del Mediterráneo, comienza en etapas tempranas de la vida y se caracteriza por “crisis” de infección (en particular la meningitis neumocócica), dolor en las extremidades y en abdomen, úlceras crónicas en las piernas e infartos de huesos y vísceras. La complicación neurológica más común son las lesiones isquémicas del cerebro, grandes y pequeñas, pero también surgen a veces hemorragia cerebral subaracnoidea y subdural y las oclusiones pueden ser arteriales o venosas. Las personas con anemia drepanocítica pueden mostrar estenosis progresiva de la arteria carótida intracraneal en su segmento supraclinoideo y en consecuencia, formación de vasos colaterales, lo cual genera un síndrome similar al de la enfermedad de moyamoya. Los vasos colaterales frágiles pueden romperse y ocasionar hemorragia intracraneal.

De acuerdo con [DeBaun et al.](#) las transfusiones de sangre hechas con regularidad disminuyen la incidencia o la repetición de apoplejías de 14% a 6%, en tres años, en la enfermedad drepanocítica. [Lee et al.](#) demostraron que las exsanguinotransfusiones con mediciones seriadas de las velocidades de flujo en la arteria cerebral media por medio del Doppler transcraneal, aminoran el peligro de esta complicación neurológica importante. El estudio de prevención de accidente cerebrovascular en la anemia drepanocítica disminuyó 90% el riesgo del primer accidente en 63 niños que recibieron periódicamente transfusiones, en comparación con 67 menores a los que se aplicaron únicamente medidas de sostén.

## PROBLEMAS CLÍNICOS ESPECIALES EN LAS ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

Inevitablemente, muchos enfermos son atendidos por primera vez por clínicos que no son expertos en todos los aspectos finos de las enfermedades cerebrovasculares. Surgen situaciones en las que hay que hacer decisiones críticas en cuanto a los anticoagulantes, nuevos estudios de laboratorio y la orientación y el pronóstico que se dará a la familia. Se exponen algunas de las situaciones que han abordado los autores del texto que pueden ser

útiles para estudiantes y residentes y también para personal no especializado en neurología.

## El enfermo con el antecedente de un ataque isquémico o un accidente cerebrovascular pequeño

El individuo puede mostrar funciones normales cuando se le explora, pero se tiene la seguridad, por datos de anamnesis o métodos radiográficos, que en lo pasado tuvo un accidente o enfermedad cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio. En este caso el problema serían las medidas por emprender para aminorar el peligro de nuevos accidentes, situación particularmente difícil si se planea algún método operatorio. TIA focal breve que duró minutos o menos o muchos accesos estereotipados pueden representar estenosis extensa de la arteria carótida izquierda en el mismo lado del hemisferio cerebral afectado. Si los síntomas surgieron en fecha reciente pudieran ser premonitorios de la oclusión completa. Si varias semanas antes hubo isquemia cerebral transitoria, disminuyen los riesgos inmediatos de la oclusión. La estrategia inicial es corroborar la libre circulación de arterias carótidas, y para ello se utiliza la ecografía o la angiografía por resonancia magnética (MRA). Si el diámetro disminuyó más de 70% en comparación con el segmento normal vecino y probablemente si hay una placa muy ulcerada pero no demasiado estrecha, conviene la cirugía de carótida (o la angioplastia). Si una isquemia cerebral transitoria (TIA) aislada duró más de 1 h o en la exploración neurológica se identifican signos de poca intensidad atribuibles a la región del hemisferio afectado por TIA, conviene buscar el punto de origen del émbolo. Entre los estudios diagnósticos adecuados están electrocardiograma (ECG), un ecocardiograma transesofágico, monitorización continua en busca de arritmias cardíacas, ecografía de las arterias carótidas, y practicar una CT o una MRI si no se realizaron. Medidas complementarias son el control de la hipertensión arterial y disminuir la hipercolesterolemia. El error incluye no conceder importancia potencial a un accidente o TIA de poca intensidad.

## Paciente con un accidente cerebrovascular reciente quizá incompleto

Si han transcurrido horas desde las primeras manifestaciones del accidente cerebrovascular, pero el síndrome fluctúa o avanza, el problema básico es decidir si el infarto trombótico (venoso o arterial) se propagará y afectará más tejido cerebral; o si es embólico, saber si el tejido isquémico se transformará en hemorrágico o aparecerá otra embolia, o si existe una disección arterial y ocasionará émbolos. El dilema de los tratamientos es un punto controvertido en casi todas las circunstancias de este tipo. En algunos centros es práctica común tratar de impedir la propagación de un trombo, y para ello se administra **heparina** (o **heparina** de bajo peso molecular) seguido de **warfarina**, como se comenta en párrafos anteriores. Algunos déficits de los accidentes cerebrovasculares fluctúan con la presión arterial, lo cual sugiere oclusión de la arteria carótida u otro vaso de grueso calibre. Factores que pueden ser útiles para estabilizar la situación son prestar atención al riego cerebral adecuado al omitir los fármacos antihipertensores usuales, asegurar la hidratación adecuada y evitar la hemoconcentración y la posibilidad de utilizar una posición de Trendelenburg (la cabeza más baja que el plano del cuerpo).

## Síndromes no evidentes o sin fundamentos firmes de enfermedad cerebrovascular

Aunque la hemiplejía es el tipo clásico de apoplejía, las enfermedades cerebrovasculares pueden manifestarse intrínsecamente por signos de que quedan indemnes las vías motoras, pero tienen las mismas consecuencias diagnósticas y terapéuticas graves. Hay tendencia a no conceder importancia a algunos síndromes de enfermedades cerebrovasculares.

En ocasiones se considera que no tiene importancia un aneurisma con rotura, cuyo cuadro inicial es de cefalea generalizada, repentina e intensa que ha durado horas o días, y que es diferente de cualquier dolor de cabeza habido. En la exploración a veces no se identifican anormalidades, salvo moderada rigidez de cuello e hipertensión arterial pequeña. El hecho de no investigar la situación mencionada por métodos imagenológicos y estudio del líquido cefalorraquídeo permitirá a veces que surja más tarde una hemorragia subaracnoidea masiva. Entidades por incorporar en el diagnóstico diferencial son las hemorragias cerebrales pequeñas, los hematomas subdurales y los tumores cerebrales, situación que se puede dilucidar por medio de CT o resonancia magnética.

El segundo accidente cerebrovascular no manifiesto es aquel causado por oclusión de la arteria cerebral posterior, por lo común por émbolos; el clínico a veces no lo identifica, salvo que sistemáticamente estudie de manera directa los campos visuales. El propio enfermo quizá no se percate de la dificultad o señalará únicamente visión borrosa o la necesidad de nuevas lentes. Los déficits acompañantes incluyen la incapacidad de nombrar colores o reconocer objetos manipulables o caras, dificultad para leer y otros trastornos más. Por MRI o CT por lo regular se corrobora el diagnóstico clínico y se orienta el tratamiento a nuevos émbolos o la extensión de la trombosis.

Otro cuadro cerebrovascular no manifiesto o desorientador que el clínico toma erróneamente por algún trastorno psiquiátrico es el ataque de habla parafásica por oclusión embólica de una rama de la arteria cerebral media izquierda. El individuo emite frases sin sentido, parece estar confuso y no



entiende del todo lo que se le dice. Puede realizar satisfactoriamente tareas a nivel superficial y saludar y hacer gestos socialmente apropiados. Solamente el estudio detallado de la función del lenguaje y del comportamiento permitirá hacer el diagnóstico preciso. El infarto (o un traumatismo) del lóbulo cerebral dominante o no dominante y rara vez de lóbulo caudado puede ocasionar un delirio agitado, con nuevos signos focales; todo lo anterior puede ser tomado erróneamente por un estado tóxico o de abstinencia.

El médico no identifica a menudo infartos parietales en alguno de los lados (por lo común en el hemisferio no dominante), porque el paciente no se percata absolutamente del problema o los síntomas generan solamente un estado confusional sutil, somnolencia, o tan sólo problemas sutiles de cálculo, marcar números de un teléfono, alcanzar exactamente los objetos o la pérdida de la capacidad de escribir. Se puede obtener un dato orientador si se advierte extinción de los estímulos visuales o táctiles provocados en ambos lados; a veces el único signo definitorio es la asimetría notable de la respuesta de nistagmo optocinético.

En el contacto inicial es difícil identificar como enfermedad cerebrovascular la hemorragia cerebelosa. El clínico puede interpretar la cefalea occipital y el señalamiento de mareos y vómitos como un trastorno laberíntico, gastroenteritis o infarto del miocardio. Es probable que no se haya estudiado o se pasaron por alto manifestaciones como la ataxia leve de las extremidades, imposibilidad de estar sentado o de pie, o paresias leves de la mirada. Es posible no identificar todo el síndrome si no se pide al paciente que se levante de la camilla y camine. La intervención temprana por cirugía puede salvar la vida, pero una vez que ha evolucionado el síndrome hasta llegar al coma con anormalidades pupilares y con signos de Babinski en ambos lados, existe menor posibilidad de alcanzar buenos resultados con la cirugía. En forma similar, el infarto bulbar lateral que origina vómitos y mareos incesantes puede ser tomado erróneamente por gastroenteritis, salvo que se identifiquen nistagmo y ataxia locomotora.

## El paciente con un accidente cerebrovascular y en coma

Las causas más frecuentes del coma de origen vascular son la hemorragia intracraneal, que suele estar en un plano profundo en el hemisferio, ser menos frecuente en el cerebelo o el tronco del encéfalo, y la hemorragia subaracnoidea extensa o una obstrucción del tronco basilar. Después de algunos días, el edema encefálico que rodea a un gran infarto en el territorio de la arteria cerebral media o junto a la masa hemorrágica puede comprimir el mesencéfalo y ocasionar el mismo efecto. En estas circunstancias es posible recurrir a algunas medidas operatorias correctoras: drenar sangre de los ventrículos; derivación de estos últimos en caso de hidrocefalia secundaria causada por obstrucción del tercer ventrículo o del acueducto; evacuación de la hemorragia cerebral en casos de deterioro reciente y comienzo de estupor y coma, y hemicraniectomía en el caso de edema masivo por accidente cerebrovascular. Asimismo, los trombolíticos y los anticoagulantes a veces producen buenos resultados al revertir la evolución de la trombosis del tronco basilar que ha ocasionado coma por isquemia o infarto del segmento superior del tronco encefálico.

## Crisis epilépticas después de enfermedades cerebrovasculares

Con la excepción del infarto causado por oclusión venosa cerebral, las crisis convulsivas después de enfermedad cerebrovascular no constituyen un gran problema. Según ha sido mencionado en este y en otros capítulos, las crisis epilépticas son poco frecuentes como manifestación inicial del accidente isquémico y si se manifiestan de esta manera, el mecanismo causal por lo común es un émbolo. Más a menudo, no surgen durante meses o años después del infarto o la hemorragia. En los datos publicados por [Lamy et al.](#) (que estudiaron el accidente cerebrovascular en pacientes jóvenes con persistencia del agujero oval), cuando las crisis epilépticas aparecieron en término de la primera semana del accidente pero no desde el comienzo, situación que se observó en un promedio de 2% a 4% de los casos, la mitad de los enfermos presentó en los años siguientes otra convulsión, por lo común aislada. Sin embargo, tal planteamiento también fue válido en situaciones en que la primera convulsión apareció después de una semana. Podría no ser sorprendente que la tasa de crisis epilépticas sea mayor después de accidentes hemorrágicos que después de los isquémicos, y en esta última categoría, hubo menor posibilidad de que los accidentes corticales de mayor magnitud terminaran en un trastorno convulsivo. Es posible advertir, con base en el trabajo de [Beghi et al.](#), la poca frecuencia de crisis epilépticas que se produjeron poco después de un accidente cerebrovascular (en promedio, 6% en su revisión del tema).

No se han realizado estudios satisfactorios para saber si estos pacientes benefician de los anticonvulsivos para evitar la segunda convulsión u otras más. Los autores, en concordancia con la práctica de otros neurólogos, administran difenilhidantoinato o un fármaco equivalente sólo si ha habido una convulsión y continúan su empleo durante 12 meses. Si en el electroencefalograma siguen apareciendo ondas acuíformes focales u otra actividad epiléptica para esa fecha, los autores continúan con el fármaco, pero de no aparecer, lo interrumpen. También se ha podido advertir que no son necesarios los anticonvulsivos con fin profiláctico en todos los sujetos con enfermedades cerebrovasculares.

## Demencia con enfermedad cerebrovascular

La *demencia* del tipo Alzheimer se ha atribuido frecuentemente sobre bases insuficientes e incorrectas conceptualmente, a la aparición de múltiples accidentes pequeños. Si la causa son lesiones vasculares, se advierten signos de uno o varios episodios de accidentes agudos y déficit neurológicos focales que expliquen cuando menos parte del síndrome. A pesar de ello, hay un proceso en el cual los cambios difusos de sustancia blanca como fundamento de la enfermedad vascular originan un deterioro menos “saltatorio” de la función cognitiva (demencia vascular). Como factor que complica el conocimiento de este síndrome está la coexistencia frecuente y tal vez interdependencia de las lesiones de la enfermedad vascular y de la de Alzheimer. Puede haber dificultad para valorar el grado en el cual cada una de ellas es la causa de los déficits neurológicos. Algunos estudios han demostrado una mayor incidencia o una aceleración de la demencia de Alzheimer si hay lesiones vasculares coexistentes.

## REFERENCIAS

ACTIVE Investigators: Effect of [clopidogrel](#) added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 360:2006, 2009.

ACTIVE Writing Group, The: [Clopidogrel](#) plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation [clopidogrel](#) trial with [Irbesartan](#) for prevention of vascular events (ACTIVE W)—a randomized trial. *Lancet* 367:1903, 2006. [[PubMed: 16765759](#)]

Adams HP Jr, Butler MJ, Biller J, Toffol GN: Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol* 43:793, 1986. [[PubMed: 3729759](#)]

Adams RD: Mechanisms of apoplexy as determined by clinical and pathological correlation. *J Neuropathol Exp Neurol* 13:1, 1954. [[PubMed: 13118371](#)]

Adams RD, Cammermeyer J, Fitzgerald PJ: The neuropathological aspects of thrombotic acroangiothrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 11:1, 1948. [[PubMed: 18907038](#)]

Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al: Prevention of first stroke by transfusion in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial ultrasonography. *N Engl J Med* 339:5, 1998. [[PubMed: 9647873](#)]

Adler JR, Ropper AH: Self-audible venous bruits and high jugular bulb. *Arch Neurol* 43:257, 1986. [[PubMed: 3947273](#)]

Ahlgren E, Arén C: Cerebral complications after coronary artery bypass surgery and heart valve surgery: Risk factors and onset of symptoms. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12:270, 1998. [[PubMed: 9636906](#)]

Alamowitch S, Eliasziw M, Algra A, et al: Risk, causes, and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal-carotid-artery stenosis. *Lancet* 357:1154, 2001. [[PubMed: 11323042](#)]

Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al: Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *New Engl J Med* 378:708, 2018. [[PubMed: 29364767](#)]

Alema G: Behçet's disease. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology: Infection of the Nervous System*. Vol. 34: Part II. Amsterdam, North-Holland, 1978, pp 475–512.

Alexander MP, Schmitt MA: The aphasia syndrome of stroke in the left anterior cerebral artery territory. *Arch Neurol* 37:97, 1980. [[PubMed: 7356415](#)]

Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al: Cerebral arterial vasospasm: A controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 308:619, 1983. [[PubMed: 6338383](#)]

Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, et al: Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 331:1474, 1994. [[PubMed: 7969297](#)]

Amarenco P, Hauw J-J: Cerebellar infarction in the territory of the anterior and inferior cerebellar artery: A clinicopathological study of 20 cases. *Brain* 113:139, 1990. [[PubMed: 2302529](#)]

Amarenco P, Lavallee P, Lereuche J, et al: One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med* 374:1533, 2016. [PubMed: 27096581]

Amarenco P, Lavallee P, Tavares LM, et al: Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 378:2182, 2018.

Ames A, Nesbitt FB: Pathophysiology of ischemic cell death: I. Time of onset of irreversible damage: Importance of the different components of the ischemic insult. *Stroke* 14:219, 1983. [PubMed: 6836647]

Ames A, Nesbitt FB: Pathophysiology of ischemic cell death: II. Changes in plasma membrane permeability and cell volume. *Stroke* 14:227, 1983. [PubMed: 6836648]

Ames A, Nesbitt FB: Pathophysiology of ischemic cell death: III. Role of extracellular factors. *Stroke* 14:233, 1983. [PubMed: 6836649]

Ames A, Wright RL, Kowada M, et al: Cerebral ischemia: II. The noreflow phenomenon. *Am J Pathol* 52:437, 1968. [PubMed: 5635861]

Anderson CS, Arima H, Lavados P: Cluster-randomized, crossover trial of head positioning in acute stroke. *N Engl J Med* 376:2437, 2017. [PubMed: 28636854]

Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al: Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 368:2355, 2013. [PubMed: 23713578]

Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al: Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 374:2313, 2016. [PubMed: 27161018]

Andrew BT, Chiles BW, Olsen WL, et al: The effects of intracerebral hematoma location on the risk of brainstem compression and clinical outcome. *J Neurosurg* 69:518, 1988. [PubMed: 3418383]

Aoyagi N, Hayakawa I: Analysis of 223 ruptured intracranial aneurysms with special reference to rerupture. *Surg Neurol* 21:445, 1984. [PubMed: 6710325]

Asherson CR, Tikly FJ, Chamorro PL, et al: Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine (Baltimore)* 76:203, 1997. [PubMed: 9193455]

Auer LM: The pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Acta Neurochir Suppl* 27:1, 1978. [PubMed: 31065]

Averback P: Primary cerebral venous thrombosis in young adults: The diverse manifestations of an unrecognized disease. *Ann Neurol* 3:81, 1978. [PubMed: 655656]

Babikian V, Ropper AH: Binswanger's disease: A review. *Stroke* 18:2, 1987. [PubMed: 3544352]

Bakar M, Kirshner HS, Niaz F: The opercular-subopercular syndrome: Four cases with review of the literature. *Behav Neurol* 11:97, 1998. [PubMed: 11568407]

Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al: A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: The Oxfordshire Community Stroke Project. 1981-1986. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:1373, 1988; also 53:16, 1990. [PubMed: 3266234]

Banker BQ: Cerebral vascular disease in infancy and childhood: I. Occlusive vascular disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 20:127, 1961. [PubMed: 13686597]

Barnett HJM, Boughner GR, Cooper PF: Further evidence relating mitral-valve prolapse to cerebral ischemic events. *N Engl J Med* 302:139, 1980. [PubMed: 7350439]

- Barnett HJM, Peerless J, Kaufmann JCE: "Stump" of internal carotid artery—a source for further cerebral embolic ischemia. *Stroke* 78:448, 1978.
- Barron KD, Siqueira E, Hirano A: Cerebral embolism caused by non-bacterial thrombotic endocarditis. *Neurology* 10:391, 1960. [PubMed: 13797104]
- Batjer HH, Reisch JW, Allen BC, et al: Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage. *Arch Neurol* 47:1103, 1990. [PubMed: 2222242]
- Becker S, Heller CH, Gropp F, et al: Thrombophilic disorders in children with cerebral infarction. *Lancet* 352:1756, 1998. [PubMed: 9848360]
- Beghi E, D'Allessandro R, Beretta S, et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology* 77:1785, 2011. [PubMed: 21975208]
- Benabdeljlil M, El Alaoui Faris M, Kissani N, et al: Troubles neuro-psychologiques apres infarctus bi-thalamique par thrombose veineuse profonde. *Rev Neurol (Paris)* 157:62, 2001. [PubMed: 11240549]
- Benavente O, Eliasziw M, Streifler JY, et al: Prognosis after transient monocular blindness associated with carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 345:1084, 2001. [PubMed: 11596587]
- Bendszus M, Koltzenberg M, Burger R, et al: Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: A prospective study. *Lancet* 354:1594, 1999. [PubMed: 10560674]
- Benninger DH, Gandjour J, Georgiadis D, et al: Benign long-term outcome of conservatively treated cervical aneurysms due to carotid dissection. *Neurology* 69:486, 2007. [PubMed: 17664409]
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 354:1706, 2006. [PubMed: 16531616]
- Biller J, Challa VR, Toole JF, Howard VJ: Nonbacterial thrombotic endocarditis. *Arch Neurol* 39:95, 1982. [PubMed: 7059307]
- Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators: The effect of low-dose warfarin in the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 323:1505, 1990. [PubMed: 2233931]
- Botterell EH, Lougheed WM, Scott JW, Vandewater SL: Hypothermia, and interruption of carotid or carotid and vertebral circulation, in the surgical management of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 13:1, 1956. [PubMed: 13286725]
- Breen JC, Caplan LR, DeWitt D, et al: Brain edema after carotid surgery. *Neurology* 46:175, 1996. [PubMed: 8559369]
- Brey RL, Hart RG, Sherman DG, Tegeler CH: Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 40:1190, 1990. [PubMed: 2116604]
- Briley DP, Coull BM, Goodnight SH: Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 25:221, 1989. [PubMed: 2729912]
- Britton M, DeFaire U, Helmers C: Hazards of therapy for excessive hypertension in acute stroke. *Acta Med Scand* 207:352, 1980.
- Broderick JP, Brott TG, Buldner JE, et al: Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 24:987, 1993. [PubMed: 8322400]
- Brott T, Broderick J, Kothari R, et al: Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 28:1, 1997. [PubMed: 8996478]
- Brott TG, Hobson RW, Howard G, et al: Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 363:11, 2010. [PubMed: 20505173]

Brown MM, Bevan D: Is inherited thrombophilia a risk factor for arterial stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:617, 1998. [PubMed: 9810926]

Brust JCM: Anterior cerebral artery disease. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds): *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1992, pp 337–360.

Brust JCM, Behrens MM: “Release hallucinations” as the major symptom of posterior cerebral artery occlusion: A report of 2 cases. *Ann Neurol* 2:432, 1977. [PubMed: 617581]

Byrom FB: The pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Lancet* 2:201, 1954.

Call G, Fleming M, Sealfon S, et al: Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke* 19:1159, 1988. [PubMed: 3046073]

Campbell B, Mitchell PJ, Churilov L, et al: Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *New Engl J Med* 378:1573, 2018. [PubMed: 29694815]

Caplan LR: Binswanger’s disease—revisited. *Neurology* 45:626, 1995. [PubMed: 7723946]

Caplan LR: Intracranial branch atheromatous disease: A neglected, understudied, and overused concept. *Neurology* 39:1246, 1989. [PubMed: 2671793]

Caplan LR: *Stroke: A Clinical Approach*, 2nd ed. Boston, Butterworth-Heinemann, 1993.

Caplan LR: “Top of the basilar” syndrome. *Neurology* 30:72, 1980. [PubMed: 7188637]

Caplan LR, Schmahmann JD, Kase CS, et al: Caudate infarcts. *Arch Neurol* 47:133, 1990. [PubMed: 2405818]

Caplan LR, Sergay S: Positional cerebral ischemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:385, 1976. [PubMed: 932755]

Castaigne P, Lhermitte F, Buge A, et al: Paramedian thalamic and midbrain infarcts: Clinical and neuropathological study. *Ann Neurol* 10:127, 1981. [PubMed: 7283400]

CAVATAS Investigators: Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (CAVATAS): A randomised trial. *Lancet* 357:1729, 2001. [PubMed: 11403808]

Chajek T, Fainaru M: Behçet’s disease: Report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 54:179, 1975. [PubMed: 1095889]

Chase TN, Rosman NP, Price DL: The cerebral syndromes associated with dissecting aneurysms of the aorta. A clinicopathologic study. *Brain* 91:173, 1968. [PubMed: 5643281]

Chen Y, Patel NC, Guo JJ, Zhan S: Antidepressant prophylaxis for poststroke depression: A meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 22:159, 2007. [PubMed: 17414742]

Chester EM, Agamanolis DP, Banker BQ, Victor M: Hypertensive encephalopathy: A clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology* 28:928, 1978. [PubMed: 567764]

Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdyn CP, et al, for the SAMMPRIS Trial investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 365:993, 2011. [PubMed: 21899409]

Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 352:1305, 2005. [PubMed: 15800226]

- 
- Churg J, Strauss L: Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 27:277, 1951. [[PubMed: 14819261](#)]
- 
- Claassen J, Jetté N, Chum R, et al: Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 69:1356, 2007. [[PubMed: 17893296](#)]
- 
- Cogan DG: Visual hallucinations as release phenomena. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 188:139, 1973.
- 
- Collins R, Peto R, MacMahon S, et al: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. *Lancet* 335:827, 1990. [[PubMed: 1969567](#)]
- 
- Connor MD, Lammie GA, Bell JE, et al: Cerebral infarction in adults AIDS patients. Observations from the Edinburgh HIV autopsy cohort. *Stroke* 31:2117, 2000. [[PubMed: 10978040](#)]
- 
- Cordonnier C, Salman RA, Wardlaw J: Spontaneous brain microbleeds: Systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 130:198, 2007. [[PubMed: 17003068](#)]
- 
- Corrin LS, Sandok BA, Houser W: Cerebral ischemic events in patients with carotid artery fibromuscular dysplasia. *Arch Neurol* 38:616, 1981. [[PubMed: 7295104](#)]
- 
- Coull BM, Williams LS, Goldstein LD, et al: Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke. *Neurology* 59:13, 2002. [[PubMed: 12105302](#)]
- 
- Crawford PM, West CR, Chadwick DW, et al: Arteriovenous malformations of the brain: Natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:1, 1986. [[PubMed: 3958721](#)]
- 
- Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al: A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 349:1133, 2003. [[PubMed: 13679527](#)]
- 
- Dashe JF, Pessin MS, Murphy RE, Payne DD: Carotid occlusive disease and stroke risk in coronary artery bypass graft surgery. *Neurology* 49:678, 1997. [[PubMed: 9305322](#)]
- 
- Davies-Jones GAB, Preston FE, Timperley WR: *Neurological Complications in Clinical Haematology*. Oxford, England, Blackwell, 1980.
- 
- de Bruijn SF, Stam J: Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 30:484, 1999. [[PubMed: 10066840](#)]
- 
- DeBaun MR, McKinstry RC, Noetzel MJ, et al: Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 371:699, 2014. [[PubMed: 25140956](#)]
- 
- Decroix JP, Graveleau R, Masson M, Cambier J: Infarction in the territory of the anterior choroidal artery. *Brain* 109:1071, 1986. [[PubMed: 3790969](#)]
- 
- deVeber G, Andrew M, Adams C, et al: Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 345:417, 2001. [[PubMed: 11496852](#)]
- 
- Devinsky O, Petito CK, Alonso DR: Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus: The role of vasculitis, heart emboli, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Neurol* 23:380, 1988. [[PubMed: 3382174](#)]
- 
- Digre KB, Durcan FJ, Branch DW, et al: Amaurosis fugax associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 25:228, 1989. [[PubMed: 2729913](#)]
- 
- Diringer MN, Edwards DF, Zazulia AR: Hydrocephalus: A previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intra-cerebral hemorrhage. *Stroke* 29:1352, 1998. [[PubMed: 9660386](#)]
- 
- Diringer MN, Ladenson PW, Stern BJ, et al: Plasma atrial natriuretic factor and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 19:1119, 1988. [[PubMed: 2970702](#)]
-



- 
- DiRocco C, Iannelli A, Leone G, et al: Heparin-urokinase treatment in aseptic dural sinus thrombosis. *Arch Neurol* 38:431, 1981. [[PubMed: 7018470](#)]
- 
- Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC: Surgery for prevention of stroke. *Lancet* 351:1372, 1998. [[PubMed: 9593402](#)]
- 
- Donnan GA, O'Malley HM, Quang L, et al: The capsular warning syndrome: Pathogenesis and clinical features. *Neurology* 43:957, 1993. [[PubMed: 8492952](#)]
- 
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al: Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 373:823, 2015. [[PubMed: 26095867](#)]
- 
- Drake CG: Giant fusiform intracranial aneurysms: Review of 120 patients treated surgically from 1965 to 1992. *J Neurosurg* 87:141, 1997. [[PubMed: 9254076](#)]
- 
- Ducros A: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 11:906, 2012. [[PubMed: 22995694](#)]
- 
- Einhaupl KM, Villringer A, Meister W: Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 358:597, 1991.
- 
- Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg SM. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 55:250, 2004. [[PubMed: 14755729](#)]
- 
- ESPRIT Study Group, The: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): Randomized controlled trial. *Lancet* 367:1665, 2006. [[PubMed: 16714187](#)]
- 
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 345:209, 1995. [[PubMed: 7823712](#)]
- 
- Feigen V, Roth GA, Naghavi M, et al: Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* 15:913, 2016. [[PubMed: 27291521](#)]
- 
- Ferguson GG: Physical factors in the initiation, growth, and rupture of human intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 37:666, 1972. [[PubMed: 4654696](#)]
- 
- Fessler RD, Eshaki CM, Stankewitz RC, et al: The neurovascular complications of cocaine. *Surg Neurol* 47:339, 1997. [[PubMed: 9122836](#)]
- 
- Fisher CM: A lacunar stroke: The dysarthria-clumsy hand syndrome. *Neurology* 17:614, 1967. [[PubMed: 6067394](#)]
- 
- Fisher CM: A new vascular syndrome: "The subclavian steal." *N Engl J Med* 265:912, 1961.
- 
- Fisher CM: Binswanger's encephalopathy: A review. *J Neurol* 236:65, 1989. [[PubMed: 2651569](#)]
- 
- Fisher CM: Capsular infarct: The underlying vascular lesions. *Arch Neurol* 36:65, 1979. [[PubMed: 420625](#)]
- 
- Fisher CM: Cerebral ischemia—less familiar types. *Clin Neurosurg* 18:267, 1971. [[PubMed: 9015644](#)]
- 
- Fisher CM: Homolateral ataxia and contralateral paresis: A vascular syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 28:48, 1965a.
- 
- Fisher CM: Lacunar strokes and infarcts: A review. *Neurology* 32:871, 1982. [[PubMed: 7048128](#)]
- 
- Fisher CM: Late-life migraine accompaniments as a cause of unexplained transient ischemic attacks. *Can J Neurol Sci* 7:9, 1980. [[PubMed: 7388704](#)]
- 
- Fisher CM: Small deep cerebral infarcts. *Neurology* 15:774, 1965b.
-

- 
- Fisher CM: The anatomy and pathology of the cerebral vasculature. In: Meyer JS (ed): *Modern Concepts of Cerebrovascular Disease*. New York, Spectrum, 1975, pp 1–41.
- 
- Fisher CM: The pathologic and clinical aspects of thalamic hemorrhage. *Trans Am Neurol Assoc* 84:56, 1959. [[PubMed: 13823193](#)]
- 
- Fisher CM, Adams RD: Observations on brain embolism with special reference to hemorrhagic infarction. In: Furlan AJ (ed): *The Heart and Stroke: Exploring Mutual Cerebrovascular and Cardiovascular Issues*. Berlin, Springer-Verlag, 1987, pp 17–36.
- 
- Fisher CM, Karnes WE, Kubik CS: Lateral medullary infarction—the pattern of vascular occlusion. *J Neuropathol Exp Neurol* 20:323, 1961. [[PubMed: 13699936](#)]
- 
- Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by CT scanning. *Neurosurgery* 6:1, 1980. [[PubMed: 7354892](#)]
- 
- Fisher CM, Ojemann RG: A clinico-pathologic study of carotid endarterectomy plaques. *Rev Neurol* 142:573, 1986. [[PubMed: 3797929](#)]
- 
- Fleetwood IG, Steinberg GK: Arteriovenous malformations. *Lancet* 359:863, 2002. [[PubMed: 11897302](#)]
- 
- Flemming KD, Link MJ, Christainson TJH, Brown RD: Prospective hemorrhage risk of intracerebral cavernous malformation. *Neurology* 78:632, 2012. [[PubMed: 22302553](#)]
- 
- Foix C, Chavaney JA, Levy M: Syndrome pseudothalamique d'origine parietale. *Rev Neurol* 35:68, 1927.
- 
- Frank JL: Large hemispheric infarction, deterioration, and intracranial pressure. *Neurology* 45:1286, 1995. [[PubMed: 7617183](#)]
- 
- Freis ED, Calabresi M, Castle CH, et al: Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension II: Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 213:1143, 1970. [[PubMed: 4914579](#)]
- 
- Frisen L, Holmegaard L, Rosencrantz K: Sectorial optic atrophy and homonymous, horizontal sectoranopia: A lateral choroidal artery syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41:374, 1978. [[PubMed: 650247](#)]
- 
- Furie B, Furie BC: Mechanism of thrombus formation. *N Engl J Med* 359:938, 2009.
- 
- Gage B, Birman-Deych E, Kerzner R, et al: Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med* 118:612, 2005. [[PubMed: 15922692](#)]
- 
- Garcia D, Erkan D: Diagnosis and management of antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 378:2010, 2018. [[PubMed: 29791828](#)]
- 
- Garraway WM, Whisnant JP, Drury I: The changing pattern of survival following stroke. *Stroke* 14:699, 1983a.
- 
- Garraway WM, Whisnant JP, Drury I: The continuing decline in the incidence of stroke. *Mayo Clin Proc* 58:520, 1983b.
- 
- Garrett WT, Chang CW, Bleck TP: Altered mental status in thrombotic thrombocytopenic purpura is secondary to nonconvulsive status epilepticus. *Ann Neurol* 40:245, 1996. [[PubMed: 8773608](#)]
- 
- Gasecki AP, Eliasziw M, Ferguson GG, et al: Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: Results from NASCET. *J Neurosurg* 83:778, 1995. [[PubMed: 7472542](#)]
- 
- Georgiadis D, Arnold M, von Buedingen HC, et al: Aspirin vs anticoagulation in carotid artery dissection: A study of 298 patients. *Neurology* 72:1810, 2009. [[PubMed: 19321846](#)]
-

Germans MR, Coert BA, Majoic C, et al: Yield of spinal imaging in nonaneurysmal, nonperimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 84:1337, 2015. [PubMed: 25724231]

Gilon D, Buonanno FS, Joffe MM, et al: Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 3:41, 1999.

Gladstone DJ, Silver FL, Willinsky RA, et al: Deep cerebral venous thrombosis: An illustrative case with reversible diencephalic dysfunction. *Can J Neurol Sci* 28:159, 2001. [PubMed: 11383943]

Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al: Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 370:2467, 2014. [PubMed: 24963566]

Goldstein JN, Fazen LE, Snider R, et al: Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology* 68:889, 2007. [PubMed: 17372123]

Gould DB, Phalan C, van Mil S, et al: Role of COL4A1 in small vessel disease and hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 354:1489, 2006. [PubMed: 16598045]

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365:981, 2011. [PubMed: 21870978]

Green DM, Ropper AH, Kronmal RA, et al: Serum potassium level and dietary potassium intake as risk factors for stroke. *Neurology* 59:314, 2002. [PubMed: 12177362]

Greenberg SM, Rebeck GW, Vonsattel JP, et al: Apolipoprotein E4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 38:254, 1995. [PubMed: 7654074]

Greenberg SM, Vonsattel JP, Stakes JW, et al: The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: Presentations without lobar hemorrhage. *Neurology* 43:2073, 1993. [PubMed: 8413970]

Guillevin L, Pagnoux C, Karras a, et al: Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 371:1771, 2014. [PubMed: 25372085]

Hacke W, Markku K, Bluhmki E, et al: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours for acute stroke. *N Engl J Med* 359:1317, 2008. [PubMed: 18815396]

Hacke W, Schwab S, Horn M, et al: "Malignant" middle cerebral artery territory infarction: Clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 53:309, 1996. [PubMed: 8929152]

Hallevi H, Albright KC, Martin-Schild S, et al: Anticoagulation after cardioembolic stroke: To bridge or not to bridge? *Arch Neurol* 65:1169, 2008. [PubMed: 18625852]

Hallevi H, Albright KC, Martin-Schild S, et al: The complications of cardioembolic stroke: Lessons from the VISTA database. *Cerebrovasc Dis* 26:38, 2008. [PubMed: 18511870]

Handke M, Harloff A, Olschewski M, et al: Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 357:2262, 2007. [PubMed: 18046029]

Hanley DF, Lane K, McBee N, et al: Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: Results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet* 389:603, 2017. [PubMed: 28081952]

Hara K, Shiga A, Fukutake T, et al: Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med* 360:1729, 2009. [PubMed: 19387015]

Hart RG, Byer JA, Slaughter JR, et al: Occurrence and implications of seizures in subarachnoid hemorrhage due to ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 8:417, 1981. [[PubMed: 7242892](#)]

Hart RG, Coull BM, Hart D: Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: A retrospective study. *Stroke* 14:688, 1983. [[PubMed: 6658950](#)]

Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al: [Rivaroxaban](#) for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 378:2191, 2018.

Hauser RA, Lacey M, Knight R: Hypertensive encephalopathy: Magnetic resonance imaging demonstration of reversible cortical and white matter lesions. *Arch Neurol* 45:1078, 1988. [[PubMed: 3178528](#)]

Hawkins TD, Sims C, Hanka R: Subarachnoid haemorrhage of unknown cause: A long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:230, 1989. [[PubMed: 2703839](#)]

Hayashi M, Kobayashi H, Kanano H, et al: Treatment of systemic hypertension and intracranial hypertension in cases of brain hemorrhage. *Stroke* 19:314, 1988. [[PubMed: 3354014](#)]

Healy JS, Connolly SJ, Gold MR, et al: Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 366:120, 2012. [[PubMed: 22236222](#)]

Heiss WD: Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke* 14:329, 1983. [[PubMed: 6362089](#)]

Hemphill JC III, Bonovich DC, Besmertis L, et al: The ICH score: A simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 32:891, 2001. [[PubMed: 11283388](#)]

Hennerici M, Trockel U, Rautenberg W, et al: Spontaneous progression and regression of carotid atheroma. *Lancet* 1:1415, 1985. [[PubMed: 2861363](#)]

Heyman A, Wilkinson WE, Hurwitz BJ, et al: Risk of ischemic heartdisease in patients with TIA. *Neurology* 34:626, 1984. [[PubMed: 6538654](#)]

Hijdra A, VanGijn, Stefanko S, et al: Delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Clinicoanatomic correlations. *Neurology* 36:329, 1986. [[PubMed: 3951698](#)]

Homan RW, Devous MD, Stokely EM, Bonte FJ: Quantification of intracerebral steal in patients with arteriovenous malformation. *Arch Neurol* 43:779, 1986. [[PubMed: 3488052](#)]

Hosseini AA, Kandiyil N, MacSweeney STS, et al: Carotid plaque hemorrhage on magnetic resonance imaging strongly predicts recurrent ischemia and stroke. *Ann Neurol* 73:774, 2013. [[PubMed: 23463579](#)]

Houser OW, Baker HL Jr, Sandok BA, Holley KE: Fibromuscular dysplasia of the cephalic arterial system. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 11. Vascular Disease of the Nervous System. Part 1. Amsterdam, North-Holland, 1972, pp 366–385.

Hunt WE, Hess RM: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 28:14, 1968. [[PubMed: 5635959](#)]

Hupperts RMM, Lodder J, Meuts-van Raak EPM, et al: Infarcts in the anterior choroidal artery territory: Anatomical distribution, clinical syndromes, presumed pathogenesis, and early outcome. *Brain* 117:825, 1994. [[PubMed: 7922468](#)]

Ikram MA, Seshadri S, Bis JC, et al: Genomewide association studies in stroke. *N Engl J Med* 360:1718, 2009. [[PubMed: 19369658](#)]

Ingall TJ, Homer D, Baker HL Jr, et al: Predictors of intracranial carotid artery atherosclerosis: Duration of cigarette smoking and hypertension are more powerful than serum lipid levels. *Arch Neurol* 48:687, 1991. [[PubMed: 1859294](#)]

International Stroke Genetics Consortium and Wellcome Trust Case-Control Consortium-2: Failure to validate association between 12p13 variants and ischemic stroke. *N Engl J Med* 362:1547, 2010. [PubMed: 20410525]

Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al: The causes and risks of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 342:1693, 2000. [PubMed: 10841871]

Irey NS, McAllister HA, Henry JM: Oral contraceptives and stroke in young women: A clinicopathologic correlation. *Neurology* 28:1216, 1978. [PubMed: 569780]

Ishikawa K, Uyama M, Asayama K: Occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease): Cervical arterial stenoses, retinal arterial pressure, retinal microaneurysms and prognosis. *Stroke* 14:730, 1983. [PubMed: 6140780]

Jacobs K, Moulin T, Bogousslavsky J, et al: The stroke syndrome of cortical vein thrombosis. *Neurology* 47:376, 1996. [PubMed: 8757007]

Johnson RT, Richardson EP: The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 47:337, 1968. [PubMed: 5212395]

Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al: Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *New Engl J Med* 379:215, 2018. [PubMed: 29766750]

Jones HR, Naggar CZ, Seljan MP, Downing LL: Mitral valve prolapse and cerebral ischemic events: A comparison between a neurology population with stroke and a cardiology population with mitral valve prolapse observed for five years. *Stroke* 13:451, 1982. [PubMed: 7101344]

Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, et al: Strong clustering and stereotyped nature of Notch 3 mutations in CADASIL patients. *Lancet* 350:1511, 1997. [PubMed: 9388399]

Jung HH, Bassetti C, Tourier-Lasserve E: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: A clinicopathologic and genetic study of a Swiss family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:138, 1995. [PubMed: 7629527]

Juvela S, Helskanen O, Poranen A, et al: The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 70:755, 1989. [PubMed: 2651586]

Kanis K, Ropper AH: Homolateral hemiparesis as an early sign of cerebellar mass effect. *Neurology* 44:2194, 1994. [PubMed: 7969985]

Karlsson B, Lindquist C, Steiner L: Prediction of obliteration after gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 40:425, 1997. [PubMed: 9055280]

Kase CS, Williams JP, Wyatt DA, Mohr JP: Lobar intracerebral hematomas: Clinical and CT analysis of 22 cases. *Neurology* 32:1146, 1982. [PubMed: 6889699]

Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, et al: The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery: Part 1. Overall management results. *J Neurosurg* 73:18, 1990; Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 73:37, 1990. [PubMed: 2191091]

Kay R, Wong KS, Ling YL, et al: Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333:1588, 1995. [PubMed: 7477193]

Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al: Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 343:1826, 2000. [PubMed: 11117973]

Khamashta MA, Cuadro MJ, Mujic F, et al: The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 332:993, 1995. [PubMed: 7885428]

Kheir JN, Lawlor MW, Ahn E, et al: Neuropathology of a fatal case of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 13:397, 2010.

[PubMed: 20158377]

Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al: A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 368:914, 2013. [PubMed: 23394476]

Kimberly WT, Dutra BG, Boers AM, et al: Association of reperfusion with brain edema in patients with acute ischemic stroke. *JAMA Neurol* 75:453, 2018. [PubMed: 29365017]

Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, et al: Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology* 68:1411, 2007. [PubMed: 17452586]

Kitahara T, Okumura K, Semba A, et al: Genetic and immunologic analysis on Moyamoya. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45:1048, 1982. [PubMed: 6983566]

Kittner SJ, Stern BJ, Feaser BR, et al: Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 335:768, 1996. [PubMed: 8703181]

Kjellberg RN, Hanamura T, Davis KR, et al: Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 309:269, 1983. [PubMed: 6306463]

Kolodny EH, Rebeiz JJ, Caviness VS, Richardson EP: Granulomatous angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol* 19:510, 1968. [PubMed: 5693352]

Koroshetz WJ: Warfarin, aspirin, and intracranial vascular disease. *N Engl J Med* 31:1368, 2005.

Koroshetz WJ, Ropper AH: Artery to artery embolism causing stroke in the posterior circulation. *Neurology* 37:292, 1987. [PubMed: 3808311]

Krayenbühl H, Yasargil MG: Radiological anatomy and topography of the cerebral arteries. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 11. Vascular Diseases of the Nervous System. Part 1. Amsterdam, North-Holland, 1972, pp 65–101.

Krendel DA, Ditter SM, Frankel MR, et al: Biopsy-proven cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. *Neurology* 40:1092, 1990. [PubMed: 2356010]

Kubik CS, Adams RD: Occlusion of the basilar artery—a clinical and pathological study. *Brain* 69:73, 1946. [PubMed: 20274363]

Kwakkel G, Wagenaar RC, Twisk JW, et al: Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: A randomised trial. *Lancet* 354:191, 1999. [PubMed: 10421300]

Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, et al: Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *N Engl J Med* 340:1781, 1999. [PubMed: 10362821]

Labauge P, Brunereau L, Laberge S, et al: Prospective follow-up of 33 asymptomatic patients with familial cerebral cavernous malformations. *Neurology* 57:1825, 2001. [PubMed: 11723271]

Lamy C, Domingo V, Samah F, et al: Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 60:400, 2003. [PubMed: 12578918]

Lee MT, Piomelli S, Granger S, et al: Stroke prevention trial in sickle cell anemia (STOP) extended follow-up and final results. *Blood* 108:847, 2006. [PubMed: 16861341]

Lehner T, Barnes CG (eds): *Behçet's Syndrome: Clinical and Immunological Features*. New York, Academic Press, 1980.

Lehrich J, Winkler G, Ojemann R: Cerebellar infarction with brainstem compression: Diagnosis and surgical treatment. *Arch Neurol* 22:490, 1970.



[PubMed: 5439891]

Levine RJ, Lam C, Qian C, et al: Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 355:992, 2006. [PubMed: 16957146]

Levine SR, Brust JCM, Futrell N, et al: A comparative study of the cerebrovascular complications of cocaine: Alkaloidal versus hydrochloride—a review. *Neurology* 41:1173, 1991. [PubMed: 1866000]

Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch KMA: Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 40:1181, 1990. [PubMed: 2381525]

Leys D, Monuier-Vehier F, Lavenu I, et al: Anterior choroidal artery territory infarcts: study of presumed mechanisms. *Stroke* 25:837, 1994. [PubMed: 8160230]

Libman RB, Wirkowski E, Neystat M, et al: Stroke associated with cardiac surgery: Determinants, timing, and stroke subtypes. *Arch Neurol* 54:83, 1997. [PubMed: 9006418]

Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, et al: Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 366:2257, 2012. [PubMed: 22693997]

Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW, et al: Management of antiphospholipid antibody syndrome: A systematic review. *JAMA* 295:1050, 2006. [PubMed: 16507806]

Linn J, Halpin A, Demaerel P, et al: Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 74:1346, 2010. [PubMed: 20421578]

Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA: Mechanisms, challenges, and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci* 4:399, 2003. [PubMed: 12728267]

Logallo N1, Novotny V2, Assmus J, et al: Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol* 16:781, 2017. [PubMed: 28780236]

Loh E, Sutton M, Wun C, et al: Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 336:251, 1997. [PubMed: 8995087]

Longstreth WT, Swanson PD: Oral contraceptives and stroke. *Stroke* 15:747, 1984. [PubMed: 6380003]

Luft AR, McCombe-Waller S, Whittall J, et al: Repetitive bilateral arm training and motor cortex activation in chronic stroke: A randomized controlled trial. *JAMA* 292:1853, 2004. [PubMed: 15494583]

Lupi-Herrera E, Sanchez-Torres G, Marcushamer J, et al: Takayasu's arteritis: Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 93:94, 1977. [PubMed: 12655]

Magnetic Resonance Angiography in Relatives of Patients With Subarachnoid Hemorrhage Study Group, The: Risks and benefits of screening for intracranial aneurysms in first-degree relatives of patients with sporadic subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 341:1344, 1999. [PubMed: 10536126]

Magro CM, Poe JC, Lubow M, Susac JO: Susac syndrome: An organ-specific autoimmune endotheliopathy syndrome associated with anti-endothelial cell antibodies. *Am J Clin Pathol* 136:903, 2011. [PubMed: 22095376]

Majeed A, Kim Y-K, Roberts RS, et al: Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke* 41:2860, 2010. [PubMed: 21030703]

Mao C-C, Coull BM, Golper LAC, Rau MT: Anterior operculum syndrome. *Neurology* 39:1169, 1989. [PubMed: 2771066]

Margolin DI, Marsden CD: Episodic dyskinesias and transient cerebral ischemia. *Neurology* 32:1379, 1982. [PubMed: 6890645]

Markus HS, Hambley H: Neurology and the blood: Haematological abnormalities in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:150, 1998. [PubMed: 9489521]

Marshall J: Angiography in the investigation of ischemic episodes in the territory of the internal carotid artery. *Lancet* 1:719, 1971. [PubMed: 4101426]

Martinelli I, Sacchi E, Landi G, et al: High-risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 338:1793, 1998. [PubMed: 9632445]

Maruyama K, Kawahara N, Shin M, et al: The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *N Engl J Med* 352:146, 2005. [PubMed: 15647577]

Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 345:1740, 2001. [PubMed: 11742048]

Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al: Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 355:1660, 2006. [PubMed: 17050890]

Mawet J, Boukobza M, Franc J, et al: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and cervical artery dissection in 20 patients. *Neurology* 81:821, 2013. [PubMed: 23884040]

Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al: Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 358:2127, 2008. [PubMed: 18480205]

McKhann GW, Goldsborough MA, Borowicz LM, et al: Cognitive outcome after coronary artery bypass: A one-year prospective study. *Ann Thorac Surg* 63:510, 1997. [PubMed: 9033329]

McKissock W, Paine KW, Walsh LS: An analysis of the results of treatment of ruptured intracranial aneurysms: A report of 722 consecutive cases. *J Neurosurg* 17:762, 1960.

Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al: Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): A randomized trial. *Lancet* 365:387, 2005. [PubMed: 15680453]

Merkel PA, Koroshetz WJ, Irizarry MC, et al: Cocaine-associated cerebral vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 25:172, 1995. [PubMed: 8650587]

Metso TM, Metso AJ, Helenius J, et al: Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke* 38:1837, 2007. [PubMed: 17495218]

Milandre L, Brosset C, Botti G, Khawl R: A study of 82 cerebral infarctions in the area of posterior cerebral arteries. *Rev Neurol* 150:133, 1994. [PubMed: 7863153]

Miyasaka K, Wolpert SM, Prager RJ: The association of cerebral aneurysms, infundibula, and intracranial arteriovenous malformations. *Stroke* 13:196, 1982. [PubMed: 7064191]

Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, et al: The Harvard Cooperative Stroke Registry: A prospective registry of patients hospitalized with stroke. *Neurology* 28:754, 1978. [PubMed: 567291]

Mohr JP, Paridis MK, Stapf C, et al: Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): A multicenter, randomized trial. *Lancet* 383:614, 2014. [PubMed: 24268105]

Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345:1444, 2001. [PubMed: 11794192]

Mokri B, Houser W, Sandok BA, Piepgras DG: Spontaneous dissections of the vertebral arteries. *Neurology* 38:880, 1988. [PubMed: 3368069]

Mokri B, Sundt TM Jr, Houser W, Piepgras DG: Spontaneous dissection of the cervical internal carotid artery. *Ann Neurol* 19:126, 1986. [PubMed: 3963755]

Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group: International Subarachnoid Aneurysm Trial of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised trial. *Lancet* 360:1267, 2002. [PubMed: 12414200]

Moore PM (ed): Vasculitis. *Semin Neurol* 14:291, 1994. [PubMed: 7709079]

MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: Randomized controlled trial. *Lancet* 363:1491, 2004. [PubMed: 15135594]

Mülges W, Babin-Ebel J, Reents W, Toyka KV: Cognitive performance after coronary bypass grafting: A follow-up study. *Neurology* 59:741, 2002. [PubMed: 12221167]

Myers RE, Yamaguchi S: Nervous system effects of cardiac arrest in monkeys. *Arch Neurol* 34:65, 1977. [PubMed: 402127]

Nakajima K: Clinicopathological study of pontine hemorrhage. *Stroke* 14:485, 1983. [PubMed: 6658921]

National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333:1581, 1995. [PubMed: 7477192]

Nikolaev SI, Vetiska S, Bonilla X, et al: Somatic activating *KRAS* mutations in arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 378:250, 2018. [PubMed: 29298116]

Nishimoto A, Takeuchi S: Moyamoya disease. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 12. Vascular Diseases of the Nervous System. Part 2. Amsterdam, North-Holland, 1972, pp 352–383.

Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, et al: Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: An analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 33:4, 1993. [PubMed: 8388187]

Nishioka H, Torner JC, Graf CJ, et al: Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: A long-term prognostic study: II. Ruptured intracranial aneurysms managed conservatively. *Arch Neurol* 41:1142, 1984. [PubMed: 6487096]

Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al: Thrombectomy 6 to 24 Hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *New Engl J Med* 378:11, 2018. [PubMed: 29129157]

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325:445, 1991. [PubMed: 1852179]

Norrving B, Cronqvist S: Lateral medullary infarction: Prognosis in an unselected series. *Neurology* 41:244, 1991. [PubMed: 1992369]

Ojemann RG, Fisher CM, Rich JC: Spontaneous dissecting aneurysms of the internal carotid artery. *Stroke* 3:434, 1972. [PubMed: 5048783]

- 
- Ojemann RG, Ogilvy CS, Crowell RM, Heros RC: *Surgical Management of Neurovascular Disease*, 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.
- 
- Olesen J, Lip GYH, Kamper A-L, et al: Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 367:625, 2012. [[PubMed: 22894575](#)]
- 
- Olsen TS, Larsen B, Herning M, et al: Blood flow and vascular reactivity in collaterally perfused brain tissue. *Stroke* 14:332, 1983. [[PubMed: 6658900](#)]
- 
- Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K: The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: A 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg* 73:387, 1990. [[PubMed: 2384776](#)]
- 
- Osborne BJ, Liu GT, Galetta SL, et al: Geniculate quadruple sectoranopia. *Neurology* 66:E41–E42, 2006. [[PubMed: 16769928](#)]
- 
- Ovbiagele B, Nath A. Increasing incidence of ischemic stroke on patients with HIV infection. *Neurology* 16:444, 2011.
- 
- Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al: A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 366:1099, 2012. [[PubMed: 22435369](#)]
- 
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al and the ROCKET AF Steering Committee for the ROCKET AF Investigators: [Rivaroxaban](#) versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365:883, 2011. [[PubMed: 21830957](#)]
- 
- Percheron G: Les artères du thalamus humain: II. Artères et territoires thalamiques paramédians de l'artère basilaire communicante. *Rev Neurol* 132:309, 1976. [[PubMed: 959702](#)]
- 
- Pessin MS, Duncan GW, Mohr JP, Poskanzer DC: Clinical and angiographic features of carotid transient ischemic attacks. *N Engl J Med* 296:358, 1977. [[PubMed: 834199](#)]
- 
- Pessin MS, Panis W, Prager RJ, et al: Auscultation of cervical and ocular bruits in extracranial carotid occlusive disease: A clinical and angiographic study. *Stroke* 14:246, 1983. [[PubMed: 6836651](#)]
- 
- Petit H, Rousseaux M, Clarisse J, Delafosse A: Troubles oculocephalomoteurs et infarctus thalamo-sous-thalamique bilatéral. *Rev Neurol* 137:709, 1981. [[PubMed: 7336023](#)]
- 
- Petitti DB, Sidney S, Bernstein A, et al: Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med* 335:8, 1996. [[PubMed: 8637557](#)]
- 
- Phillips PC, Lorentsen KJ, Shropshire LC, Ahn HS: Congenital odontoid aplasia and posterior circulation stroke in childhood. *Ann Neurol* 23:410, 1988. [[PubMed: 3382179](#)]
- 
- Plum F: What causes infarction in ischemic brain? The Robert Wartenberg lecture. *Neurology* 33:222, 1983. [[PubMed: 6681661](#)]
- 
- Porter RW, Detwiler PW, Spetzler RF, et al: Cavernous malformations of the brainstem: Experience with 100 patients. *J Neurosurg* 90:50, 1999. [[PubMed: 10413155](#)]
- 
- Powers WJ, Clarke WR, Grubb WL, et al for the COSS Investigators: Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: The Carotid Occlusion Surgery Study: A Randomized Trial. *JAMA* 306:1983, 2011. [[PubMed: 22068990](#)]
- 
- Qureshi AI, Geocadin RC, Suarez JI, Ulatowski JA: Long-term outcome after medical reversal of transtentorial herniation in patients with supratentorial mass lesions. *Crit Care Med* 28:1556, 2000. [[PubMed: 10834711](#)]
- 
- Rabinstein AA, Atkinson JL, Wijdicks EFM: Emergency craniotomy in patients worsening due to expanded cerebral hematoma: To what purpose? *Neurology* 58:1367, 2002. [[PubMed: 12011282](#)]
-

Rabkin SW, Mathewson FAL, Tate RB: Long-term changes in blood pressure and risk of cerebrovascular disease. *Stroke* 9:319, 1978. [PubMed: 675743]

Reivich M, Holling HE, Roberts B, Toole JF: Reversal of blood flow through the vertebral artery and its effect on cerebral circulation. *N Engl J Med* 265:878, 1961. [PubMed: 14491362]

Rice GPA, Boughner DR, Stiller C, Ebers GC: Familial stroke syndrome associated with mitral valve prolapse. *Ann Neurol* 7:130, 1980. [PubMed: 7369719]

Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al: Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 335:1857, 1996. [PubMed: 8948560]

Roehmholt ME, Palumbo PJ, Whisnant JP, Elveback LR: Transient ischemic attack and stroke in a community-based diabetic cohort. *Mayo Clin Proc* 58:56, 1983. [PubMed: 6823152]

Roffe C, Nevatte T, Sim J, et al: Effect of routine low-dose oxygen supplementation on death and disability in adults with acute stroke: The Stroke Oxygen Study Randomized Clinical Trial. *JAMA* 318:1125, 2017. [PubMed: 28973619]

Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, et al: Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 374:1011, 2016. [PubMed: 26886419]

Ropper AH: Tipping point for patent foramen ovale closure. *N Engl J Med* 377:1093, 2017. [PubMed: 28902592]

Ropper AH, Davis KR: Lobar cerebral hemorrhages: Acute clinical syndromes in 26 cases. *Ann Neurol* 8:141, 1980. [PubMed: 7425568]

Ropper AH, Fisher CM, Kleinman GM: Pyramidal infarction in the medulla. A cause of pure motor hemiplegia sparing the face. *Neurology* 21:91, 1979.

Ropper AH, King RB: Intracranial pressure monitoring in comatose patients with cerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 41:725, 1984. [PubMed: 6743063]

Ropper AH, Shafran B: Brain edema after stroke: Clinical syndrome and intracranial pressure. *Arch Neurol* 41:26, 1984. [PubMed: 6606414]

Rost NS, Smith EE, Chang Y, et al: Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: The FUNC score. *Stroke* 39:2304, 2008. [PubMed: 18556582]

Rothwell PM, Elisziw M, Gutnikov SA, et al: Endarterectomy for symptomatic carotid artery stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 363:915, 2004. [PubMed: 15043958]

Rothwell PM, Giles MF, Flossman E, et al: A simple score (ABCD) to identify individuals at high risk of stroke after transient ischemic attack. *Lancet* 366:29, 2005. [PubMed: 15993230]

Ruigrok TM, Rinkel GJ, Algra A, et al: Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 62:891, 2004. [PubMed: 15037688]

Ruiz DSM, Yilmaz Y, Gailloud P: Cerebral developmental venous anomalies: Current concepts. *Ann Neurol* 66:271, 2009. [PubMed: 19798638]

Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al: Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 359:1238, 2008. [PubMed: 18753638]

Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al: Infarcts of undetermined cause: The NINCDS stroke data bank. *Ann Neurol* 25:382, 1989. [PubMed: 2712533]

Sacco SE, Whisnant JP, Broderick JP, et al: Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population. *Stroke* 22:1236, 1991. [PubMed: 15037688]

1926233]

Sage JI, Lepore FE: Ataxic hemiparesis from lesions of the corona radiata. *Arch Neurol* 40:449, 1983. [PubMed: 6860187]

Sahs AL, Nibbelin KDW, Torner JC (eds): *Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. Baltimore, Urban & Schwarzenberg, 1981.

Sahs AL, Nishioka H, Torner JC, et al: Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: A long term prognostic study. *Arch Neurol* 41:1140, 1142, 1147, 1984. [PubMed: 6487095]

Samuels MA: Can cognition survive heart surgery? *Circulation* 113:2784, 2006. [PubMed: 16785349]

Sandok BA, Giuliani ER: Cerebral ischemic events in patients with mitral valve prolapse. *Stroke* 13:448, 1982. [PubMed: 7101343]

Sanna T, Diener H-C, Passman RS, et al: Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 370:2478, 2014. [PubMed: 24963567]

Saver JS, Goyal M, Bonafe A, et al: Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 372:2285, 2015. [PubMed: 25882376]

Schievink WI: Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 336:28, 1997. [PubMed: 8970938]

Schievink WI, Bjornsson J, Parisi JE, Prakash UB: Arterial fibromuscular dysplasia associated with severe alpha 1-antitrypsin (alpha 1-AT) deficiency. *Mayo Clin Proc* 69:1040, 1994. [PubMed: 7967755]

Schon F, Martin RJ, Prevett M, et al: "CADASIL coma": An underdiagnosed acute encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:249, 2003. [PubMed: 12531961]

Schwab S, Steiner T, Aschoff A, et al: Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 29:1888, 1998. [PubMed: 9731614]

Scott RM, Smith ER: Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med* 360:1226, 2009. [PubMed: 19297575]

Shah AK: Non-aneurysmal primary subarachnoid hemorrhage in pregnancy-induced hypertension and eclampsia. *Neurology* 61:117, 2003. [PubMed: 12847171]

Shields RW Jr, Lauren R, Lachman T, Victor M: Anticoagulant-related hemorrhage in acute cerebral embolism. *Stroke* 15:426, 1984. [PubMed: 6729870]

Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al: On-pump versus off-pump coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 361:1827, 2009. [PubMed: 19890125]

Shuaib A, Lees KR, Lyden P, et al: NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 357:562, 2007. [PubMed: 17687131]

Siesjo BK: Historical overview: Calcium, ischemia, and death of brain cells. *Ann N Y Acad Sci* 522:638, 1988. [PubMed: 2454060]

Singhal AB, Caviness VS, Begleiter AF, et al: Cerebral vasoconstriction and stroke after use of serotonergic drugs. *Neurology* 58:130, 2002. [PubMed: 11781419]

Singhal AB, Topcuoglu MA: Glucocorticoid-worsening in reversible vasoconstriction syndrome. *Neurology* 88:228, 2016. [PubMed: 27940651]

Sirin S, Kondziolka D, Niranjan A, et al: Prospective staged volume reduction for large arteriovenous malformations: Indications and outcomes in otherwise untreatable patients. *Neurosurgery* 58:17, 2006. [PubMed: 16385325]

Sneddon JB: Cerebrovascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol* 77:180, 1965. [PubMed: 14278790]

Downloaded 2020-10-12 2:46 P Your IP is 190.106.205.238



- So EL, Toole JF, Dalal P, Moody DM: Cephalic fibromuscular dysplasia in 32 patients: Clinical findings and radiologic features. *Arch Neurol* 38:619, 1981. [PubMed: 7295105]
- Solomon RA, Connolly ES: Arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 376:1859, 2017. [PubMed: 28489992]
- Solomon RA, Fink ME: Current strategies for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 44:769, 1987. [PubMed: 3297009]
- Spetzler RF, Martin NA: A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 65:476, 1986. [PubMed: 3760956]
- Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, et al: The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg* 119:146, 2013. [PubMed: 23621600]
- Stam J: Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 352:1791, 2005. [PubMed: 15858188]
- Stapf C, Mast H, Sciacca RR, et al: Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformations. *Neurology* 66:1350, 2006. [PubMed: 16682666]
- Starkstein SE, Robinson RG, Price TR: Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of post-stroke mood disorders. *Brain* 110:1045, 1987. [PubMed: 3651794]
- St. Louis, Wijdicks EF, Li H: Predicting neurologic deterioration in patients with cerebellar haematomas. *Neurology* 51:1364, 1998. [PubMed: 9818861]
- Stockhammer G, Felber SR, Zelger B, et al: Sneddon's syndrome: Diagnosis by skin biopsy and MRI in 17 patients. *Stroke* 24:685, 1993. [PubMed: 8488523]
- Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators, The: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 355:549, 2006. [PubMed: 16899775]
- Susac JO, Hardman JM, Selhorst JB: Microangiopathy of the brain and retina. *Neurology* 29:313, 1979. [PubMed: 571975]
- Susac JO, Murtagh R, Egan RA, et al: MRI findings in Susac's syndrome. *Neurology* 61:1783, 2003. [PubMed: 14694047]
- Swanson RA: Intravenous heparin for acute stroke: What can we learn from the megatrials? *Neurology* 52:1746, 1999. [PubMed: 10371518]
- Takayasu M: A case with peculiar changes of the central retinal vessels. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 12:554, 1908.
- Takebayashi S, Sakata N, Kawamura A: Reevaluation of miliary aneurysm in hypertensive brain: Recanalization of small hemorrhage? *Stroke* 21(Suppl):1, 1990. [PubMed: 2405545]
- Taneda M, Hayakawa T, Mogami H: Primary cerebellar hemorrhage: Quadrigeminal cistern obliteration as a predictor of outcome. *J Neurosurg* 67:545, 1987. [PubMed: 3655893]
- Teasdale GM, Wardlaw JM, White PM, et al: The familial risk of subarachnoid hemorrhage. *Brain* 128:1677, 2005. [PubMed: 15817512]
- The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke: Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 313:1191, 1985. [PubMed: 2865674]
- Thieme H, Mehrholz J, Pohl M, et al: Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 14:3, 2012.
- Ueda K, Toole JF, McHenry LC: Carotid and vertebral transient ischemic attacks: Clinical and angiographic correlation. *Neurology* 29:1094, 1979.

[PubMed: 572496]

Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery—a pooled analysis of three randomized controlled trials. *Lancet Neurol* 6:215, 2007. [PubMed: 17303527]

van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, Treatment of brain arteriovenous malformations: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 306:2011, 2011. [PubMed: 22068993]

van den Bergh WM, van der Schaaf I, van Gijn J: The spectrum of presentations of venous infarction caused by deep cerebral venous thrombosis. *Neurology* 65:192, 2005. [PubMed: 16043785]

van Gijn J, Van Donegen KJ, Vermeulen M, et al: Perimesencephalic hemorrhage: A nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 35:493, 1985. [PubMed: 3982634]

Verreault S, Joutel A, Riant F, et al: A novel hereditary small vessel disease of the brain. *Ann Neurol* 59:353, 2006. [PubMed: 16404745]

Vessey MP, Lawless M, Yeates D: Oral contraceptives and stroke: Findings in a large prospective study. *Br Med J* 289:530, 1984.

Viswanathan A, Greenberg SM: Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol* 70:871, 2011. [PubMed: 22190361]

Volhard F: Clinical aspects of Bright's disease. In: Berglund H, et al (eds): *The Kidney in Health and Disease*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1935, pp 665–688.

Vonsattel JP, Myers RH, Hedley-Whyte ET, et al: Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: A comparative histological study. *Ann Neurol* 30:637, 1991. [PubMed: 1763890]

Waga S, Yamamoto Y: Hypertensive putaminal hemorrhage—treatment and results: Is surgical treatment superior to conservative? *Stroke* 14:480, 1983. [PubMed: 6658920]

Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al for the CHANCE Investigators: Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Eng J Med* 369:11, 2013.

Weiller C, Ringelstein B, Reiche W, et al: The large striatocapsular infarct. A clinical and pathophysiological entity. *Arch Neurol* 47:1085, 1990. [PubMed: 2222240]

Weinberger J, Biscarra V, Weisberg MK: Factors contributing to stroke in patients with atherosclerotic disease of the great vessels: The role of diabetes. *Stroke* 14:709, 1983. [PubMed: 6658954]

Weisman AD, Adams RD: The neurological complications of dissecting aortic aneurysm. *Brain* 67:69, 1944.

Whisnant JP, Matsumoto N, Elveback LR: Transient cerebral ischemic attacks in a community: Rochester, Minnesota, 1955 through 1969. *Mayo Clin Proc* 48:194, 1973. [PubMed: 4690325]

White HD, Simes JS, Anderson NE, et al: Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 343:317, 2000. [PubMed: 10922421]

Whiteley WN, Adams HP, Bath MWP, et al: Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: An individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 12: 539, 2013. [PubMed: 23642343]

Wiebers DO: Ischemic cerebrovascular complications of pregnancy. *Arch Neurol* 42:1106, 1985. [PubMed: 2864911]

Wiebers DO, Whisnant JP, O'Fallon WM: The natural history of unruptured intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 304:696, 1981. [PubMed: 7464862]

Wiebers DO, Whisnant JP, Sandok BA, O'Fallon WM: Prospective comparison of a cohort with asymptomatic carotid bruit and a population-based cohort without carotid bruit. *Stroke* 21:984, 1990. [[PubMed: 2368113](#)]

Wiebers DO, Whisnant JP, Sundt TM, O'Fallon WM: The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 66:23, 1987. [[PubMed: 3783255](#)]

Wijdicks EF, St. Louis E: Clinical profiles predictive of outcome in pontine hemorrhage. *Neurology* 49:1342, 1997. [[PubMed: 9371919](#)]

Wijdicks EFM, Ropper AH, Hunnicut EJ, et al: Atrial natriuretic factor and salt wasting after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 22:1519, 1991. [[PubMed: 1835809](#)]

Wolf ME, Szabo K, Griebel M, et al: Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction. *Neurology* 76:1911, 2011. [[PubMed: 21624990](#)]

Wolf PA, Kannel WB, McGee DL, et al: Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: The Framingham Study. *Stroke* 14:664, 1983. [[PubMed: 6658948](#)]

Wolf SL, Winsten CJ, Miller JP, et al: Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke. *JAMA* 296:2095, 2006. [[PubMed: 17077374](#)]

Wood JH, Fleischer AS: Observations during hypervolemic hemodilution of patients with acute focal cerebral ischemia. *JAMA* 248:2999, 1982. [[PubMed: 7143673](#)]

Yamashita M, Oka K, Tanaka K: Histopathology of the brain vascular network in moyamoya disease. *Stroke* 14:50, 1983. [[PubMed: 6823686](#)]

Yanagihara P, Piepgras DG, Klass DW: Repetitive involuntary movement associated with episodic cerebral ischemia. *Ann Neurol* 18:244, 1985. [[PubMed: 3929672](#)]

## CAPÍTULO 34: Traumatismo craneoencefálico

### INTRODUCCIÓN

El traumatismo craneoencefálico ocupa el primer lugar por su frecuencia y gravedad entre la gran variedad de enfermedades neurológicas; en Estados Unidos constituye la causa principal de muerte en personas de 45 años y de esa categoría, más de la mitad da como resultado lesiones craneoencefálicas. De acuerdo con la *American Trauma Society*, se calcula que cada año 500 000 estadounidenses son admitidos en los hospitales después de un traumatismo cerebral; 75 000 a 90 000 de ellos mueren e inclusive un número más grande, la mayoría jóvenes y de otra forma saludables, queda con incapacidades permanentes. En adultos mayores de 40 años, casi 20% recuerda haber sufrido una lesión craneoencefálica de gravedad variable, durante su vida. (NHANES-Schneider A).

El problema básico en los traumatismos craneoencefálicos es a la vez sencillo y complejo: sencillo porque no hay dificultad para identificar la causa, como un golpe a la cabeza, o la onda expansiva de una explosión, y es complejo por sus efectos inmediatos y tardíos en el cerebro y el cráneo que complican la lesión. En cuanto al propio traumatismo es poco lo que se puede hacer, porque se termina antes de que el médico u otros lleguen a la escena. En el mejor de los casos, éste puede valorar la extensión total de la lesión cerebral inmediata, determinar los factores que pueden propiciar complicaciones y lesiones adicionales, e instituir medidas para evitar tales problemas adicionales. En particular, el cuello puede estabilizarse y es posible asegurar la perfusión y oxigenación adecuadas. Técnicas nuevas de biología celular han permitido la identificación de aquellos que son causados por la lesión traumática de neuronas y de la glia. Algunas de estas alteraciones pueden ser reversibles, pero hasta el momento los conocimientos al respecto son limitados.

Una concepción errónea común es que las lesiones craneoencefálicas son asuntos que competen sólo al neurocirujano y no al médico general o al neurólogo. En realidad, cerca de 80% de los traumatismos craneoencefálicos es visto primero por un médico general en una sala de urgencias y es probable que menos de 20% requiera de alguna intervención quirúrgica, y aun este número está en disminución. El neurólogo debe conocer en detalle las manifestaciones clínicas y la evolución natural de las lesiones encefálicas primarias y sus complicaciones, y conocer a fondo sus mecanismos fisiopatológicos. Los conocimientos en esa área deben guardar relación con la interpretación de las tomografías computadorizadas (CT, *computed tomography*) y las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), métodos que han ampliado enormemente la capacidad del clínico para tratar la lesión cerebral traumática. El capítulo presente se ocupa de los hechos sobresalientes, propios de las lesiones craneoencefálicas, y plantea una estrategia clínica que, en opinión de los autores, ha sido útil durante muchos años. En el [capítulo 42](#) se señalan los aspectos propios de las lesiones de la columna, que a menudo coexisten con los traumatismos craneoencefálicos.

### DEFINICIONES Y MECANISMOS

El lenguaje que se utiliza para hablar de algunos tipos de lesión craneoencefálica difunde diversas concepciones erróneas heredadas de generaciones anteriores de médicos. Algunos términos han proliferado en el vocabulario médico y han subsistido mucho después de que fueron refutadas las ideas que intentaron plasmar, situación que denota las desventajas de la adopción prematura de vocablos explicativos y no descriptivos. Por ejemplo, el término *conmoción*, que equivale al de *concussion* de lengua inglesa, denota el sacudimiento violento del cerebro y una deficiencia funcional transitoria. A pesar de que se han planteado muchas veces los cambios físicos en el interior de neuronas, axones o vainas de mielina (efectos de la vibración, formación de vacuolas intracelulares) que se supone ocurrieron con la conmoción, ha sido difícil confirmar su existencia en seres humanos y en animales de experimentación.

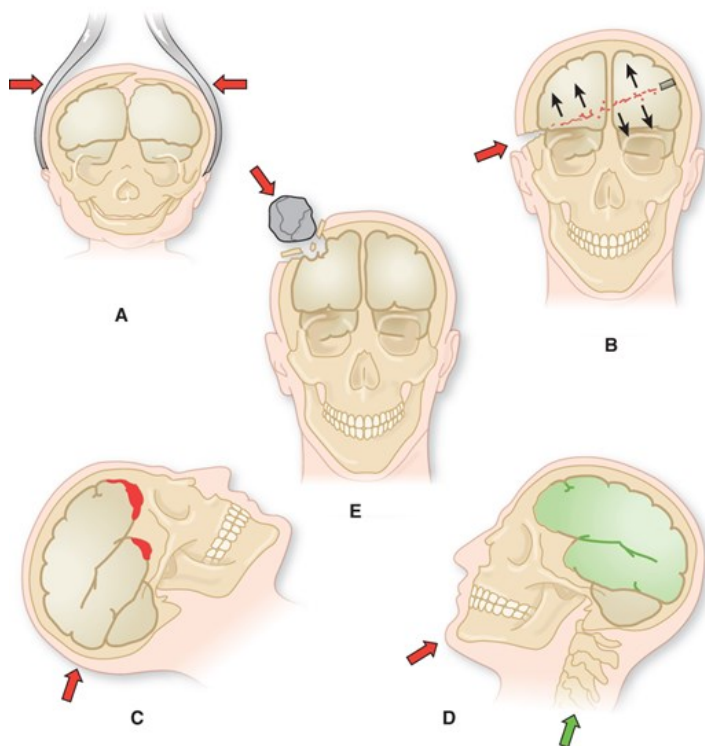
En los intentos de analizar los mecanismos de lesiones craneoencefálicas *romas* o *no penetrantes*, sobresale un hecho: en ellas debe ocurrir la aplicación repentina de una gran fuerza física a la cabeza. Si esta última no es golpeada, no se producirá lesión cerebral, salvo en casos raros del daño por latigazo violento en flexión-extensión del cuello, y en daños por explosiones, en que hubo un incremento extraordinario y repentino en la presión atmosférica. En la práctica médica militar, las lesiones por estallamiento asumen enorme importancia y, en teoría, objetan muchos conceptos de pérdida del conocimiento en lesiones craneoencefálicas cerradas; es decir, no hay contacto con el cráneo ni aceleración o desaceleración repentinas del cráneo. Los factores mecánicos importantes en la lesión cerebral son la movilidad diferencial de la cabeza sobre el cuello y la del cerebro dentro del cráneo; la fijación de la parte superior del tronco del encéfalo que permite el movimiento de los hemisferios cerebrales alrededor de ese vértice; y el golpe de partes del cerebro con los tabiques duros y las prominencias óseas. En lo que se refiere a las lesiones por conmoción, es útil destacar que todas las conmociones de ese tipo entrañan la participación de una fuerza física que imparte movimiento a la cabeza estacionaria o, con mayor frecuencia, una superficie dura que interrumpe el desplazamiento de la cabeza en movimiento, es decir, la conmoción no aparece si la cabeza está inmóvil. La desaceleración o aceleración repentina del cráneo es el mecanismo de muchas lesiones craneoencefálicas en civiles y se destacan por dos aspectos: a menudo inducen la pérdida del conocimiento temporal (como mínimo) y el encéfalo puede presentar daños macroscópicos incluso si no hay penetración de la caja ósea, como serían traumatismo, desgarro, hemorragia y edema.

En los últimos decenios se ha ampliado el término conmoción (cerebral) para incluir cualquier fenómeno neurológico como consecuencia de un golpe en la cabeza, como expondremos más adelante, y se ha reavivado el interés por los cambios cerebrales degenerativos que aparecen después de conmociones repetitivas durante años o décadas. No se ha planteado una teoría que reúna coherentemente todos los cambios neuropatológicos físicos y macroscópicos y su relación con la conmoción y el coma. Como se mencionó en otras partes de este capítulo, se han atribuido cambios neuropatológicos degenerativos, a lesiones craneoencefálicas traumáticas y repetitivas, de las cuales la más frecuente al parecer es la “encefalopatía traumática crónica” por el depósito de tau en la corteza. Sin embargo, estudios epidemiológicos no aportan datos ciertos sobre el hecho de que algunos cuadros anormales provengan de una lesión craneoencefálica previa como lo ejemplifica el informe de [Crane et al.](#) en tres grandes cohortes prospectivas en que hubo una relación entre los cuerpos de Lewy y la progresión de la enfermedad de Parkinson. Otros estudios similares llegaron a conclusiones diferentes.

A diferencia de las lesiones de la cabeza, los proyectiles de alta velocidad penetran el cráneo y su cavidad, o en raras ocasiones, la caja ósea puede quedar comprimida entre dos fuerzas convergentes que aplastan el encéfalo sin desplazar en grado significativo la cabeza o el cerebro. En dichas circunstancias, puede surgir daño grave e incluso mortal sin que la persona pierda inmediatamente el conocimiento. Los principales cambios patológicos que producen las lesiones de estos tipos son hemorragia, destrucción del tejido encefálico y si el paciente sobrevive durante cierto tiempo, meningitis o absceso. Ofrecen pocas dificultades para el médico con conocimientos. La tipología de lesiones craneoencefálicas se ilustra en la [figura 34-1](#).

Figura 34-1.

Mecanismos de la lesión craneoencefálica. A, Cráneo deformado por fórceps (lesión al nacimiento). B, Herida por proyectil de arma de fuego del encéfalo. C, Caídas (también accidentes de tránsito). D, Golpes sobre la barbilla (“dementia pugilística”). E, Lesión de cráneo y encéfalo por caída de objetos. (Tomada de [Courville](#).)



Fuente: AJN, Rogner, M.A., Samuelis, J.P., Klein, Sushank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La relación entre la *fractura de cráneo* y la lesión del encéfalo se ha visto desde una perspectiva cambiante a lo largo de la historia de este tema. En la primera mitad del siglo xx las fracturas dominaban el pensamiento de la profesión médica y se creía que las lesiones del encéfalo eran secundarias. Más tarde se supo que el cráneo, aunque rígido, tiene la suficiente flexibilidad para resistir sin fracturarse un golpe que podría lesionar el encéfalo. Por lo comentado, la presencia de una fractura, si bien puede ser un índice aproximado de la fuerza a la que estuvo sometido el cerebro, no constituye una medida infalible de la presencia de lesión de tal órgano (véanse los comentarios sobre los signos anticipadores de anomalías en los estudios de imagen de la conmoción). Incluso en lesiones craneoencefálicas mortales, en la necropsia se advierte que el cráneo estuvo intacto en 20% a 30% de los casos. Por supuesto, muchas personas presentan fracturas de cráneo sin trastornos graves o duraderos de la función cerebral, lo que se debe en gran medida a que en la propia fractura se disipó la energía del golpe. Por esa razón, cabría esperar que la difusión del impacto aplacara la lesión cerebral de fondo.

No obstante, las fracturas no pueden dejarse de lado sin hacer comentarios adicionales por diversos motivos. En general se calcula que la lesión encefálica es cinco

a 10 veces más frecuente con fractura del cráneo que sin ella y quizá 20 veces más frecuente con las fracturas graves y múltiples. Las fracturas asumen importancia mayor como fenómenos que explican parálisis de pares craneales, y también como vías potenciales de la penetración de bacterias y aire o la salida (fuga) de líquido cefalorraquídeo (LCR). En este sentido, poseen importancia particular las que tienen lugar en la base del cráneo; serán consideradas más adelante.

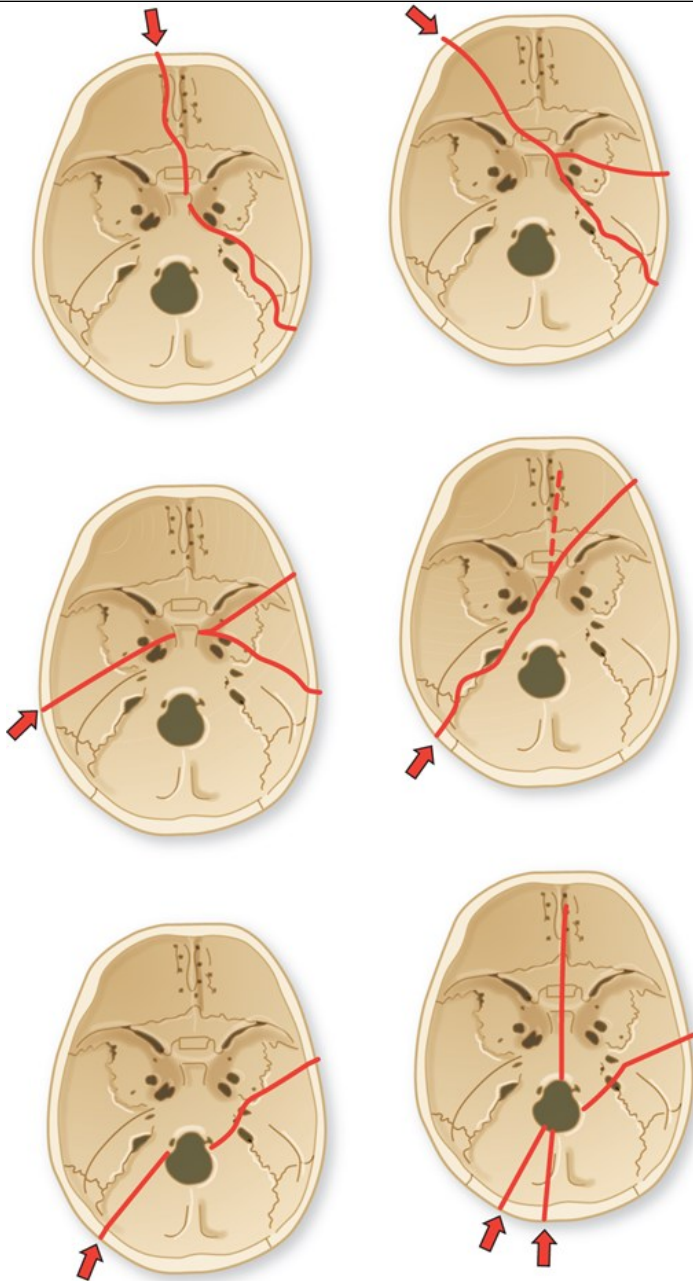
## Fracturas de la base del cráneo y lesiones de los pares craneales

Algunos de los principales sitios y direcciones de las fracturas de la base del cráneo se ilustran en la [figura 34-2](#). Las posibilidades de lesión de los pares craneales pueden percibirse con facilidad en relación con dichas fracturas. Es difícil detectar las fracturas de la base del cráneo en las radiografías simples y quizá no se les identifique en otras técnicas de estudio de imagen, pero el médico debe sospechar siempre su presencia si aparecen algunos de sus signos característicos. La fractura del peñasco del temporal por lo general deforma el conducto auditivo externo o desgarrar la membrana timpánica, con fuga de LCR (otorrea); en otros casos puede acumularse sangre por detrás de la membrana timpánica intacta y transformar su color. Si la fractura se extiende más hacia atrás y lesiona el seno sigmoideo, el tejido que está por detrás del oído y sobre la apófisis mastoides se abulta y cambia de color (signo de Battle). La fractura de la parte anterior de la base del cráneo puede hacer que se fugue sangre hacia los tejidos periorbitarios, lo que imparte el aspecto facial característico de “mapache” u “oso panda”. La presencia de cualquiera de estos signos demanda el estudio de CT de la base del cráneo con el uso de ventanas de exposición ósea para detectar una fractura.

Figura 34-2.

Trayectoria de las líneas de fractura a través de la base del cráneo. Las *flechas* indican el punto de aplicación y la dirección de la fuerza. (Tomada de [Courville](#).)





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sushank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La existencia de fracturas de la base del cráneo con frecuencia se identifica por signos de lesiones de los pares craneales. El olfatorio, el facial y el vestibulococlear o auditivo son los más expuestos a lesión, pero cualquiera, inclusive el XII, puede dañarse. Secuelas frecuentes de la lesión craneoencefálica, en particular con caídas sobre la nuca, son la *anosmia* y la *ageusia aparente* (en realidad la persona deja de percibir los aromas sin que haya deterioro de las modalidades elementales del gusto). En la mayor parte de los casos la anosmia es permanente. Si es unilateral el paciente probablemente no la perciba. Sin embargo, se piensa que las perturbaciones en cuestión provienen de un desplazamiento del cerebro y el desgarrar de filamentos del nervio olfatorio en la lámina cribosa o junto a ella, a través de la cual cursan, y no necesariamente provienen de la fractura. Una fractura en la silla turca o junto a ella puede desgarrar el tallo hipofisario y como consecuencia, surgir *diabetes insípida*. En contadas ocasiones, la fractura de ese tipo puede ocasionar hemorragia de un adenoma hipofisario preexistente y producir el síndrome de accidente cerebrovascular hipofisario (véase [cap. 30](#)). Es posible que una fractura del hueso esfenoides lacere el nervio óptico, con ceguera desde el inicio. La pupila no reacciona al estímulo luminoso directo, pero aún lo hace al estímulo luminoso sobre el ojo opuesto (reflejo cruzado). El disco óptico se torna pálido, es decir, atrófico, después de un intervalo de varias semanas. Las lesiones parciales del nervio óptico pueden resultar en escotomas y visión borrosa.

La *lesión completa del tercer par craneal (oculomotor)* se caracteriza por ptosis y diplopía, divergencia de los globos en que el ojo afectado permanece en abducción y moderada depresión; pérdida de los movimientos internos y gran parte de los verticales del ojo y pupila fija midriática, como se describe en el [capítulo](#)

12. La diplopía que empeora al dirigir la mirada hacia abajo y por la basculación compensadora de la cabeza, sugiere daño del VI par. [Lepore](#), en una serie de 60 pacientes con lesión craneoencefálica, confirmó el hecho frecuente de que la parálisis del cuarto par craneal constituía la causa más común de diplopía y aparecía en un solo lado con una frecuencia dos veces mayor que en ambos, y en orden de frecuencia le seguía el daño de uno o ambos pares oculomotores, y en orden siguiente la parálisis unilateral o bilateral del VI par. Cinco de sus pacientes tenían parálisis que reflejaban lesión de más de un nervio y siete trastornos supranucleares de convergencia. El trayecto subaracnoideo largo del cuarto par por lo general explica su lesión frecuente, pero este mecanismo aún no se valida. Estos trastornos de los pares craneales óptico y motor ocular deben distinguirse de los causados por el desplazamiento del globo ocular o por atrapamiento de un músculo extraocular como resultado de la lesión directa a la órbita.

Las lesiones de las *divisiones oftálmica y maxilar superior del nervio trigémino* pueden deberse a fractura de la base del cráneo a través de la fosa craneal media o de traumatismo extracraneal directo sobre las ramas de los nervios. Una secuela molesta de las lesiones es la insensibilidad y las parestesias de la piel en que se distribuye una rama nerviosa, o una neuralgia.

El *nervio facial* puede afectarse en una de dos maneras. En la primera, relacionada con fracturas transversales a través del peñasco del temporal, ocurre parálisis facial inmediata, tal vez por contusión o sección del nervio. La anastomosis quirúrgica a veces tiene buenos resultados en estas circunstancias. En el segundo tipo, más frecuente y vinculado con fracturas longitudinales del peñasco del temporal, la parálisis facial se retrasa por varios días, una secuencia que puede interpretarse de forma errónea como progreso de la lesión traumática intracraneal. El segundo tipo por lo general es pasajero y su mecanismo se desconoce.

La lesión del *VIII par craneal (auditivo)*, por fracturas del peñasco, origina pérdida de la audición, o vértigo postural y nistagmo, inmediatamente después del traumatismo. Es importante diferenciar la hipoacusia que es consecuencia de daño de nervios, de la pérdida de sonidos de tono alto por lesión del *caracol* y de la sordera causada por el paso de sangre al oído medio y discontinuidad de la cadena de huesecillos (hipoacusia por conducción). Asimismo, hay que diferenciar el vértigo del mareo postraumático, manifestación muy frecuente que será expuesta en una sección ulterior. La fractura rara por el conducto del hipogloso causa debilidad de un lado de la lengua. No hay que olvidar que los golpes en la porción superior del cuello también pueden ocasionar parálisis de los pares craneales más bajos, por lesión directa a sus extensiones periféricas o como consecuencia de *disección de la arteria carótida*, en su segmento cervical.

## Fístula carótidea-cavernosa

La fractura de la base del cráneo a través del hueso esfenoides puede desgarrar la arteria carótida interna o una de sus ramas intracavernosas. En horas o un día o dos se desarrolla exoftalmos pulsátil desfigurante conforme la sangre arterial entra en las venas oftálmicas superior e inferior, que se vacían en el seno, y las distiende. La órbita se siente tensa y dolorosa, y el ojo puede quedar inmóvil de manera parcial o por completo a causa de la presión sobre los pares oculomotores, que atraviesan el seno (véase [fig. 13-5](#)). El sexto nervio se afecta más a menudo y el tercero y cuarto con menor frecuencia. Así mismo, la visión puede desaparecer como consecuencia de isquemia del nervio óptico y la retina; en la deficiencia visual, aunque el mecanismo no se ha aclarado del todo; factores adicionales son la congestión de las venas retinianas y el glaucoma. Sobre el ojo se escucha fácilmente un soplo. Entre 5 y 10% de las fístulas se resuelven de manera espontánea, pero las restantes deben obliterarse por medio de radiología de intervención (por lo general a través de la inserción de un globo desprendible) o reparación quirúrgica directa de la fístula (consulte [Stern](#)).

No todas las fístulas carotídeocavernosas son traumáticas. En ocasiones ocurren con la rotura de un aneurisma sacular intracavernoso o en la enfermedad de Ehlers-Danlos, en la que el tejido conjuntivo es defectuoso; en otros casos no puede encontrarse una causa. En ocasiones, la fístula arteriovenosa dural se abre a la región del seno cavernoso después de una lesión; la mayor parte de estos casos causan menos edema orbitario que la fístula arteriovenosa.

## Neumocefalia, arocele y rinorrea (fuga de LCR)

Si la piel sobre una fractura de cráneo se lacera y las meninges subyacentes se desgarran o si la fractura atraviesa la pared interna de un seno paranasal, las bacterias pueden entrar en la cavidad craneal, con meningitis o abscesos resultantes. Además, puede fugarse LCR hacia el seno y presentarse como una descarga acuosa de la nariz (*rinorrea de LCR*). La descarga nasal se puede identificar a veces como LCR, al buscar en él glucosa con una cinta colorimétrica para diabetes (el moco no tiene glucosa), por la presencia de [fluoresceína](#) o un colorante marcado con radionúclidos que se inyecte en el espacio subaracnoideo lumbar y que se le absorbe con aplicadores colocados en la cavidad nasal. Cuando el moco se absorbe con un pañuelo y se permite que seque, deja rígida la tela, pero el LCR no. Una prueba más elaborada es detectar proteína tau en la secreción; sólo se encuentra en el LCR, no en el moco ni en la sangre. La mayor parte de casos de salida aguda del LCR son autorremitentes, es decir, se curan solos. Un drenaje lumbar permanente durante algunos días puede facilitar el proceso, pero esta técnica ha sido estudiada en investigaciones pequeñas como la de [Albu et al.](#), en la cual la fuga duró dos días menos, pero surgió meningitis. Si el trastorno es persistente o lo complica un episodio de meningitis, está indicada la reparación quirúrgica de la duramadre desgarrada, maniobra factible a veces por medios endoscópicos. No hay consenso sobre el empleo profiláctico de antibióticos para evitar la meningitis en caso de fuga del LCR por las vías nasales, pero muchos cirujanos persisten en tal práctica, particularmente en niños.

Después de fractura del cráneo o cualquier técnica neuroquirúrgica extensa, a menudo surge un cúmulo de aire en la cavidad craneal (aerocelo). Tal cúmulo se advierte en la CT, en el espacio epidural o subdural sobre la convexidad cerebral o en una zona interhemisférica, e indica al clínico la posibilidad de que por tal vía penetren bacterias al cráneo. Los cúmulos pequeños de aire se absorben sin problemas, pero un gran volumen puede actuar como masa y causar deterioro clínico

después de lesión (neumocráneo a tensión; [fig. 34-3](#)). La inhalación de **oxígeno** puro (100%) tiene efecto beneficioso, pero a veces se necesita aspirar el aire con una aguja si el cúmulo causa signos clínicos.

**Figura 34-3.**

CT posoperatoria de un neumocráneo a tensión (aerocele, neuromocefalia) que causó somnolencia progresiva y requirió aspiración para su extracción. El aire se visualiza como una acumulación de densidad muy baja que comprime los lóbulos frontales.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Saubank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las fracturas con depresión asumen importancia sólo si hay desgarró de la duramadre subyacente o que el cerebro sea comprimido por una muesca del hueso. En esta situación se hará reparación operatoria, de preferencia en las primeras 24 a 48 horas.

## Conmoción

Se ha escrito mucho sobre los mecanismos de la concusión (conmoción) en el traumatismo cefálico contuso y su definición ha experimentado varias revisiones. Antes se consideraban necesarias la pérdida del conocimiento pasajera y la amnesia después de un golpe a la cabeza para calificarlo como conmoción, pero ahora se incluyen en este diagnóstico los grados menores de confusión ligera, falta de coordinación e incluso síntomas como cefalea y fatiga posteriores a una lesión cefálica leve. No puede confirmarse con certeza si todos estos problemas se originan por el mismo mecanismo.

### Historia de los conceptos de la conmoción

El mecanismo de “parálisis cerebral” por conmoción ha sido interpretado en diversas formas en la historia de la medicina, según el estado y conocimientos en un lapso particular. Las hipótesis favorecidas durante la mayor parte de los últimos 100 años fueron “vasoparálisis” (sugerida por Fischer en 1870) o detención de la circulación por incremento instantáneo de la presión intracraneal (mecanismo propuesto por Strohmeyer en 1864 y popularizado por Trotter en 1932). Jefferson refutó de manera convincente estas hipótesis vasculares en su ensayo acerca de la naturaleza de la conmoción cerebral (1944); más tarde Shatsky et al., que se valieron de cineangiografía de alta velocidad, demostraron el desplazamiento de los vasos, pero no el paro de la circulación precisamente después del impacto.

A partir de los trabajos de Denny-Brown y Russell en 1941, los factores físicos que participan en las lesiones de la cabeza y el encéfalo se sujetaron a un análisis cuidadoso. Estos autores demostraron, en el mono y en el gato, que ocurría conmoción cuando la cabeza en movimiento libre chocaba con un material denso y pesado. Si se impedía que la cabeza se moviera al momento del impacto, el mismo grado de fuerza nunca producía conmoción. Gennarelli et al. corroboraron la

importancia del movimiento de la cabeza; indujeron la conmoción en primates por la aceleración rápida de la cabeza que se movía libremente, sin impactos, situación que raramente se observa en los seres humanos.

**Holbourn**, físico de Cambridge, en un estudio de modelos de gelatina en situaciones que remedaban el traumatismo craneoencefálico, dedujo que cuando la cabeza recibe el golpe, el movimiento del encéfalo parcialmente comprimido pero aún suspendido siempre se retrasa (por la inercia), pero inevitablemente el encéfalo termina por desplazarse y al hacerlo debe rotar en un arco, por los medios de fijación que tiene con el cuello. **Ommaya y Gennarelli** (1974) corroboraron la verdad de tal suposición al fotografiar el cerebro en un cráneo transparente, en el momento del impacto. En esta situación el encéfalo quedó sometido a grandes fuerzas desencadenadas por las de tipo rotativo, básicamente en el plano sagital, centradas en el punto de compresión en la porción alta del mesencéfalo. El mecanismo del impulso de rotación a nivel de la formación reticular superior explicaría la pérdida de conocimiento inmediata, como se describirá más adelante. **Shaw** realizó una revisión extensa y erudita de los aspectos fisiopatológicos de la conmoción (aunque los autores no concuerdan con su criterio de un mecanismo convulsivo-de conmoción).

#### Mecanismos de la conmoción

Las características centrales de pérdida de conocimiento o confusión son notables por ser inmediatas después del traumatismo (no se retrasan, ni siquiera segundos) y por ser reversibles del todo. Este es el sentido en que el término conmoción se usaba para referirse a la *parálisis traumática reversible de la función nerviosa* y cualquier explicación fisiológica del síndrome habría incorporado esta secuencia temporal. Sin embargo, los efectos de la conmoción en la función cerebral pueden durar un lapso variable (segundos, minutos, horas o más) y no hay bases fisiológicas para establecer límites arbitrarios a la duración de la pérdida del conocimiento; o sea, para considerar una pérdida breve indicativa de conmoción y una prolongada indicativa de contusión u otra lesión cerebral traumática. Como señaló **Symonds**, cualquier diferencia de este tipo es cuantitativa, no cualitativa. Es verdad que en los estados más prolongados de estupor o coma hay mayor probabilidad de encontrar una hemorragia y contusión, lo que sin duda contribuye a la persistencia del estado de coma y la probabilidad de cambios irreversibles. Por último, la condición óptima para la generación de la conmoción, demostrada por primera vez por **Denny-Brown y Russell**, es un cambio súbito en el movimiento de la cabeza; o sea, si se imparte un movimiento a la cabeza estacionaria mediante un golpe o si el movimiento de la cabeza se detiene con una superficie dura e inflexible.

Los movimientos de rotación del cerebro comentados serían una explicación razonable de la aparición de lesiones superficiales en puntos específicos, es decir, el punto en que el cerebro en rotación entra en contacto con prominencias óseas del interior del cráneo (bordes petroso y orbitario, alas del esfenoides), y lesiones del cuerpo caloso, comprimido contra la hoz del cerebro.

Ninguno de los mecanismos mencionados ha explicado en detalle las conmociones después de *lesiones por estallamiento*, grave problema en la práctica médica militar. El síndrome quizá reaviva la idea de que las ondas de choque cursan por el cerebro y perturban la función nerviosa sin desplazar los hemisferios cerebrales, y también el impacto que se ejerce en la formación reticular del mesencéfalo.

Los criterios sobre el sitio y los mecanismos de la conmoción no han sido aceptados unánimemente, pero han sido reforzados por otras observaciones fisiológicas. **Foltz y Schmidt**, en 1956, sugirieron que el sitio anatómico en que se producía la lesión por conmoción era la formación reticular de la zona alta del tronco del encéfalo. Demostraron que en el mono conmocionado, no se alteraba la transmisión sensitiva por los lemniscos a través del tronco del encéfalo, pero que su efecto para activar la formación reticular quedaba bloqueado y que la actividad eléctrica de la zona media de dicha formación mostraba depresión por mayor tiempo y con mayor intensidad que la observada en la corteza cerebral.

Lo que resultó más interesante es que en muchos de los casos anteriores y en los publicados por **Jellinger y Seitelberger**, hubo más lesiones en la región del sistema de activación reticular y pequeños reblandecimientos hemorrágicos en el cuerpo caloso, en los pedúnculos cerebelosos superiores y en el techo dorsolateral del mesencéfalo. Como se explica más adelante, **Strich** (1956) interpretó que las lesiones extensas en la sustancia blanca, de los hemisferios y de la porción superior del tronco del encéfalo, constituían degeneración de fibras nerviosas distendidas o desgarradas por las fuerzas de cizallamiento desencadenadas durante la aceleración rotativa de la cabeza, como Holbourn había planteado. Ella sugirió que si se distendían las fibras nerviosas y no se desgarraban, las lesiones podían ser reversibles e intervenir parcialmente en el mecanismo de la conmoción. **Symonds** abundó más en esta idea y planteó que las fuerzas de cizallamiento, llevadas al máximo en el punto en que rotaban los hemisferios cerebrales sobre el tronco del encéfalo relativamente fijo, eran la explicación de la conmoción.

Se desconoce la forma en que estos factores mecánicos se vinculan directamente con la confusión transitoria, ataxia, deficiencias visuales propias de la conmoción, o la cefalea ulterior y dificultad para la concentración después de la conmoción. Tampoco se sabe cómo la conmoción cerebral repetida conduce en algunas personas al depósito de proteína tau y cambios degenerativos incluidos bajo el rubro de "encefalopatía traumática crónica" (véase más adelante)

#### Manifestaciones clínicas de la conmoción

En su forma florida, los signos característicos de la lesión por conmoción son la anulación inmediata del conocimiento, la supresión de reflejos (la persona cae al suelo, si está de pie), la detención pasajera de la respiración, un lapso breve de bradicardia y disminución de la tensión arterial, después de un incremento momentáneo de ella al suceder el impacto. En raras ocasiones, si todas las anomalías anteriores son lo suficientemente intensas, el sujeto puede fallecer en el

momento del impacto, quizá por paro respiratorio. En su forma más benigna no hay pérdida del conocimiento ni colapso y sólo un periodo breve de desorientación estuporosa y amnesia, durante las cuales el sujeto aparenta (exteriormente) estar normal. Los signos vitales por lo general se normalizan y estabilizan en unos cuantos segundos mientras el paciente permanece sin conocimiento.

Inmediatamente después de la pérdida del conocimiento pueden presentarse extensión tónica breve de las extremidades, movimientos convulsivos clónicos que duran alrededor de 20 s y otros movimientos peculiares. Es probable que estas “convulsiones conmocionales” tengan poca importancia y aún no se demuestra que confieran un riesgo mayor de crisis convulsivas futuras. [McCrory et al.](#) identificaron un vínculo entre movimientos convulsivos motores e impacto facial, y los autores observaron esta característica varias veces en adolescentes que chocaron cuando perseguían una pelota.

En el periodo que el paciente pierde el conocimiento y durante los momentos posteriores, los reflejos plantares son extensores. Después de un lapso variable la víctima comienza a agitarse y abre los párpados. Reaparecen los reflejos corneal, faríngeo y cutáneos, disminuidos originalmente, y al aplicar estímulos dolorosos a las extremidades, éstas se retiran. Poco a poco el sujeto se pone en contacto con el entorno y comienza a obedecer órdenes sencillas y contestar correctamente a preguntas simples. No hay recuerdos de este lapso; el sujeto puede entablar una conversación que no recordará. Dicho aspecto del síndrome simula íntimamente a la amnesia global transitoria, cuadro sin causa identificada, que se expone en el [capítulo 20](#). Por último, la recuperación neurológica es total y corresponde al momento en que la víctima puede tener recuerdos consecutivos de sus experiencias corrientes.

Puede ser de segundos o minutos, horas o tal vez pocos días, el lapso necesario para que el individuo supere estas fases de la recuperación; de nuevo, entre estos extremos, al parecer sólo se detectan diferencias cuantitativas. Para el observador, la víctima se encuentra en estado de coma únicamente desde el momento de la lesión hasta que abre los párpados y comienza a hablar; sin embargo, para ella, el periodo de inconsciencia desde una perspectiva limitada va desde el momento anterior a la lesión (*amnesia retrógrada*) hasta el momento en que puede tener recuerdos consecutivos al final del periodo de amnesia anterógrada. La duración de la *amnesia*, en particular de la *anterógrada*, refleja la intensidad de la lesión por conmoción. Aunque el aturdimiento momentáneo sin pérdida del conocimiento representa el grado más leve de conmoción, no se sabe si comparte el mismo mecanismo que la pérdida del conocimiento manifiesta. Las consecuencias de la conmoción en la causa de ansiedad, trastorno del sueño, falta de claridad mental, dificultades cognitivas y mareo son frecuentes y se describen más adelante.

## Conmoción en deportistas

Este es un tema de interés actual y se han publicado varios lineamientos acerca del regreso al juego. Se puede consultar un resumen de la American Academy of Neurology (trabajo de [Giza et al.](#)), y una declaración por consenso de la International Conference of Concussion ([McCrory et al.](#), 2009). El desarrollo ulterior de demencia y otros trastornos neurodegenerativos en deportistas profesionales se describe más adelante. Los estudios en atletas que sufrieron una lesión cefálica han dado origen a muchas observaciones útiles. La principal de estas observaciones es que los deportistas que sufrieron una conmoción tienen mayor probabilidad que otros jugadores de tener otra conmoción en la misma temporada ([Guskiewicz et al.](#)); no se sabe si esto es reflejo de una falta de coordinación constitucional, del estilo de juego de la persona o de otro factor. Segunda, la mayor parte de los estudios prospectivos muestran un descenso en el tiempo de reacción y en otras pruebas neuropsicológicas después de la conmoción, lo cual regresa al nivel basal luego de varios días o semanas. Tercera, hay una indicación en varias series de conmociones en jugadores de la *National Collegiate Athletic Association* y la *National Football League* de que el número de conmociones recordadas es proporcional al grado de alteración en las pruebas neuropsicológicas ([McCrea et al.](#), 2003). Se han obtenido resultados similares en otras búsquedas, como en el jockey ([Wall et al.](#)), pero hay pocos estudios prospectivos adecuados.

La duración apropiada del retiro del juego ha sido tema de muchos sistemas más bien arbitrarios. Antes, la duración de la pérdida del conocimiento y la amnesia eran un componente principal de la decisión sobre el regreso al juego. Los lineamientos más actuales se enfocan en la lentitud al responder preguntas, la incertidumbre sobre jugadas o asignaciones de juego y en la torpeza, con o sin pérdida de consciencia y amnesia. Todos estos jugadores se retiran del partido. La base de la mayor parte de las reglas es un conservacionismo apropiado que requiere la ausencia de síntomas cerebrales, sea en reposo o en una prueba con esfuerzo físico, como trotar o realizar sentadillas repetidas. Después de la evaluación médica, que puede incluir imágenes y pruebas neuropsicológicas, se sigue un programa de “reposo” físico y cognitivo con actividad física y mental graduadas bajo observación, y regreso a un nivel más bajo, si los síntomas recurren ([McCrory et al.](#), 2003). En particular, el ejercicio aeróbico ligero va seguido por entrenamiento específico del deporte y prácticas sin contacto, luego con contacto.

## Cambios patológicos que surgen en la lesión craneoencefálica intensa

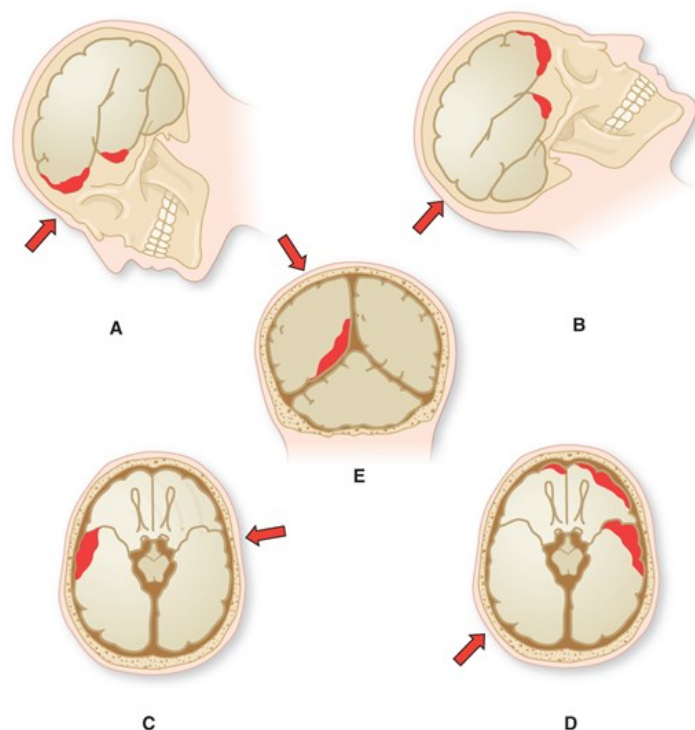
A diferencia de la conmoción, en casos mortales o graves de lesión craneoencefálica por lo común surgen contusión, hinchazón o desgarro del tejido cerebral, hemorragias meníngeas o intracerebrales y también lesiones por hipoxia-isquemia. Se observa que la mayoría de los enfermos que permanecen en estado de coma por más de 24 h después de una lesión de ese tipo, tienen hematomas intracerebrales y contusiones. De las lesiones en cuestión, las más importantes son las contusiones en la superficie del cerebro más allá del punto de impacto (*lesión por golpe*), y los desgarros y contusiones a veces más amplios en el lado contrario al sitio del impacto (*lesión por contragolpe*), como se señala en la [figura 34-4](#). Los impactos en la frente (de la cabeza) pueden producir más bien lesiones por golpe, en tanto que aquellos que se ejercen en la nuca causan predominantemente lesiones por contragolpe. Los golpes sobre un lado de la cabeza causan lesiones por golpe, por contragolpe o de ambas clases. Cualquiera que sea la parte que recibió el impacto, los sitios frecuentes de las contusiones del encéfalo son los lóbulos frontales y temporales, como se ilustra en las [figuras 34-4 y 34-5](#). La inercia del encéfalo maleable (que lo hace volar contra el lado del cráneo que se golpeó,



apartarse de manera violenta del lado contralateral y girar contra los promontorios óseos dentro de la cavidad craneal) explica el tipo de golpe y contragolpe. El estado hasta cierto punto indemne de los lóbulos occipitales en las lesiones por golpe y contragolpe encuentra su explicación en la superficie interior lisa de los huesos occipitales y el tentorio subyacente, como lo señala [Courville](#).

Figura 34-4.

Mecanismos de la contusión cerebral. Las *flechas* denotan el punto de aplicación y la dirección de la fuerza; las *zonas de color azul oscuro* señalan el sitio de la contusión. A, Contusión frontotemporal a consecuencia de lesión frontal. B, Contusión frontotemporal después de lesión occipital. C, Contusión del lóbulo temporal por lesión contralateral. D, Contusión frontotemporal como consecuencia de daño de la región temporooccipital contraria. E, Contusión temporooccipital mesial difusa ocasionada por un golpe sobre la bóveda craneal. (Tomada de [Courville](#).)

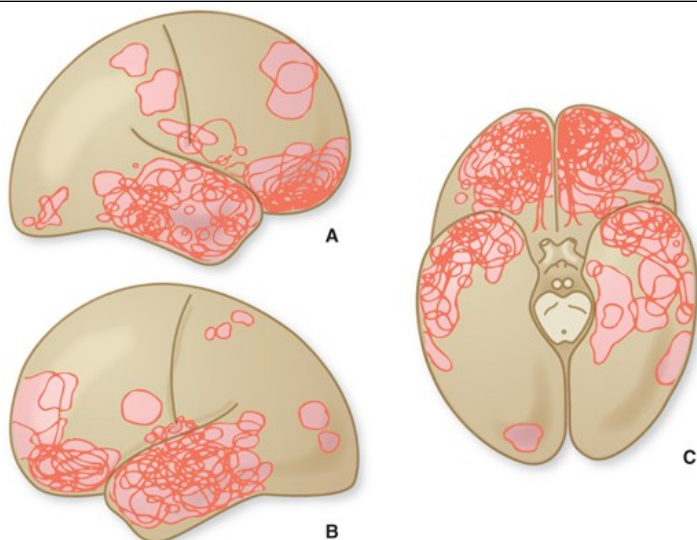


Fuente: A.H. Roper, M.A. Samuel, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Figura 34-5.

Distribución de contusiones que resalta la distribución frontal y frontotemporal en 40 casos de necropsias consecutivas reunidos por [Courville](#). (Tomada de [Courville](#).)



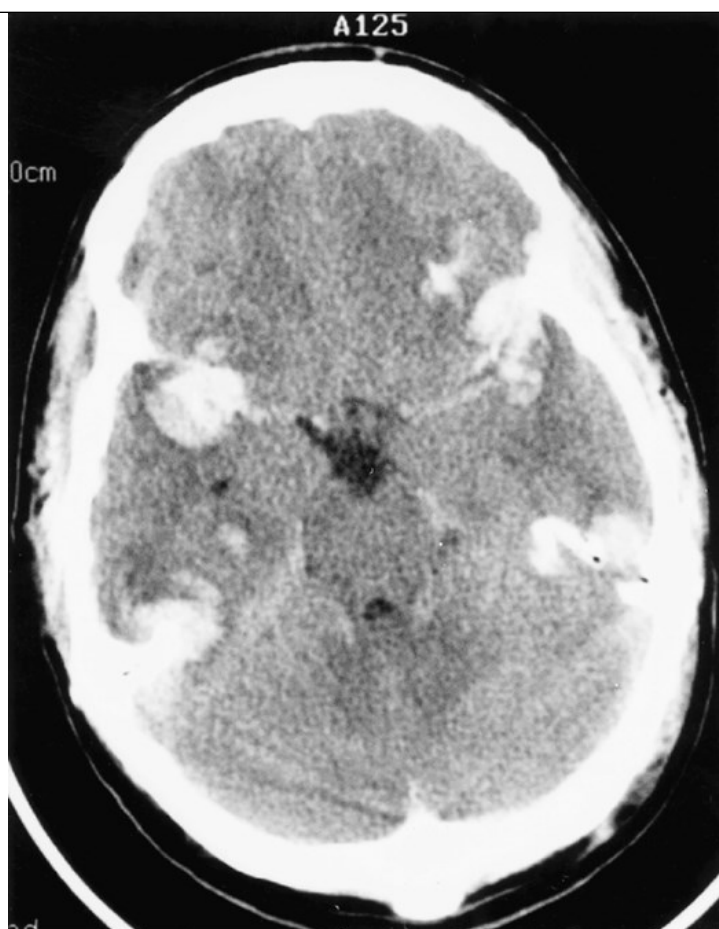


Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor, Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El área contusa de la corteza está tumefacta y hemorrágica de manera difusa, y la mayor parte de la sangre se encuentra alrededor de los vasos parenquimatosos. En la CT se advierten las lesiones en la forma de regiones edematosas de la corteza y la sustancia blanca subcortical, mezcladas con zonas de mayor densidad que representan la fuga de sangre (fig. 34-6). Los puntos hemorrágicos pueden unirse y generar la imagen de un solo coágulo en la corteza y la sustancia blanca vecina. La predilección de estas lesiones por las coronas de las circunvoluciones demuestra su origen traumático (el encéfalo es lanzado contra la porción suprayacente del cráneo) y las distingue de las lesiones cerebrovasculares y otras lesiones cerebrales. Puede haber hemorragias esféricas dentro de los hemisferios que son independientes de las contusiones, como se explica más adelante. No es sorprendente que estas zonas profundas de hemorragia sean frecuentes en pacientes que reciben anticoagulantes o antiplaquetarios.

Figura 34-6

La CT axial sin contraste mostró múltiples zonas hiperdensas de contusión por hemorragia junto a prominencias óseas de la base del cráneo. También se observa sangre subaracnoidea escasa a lo largo de la tienda cerebelosa (tentorio) y en la cisterna insular, típico de hemorragia traumática.



Fuente: A.J. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

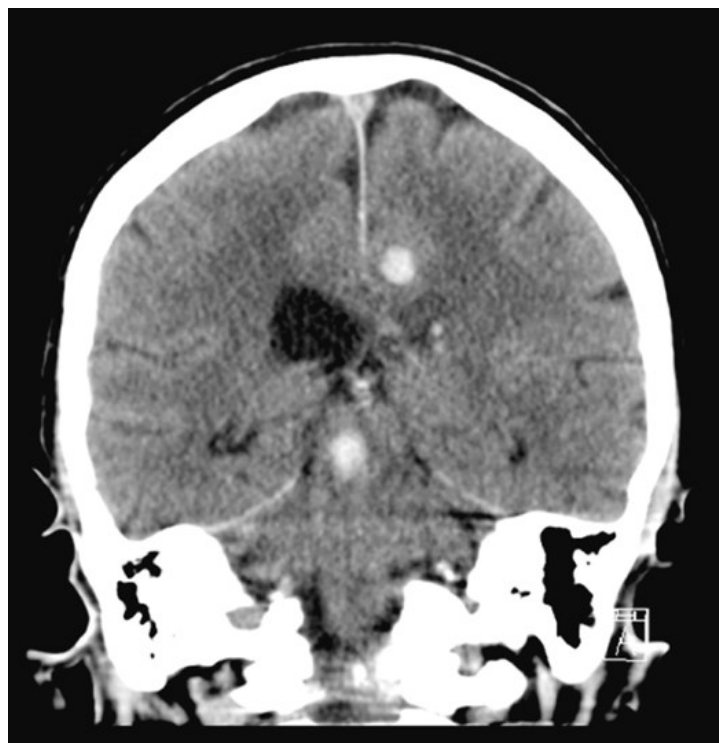
La misma importancia tienen las lesiones axónicas que ocurren al momento del impacto o evolucionan poco después. Strich (1961) describió los hallazgos neuropáticos en pacientes que murieron años después de lesiones cefálicas contusas graves que habían causado estado de coma inmediato y prolongado. En todos sus casos, en los que no había signos de fractura craneal, aumento de presión intracraneal o hemorragia subaracnoidea macroscópica, la autora observó una degeneración irregular difusa de la materia blanca cerebral que se convirtió en la base de todos los estudios subsiguientes sobre desgarro axónico difuso (lesión axónica difusa [DAI, *diffuse axonal injury*]). En casos con sobrevida más corta (hasta seis semanas), observó dilatación e interrupción de los axones. Estos hallazgos fueron confirmados y ampliados luego por Nevin, Adams et al. (1982), así como por Gennarelli et al.; este último grupo trabajó también con monos.

Ya se aceptó el concepto de Strich, que postula la lesión axónica difusa en toda la sustancia blanca cerebral como la causa principal de la pérdida de conocimiento persistente. En relación con la conmoción, las lesiones en cizalla también se observan en el mesencéfalo y la parte inferior del tálamo en lesiones graves, lo que aporta algunos indicios sobre la disfunción neuronal en estas regiones como causa de la conmoción. No hay pruebas firmes al respecto y los dos tipos de lesiones pueden ocurrir al mismo tiempo.

En la mayoría de los casos de traumatismo craneoencefálico grave ocurre lesión del cuerpo calloso por impacto contra la hoz cerebral; la necrosis y la hemorragia a veces son visibles en el estudio de CT y puede notarse que se extienden por ambos lados hacia la sustancia blanca adyacente (fig. 34-7). También puede haber hemorragias diseminadas en la sustancia blanca a lo largo de las líneas de fuerza, desde el punto de impacto hasta el aspecto contralateral. La degeneración de la sustancia blanca por lesión axónica difusa puede ser muy extensa, sin relación con lesiones destructivas focales, aunque es difícil diferenciar dicho cuadro, de los cambios wallerianos secundarios que surgen por una conmoción superficial o del cuerpo calloso. Los datos de investigaciones con MRI, como las de las series de Kampfl et al., sugieren que la base del estado vegetativo persistente pudiera ser la lesión axónica difusa. Sin embargo, en casi todos los pacientes de lesión craneal grave y estado de coma duradero, se observan zonas importantes de lesión en el mesencéfalo y la zona subtalámica, es decir, en zonas que recibieron la fuerza mayor del torque, y es posible que estas últimas sean las de mayor importancia en casi todos los casos de coma persistente y estado vegetativo (Adams et al., 2000; Ropper y Miller). Lo anterior también fue válido en los casos de coma persistente descritos por Jellinger y Seitelberger. Un punto notable fue que las lesiones profundas mencionadas coincidieron con el sitio planteado de parálisis reversible por conmoción.

Figura 34-7.

Imagen de resonancia magnética coronal sin intensificación que muestra hemorragias pequeñas en el cuerpo calloso y cerebro medio que son consideradas parte del espectro de lesiones difusas de la vaina axónica.



Fuente: A.J.H. Rogers, M.A. Samuels, J.P. Klein, Seshank Prasad, Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las hemorragias primarias del tronco del encéfalo causadas por torsión y desgarro de tejido al momento del impacto se distinguen de las hemorragias secundarias que son resultado del desplazamiento descendente del tronco del encéfalo. Duret originalmente destacó que estas hemorragias secundarias se situaban en el bulbo, pero el término *hemorragia de Duret* ha terminado por denotar y abarcar a todas las hemorragias del tronco del encéfalo cuando existe un efecto “de masa” que deforma dicha estructura.

Además de las contusiones y las hemorragias de tipo extradural, subdural, subaracnoideas e intracerebrales, las lesiones no penetrantes de la cabeza inducen grados variables de edema vasógeno que se intensifica en las primeras 24 a 48 h, y a veces zonas pequeñas de infarto como consecuencia del espasmo vascular causado por la sangre subaracnoidea que rodea los vasos de la base del cráneo. No hay consenso en cuanto a la frecuencia e importancia del infarto cerebral. En un estudio de imagen retrospectivo hecho por [Marino et al.](#) se observó que 17 de 89 pacientes mostraron accidentes cerebrovasculares después de lesión craneoencefálica moderada o intensa, una característica que habían descrito [Adams et al.](#) Muchos se situaban en la distribución de una rama principal o un vaso cerebral perforante o un territorio limítrofe.

La presencia de hipertensión intracraneal se vinculó con una mayor incidencia de infección. [Marmarou et al.](#) demostraron que la *hinchazón cerebral* después de lesión craneoencefálica esencialmente es el resultado del edema y no del aumento del volumen sanguíneo cerebral, como se planteó desde hace mucho. En los niños y en algunos adultos el edema mencionado puede ser tan intenso y masivo, que en ocasiones causa compresión secundaria del tronco del encéfalo.

### Embolia adiposa cerebral

Con las fracturas de huesos largos en casos de traumatismos múltiples, y en particular del fémur, con o sin lesión cefálica, después de 24 a 72 h puede haber síntomas pulmonares de inicio agudo (disnea e hiperpnea) seguidos de estado de coma, con o sin signos focales o convulsiones. Esta secuencia es resultado de la embolia adiposa sistémica, primero a los pulmones y luego al cerebro. No es necesario que haya un traumatismo craneal. En algunos casos, el inicio de los síntomas pulmonares se relaciona con la presencia de petequias en el tórax, sobre todo en las axilas, también en las conjuntivas y en uno de cada tres casos se dice que hay glóbulos de grasa en la orina. La especificidad de estos últimos hallazgos se ha cuestionado. La dificultad respiratoria es la manifestación más importante, a menudo la única, del síndrome de embolia grasa, evidente en la radiografía torácica como infiltrados esponjosos en ambos pulmones; sin embargo, se han reportado casos que no han involucrado síntomas respiratorios.

En el cerebro, múltiples embolias adiposas pequeñas causan hemorragias petequiales diseminadas e infartos pequeños que afectan la sustancia blanca y la sustancia gris, así como pocos infartos más grandes. La mayoría de los pacientes se recupera de manera espontánea en tres o cuatro días, aunque se cita una tasa

de mortalidad de hasta 10%, casi siempre por las lesiones sistémicas y óseas subyacentes. Aparte del apoyo respiratorio, el tratamiento es complementario. La [heparina](#), que se usaba antes, ya no se considera efectiva.

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SUJETO CON LESIÓN CRANEOENCEFÁLICA

En circunstancias ordinarias el médico que atiende por primera vez a un enfermo con una lesión no penetrante de la cabeza advierte que afronta tres situaciones clínicas, cada una de las cuales debe ser abordada de manera diferente. Por lo regular se puede valorar y clasificar al paciente con arreglo a los datos de su estado psíquico y neurológico, en el primer contacto y a intervalos subsiguientes después del accidente. Durante casi 50 años, la *Escala del Coma de Glasgow* se ha utilizado como referencia rápida para lograr este fin ([cuadro 34-1](#)), pero no sustituye al examen neurológico completo. La escala registra tres aspectos de la función del sistema nervioso: abertura de ojos, respuesta verbal y respuesta motora a estímulos. Incluye una puntuación que es una suma, con una cifra mínima de 3 y una cifra máxima de 15; la puntuación de 7 o menos refleja traumatismo grave y estado clínico insatisfactorio; 8 a 12, lesión moderada, y cifras más altas, lesión de poca intensidad. Las puntuaciones de la escala guardan correspondencia, a grandes rasgos, con los desenlaces de la lesión craneoencefálica, como se expone más adelante, pero su utilidad principal reside en registrar los cambios sucesivos en el estado clínico del paciente, con un instrumento duplicable y de fácil aprendizaje.

Cuadro 34-1

## ESCALA DEL COMA DE GLASGOW (LA PUNTUACIÓN TOTAL SE USA PARA LA VALORACIÓN Y EL PRONÓSTICO SERIADOS)

OJOS ABIERTOS	
Nunca	1
Al dolor	2
A los estímulos verbales	3
De manera espontánea	4
MEJOR RESPUESTA VERBAL	
No hay respuesta	1
Sonidos incomprensibles	2
Palabras inapropiadas	3
Desorientado y conversa	4
Orientado y conversa	5
MEJOR RESPUESTA MOTORA	
No hay respuesta	1
Extensión (rigidez de descerebración)	2
Flexión anormal (rigidez de descorticación)	3
Flexión de retirada	4
Localiza el dolor	5
Obedece	<u>6</u>
Total	3-15

## Pacientes conscientes o que recuperan rápidamente el conocimiento (conmoción y lesión craneoencefálica menor)

La entidad comentada es la que más a menudo atiende el médico. A grandes rasgos, en dicha categoría se incluyen dos grados de perturbaciones funcionales. En la primera, el paciente no estaba inconsciente totalmente, pero mostraba un embotamiento momentáneo, “vio estrellitas” o tiene desorientación breve. La lesión no tiene significación si se le juzga en términos de vida o muerte y daño cerebral, aunque como será destacado adelante, existe la pequeña posibilidad de que haya fractura de cráneo o la aparición ulterior de un hematoma epidural o subdural. Además, es muy posible que surja un síndrome postraumático molesto que incluye cefalea, inquietud, fatiga fácil, insomnio y nerviosismo poco después de la lesión o en término de días de ocurrida. El problema se expone en mayor detalle en una sección más adelante. En el caso en que la persona perdió el conocimiento sólo unos cuantos segundos o minutos, la recuperación quizá ya se completó o el paciente pasa por alguna de las etapas de la recuperación parcial ya descrita. A pesar de que sus funciones psíquicas son nítidas, no recuerda hechos que antecedieron y ocurrieron después de la lesión. Esto último causa el estado de confusión circunscrito que por lo general se limita a la falta de atención y puede continuar al momento del primer examen clínico. Se caracteriza por apariencia aturrida y preguntas repetitivas del paciente sobre las circunstancias que lo condujeron hasta donde se encuentra.

En muchos de los casos de este tipo, conviene una evaluación breve en busca de la claridad mental, la debilidad, anormalidades oculares y la búsqueda de signos de Babinski, aunque casi no se necesita la consulta extensa con el neurólogo ni la hospitalización, a condición de que se cuente con un pariente responsable que señale cualquier modificación del estado clínico. Solamente en un grupo pequeño de los pacientes mencionados, en particular los que tardaron algún tiempo para recuperar el conocimiento o que quedan con cefalea intensa, tienen vómito o una fractura de cráneo, surgirá el peligro notable de hemorragia intracerebral u otras complicaciones tardías. Debe de tenerse precaución si existe la posibilidad de una lesión cervical.

No se ha resuelto el dilema de practicar algún estudio de imagen de la cabeza sistemáticamente en tales pacientes. En una sociedad propensa a litigios y demandas, el médico se inclina por obtener una CT. Si no hay sangre en el espacio subaracnoideo (un hallazgo frecuente), un coágulo intraparenquimatoso o una contusión y si el estado mental del paciente es claro, hay pocas probabilidades de que desarrolle una hemorragia extradural. La presencia de una fractura aumenta estas probabilidades, pero la mayor parte de los estudios, como el realizado por [Lloyd et al.](#), señalan que la presencia de una fractura craneal en niños es un indicador relativamente deficiente de lesión intracraneal. La excepción es una fractura en el hueso escamoso y la hendidura de la arteria meníngea media, que conlleva riesgo de hemorragia arterial y hemorragia epidural.

Con el enfoque actual en el uso rentable de los estudios auxiliares, se desarrollaron criterios que justifican la obtención de una CT después de traumatismos cefálicos leves; estos se exponen más adelante. Los autores por lo común recomiendan la práctica de dicha técnica en casos de lesión craneoencefálica en la cual hubo pérdida del conocimiento duradera (más de 1 min), cefalea intensa y persistente, náusea y vómito, un estado de confusión y cualquier signo neurológico objetivo y nuevo, pero hay que admitir que se trata de criterios arbitrarios. La CT puede ser particularmente importante en pacientes ancianos que han padecido pequeños traumatismos cefálicos, en los que es imposible entrever por medio de los signos clínicos, una lesión intracraneal (predominantemente un hematoma subdural), y en tales casos es recomendable practicar estudios de imagen si el paciente recibe anticoagulantes o antiplaquetarios de cualquier tipo, salvo dosis pequeñas de aspirina. Sin embargo, en niños casi siempre se aconseja llevar a cabo los estudios de forma más liberal. Los resultados de un estudio de 215 niños con traumatismo craneoencefálico menor realizado por [Simon, et al.](#) subrayan este hecho; no obstante 34 niños sin pérdida conocida del conocimiento y una calificación de la Escala del Coma de Glasgow de 15 mostraron lesiones intracraneales, aunque sólo tres requirieron cirugía.

Algunos estudios en adultos han aportado orientación general para seleccionar a los pacientes que se someterán a la tomografía (“*New Orleans Criteria*” y “*Canadian CT Head Rule*”; consúltense el [cuadro 34-2](#)). Incluyen signos sensibles aunque no específicos de lesión intracraneal, como tener más de 60 años de vida, intoxicaciones, amnesia retrógrada que duró más de 30 min, sospecha de fractura de cráneo, convulsiones, anticoagulantes y el mecanismo peligroso de la lesión, que son razones extraordinariamente manifiestas para emprender estudios de imagen (consúltense [Smits et al.](#) y [Stiell et al.](#)). Estos dos esquemas validados para facilitar la determinación de practicar una CT en el servicio de urgencias, se incluyen para orientar al lector, pero deben ser considerados solamente como guías con una sensibilidad bastante grande para la detección de lesiones, pero poca especificidad, al grado de que cabe esperar que muchas CT hechas con tales recomendaciones sean normales. Estos puntos y otros similares se abordan en la revisión de [Ropper y Gorson](#).



Cuadro 34-2

**NORMAS DE DECISIÓN DE NUEVA ORLEÁNS Y CANADÁ PARA LA PRÁCTICA DE CT DESPUÉS DE CONMOCIÓN****Criterios de Nueva Orleans<sup>a</sup>—Escala del Coma de Glasgow de 15**

Cefalea

Vómito

Más de 60 años de edad

Intoxicación por drogas o alcohol

Amnesia anterógrada persistente (déficit en la memoria de corto plazo)

Signos de traumatismo de partes blandas o lesión ósea a nivel supraclavicular

Convulsiones

**Normas canadienses para la práctica de CT de la cabeza<sup>b</sup>—Puntuación de 13 a 15 en la Escala del Coma de Glasgow para pacientes de 16 años y mayores**

Gran riesgo de la intervención neuroquirúrgica

Menos de 15 puntos en la Escala del Coma de Glasgow, en término de 2 h de practicada la cirugía

Sospecha de fractura abierta o deprimida del cráneo

Cualquier signo de fractura de la base del cráneo

Dos episodios o más de vómito

Edad mayor de 54 años

Riesgo moderado de lesión cerebral detectado por CT

Amnesia retrógrada durante 30 min o más

Mecanismo peligroso

<sup>a</sup>Adaptado de Haydel et al.<sup>b</sup>Adaptado de Stiell et al.

Estas lesiones craneoencefálicas menores y al parecer triviales a veces van seguidas por diversos fenómenos clínicos extraños y preocupantes, algunos insignificantes y otros graves e indicativos de un proceso patológico distinto a la conmoción. Estos últimos se describen a continuación. Cuando ocurren está indicado obtener consulta neurológica o neuroquirúrgica.

**Somnolencia, cefalea y confusión**

El síndrome en cuestión afecta más a menudo a niños, quienes después de minutos u horas de ocurrida la lesión conmocional, al parecer no recuperan el estado previo. Están acostados, somnolientos, refieren dolor de cabeza y pueden vomitar, manifestaciones que sugieren la presencia de hemorragia intracraneal. En la MRI puede identificarse edema focal leve cerca del punto de impacto. Por lo regular no hay fractura de cráneo, pero como han destacado Nee et al., el vómito se vincula con un incremento en la incidencia de fractura de cráneo y en las normas de CT de Nueva Orleans y Canadá, el vómito constituye un factor de peligro de que exista hemorragia intracraneal (véase el cuadro 34-2). Los síntomas ceden después de horas, en muchos lo cual denota la naturaleza benigna en la mayoría de los

casos, pero existe la necesidad de emprender alguna forma de estudios de imagen cerebrales.

### Paraplejía, amaurosis y fenómenos migrañosos transitorios

En el caso de caídas o golpes en la parte alta de la cabeza, las extremidades pélvicas pueden mostrar temporalmente debilidad e insensibilidad, y en ambos lados hay signos de Babinski cambiantes, a veces con incontinencia esfinteriana. El impacto en el occipucio (nuca) puede causar amaurosis temporal. Los síntomas desaparecen después de transcurridas unas horas. Es poco probable que los síntomas transitorios comentados constituyan un efecto localizado y directo de la conmoción, causada por indentación del cráneo o por impacto de las zonas del encéfalo contra la tabla interna del cráneo, si bien no puede descartarse un mecanismo vascular. Después de la amaurosis y la paraplejía hay un tipo de cefalea vascular pulsátil. En ocasiones después de conmoción mínima en deportistas que participan en actividades competitivas por contacto, surgen fenómenos visuales migrañosos y pasajeros, afasia o hemiparesia, seguidos de cefalea. Es probable que todos los fenómenos mencionados sean consecuencia de un ataque de migraña o su equivalente, inducido por un impacto de la cabeza. Los síndromes focales pueden desconcertar al clínico durante unas horas, en particular si constituyen el primero de los ataques migrañosos en un niño. Las posibilidades que deben recordarse, sobre todo en casos de tetraplejía aguda, es la compresión medular traumática o la embolia cartilaginosa de la médula espinal, más rara (véase “Embolia fibrocartilaginosa” en el [cap. 42](#)). Una conmoción de la parte cervical de la médula espinal es otro mecanismo potencial de paraplejía pasajera.

[Haas y Ross](#) describieron episodios de amnesia global transitoria (TGA, *transient global amnesia*) después de lesiones menores en la cabeza, como se mencionó en el [capítulo 20](#), y debe destacarse la dificultad para diferenciar entre la amnesia por concusión, y TGA. Ambos tipos de amnesia comparten la formulación de preguntas estereotípicas y repetitivas en cuanto a la orientación. También, destacaron una duración de 2 a 24 h para la TGA y la característica de que la víctima repite algunas preguntas, para diferenciar los dos estados, pero la separación no es de gran peso.

### Hemiplejía tardía

Las causas principales de la hemiplejía tardía incluyen un hematoma epidural o subdural de evolución tardía y en el caso de lesiones más graves, hemorragia intracerebral. Muchos de los cuadros en cuestión se vinculan con una disminución del nivel de consciencia desde el comienzo, pero existen excepciones.

El médico debe pensar siempre en la *disección de la arteria carótida interna* en casos de hemiplejía persistente y tardía. La disección puede presentarse en el segmento intracraneal o extracraneal de la arteria y hay que investigarlo mediante imagenología si la hemiparesia no tiene otra explicación. En otras situaciones, tampoco la hemiplejía se explica, salvo por la contusión de la cabeza, quizá por la consecuencia del fenómeno migrañoso descrita.

### Daño cerebral grave después de un intervalo de lucidez

El grupo con las características en cuestión es más pequeño que los otros dos, pero es importante porque en él se incluye un número extraordinario de individuos en quienes surge la necesidad urgente de tratamiento operatorio. La pérdida de conocimiento inicial por una conmoción pudo haber durado sólo unos minutos, o en casos excepcionales no hubo en absoluto un periodo de falta de reactividad y en estas situaciones el médico podría concluir, de forma errónea, que al no haber conmoción, tampoco existe la posibilidad de hemorragia postraumática o cualquier otro tipo de lesión cerebral. Los individuos que muestran esta sucesión de fenómenos, conocida en el pasado como “hablar y morir” según [Marshall et al.](#) (1983), se deterioran por la expansión tardía de un pequeño hematoma subdural, el edema cerebral que se empeora, alrededor de la contusión, o la aparición tardía de un coágulo epidural. De los 34 pacientes con tales características cuyos datos fueron incluidos en el *Traumatic Coma Data Bank* que presentaron un intervalo de lucidez, la mayor parte mostró grados notables de desplazamiento de estructuras desde la línea media en la primera CT, lo cual tradujo la presencia de edema cerebral y contusión tempranas ([Marshall et al.](#), 1983). Un trastorno relacionado de hematoma intracerebral tardío (*spät apoplexie*), descrito más adelante, es una manifestación de lesión cefálica inicial más grave, que por lo general conduce a estado de coma desde el inicio. El problema de la embolia adiposa cerebral, mencionado antes, debe considerarse en estos casos de deterioro tardío, sobre todo si en el intervalo también hubo insuficiencia respiratoria.

### Pacientes que permanecen en estado de coma desde el momento de la lesión craneoencefálica

En estos casos, el problema fundamental planteado por [Symonds](#), es la relación entre conmoción y contusión y otras formas de daño estructural persistente del cerebro. El sujeto pierde el conocimiento en el momento de la lesión y por ello en tales casos cabría la duda plena de que existió conmoción; sin embargo, al transcurrir horas y días sin que la persona recupere el conocimiento, no se cumple con la segunda mitad de la definición usual de conmoción, es decir, que la parálisis de la función cerebral fue transitoria. El estudio histopatológico de los pacientes con tales características aporta pruebas de hipertensión intracraneal y de contusiones cerebrales, hemorragia subaracnoidea, zonas de infarto y hemorragias intracerebrales diseminadas, en el punto de la lesión (golpe) y en el lado contrario (contragolpe), en el cuerpo caloso y entre ambos puntos en la línea de fuerza del impacto. En algunos pacientes el tipo difuso axónico notable o, como se mencionó, se advierten lesiones isquémicas y hemorrágicas separadas pero situadas en puntos estratégicos en la porción superior del mesencéfalo o inferior del tálamo. Se identifican cantidades variables de sangre en los espacios subaracnoideo y subdural. A menudo hay desplazamiento del tálamo y el mesencéfalo, con compresión del pedúnculo cerebral opuesto contra el borde libre tentorial, y también hemorragias mesencefálicas secundarias y zonas de necrosis; en algunos casos se advierte una hernia transtentorial franca.

La lesión craneoencefálica profunda por lo común se acompaña de paro inmediato de la respiración y a veces de bradiarritmia y paro cardíaco. Los efectos inmediatos que tienen estos cambios sistémicos en el cerebro por sí mismos quizá sean lo suficientemente intensos para originar estado de coma. Siempre habrá incremento de la presión intracraneal y en los estudios de imagen del cerebro se detectan grados diversos de hinchazón cerebral, compresión ventricular y desplazamiento de las estructuras de la línea media. Además, la lesión cefálica a menudo complica el consumo de alcohol y droga, por lo que siempre debe considerarse la encefalopatía tóxica o metabólica como causa (o causa contribuyente) al estupor.

En todos estos pacientes, después de un periodo inicial de estabilización, el principal interés son las valoraciones clínicas y las imágenes con el propósito de descubrir una lesión que pueda resolverse por medios quirúrgicos (a saber, un hematoma subdural o epidural o un hematoma intraparenquimatoso tratable y bien definido). En la mayor parte de los casos el descubrimiento de dicha lesión expansiva obliga a la extracción quirúrgica. Excepto que sea la única lesión, el procedimiento a menudo demuestra ser insuficiente y es probable que el coma persista a causa del daño cerebral relacionado. El reconocimiento y el manejo de estos hematomas se describen más adelante en esta sección.

En el *Traumatic Coma Data Bank*, que incluye los casos de 1 030 sujetos con lesiones muy graves y puntuaciones en la Escala del Coma de Glasgow de ocho puntos o menos, 21% tuvieron hematomas subdurales; 11%, coágulos intracerebrales, y 5% hematomas epidurales. Un aspecto notable, a pesar de ello, fue que la mitad de los pacientes no tuvieron lesiones en masa detectadas en la CT. Sobre tales bases se pensó que dichos pacientes tenían lesión axónica difusa. Sin embargo, en 50 necropsias consecutivas de individuos con lesiones muy graves, resumidas en épocas anteriores por Rowbotham, salvo dos, todos mostraron cambios macroscópicos, lo cual sugiere que el análisis por CT tiene poca fiabilidad. Las lesiones en dichos casos comprendieron contusiones de superficie (48%); desgarros de la corteza cerebral (28%); hemorragia subaracnoidea (72%), hematoma subdural (15%); hemorragia extradural (20%) y fracturas del cráneo (72%). Como lo señalan las cifras comentadas, en algún paciente coincidieron algunos de los cuadros patológicos mencionados.

Se ha identificado un grupo relativamente pequeño pero perturbador de sujetos con muy grave lesión del cerebro en que se normalizaron los signos vitales, pero la persona nunca recuperó del todo el conocimiento. Conforme transcurrieron las semanas, las posibilidades se tornaron cada vez más sombrías. El paciente de ese tipo, en particular si es niño, puede remontar el coma después de 6 a 12 semanas o más y su recuperación es relativamente buena, aunque casi siempre es incompleta. Algunos de los que viven periodos más largos abren los ojos, y mueven la cabeza y los ojos de un lado a otro, pero no hay indicaciones de que perciban o reconozcan a los miembros más cercanos de su familia. No hablan y apenas si son capaces de movimientos posturales primitivos o de “alejamiento reflejo”.

Jennett y Plum calificaron a dicha situación como “estado vegetativo persistente” (consúltese el [cap. 16](#) para un comentario más amplio del tema). En el *Traumatic Coma Data Bank* se observó que 14% de los pacientes permanecieron en dicho estado. Por lo regular se identificaron hemiplejía o cuadriplejía con grados variables de posturas de descerebración o descorticación. Después de meses o años, la persona por fin muere por alguna complicación médica, pero algunos de los pacientes atendidos por los autores han vivido durante décadas. R.D. Adams, colega de los autores, ha estudiado los cerebros de 14 individuos que permanecieron en coma y estado vegetativo de 1 a 14 años. Todos mostraron zonas extensas de necrosis y hemorragia en la porción superior del tronco del encéfalo. Entre los pacientes que sobreviven y permanecen en estado vegetativo hasta su muerte, Adams et al. (2000) observaron que 80% tenía daño talámico y 71% tenía datos de lesión axónica difusa. Además, es frecuente el traumatismo a órganos y tejidos no craneales, y es obvio que contribuye al resultado letal. Los estudios funcionales recientes muestran que un porcentaje limitado de los pacientes en estado vegetativo o de consciencia mínima pueden entrenarse para activar partes del cerebro con una finalidad.

Para establecer generalizaciones en cuanto a dicha categoría de lesiones craneoencefálicas, los efectos de la contusión, la hemorragia y la hinchazón cerebral por lo general se manifiestan en término de 18 a 36 h después de la lesión y evolucionan en un lapso de días. Si la persona vive después de este periodo, disminuyen notablemente las posibilidades de que fallezca por complicaciones de tales efectos. La cifra de mortalidad de personas que llegan en coma al hospital es en promedio de 20%, y muchos de los sujetos que mueren lo hacen en las primeras 12 a 24 h como consecuencia de lesión directa del cerebro, en combinación con otras lesiones fuera del sistema nervioso. En las víctimas que viven 24 h, la mortalidad global disminuye a 7% a 8%; después de 48 h, mueren sólo 1% a 2% de los pacientes. Hay algunos datos de que la transferencia de dichos pacientes a una unidad de cuidados intensivos, en la que el personal experto en la asistencia y tratamiento de lesiones craneoencefálicas puede emprender su vigilancia, mejora las posibilidades de supervivencia (véase adelante).

Un avance modesto en el tratamiento médico de la falta de respuesta por traumatismo se obtuvo de un estudio con asignación al azar de Giacino et al. La *amantadina* aceleró un poco el surgimiento del estado vegetativo o de consciencia mínima; se administró durante cuatro semanas entre las semanas cuatro y 12 después de la lesión, en dosis de 100 mg dos veces al día con incremento a 200 mg dos veces al día. Los efectos fueron menos evidentes a las seis semanas, pero parece una alternativa prometedora cuya popularidad ha fluctuado a lo largo de los años. En casos más prolongados, la estimulación cerebral profunda de los núcleos talámicos se exploró de manera intermitente en las décadas pasadas y ha tenido algunos éxitos notables. No se ha corroborado la validez de otros tipos de programas de activación conductual.

## LESIONES CRANEALES TRAUMÁTICAS ESPECÍFICAS

El médico debe considerar la posibilidad de las lesiones descritas a continuación en todos los casos de herida inicial grave; cada una posee manifestaciones clínicas y de imagen características, aunque puede haber mezclas y se necesita evaluar la contribución que cada una hace al estado clínico, antes de seleccionar alguna

estrategia activa (Cuadro 34-3).

Cuadro 34-3

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS DE LAS PRINCIPALES LESIONES TRAUMÁTICAS DEL ENCÉFALO**

	HEMATOMA EPIDURAL	HEMATOMA SUBDURAL AGUDO	HEMATOMA SUBDURAL CRÓNICO	CONSTUSIÓN-HEMORRAGIA DEL PARÉNQUIMA	HEMATOMA INTRAVENTRICULAR	HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA	HIGROMA SUBDURAL	LESIÓN AXÓNICA DIFUSA
<b>Factor causal</b>	Laceración de arteria cerebral media o seno dural	Desgarro de venas y arterias en puente de la piamadre	Traumatismo (tal vez ausente o mínimo) Factores de riesgo: coagulopatía y atrofia grave del encéfalo	Desgarro de vasos parenquimatosos Factores de riesgo: coagulopatía y vasculopatía amiloide	Lesión por cizallamiento de vasos del parénquima; descartar defectos vasculares	Excluir rotura aneurismática subyacente	Desgarro aracnoideo, después de meningitis	Desaceleración o fuerzas de rotación
<b>Localización típica</b>	Convexidades laterales del encéfalo	Convexidades laterales del encéfalo	Convexidades laterales del encéfalo, pueden ser bilaterales	Lóbulos inferiores frontal y temporal	Ventrículos lateral y tercero llenos de sangre	Cisternas basales	Convexidades laterales del encéfalo	Sustancia blanca profunda, cuerpo calloso, puente dorsolateral
<b>Evolución</b>	Horas	Muchas horas	Días a semanas	Expansión en 12-48 h	Rápida	Minutos a horas	Días a semanas	Desde el momento de la lesión
<b>Perfil clínico</b>	Típicamente intervalo lúcido y después coma, pero más variable; dilatación pupilar con debilidad contralateral de la extremidad y luego bilateral; estupor de evolución lenta y después coma	Somnolencia, coma; dilatación pupilar con debilidad contralateral de la extremidad y después bilateral; estupor progresivo y luego coma	Cefalea, alteración progresiva del estado mental ± signos neurológicos focales	Estupor → coma, dilatación pupilar, hemiplejía, espasticidad progresiva	Signos progresivos de hidrocefalia	Cefalea, meningismo, manifestaciones tardías, vasoespasmo	Simula hematoma subdural crónico	Coma, posturas, presión intracraneal normal
<b>Edad de riesgo</b>	Niños,	Cualquiera	Edad	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Lactantes,	Cualquiera

	adultos jóvenes		avanzada				niños, adultos	
<b>Características radiológicas</b>	Coágulo epidural con abultamiento agudo limitado por suturas craneales; forma lenticular	Hemorragia aguda que bordea una región amplia de la convexidad encefálica	Hiperdenso o isodenso, unilateral o bilateral	Múltiples regiones confluentes de edema entremezclado con hemorragia aguda focal	Hemorragia aguda y focalizada dentro de los ventrículos; puede estratificarse con la gravedad	Hemorragia aguda que recubre la corteza en el espacio subaracnoideo	Focal, densidad de LCR, acumulación de líquido	La CT puede ser normal; la MRI muestra contusiones profundas pequeñas en evolución
<b>Intervención quirúrgica</b>	Evacuación urgente	Evacuación urgente si es lo bastante grande para causar síntomas	Evacuación en algunas circunstancias	Evacuar si es grande	Derivación	Puede causar vasoespasmo secundario o hidrocefalia tardía	Aspiración de líquido	Ninguna

## Hemorragia epidural aguda

Por norma, un hematoma epidural surge en casos de fractura del temporal o el parietal y desgarro de la arteria o la vena meníngicas medias. Menos a menudo se produce un desgarro en un seno venoso dural. La lesión, aun cuando el cráneo se fractura, puede no causar estado de coma al principio, o quizá sea parte de una lesión craneoencefálica devastadora. Un ejemplo típico es el del niño que cayó de la bicicleta o del columpio, o que sufrió algún otro golpe con un objeto duro contra la cabeza y perdió el conocimiento sólo por un momento. Unas cuantas horas o un día después (en casos muy raros, con hemorragia venosa el intervalo puede ser de varios días o una semana) presenta cefalea de intensidad creciente con vómito, somnolencia, confusión, afasia, convulsiones (que pueden ser de un lado), hemiparesia con reflejos tendinosos un poco incrementados y signo de Babinski. En la medida que se desarrolla el estado de coma, la hemiparesia puede dar paso a espasticidad bilateral de las extremidades torácicas y signos de Babinski. El ritmo cardíaco por lo general es lento y batiente, con incremento concomitante de la presión arterial sistólica (efecto de Cushing). La pupila puede dilatarse en el lado del hematoma. Los datos de la CT son definitivos, y en ellos se advierte un coágulo en menisco con un borde interno liso (fig. 34-8). Si no se extrae por cirugía el coágulo en expansión, casi invariablemente el periodo de coma culmina con el fallecimiento, que se debe a paro respiratorio. Visualizar la línea de fractura a través del surco de la arteria meníngica media y saber qué lado de la cabeza recibió el golpe (el coágulo por lo general se encuentra en ese lado) ayudan en el diagnóstico y la lateralización de la lesión. No obstante, los vasos meníngicos pueden desgarrarse sin fractura.

Figura 34-8

Hematoma epidural agudo. CT sin contraste en que se observa el típico coágulo frontal lenticular, debajo del desgarro de la arteria meníngica media.



Fuente: A.R. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a.  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

#### Tratamiento del hematoma epidural

El procedimiento quirúrgico consiste en la colocación en el servicio de urgencias, de orificios de trépano en una situación de emergencia verdadera, directamente en el lecho del enfermo o de preferencia una craneotomía, con drenaje del hematoma, con identificación y ligadura del vaso sangrante. Los resultados operatorios son excelentes, excepto en los casos con fracturas extendidas y desgarro de los senos venosos duros, en los que el hematoma epidural puede ser bilateral más que unilateral. Si antes de la operación el individuo entra en estado de coma, hay signos de Babinski en ambos lados, espasticidad o rigidez de descerebración, ello equivale a que ya se produjeron el desplazamiento de estructuras centrales y la compresión del mesencéfalo. El pronóstico es totalmente insatisfactorio, pero algunos sujetos evolucionan adecuadamente si no se demora mucho la cirugía. Es posible la vigilancia de hemorragias epidurales pequeñas por medio de CT seriadas; en ellas se identificará agrandamiento gradual durante una o dos semanas y luego son absorbidas. Han surgido controversias respecto al beneficio de extraer estos coágulos pequeños en un sujeto sin síntomas; con monitorización clínica y estudios de imagen cuidadosos la mayoría de los pacientes pueden dejarse solos.

#### Hematoma subdural agudo y crónico

Dado que los problemas creados por los hematomas subdurales agudo y crónico son tan distintos, es necesario estudiarlos por separado. En el *hematoma subdural agudo*, que puede ser unilateral o bilateral, es posible observar un intervalo lúcido breve entre el golpe en la cabeza y el advenimiento del estado de coma. Con frecuencia, la persona se encuentra en coma desde el momento de la lesión, situación que se profundiza poco a poco. El hematoma subdural agudo puede combinarse con hemorragia epidural, traumatismo cerebral o desgarro. Es difícil diferenciar los efectos clínicos de estas lesiones diversas y se sabe de unos cuantos pacientes en que es imposible afirmar antes de la operación, si el coágulo es epidural o subdural. Los coágulos subdurales que tienen más de unos pocos milímetros de espesor pueden visualizarse de manera precisa en la CT, en más de 90% de los casos, pero los ajustes de la ventana deben ser adecuados para que el coágulo no sea disimulado por el hueso vecino (fig. 34-9). Un coágulo agudo grande desplaza las estructuras de la línea media y ejerce extraordinaria compresión en un ventrículo lateral, pero si existen en ambos lados, quizá no haya desplazamiento y al parecer la compresión de los ventrículos será simétrica.

Figura 34-9.

Hematoma subdural agudo. CT axial sin contraste en donde se advierte un hematoma hiperdenso cóncavo sobre el lóbulo temporal izquierdo.





Fuente: A.R. Ropper, M.A. Samuels, J.A. Klein, Sashank Prasad;  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los hematomas subdurales de evolución rápida por lo común surgen por desgarro de venas anastomóticas y las manifestaciones provienen de la compresión del tejido cerebral vecino y de estructuras profundas. A diferencia de lo observado en la hemorragia arterial epidural que es siempre progresiva, la hipertensión intracraneal por lo común cohibe la pérdida sanguínea venosa.

De manera excepcional, se forma un hematoma subdural en la *fosa posterior* y da surgimiento a cefalea, vómito, desigualdad pupilar, disfagia, parálisis de pares craneales y rara vez rigidez de cuello, así como ataxia del tronco y la marcha si el paciente se encuentra en buenas condiciones para someterse a examen de estas funciones. Los coágulos en la fosa posterior, por estar muy juntos al hueso o seguir una orientación axial en la duramadre tentorial, posiblemente no se identifiquen en las CT.

No hay certeza de que el *hematoma subdural crónico* provenga de un traumatismo. La lesión craneoencefálica, en particular en los ancianos y en quienes reciben anticoagulantes, quizá fue insignificante y olvidada. De este modo, se suceden semanas en que los signos y síntomas principales son cefaleas (no invariable), obnubilación leve, lentitud en la ideación, apatía y somnolencia, inestabilidad de la marcha y a veces una convulsión. La impresión inicial pudiera ser la de que la persona tiene una lesión vascular o un tumor cerebral o presenta un cuadro de intoxicación por drogas o fármacos, un trastorno depresivo o la enfermedad de Alzheimer. Se piensa que la expansión gradual del hematoma por algunos de los mecanismos que se describen adelante, causa la evolución de los síntomas. De la misma forma que se observa con un hematoma subdural agudo, son más notables las perturbaciones de las funciones psíquicas y de la consciencia (somnolencia, desatención y confusión), que los signos focales o de lateralización, y a veces fluctúan. Al surgir los signos focales, comprenden hemiparesia leve y, en contadas ocasiones, un cuadro afásico. La hemianopsia homónima se observa en pocos casos, tal vez porque el fascículo geniculocalcarino es profundo y no se comprime con facilidad; asimismo la hemiplejía, es decir, la parálisis completa de un brazo y una pierna, por lo general indica una lesión dentro del hemisferio cerebral más que una lesión compresiva sobre su superficie. La hemiparesia por hematoma subdural a veces se sitúa en el mismo lado en que está el coágulo, y es consecuencia de compresión del pedúnculo cerebral contralateral contra el borde libre de la tienda del cerebelo (signo de Kernohan-Woltman; consúltase “Anatomía patológica del desplazamiento cerebral y las hernias encefálicas” en el [cap. 16](#)). Si el trastorno progresa, el paciente se vuelve estuporoso o comatoso, pero a menudo con fluctuaciones notables de su estado de consciencia.

Tanto en el caso de hematoma grande agudo como en el crónico, la dilatación de la pupila ipsolateral es un indicador más confiable del lado del hematoma, aunque este signo también puede ser motivo de confusiones (en 10% de los casos ocurre del lado contrario, según [Pevehouse et al.](#)). En ocasiones se observan convulsiones, más a menudo en alcohólicos o en pacientes con contusiones cerebrales, pero no pueden considerarse signos cardinales del hematoma subdural. Se informan casos raros de oftalmoplejía internuclear y de corea, pero ninguno de ellos forma parte del material de los autores. Es posible que sean el resultado de deformación de las estructuras profundas. También, junto con los hematomas crónicos surgen perturbaciones breves y que ceden por sí solas, de la función neurológica, que remedan isquemia cerebral transitoria (TIA, *transient ischemic attacks*); se desconoce el mecanismo por el que aparecen, pero posiblemente no

representen convulsiones. En lactantes y niños, el agrandamiento de la cabeza, los vómitos y las convulsiones son las manifestaciones sobresalientes del hematoma subdural.

Los métodos diagnósticos más fidedignos son la CT y la MRI. Con la primera el coágulo agudo se observa inicialmente hiperdenso pero poco a poco se torna más isodenso después de una o más semanas (fig. 34-10). En dicha etapa es difícil de detectar, salvo por los desplazamientos de tejidos que causa. En tal situación el cúmulo de líquido adquiere progresivamente un carácter hipodenso (en relación con la corteza), en un lapso de dos a seis semanas. La evolución de los cambios de señales en la MRI es similar a los cambios secuenciales de los hematomas parenquimatosos. El coágulo agudo es hipointenso en las imágenes ponderadas en T2, lo que refleja la presencia de desoxihemoglobina. Durante las semanas siguientes todas las secuencias de imagen lo muestran hiperintenso como resultado de la formación de metahemoglobina. Con el tiempo el coágulo crónico otra vez se vuelve hipointenso en las imágenes ponderadas en T1. Con la infusión del contraste ambos procedimientos de imagen por lo general revelan el borde vascular y reactivo alrededor del coágulo. Por lo común, por la cuarta semana o más tarde el hematoma se torna hipodenso y de este modo causa un higroma subdural crónico prácticamente idéntico al higroma idiopático que posiblemente provino de un desgarro en la aracnoides y que permitió la salida del LCR al compartimiento subdural, como será expuesto adelante.

Figura 34-10.

Hematoma subdural subagudo. CT axial sin contraste en que se observa un hematoma isodenso cóncavo sobre el hemisferio derecho. Son visibles el borramiento y la compresión de los surcos y los ventrículos subyacentes.



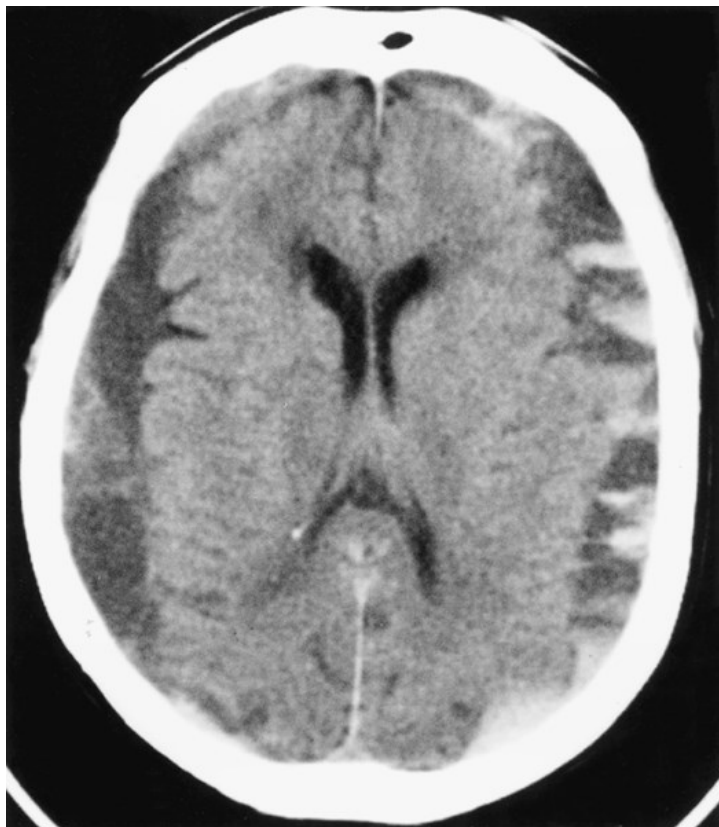
Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El hematoma subdural crónico queda enquistado por membranas fibrosas (seudomembranas) que crecen a partir de la duramadre. Algunos hematomas, quizá los producidos por una hemorragia inicial que fue ligera (véase después) se resorben de forma espontánea. Otros se expanden con lentitud y actúan como lesiones que ocupan espacio (fig. 34-11). Gardner, en 1932, planteó por primera vez que el agrandamiento gradual del hematoma era consecuencia de que el líquido, en particular LCR, llegaba al interior del quiste hemorrágico al incrementar su tensión osmótica, conforme había hemólisis de los eritrocitos y se liberaba proteína. Esta hipótesis, que acabó por aceptarse con amplitud, no encuentra apoyo en los datos disponibles. Se ha demostrado que la desintegración de los eritrocitos contribuye poco, en el mejor de los casos, a la acumulación de líquido en el espacio subdural. Según Rabe et al., el factor más importante en la acumulación de líquido subdural es la permeabilidad patológica de los capilares que se desarrollan en la seudomembrana exterior del hematoma. En contra de la opinión original de Munro y Merritt, el LCR no desempeña una función discernible en este proceso. Las observaciones experimentales de Labadie y Glover sugieren que el volumen del coágulo original es un factor de importancia crítica: cuanto mayor su tamaño inicial, más probable que continúe en aumento. Parece que una reacción

inflamatoria, desencadenada por los productos de desdoblamiento de los elementos sanguíneos contenidos en el coágulo, es un estímulo adicional tanto para el crecimiento como para la formación de neomembranas y su vascularización. Sea como sea, al agrandarse el hematoma, aumentan poco a poco los efectos compresivos.

Figura 34-11.

Hematomas subdurales crónicos sobre ambos hemisferios cerebrales, sin desplazamiento del sistema ventricular. La cronicidad causa el aspecto hipodenso de los coágulos. El escaso material hiperdenso dentro del hematoma del lado izquierdo indica acumulación aguda más reciente de sangre. La presencia de masas bilaterales balanceadas resulta en la ausencia de desplazamiento horizontal, pero pueden comprimir la porción superior del tronco del encéfalo



Fuente: AJN, Ropper, H.A., Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor, Principios de neurología, 11ª  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

#### Tratamiento del hematoma subdural

En muchos casos de hematoma agudo basta la práctica de orificios de trépano y la evacuación del coágulo antes de que se manifieste el estado de coma. El tratamiento de los hematomas más grandes consiste en craneotomía amplia para permitir el control de la hemorragia y la remoción del coágulo. Como es de esperar, el intervalo entre la pérdida del conocimiento y el drenaje quirúrgico del coágulo tal vez sea el determinante de mayor importancia del resultado en los casos graves. Después de varias semanas pueden observarse coágulos finos con forma de media luna y el procedimiento quirúrgico sólo debe realizarse si aparecen signos focales o indicaciones de incremento de la presión intracraneal (cefalea, vómito y bradicardia). Los hematomas subdurales pequeños que no causan síntomas y pueden seguirse mediante estudios de CT se autoabsorben y dejan sólo una membrana amarillenta profunda algunas veces calcificada unida a la superficie interna de la duramadre. Si el coágulo agudo es demasiado pequeño para explicar el estado de coma u otros síntomas, probablemente exista traumatismo del encéfalo u otra lesión.

Para extirpar otros hematomas más crónicos debe realizarse una craneotomía como un intento de rasgar las membranas que rodean el coágulo. Esto disminuye la probabilidad de una segunda acumulación de líquido, pero no siempre tiene éxito. Otras causas de ineficacia quirúrgica son la hinchazón posoperatoria del hemisferio comprimido o el hecho de que éste no se expanda después de eliminar un gran coágulo. La dificultad para tratar a estos pacientes por medios quirúrgicos no debe subestimarse. Los enfermos de edad avanzada pueden recuperarse con lentitud después de extraer el hematoma crónico o presentar un periodo de confusión prolongado. La expansión posoperatoria del encéfalo puede seguirse mediante estudios de CT seriados y quizá requiera varias semanas. Las acumulaciones crónicas asintomáticas pequeñas no suelen tocarse y se siguen de forma seriada con exámenes clínicos y CT, primero cada semana y después a intervalos mensuales y anuales.

Aunque ya no es una práctica común, la administración de corticoesteroides es una alternativa a la extracción quirúrgica de hematomas subdurales subagudos y crónicos en pacientes con síntomas menores o con alguna contraindicación para el procedimiento quirúrgico. La estrategia anterior, revisada hace algunas décadas por [Bender y Christoff](#), no se ha estudiado sistemáticamente, pero en unos cuantos de los pacientes de los autores se obtuvieron buenos resultados (por supuesto, quizá mejoraron independientemente del uso de corticoesteroides).

## Higroma subdural

Se trata de una obtención de líquido claro o levemente xantocrómico con una cápsula delgada en el espacio subdural; los cúmulos se forman después de una lesión y también después de meningitis (en un lactante o en un niño de corta edad). A menudo, los higromas subdurales surgen sin un factor desencadenante, tal vez por el efecto de válvula esférica, de un desgarro aracnoideo que permita que se reúna el LCR en el espacio entre la aracnoides y la duramadre; el proceso anterior puede surgir con atrofia cerebral. En ocasiones un higroma se origina del desgarro de un quiste aracnoideo. Puede ser difícil diferenciar un hematoma subdural de larga duración respecto de un higroma y es probable que algunos hematomas subdurales crónicos sean el resultado de pequeñas hemorragias repetidas que surgen de las membranas del higroma. El encogimiento del cerebro hidrocefálico después de una derivación ventriculoperitoneal también conduce a la formación de un hematoma o higroma subdural, en cuyo caso la somnolencia, la confusión, la irritabilidad y una fiebre ligera se alivian cuando el líquido subdural se aspira o drena. La hipopresión intracraneal es otra causa de higromas subdurales. En los adultos, los higromas por lo común son asintomáticos, no necesitan tratamiento y sólo en contadas ocasiones causan convulsiones.

## Contusión cerebral y hemorragia intracerebral traumática

La lesión grave y cerrada de la cabeza casi siempre se acompaña de contusiones corticales y edema periférico. El efecto de masa de la hinchazón por contusión, si es lo suficientemente grande, asume importancia en la génesis de desplazamientos hísticos e hipertensión intracraneal. En párrafos anteriores se describió la imagen de la contusión en la CT ([figs. 34-4 y 34-5](#)). En las primeras horas de ocurrida, los puntos sangrantes en la zona contusa pueden ser pequeños e inoocuos. Sin embargo, el aspecto de mayor preocupación es la tendencia que tiene la zona contusa de hincharse o transformarse en un hematoma en los primeros días de ocurrida la lesión; ello puede causar un deterioro tardío, cuyo comienzo sea repentino, y que coincida con la aparición de hinchazón en la zona lesionada en la imagen de CT. Se ha planteado sobre algunas bases que la hinchazón en la zona de una contusión aguda es desencadenada por la administración excesiva de soluciones intravenosas (la fluidoterapia se describe en párrafos siguientes de este capítulo). La craneotomía y la descompresión del encéfalo hinchado pueden ser beneficiosas en casos escogidos en que hay hipertensión intracraneal, pero ambos factores no tienen repercusión alguna en los déficits neurológicos focales.

Inmediatamente después de la lesión craneoencefálica pueden surgir una o varias hemorragias en el interior del cerebro o la pérdida hemática a veces surge tardíamente en la evolución, después de algunos días (el antes mencionado *accidente cerebrovascular tardío*). La pérdida de sangre se sitúa en la sustancia blanca subcortical en un lóbulo del cerebro o en estructuras profundas como los ganglios basales o el tálamo. Casi siempre el daño es grave y hay desgarro de vasos sanguíneos y de tejido cortical.

El cuadro clínico de la hemorragia intracerebral traumática es semejante al de la causada por hipertensión, en que hay coma cada vez más profundo y hemiplejía, midriasis, signo de Babinski en ambos lados y respiraciones estertorosas e irregulares. La masa adicional se manifiesta a veces por el incremento repentino en las presiones arterial e intracraneal.

En algunos pacientes se han obtenido buenos resultados con la craneotomía con evacuación del coágulo inmediato o tardío, pero la conveniencia de la operación depende de algunos factores como el nivel de consciencia, el lapso que ha mediado desde la lesión inicial y el daño coexistente (contusiones, hemorragias subdural y epidural) que se detectan en estudios de imagen. El diagnóstico se facilita con la medición seriada de la presión intracraneal y la práctica de CT a intervalos frecuentes después del daño. [Boto et al.](#) observaron que las hemorragias en los ganglios basales fácilmente se agrandaban en el primer o segundo día después de una lesión cefálica no penetrante y que las que tenían más de 25 ml de volumen, causaban la muerte en nueve de cada 10 casos.

Debe mencionarse una vez más que después de cualquier traumatismo craneal es muy frecuente algún grado de hemorragia subaracnoidea. Un problema que a veces se presenta en casos que muestran contusiones y sangre subaracnoidea en cantidad importante es la posibilidad de que el acontecimiento inicial fuera un aneurisma roto y la caída resultante causara las contusiones. En casos en que la acumulación de sangre subaracnoidea se sitúa alrededor de uno de los grandes vasos del circuito de Willis, está justificado practicar un angiograma para descartar esta última posibilidad. En ancianos, asimismo, ha sido difícil decidir si una caída fue la causa o el efecto de una hemorragia intracerebral o subaracnoidea. Ambos temas se tratan con mayor detalle en el [capítulo 33](#).

## Tumefacción encefálica aguda en niños

Este trastorno se observa durante las primeras horas que siguen a la lesión craneoencefálica y puede resultar rápidamente en la muerte. La CT muestra aumento de tamaño de ambos hemisferios y compresión de las cisternas basales y los ventrículos. Por lo general no hay papiledema durante las etapas iniciales, en las que el niño hiperventila, vomita y manifiesta postura extensora. Se supone que este fenómeno representa pérdida de la regulación del flujo sanguíneo cerebral y aumento masivo del volumen de sangre en el encéfalo. La administración excesiva de agua en líquidos intravenosos puede contribuir al problema y debe evitarse.

La secreción inapropiada de hormona antidiurética (ADH, *antidiuretic hormone*) también exagera la tumefacción en algunos niños. Los autores no han observado esta complicación en adultos. Se ha planteado el temor de una hinchazón masiva del encéfalo por un segundo impacto leve después de la conmoción, como elemento teórico para que los jóvenes no reanuden sus actividades deportivas, aunque son pocas las pruebas que apoyan la existencia de dicha entidad en adultos, como señalaron [McCrary y Berkovic](#).

## Síndrome del niño sacudido

Esta forma de traumatismo craneocerebral en lactantes es bien conocida en las salas de urgencias grandes y ahora se confunde con menos frecuencia que antes, ya que los médicos están sensibilizados para reconocerla de manera específica cuando un lactante o niño sufre lesiones. Como su nombre denota, el elemento desencadenante son sacudidas violentas típicas del cuerpo o la cabeza de un lactante con las cuales el cráneo presenta aceleración y desaceleración rápida. Con frecuencia la presencia de este tipo de lesión debe deducirse por la combinación de lesiones en estudios de imágenes o el examen de necropsia, pero la precisión en el examen es muy importante por sus implicaciones forenses y legales. Como lo resumieron [Bonnier et al.](#), el diagnóstico se sospecha por la combinación de hematomas subdurales y hemorragias retinianas. Aunque en ocasiones hay fracturas de cráneo ocultas, con mayor frecuencia no se observa un traumatismo craneal directo o es pequeño. Pueden ser obvias lesiones adicionales en MRI ponderadas por difusión, en particular en la sustancia blanca del cuerpo calloso y la región temporoparietooccipital. Este síndrome confiere un riesgo alto de retraso del desarrollo; puede haber microcefalia adquirida que indica atrofia encefálica consecutiva a contusiones e infartos. Una calificación inicial baja de la *Escala del Coma de Glasgow*, hemorragias graves de la retina y fracturas de cráneo se acompañan de malos resultados finales. Fracturas antiguas o recientes en otras partes del cuerpo deben despertar la sospecha de este síndrome.

## Lesiones penetrantes y causadas por estallamiento

### Proyectiles y fragmentos

Las descripciones de los párrafos anteriores son válidas en el caso de lesiones no penetrantes del cráneo y sus efectos en el cerebro. En el pasado, la atención de las lesiones penetrantes constituía la principal preocupación y tarea del cirujano militar, pero ante la persistencia de delitos violentos en la sociedad, los casos de ese tipo se han vuelto muy frecuentes en las víctimas atendidas en salas de urgencia de hospitales generales.

En la vida civil las *lesiones por proyectil de arma de fuego* se deben en esencia a las producidas por los de alta velocidad que se disparan desde rifles o pistolas de mano. El aire se comprime por delante del proyectil, de modo que tiene un efecto explosivo al entrar en los tejidos y produce daño a una distancia considerable alrededor de su trayectoria. Las causas usuales de lesiones penetrantes del cráneo en guerras han sido los *fragmentos de proyectiles o granada de metralla*, de proyectil de morteros que explotan, minas, granadas o bombas. [Purvis](#) clasificó las heridas craneales resultantes de proyectiles y fragmentos de metralla como: lesiones tangenciales, con desgarro de la piel cabelluda, fracturas de cráneo hundidas y heridas meníngeas y cerebrales; lesiones penetrantes, con introducción de partículas metálicas, pelo, piel y fragmentos de hueso, y heridas con orificios de entrada y salida.

En muchas de las lesiones penetrantes por proyectil de alta velocidad, el objeto (p. ej., una bala) causa una lesión coagulada a alta temperatura que es estéril y que no requiere intervención quirúrgica alguna si salió del cráneo. En la situación anterior, las principales consideraciones son la aparición de infección o fugas de LCR o, a la larga, epilepsia o aneurismas en vasos sanguíneos distales; se considera que estos últimos son consecuencia de daños de la pared de vaso por la onda de choque de alta energía.

Si el proyectil penetra en los niveles inferiores del tronco del encéfalo, el sujeto muere instantáneamente por paros respiratorio y cardíaco. Inclusive las heridas con orificios de entrada y salida, en niveles más altos, como consecuencia de la energía disipada en el tejido cerebral, pueden lesionar centros vitales en grado suficiente para producir inmediatamente la muerte o en cuestión de minutos.

Una vez que el médico se ocupa de las complicaciones iniciales, los problemas operatorios mencionados por [Meirowsky](#) se resumen en tres: prevención de la infección mediante desbridamiento, acompañada de la administración de antibióticos de amplio espectro; control de la hipertensión intracraneal y el desplazamiento de estructuras de la línea media, por medio de eliminación de coágulos de sangre, y la administración de [manitol](#) u otros agentes de deshidratación, y medios para evitar complicaciones sistémicas letales.

La mayoría de las víctimas con lesiones cerebrales penetrantes, al ser atendidas por primera vez, se encuentran en estado de coma; quizá penetró un pequeño fragmento metálico en el cráneo sin causar conmoción, aunque ello no es lo que se observa con los proyectiles de alta velocidad. En una serie de 132 sujetos cuyos casos fueron analizados por [Frazier](#) e Ingham, inicialmente perdieron el conocimiento 120 de ellos. La profundidad y la duración del estado de coma al parecer dependieron del grado de necrosis, edema y hemorragias cerebrales. En la serie del *Traumatic Coma Data Bank*, la cifra de mortalidad en 163 personas que inicialmente estaban en coma por una herida craneal por proyectil fue de 88% (más del doble de la cifra por lesión grave no penetrante). El individuo, al recuperar el conocimiento después del estado de coma, pasa por fases de estupor, confusión y amnesia, cuadro muy similar al que se observa después de lesiones graves no penetrantes. En 15% a 20% de los casos en la fase inicial de la lesión aparecen convulsiones focales o focales y generalizadas.

La recuperación puede tardar muchos meses. [Frazier](#) e Ingham informaron “pérdida de la memoria, cerebración lenta, indiferencia, depresión leve, incapacidad



para concentrarse, sensación de fatiga, irritabilidad, inestabilidad vasomotora y cardíaca, convulsiones frecuentes, cefaleas y mareos; todos recuerdan los síntomas residuales del traumatismo craneal cerrado grave con contusiones”. Estas lesiones pueden causar todas las combinaciones posibles de síntomas cerebrales focales. Datos muy útiles sobre el tema se localizan en los antiguos artículos excelentes de [Feiring y Davidoff](#), [Russell](#) y [Teuber](#).

La secuela más molesta es la epilepsia; es descrita en párrafos siguientes. [Ascroft](#) y también [Caviness](#) al revisar casos de la Segunda Guerra Mundial observaron que en promedio la mitad de todas las personas con herida por bala o fragmento de metralla en que había habido penetración de la duramadre, terminaron por mostrar convulsiones, casi todas focales; las cifras señaladas por [Caviness](#) entre veteranos de la guerra de Corea son muy similares.

Puede ocurrir *rinorrea de LCR*, descrita en el [capítulo 29](#), como manifestación aguda de las lesiones penetrantes que producen una fractura a través de los huesos frontal, etmoides o esfenoides. [Cairns](#) listó estos casos agudos como un grupo separado en su clasificación de las rinorreas de LCR; los otros fueron: 1) forma retrasada después de lesión craneoencefálica, 2) forma que ocurre luego de intervención quirúrgica de los senos y craneal y 3) variedad espontánea. El *neumoencefalocele (aerocele)*, es decir, el aire que entra en el espacio subaracnoideo o en los ventrículos de manera espontánea o como resultado de estornudos o de sonarse la nariz, es evidencia de una abertura desde los senos paranasales hacia la duramadre, como se mencionó antes en relación con la fractura de cráneo (véase [fig. 34-3](#)).

### Lesiones por estallamiento

La onda de choque de un artefacto explosivo como una bomba, puede impulsar objetos al interior del cráneo, pero existe una forma directa de daño de órganos por disipación de energía que ocurre en planos limítrofes de tejidos con densidades diferentes. La forma anterior de barotraumatismo invariablemente rompe la membrana del tímpano, signo que constituye un marcador fiable de la lesión de este tipo ([Xydakis et al.](#)). Signos acompañantes frecuentes de la conmoción del caracol son sordera, acúfenos y vértigo. En orden de frecuencia los pulmones ocupan el siguiente lugar.

Es probable que haya pérdida del conocimiento, pero se conoce poco sobre el mecanismo, aparte de la proyección convencional del cráneo por la onda de presión. Como se resume en un editorial de uno de los autores, la onda de choque inicial va seguida por un golpe de viento supersónico y un frente inverso y prolongado de baja presión. Los tejidos se dañan cuando la energía se disipa en la zona limítrofe entre el aire y el líquido que presenta un cambio en la impedancia acústica. La ráfaga de viento subsiguiente es la causa de la lesión separada, arroja a las personas contra objetos fijos y dispersa proyectiles que penetran el cuerpo. Los posibles modos de conducción de la fuerza del estallido al contenido craneal incluyen aceleración y desaceleración de la cabeza conforme pasa la onda, lo que en esencia causa una conmoción; deformación del cráneo que comprime el cerebro; el paso indirecto de la onda de choque a través de los pulmones, y la entrada de la onda a través de aberturas en la bóveda craneal, en particular los conductos acústicos y óptico, y el agujero magno.

Las publicaciones médicas militares han señalado embolia gaseosa aguda del cerebro. [DePalma et al.](#) y también [Ropper](#) han revisado el tema de las lesiones por ondas expansivas (estallamiento), pero las publicaciones en neurología son muy deficientes y no confirman si dichas ondas producen inconsciencia por “contusión” directa en el sentido original del término y causan “conmoción” del tejido encefálico, o interrupción momentánea de la corriente sanguínea a él.

## SECUELAS DE LAS LESIONES CRANEOENCEFÁLICAS

### Epilepsia postraumática

Las convulsiones constituyen las secuelas tardías más comunes del traumatismo craneoencefálico, y su incidencia global es en promedio de 5% en casos de lesiones no penetrantes y de 50% en sujetos que sufrieron una fractura compuesta del cráneo y daño directo del encéfalo (Véase también el [cap. 15](#)). El elemento básico casi siempre es la contusión o desgarro de la corteza; como cabría esperar, el peligro de que surja epilepsia postraumática también depende de la gravedad global y la intensidad de la lesión no penetrante. En una cohorte de 2 747 civiles con lesiones craneoencefálicas descritas por [Annegers et al.](#) (1980), el peligro de que surgieran convulsiones después de traumatismo craneoencefálico grave (definido por la pérdida de conocimiento o amnesia por más de 24 h, incluidos hematoma subdural y contusión cerebral) fue de 7% en término de un año y 11.5% en término de cinco años. Si el daño fue solamente moderado (la inconsciencia o la amnesia duró 30 min a 24 h, y el problema abarcó solamente fractura de cráneo), el riesgo disminuyó a 0.7% y 1.6%, respectivamente. Después de lesión leve (pérdida de conocimiento o amnesia que duró menos de 30 min), la incidencia de convulsiones no excedió significativamente de la observada en la población general. En un estudio ulterior, [Annegers et al.](#) (1998) ampliaron la cohorte original para incluir a 4 541 niños y adultos con traumatismo cerebral. Los resultados fueron en gran parte los mismos que en el primer estudio excepto que en los pacientes con lesiones craneoencefálicas cerradas ligeras se observó un discreto aumento del riesgo de desarrollo de crisis convulsivas, un riesgo que se mantuvo elevado sólo hasta el quinto año después de la lesión. Se dice que la probabilidad de epilepsia es mayor en las lesiones parietales y frontales posteriores, pero puede originarse de lesiones en cualquier área de la corteza cerebral. Además, la frecuencia de crisis epilépticas es bastante más alta después de las lesiones craneales penetrantes, como ya se dijo.

El intervalo entre la lesión craneoencefálica y la primera crisis convulsiva varía mucho. Un número pequeño de pacientes experimenta una convulsión generalizada unos momentos después de la lesión (*epilepsia inmediata*). Esta crisis por lo general se caracteriza por extensión tónica breve de las extremidades, con movimientos de sacudidas ligeras precisamente después de la conmoción, seguidos por el despertar en un estado confusional leve. No hay certeza de si ello representa un fenómeno epiléptico verdadero o sea consecuencia con mayor posibilidad de la detención de la perfusión al cerebro, o disfunción transitoria del



tronco del encéfalo. Se ha dicho que 4% a 5% de los individuos con lesión craneoencefálica hospitalizados presenta una o más convulsiones durante la primera semana siguiente (*epilepsia temprana*). Las convulsiones inmediatas tienen un buen pronóstico y los autores tienden a no tratarlas como si representaran epilepsia; por otra parte, las convulsiones tardías son bastante más frecuentes en pacientes que presentaron epilepsia en la primera semana de la lesión (sin incluir las convulsiones de la lesión inmediata; [Jennett](#)). En la experiencia de los autores, las convulsiones que aparecieron minutos u horas después de la lesión en un sujeto por lo demás totalmente consciente, a la postre resultaron ser falsas.

El término *epilepsia postraumática* por lo general se refiere a la epilepsia tardía, es decir, a las crisis epilépticas que se presentan varias semanas o meses después de la lesión craneoencefálica cerrada (uno a tres meses en la mayor parte de los casos). Cerca de seis meses después de la lesión traumática, la mitad de los pacientes que sufrirán epilepsia experimenta su primer ataque y la proporción se incrementa a 80% hacia el final de los dos años ([Walker](#)). Los datos derivados de un estudio de 15 años de personal militar con heridas craneoencefálicas graves (penetrantes) indican que los pacientes que escapan a las convulsiones durante el primer año posterior a la lesión pueden estar 75% seguros de permanecer libres de convulsiones; los pacientes sin convulsiones durante dos años pueden tener una seguridad de 90% y los que no las experimentaron durante tres años la tienen de 95%. Para las lesiones menos graves (sobre todo lesiones craneoencefálicas cerradas) los tiempos correspondientes son dos a seis meses, 12 a 17 meses y 21 a 25 meses ([Weiss et al.](#)). A pesar de ello, es indudable que en la vida adulta ocurren convulsiones para las que no hay otra explicación que una contusión cortical cicatrizada que se adquirió decenios antes; se ha dicho que en los niños es mas largo el intervalo entre la lesión craneoencefálica y la aparición de convulsiones.

Las crisis postraumáticas (tanto focales como generalizadas) tienden a reducirse en frecuencia con el paso de los años y un número significativo de pacientes (10% a 30% de acuerdo con [Caveness](#)) por último deja de tenerlas. El estado epiléptico es poco común. Los individuos con ataques tempranos (durante la primera semana que sigue a la lesión) son los que con más probabilidad experimentarán remisión completa de los cuadros convulsivos que aquellos cuyos ataques iniciaron alrededor de un año después de la lesión. La baja frecuencia de los ataques es otro signo pronóstico favorable. Se ha considerado que el alcoholismo ejerce efectos adversos en el estado convulsivo, pero no se han hecho estudios sistemáticos sobre tal tema. M. Victor, colega de los autores, observó a 25 sujetos con epilepsia postraumática en quienes después de varios años cesaron las convulsiones sólo para reaparecer cuando reanudaron el hábito de beber. En dichos pacientes, las convulsiones fueron desencadenadas por borracheras de fin de semana o incluso una noche de desenfreno alcohólico, y por norma general, no aparecieron cuando la persona estaba ebria, sino en el periodo de abstinencia.

El origen de la lesión epileptógena ha sido la cicatriz cortical en muchos casos, pero en otros, particularmente en alcohólicos, no ha sido tan precisa. A partir del examen de las contusiones corticales viejas (*placas amarillas*) no es posible determinar con bases morfológicas si la lesión es epileptógena o no. Los electrocorticogramas del encéfalo en regiones adyacentes a los viejos focos traumáticos revelan diversas zonas adyacentes a las cicatrices activas desde el punto de vista eléctrico.

## Tratamiento y profilaxia

El uso de antiepilepticos para evitar que surja la primera convulsión y un cuadro ulterior de epilepsia, después de lesiones cerradas o penetrantes del cráneo, tiene partidarios y detractores. En un estudio los pacientes que tomaban difenilhidantoinato experimentaron menos convulsiones al final del primer año que un grupo de placebo, pero la incidencia resultó la misma (y bastante baja) en ambos grupos un año después de interrumpir la medicación. En un estudio extenso y aleatorizado hecho por [Temkin et al.](#) se demostró que cuando la *fenitoína* se administraba en término de 24 h de haber ocurrido el daño y su uso se continuaba durante dos años, disminuía la incidencia de convulsiones en la primera semana, pero no en fechas ulteriores. Además, en un estudio de un gran número de pacientes con lesiones craneoencefálicas penetrantes, el empleo profiláctico de anticonvulsivos fue ineficaz para prevenir las convulsiones tempranas ([Rish y Caveness](#)), y esto se refleja en los lineamientos actuales ([Chang y Lowenstein](#)). Estudios subsecuentes han llegado casi a la misma conclusión.

Por lo general, las convulsiones persistentes pueden controlarse con un solo antiepileptico, y son pocos los trastornos convulsivos pertinaces al grado de requerir ablación del foco epiléptico. En este pequeño grupo, los resultados quirúrgicos varían según los métodos de selección de pacientes y las técnicas quirúrgicas. En las condiciones de la neurocirugía de hace 40 años, con selección cuidadosa de casos, [Rasmussen](#) (también [Penfield y Jasper](#)) podían erradicar las convulsiones en 50% a 75% de los casos mediante a ablación del foco; los resultados actuales son un poco mejores.

## Síndrome de disfunción (“tormenta”) autónoma

Una consecuencia perturbadora de la lesión craneoencefálica grave que se observa en los pacientes en estado de coma y en aquellos en estado vegetativo persistente, es un síndrome de postura extensora violenta, diaforesis profusa, hipertensión y taquicardia que dura minutos a 1 h. Las crisis se acompañan a veces de febrícula. La familia y el personal clínico muestran una gran perturbación con dicho cuadro, en particular cuando las gesticulaciones del enfermo sugieren sufrimiento. Los periodos de actividad simpática excesiva y adopción de una postura anormal pueden ser desencadenados por estímulos dolorosos o distensión de una víscera hueca, aunque a menudo aparecen de modo espontáneo. A menudo se identifica de manera equivocada al síndrome como una crisis epiléptica y en algunos textos aún se le menciona como “epilepsia diencefálica”, pero muy probablemente es consecuencia de la eliminación de influencias corticales supresoras, en la estructura del sistema autónomo, lo que permite que el hipotálamo actúe independientemente de los mecanismos inhibidores normales. Una revisión de 35 de dichos pacientes realizada por [Baugley et al.](#) identificaron una lesión axónica difusa y un periodo de hipoxia como las principales formas relacionadas de lesión,

lo que corresponde con la experiencia de los autores.

Los narcóticos y las benzodiazepinas tienen un efecto benéfico ligero, pero la **bromocriptina**, que puede emplearse en combinación con sedantes o dosis pequeñas de **morfin**, es más eficaz de acuerdo con **Rossitch y Bullard**.

## Trastornos extrapiramidales y cerebelosos posteriores al traumatismo

Desde hace muchos años un punto controvertido ha sido la relación causal entre el traumatismo cerebral y la aparición de la enfermedad de Parkinson; por lo común se ha concluido que el trastorno no existe y que la relación aparente, particularmente en relación con una sola lesión cerebral, es producto de coincidencia. Muchos de los pacientes de ese tipo quizá presentaron en etapas tempranas síntomas de enfermedad de Parkinson, que afloraron después de la lesión craneoencefálica. Sin embargo, se sabe de casos como el publicado por **Doder et al.** en que después de la necrosis postraumática de los núcleos lenticular y caudado, y un periodo de seis semanas, aparecieron signos parkinsonianos predominantemente contralaterales, incluido temblor, que evolucionaron de forma lenta y que no mejoraron con L-dopa. Hubo también casos indudables de parkinsonismo después de lesiones no penetrantes graves y del estado vegetativo (**Matsuda et al.**). Una excepción de lo señalado pudiera ser el síndrome parkinsoniano en antiguos boxeadores y otros que experimentaron lesiones cefálicas menores frecuentes, como manifestación del llamado cuadro de demencia pugilística que ahora se conoce como “encefalopatía traumática crónica”. Aún existe la posibilidad de que el traumatismo craneal inicie una serie de fenómenos celulares que conducen al depósito de proteínas estructurales anormales, como la sinucleína (véase más adelante).

La ataxia cerebelar es otra consecuencia rara del traumatismo craneal a menudo sin explicación, aunque a veces también complicada por anoxia cerebral (causa ataxia con mioclonos) o por una hemorragia en situación estratégica en la profundidad del mesencéfalo o el cerebelo. Cuando la ataxia cerebelosa se debe al traumatismo mismo con frecuencia es unilateral y resultado de una lesión del pedúnculo cerebeloso superior. Los autores han atendido a algún paciente con ataxia grave que tuvo sólo lesiones pequeñas en el cerebelo después de hematomas subdurales agudos en ambos lados, por una agresión y traumatismo craneoencefálico. La “apraxia” de la marcha también puede reflejar la presencia de hidrocefalia comunicante (véase adelante y el [cap. 29](#)).

## Encefalopatía traumática aguda y crónica

### Encefalopatía traumática aguda

En casi todos los pacientes con una conmoción cerebral, existe un vacío de memoria (amnesia traumática) que abarca un lapso variable desde antes del accidente hasta algún momento después de éste. Este vacío es permanente y se cubre sólo con lo que se le informa al paciente. Además, como se señala en la introducción de la presente sección, puede persistir algún grado de daño de la función cortical superior por semanas (puede ser permanente) posterior a las lesiones cefálicas moderadas a graves, incluso después que el paciente llega a la etapa de formar recuerdos continuos. Durante el periodo de alteración del estado mental, el trastorno de la memoria es el rasgo más notable, este estado se parece a la forma alcohólica del estado amnésico de Korsakoff y tiene cierta semejanza con el estado de amnesia global pasajera ([cap. 20](#)).

Con pruebas más cuidadosas casi siempre se detectan otros trastornos cognitivos. Durante el periodo de amnesia postraumática, los pacientes con conmoción rara vez confabulan. Aparte de la desorientación en tiempo y espacio, el sujeto también tiene defectos en la atención, además de tendencia a la distracción, perseveración e incapacidad para sintetizar los datos perceptuales. Puede haber una alteración leve del juicio y la función ejecutiva, rara vez grave, durante el periodo amnésico. La tendencia a la perseveración interfiere con la acción y el pensamiento. Por ejemplo, **Leininger et al.** observaron que la mayoría de sus 53 pacientes que sufrieron una lesión cefálica menor en accidentes de tránsito tenían un desempeño inferior a los controles en las pruebas psicológicas (prueba de categoría, aprendizaje auditivo verbal, copia de figuras complejas). El hecho de que aquéllos que sólo tuvieron aturdimiento tenían resultados tan malos como los que habían tenido una conmoción y que en algunos casos había un litigio de por medio, lleva a cuestionar estos resultados. Tal vez lo más afectado y lo más palpable para las personas con función elevada es un problema de la planeación general y la coherencia, atribuible a un defecto en el funcionamiento ejecutivo del lóbulo frontal.

Como regla general, mientras menor fuera la calificación en la Escala del Coma de Glasgow precisamente después de la lesión ([cuadro 34-1](#)) y más prolongada fuera la brecha en la formación de nuevos recuerdos (amnesia anterógrada), es más probable que haya ciertos cambios cognitivos y de personalidad permanentes. Según **Jennett y Bond**, los pacientes con recuperación adecuada alcanzaron su grado máximo de mejoría en seis meses. Otros han observado que las pruebas psicológicas detalladas y repetidas por un periodo prolongado, incluso en pacientes con lesiones cerebrales menores, descubre una mejoría mensurable hasta por 12 a 18 meses.

Hay otras alteraciones mentales y conductuales más sutiles que persisten como secuelas de una lesión cerebral grave. Conforme cede la etapa de demencia postraumática, es posible que al paciente le sea imposible trabajar o ajustarse a su situación familiar. Estas personas a menudo son demasiado abruptas, argumentativas y suspicaces. A diferencia del síndrome posterior a conmoción descrito antes, en el que existe cierta uniformidad, estos rasgos varían con la edad del paciente, sus experiencias y factores ambientales de estrés. En la experiencia de los autores, un factor muy importante lo constituyen los extremos de edad. La anormalidad conductual más sobresaliente en niños, descrita por **Bowman et al.**, es un cambio en la personalidad. Se vuelven impulsivos, impacientes, incapaces

de sentarse inmóviles, o se vuelven negligentes ante las consecuencias de sus acciones, con falta de consideración por las normas sociales, muy parecidos a los que se recuperaron de una encefalitis letárgica. Algunos adolescentes y adultos jóvenes muestran una falta general de inhibición e impulsividad que recuerda la enfermedad del lóbulo frontal. En la persona de mayor edad, la alteración de las funciones intelectuales es el rasgo más importante. En la mayoría de los casos, estos cambios conductuales más graves pueden seguirse a contusiones en los lóbulos frontal y temporal. En casos sin daño cerebral estructural evidente, la deficiencia cognitiva después de un traumatismo se atribuye a la lesión axónica difusa. Los intentos para validar esta teoría con técnicas modernas como las imágenes por tensor con difusión han tenido cierto éxito, como la serie descrita por [Kraus et al.](#)

La tendencia es que muchos de estos síntomas cedan poco a poco, aunque no siempre por completo, incluso en sujetos en los que el accidente causó un brote franco de psicosis (como puede ocurrir a una persona bipolar o con esquizofrenia paranoide). Hace un siglo, el neuropsiquiatra Adolf [Meyer](#) analizó por primera vez estas formas de lo que antes se llamaba “locura traumática”.

### Encefalopatía traumática crónica

Los efectos acumulativos de las lesiones cerebrales repetidas, incluso únicas, constituyen un tipo de lesión céfálica que hasta hace poco era difícil de clasificar. La mejor manera de introducir el tema de la enfermedad cerebral neurodegenerativa subsiguiente a una lesión cerebral traumática sufrida muchos años antes es con la exposición del trastorno reconocido desde hace mucho en los boxeadores que participaron en muchos combates durante un largo tiempo. Dicho síndrome de importancia histórica sirve como introducción a la encefalopatía crónica, que recientemente ha sido destacada y al parecer está muy difundida en deportistas profesionales. Esto se refiere al desarrollo, muchos años después, de disartria y un estado con tendencia al olvido, lentitud de pensamiento y otros signos de demencia. Los movimientos son lentos, rígidos e inciertos, en especial los que se efectúan con las piernas, y la marcha es pesada y de base amplia. En otras palabras, aflora un síndrome parkinsoniano y demencial y a veces ataxia moderadamente discapacitante, pero es importante no confundirlas con las enfermedades idiopáticas de Parkinson o de Alzheimer. Los reflejos plantares pueden ser extensores en uno o ambos lados. [Roberts et al.](#) analizaron de nuevo el síndrome clínico y lo identificaron en algún grado, en 37 de los 224 boxeadores profesionales que examinaron. Datos de estudios recientes indican que en promedio la mitad de todos los boxeadores profesionales, activos y retirados, muestran en la CT una dilatación ventricular, ensanchamiento de surcos o ambos cuadros y un quinto ventrículo o pseudocelo (no se ha dilucidado el hecho de que dicha anomalía propia del desarrollo esté representada excesivamente en los boxeadores). Las anomalías anatómicas mencionadas estuvieron presentes muchos años antes, tal como lo indicó un neumoencefalograma, y guardaron relación con el número de crisis ([Ross et al.](#); [Casson et al.](#)).

[Coursell et al.](#), llevaron a cabo un estudio patológico de este trastorno en boxeadores. Examinaron los encéfalos de 15 boxeadores retirados que mostraron el síndrome de “encefalopatía pugilística” e identificaron un grupo de cambios cerebrales que parecía explicar los datos clínicos. Todos los casos presentaron crecimiento leve a moderado de los ventrículos laterales y adelgazamiento del cuerpo calloso. Asimismo, como ya fue mencionado, casi todos mostraron gran anchura de los tabiques transparentes (*septi pellucidi*) cavos y fenestración de las hojas septales. Se encontraron zonas identificables con facilidad de retracción cicatrizal glial en la superficie inferior de la corteza cerebral. Las células de Purkinje estaban perdidas y la capa de células granulosas se hallaba un tanto adelgazada tanto en esas áreas como más allá de ellas. De manera sorprendente sólo se encontraron contusiones corticales cerebrales en unos cuantos casos. Hay que destacar que no hubo el antecedente de hemorragia previa probada, pero los primeros estudios de [Martland](#) enfatizaron las hemorragias puntiformes como hallazgo principal (quizá transfirió dicho término boxístico al argot médico y por ello su lenguaje es colorido). De los 15 enfermos, 11 tuvieron grados diversos de desaparición de células pigmentadas de la sustancia negra y del locus cerúleo, y muchas de las células restantes mostraron los cambios de neurofibrillas de Alzheimer; no se observaron cuerpos de Lewy. Los cambios neurofibrilares estuvieron dispersos de manera difusa en toda la corteza cerebral y el tronco del encéfalo, pero fueron más notables en la sustancia gris mediotemporal. Un aspecto por destacar fue el hecho de no identificar placas amiloides circunscritas en el material en cuestión, con los métodos de tinción corrientes; no obstante, todos los pacientes presentaron depósitos inmunorreactivos extensos de amiloide beta (“placas difusas”).

Sin embargo, estos estudios se realizaron antes del advenimiento de las técnicas inmunohistoquímicas modernas. [McKee et al.](#) llamaron la atención al depósito de proteína tau en material de necropsia que ahora define la encefalopatía traumática crónica. Estos autores encontraron un tipo neuropatológico bastante constante que consistía sobre todo en proteína tau hiperfosforilada perivascular incrustada en marañas astrocíticas o neurofibrilares, con predilección por la profundidad de los surcos de los lóbulos frontal y temporal, aunque también en otras áreas de la corteza, tálamo y tronco del encéfalo, para al final aparecer diseminada en la parte medial de los lóbulos temporales. Entre 85 sujetos con lesión cerebral traumática leve repetitiva, encontraron grados variables de estos cambios en 68. La mayoría tenía cefaleas, depresión, impulsividad y agresión, en cierta medida independientes de la gravedad de los cambios patológicos. En otros había evidencia de desempeño cognitivo deficiente en la función ejecutiva y la memoria. Solo aquéllos con el depósito más diseminado y denso de proteína tau tenían demencia manifiesta y, muchos de ellos, dificultad para la marcha. Unos cuantos de éstos también tenían manifestaciones de parkinsonismo. Además, se estableció una relación putativa con la enfermedad de motoneurona. Esta forma de encefalopatía crónica y depósito de proteína tau generó gran interés en relación con la conmoción sufrida en todos los niveles deportivos.

### Hidrocefalia postraumática

El cuadro en cuestión probablemente constituya una complicación poco común, pero a menudo se le atribuye a la lesión craneoencefálica intensa. Por lo común

está dentro de la categoría de hidrocefalia normotensa, como se expuso en el [capítulo 29](#), pero se observa el tipo ex vacuo de ventriculomegalia, particularmente en alcohólicos crónicos. Las manifestaciones iniciales consisten en cefaleas, vómitos, confusión y somnolencia intermitentes. Más tarde sobrevienen embotamiento mental, apatía y retraso psicomotor, y en ese momento la presión del LCR puede haber disminuido hasta un valor normal (hidrocefalia normotensa). Los exámenes de necropsia demuestran aracnoiditis basilar adherente en algunos casos. Entre los mecanismos pudiera estar la hemorragia subaracnoidea temprana. La mejoría con la derivación ventriculoperitoneal puede ser impresionante. [Zander y Foroglou](#) han publicado sobre este trastorno.

## Síndrome conmocional

En párrafos anteriores fue señalado lo relativo a este problema molesto y frecuente y también se hizo en el [capítulo 10](#) en relación con las cefaleas. En caso de que el síndrome dure bastante tiempo, constituye una situación embarazosa para el neurólogo, problema agravado por los pacientes y sus familiares preocupados. Guarda innumerables puntos de semejanza con el *trastorno de estrés postraumático* y por ello también se le ha denominado “síndrome de inestabilidad nerviosa postraumática” y “neurastenia postraumática” por Sir Charles [Symonds](#), entre otros nombres. Las manifestaciones básicas son cefalea, mareo, falta de resistencia y falta de claridad de las funciones psíquicas.

El dolor craneal casi siempre es generalizado o localizado a la zona que recibió el impacto y se le han dado diversos calificativos como sordo, pulsátil, compresivo u opresivo; tiene como característica notable su variabilidad en cada paciente. La intensificación de la cefalea y de otros síntomas con los esfuerzos mentales o físicos como maniobra de Valsalva, inclinación del cuerpo y excitación emocional es común; el reposo y el ambiente tranquilo tienden a mitigarlos. Las cefaleas pueden constituir un obstáculo de primera importancia para la convalecencia.

El mareo, otro síntoma característico, por lo general no es un vértigo verdadero sino una ligera sensación de inestabilidad o de cabeza hueca. El paciente puede sentirse inestable, aturdido, débil o con sensación de desmayo. Sin embargo, algunos pacientes describen síntomas que pudieran concordar con un trastorno laberíntico; los objetos del entorno se desplazan momentáneamente y el individuo puede sentir desequilibrio si eleva la mirada o la dirige hacia un lado. En las pruebas laberínticas se advierte hiporreactividad, pero más a menudo no se identifica anormalidad alguna. [McHugh](#) detectó mediante electronistagmografía una elevada incidencia de anomalías de poca importancia en sujetos conmocionados y en los que tenían lesiones por latigazo del cuello, pero para los autores gran parte de sus datos son difíciles de interpretar. De manera excepcional el vértigo se acompaña de disminución de la excitabilidad tanto de los laberintos como de los caracoles (sordera) y cabría asumir la existencia de una lesión directa del VIII par craneal o un órgano terminal. Algunos pacientes refieren intolerancia al alcohol.

Los signos físicos mencionados terminan por desaparecer algunas semanas después en la mayoría de los pacientes. En caso de persistir, la persona no tolera ruido, excitación emocional, ni contacto con multitudes. Tensión, inquietud, interrupción del sueño, incapacidad para concentrarse, sentimientos de nerviosismo, fatiga, preocupación, aprensión e incapacidad para tolerar la cantidad usual de alcohol que se tomaba antes completan el cuadro clínico. Se advierte la semejanza de dichos síntomas con los de la ansiedad y la depresión y otras formas de trastorno de estrés postraumático.

El síndrome conmocional complica todos los tipos de lesión craneoencefálica, leves o graves. Una vez establecido puede persistir meses o años y es rebelde a todas las variedades de tratamiento. No hay una relación segura con la encefalopatía traumática crónica descrita antes. Resulta extraño que el síndrome casi no se conozca en niños menores de seis años de edad. También es característico el incremento tanto de la duración como de la intensidad de este síndrome a causa de los problemas legales relacionados con indemnizaciones, lo que sugiere un factor psicológico. La ocurrencia del síndrome postraumático es mucho menos frecuente en países donde estos aspectos son una parte menos importante de la estructura social. El estrés ambiental asume también importancia; la irritabilidad, el insomnio y la ansiedad se incrementan poco después de la lesión si es demasiado demandante para el individuo. En relación con tal situación, [Mittenberg et al.](#) (1992) realizaron un experimento interesante. Se pidió a un grupo de pacientes sin experiencia personal o conocimientos de las lesiones craneoencefálicas que seleccionaran de una lista los síntomas que esperarían después de un traumatismo craneoencefálico conmocional. Eligieron un cúmulo de síntomas casi idénticos a los que se observan en el síndrome posconmocional. Las grandes cifras de fondo de los componentes del síndrome conmocional, tal vez lo hagan aparecer más prevalente de lo que es. En el estudio prospectivo de [Meares et al.](#) se observó que, si se le comparaba con un grupo de individuos que habían tenido un traumatismo extracraneal, la frecuencia de los componentes del síndrome fue igual y que el elemento de predicción de mayor peso de que surgiera fue un trastorno previo de ansiedad. Sin embargo, no hay duda que los síntomas se presentan en personas bien ajustadas y con elevada funcionalidad, y no deben desecharse como mera ansiedad.

A continuación se presenta una estrategia para tratar los síntomas posteriores a una conmoción. También hay informes de que el personal militar que sufre lesiones cefálicas de cualquier grado tiene mayor incidencia de trastorno por estrés postraumático (PTSD, *posttraumatic stress disorder*), que aquéllos con lesiones somáticas, pero este trastorno no es fácil de anticipar con base en factores psicológicos. El mismo trastorno puede detectarse en civiles después de una lesión y está claro que se ajusta al síndrome posterior a conmoción descrito antes.

Los síntomas histéricos que se desarrollan después de una lesión cefálica, tanto cognitivos como somáticos, parecen más frecuentes que después de una lesión en otras partes del cuerpo. Estos síntomas se describen en el [capítulo 47](#). Pueden aparecer de inmediato o tiempo después, y varían desde anestesia hasta ceguera, parálisis, tartamudeo, incapacidad para ponerse de pie e incluso catatonia.

## TRATAMIENTO DE LAS LESIONES CRANEOENCEFÁLICAS

### Pacientes con conmoción y síntomas pasajeros

Los individuos con una lesión conmocional no complicada que ya han recuperado el conocimiento al ser atendidos en un hospital y cuyos datos de la exploración neurológica son normales, no presentan problemas en su tratamiento. Será mejor darlos de alta después de que se hayan practicado todos los exámenes adecuados (CT y radiografías de cráneo, si es necesario) y que los resultados sean negativos. Asimismo, no deben ser dados de alta hasta que recuperen la capacidad para establecer memorias consecutivas y estén hechos los arreglos para la observación por parte de los miembros de la familia por si aparecieran posibles, aunque improbables, signos de complicaciones tardías (hemorragia subdural y epidural, hemorragia intracerebral y edema). El programa emprendido por [Mittenberg et al.](#) (2001) ha demostrado que la tranquilización verbal y la explicación de la lesión conmocional y las secuelas previstas disminuyen la incidencia de síntomas conmocionales a los seis meses. La mayoría de estos pacientes queda mentalmente lúcido, sin dolor de cabeza o leve y su examen neurológico es normal. No requieren hospitalización ni estudios especiales, pero en el ambiente estadounidense actual de litigios suele practicarse alguna forma de imagen del encéfalo, como se explicó en una sección previa.

La conmoción por una lesión en los deportes exige retirar al jugador de su actividad, una valoración formal de algún tipo y un programa graduado de actividades, como se mencionó antes. Se han planteado muchos métodos de valoración y programas de rehabilitación, pero muchos son patentados y no se mencionarán.

Los pacientes con quejas persistentes de cefalea, mareo y nerviosismo son los más difíciles de tratar. La principal estrategia es asesorar a los pacientes mientras los síntomas se resuelven, junto con una reducción en el esfuerzo mental y físico balanceado al nivel de resistencia del sujeto. Debe planearse un programa acorde al problema básico. Se ha introducido la noción de “reposo cognitivo”, pero es difícil medir su eficacia. Algunos niños y jóvenes tienen dificultad para concentrarse en sus tareas escolares (en casa) y en otras actividades, y es poca la utilidad de presionarlos para que las realicen. Es muy largo el tiempo para la recuperación y para que ceda la intensidad de síntomas como la “niebla psíquica” y la somnolencia. Por ejemplo, si el trabajo o la escuela desencadenan las cefaleas, deben hacerse planes para detenerlas. El trabajo de medio tiempo puede ser adecuado para algunas personas, pero no para otras. De igual manera, debe alentarse cierta actividad física, pero debe reducirse el esfuerzo que causa cefaleas, o que causa o agrava la confusión mental. Se desaconseja el confinamiento en cama o en la casa, el paciente puede caminar, usar Internet, ver televisión o leer hasta el nivel que cause fatiga. Luego se incrementa cada una de estas actividades de forma gradual. En todos los casos, debe tranquilizarse al paciente informándole que estos síntomas mejoran luego de varias semanas o más tiempo y evitar así que interiorice ideas sobre la demencia crónica después de una lesión cerebral, que abundan en la prensa popular. Algunos pacientes enérgicos regresan a trabajar, pero la cefalea, confusión y fatiga recurren en grados discapacitantes, por lo que deben iniciar de nuevo el ciclo de bajo esfuerzo.

Si la manifestación principal es una depresión, los antidepresivos pueden ser útiles, pero sus efectos a menudo son decepcionantes. Para la cefalea deben prescribirse analgésicos simples, como el [paracetamol](#) o los antiinflamatorios no esteroideos. Cualquier incremento de este último, vómito, o dificultad para despertar son indicaciones para regresarlo al departamento de urgencias. Es muy útil una hoja con instrucciones escritas respecto a los síntomas que cabe esperar y orientación clara sobre las nuevas visitas para exploración.

El litigio debe resolverse lo más pronto posible. El retraso del acuerdo casi siempre afecta al paciente. Los largos periodos de observación, la repetición de múltiples pruebas y la espera sólo refuerzan las preocupaciones y temores del paciente, y reducen su motivación para regresar a trabajar. Las pruebas neuropsicológicas pueden ser útiles en el grupo con dificultad cognitiva persistente, pero los resultados deben interpretarse con cautela, ya que la depresión y la falta de motivación disminuyen el desempeño.

### Pacientes con lesión craneoencefálica grave

Si el médico llega a la escena del accidente y encuentra a un paciente sin conocimiento, debe efectuar una exploración rápida antes de moverlo. Primero tiene que saber si el paciente respira y tiene libre la vía respiratoria, y obtener el pulso y la presión arterial, al tiempo que verifica si una herida de la piel cabelluda o una víscera lesionada produce una hemorragia peligrosa. Las lesiones craneoencefálicas graves que detienen la respiración van seguidas con prontitud por interrupción del funcionamiento cardíaco. Las lesiones de esta magnitud por lo general son fatales; el encéfalo suele dañarse de manera irreparable si las medidas de reanimación no restablecen y sostienen el funcionamiento cardiopulmonar en 4 a 5 min. La hemorragia por la piel cabelluda por lo general se controla mediante un vendaje compresivo, a menos que una arteria esté seccionada, caso que requiere ligadura por sutura. Las medidas de reanimación (respiración artificial y compresión cardíaca) tienen que continuar hasta que el personal de la ambulancia se haga cargo del paciente. Debe administrarse [oxígeno](#).

La posibilidad de fractura-luxación cervical que a veces surge con lesiones craneoencefálicas graves es la justificación para tomar precauciones en la inmovilización del cuello y en la movilización del paciente. En el sujeto consciente, el dolor en el cuello obliga a prestar atención a dicha complicación. No hay que olvidar que incluso si no hay fractura de la columna, puede haber compresión de la médula espinal por la inestabilidad que es consecuencia de lesiones ligamentosas (que conllevan el riesgo de subluxación). En el estudio de 292 pacientes que tuvieron lesiones cervicales traumáticas, realizado por [Demetriades et al.](#), en 31 (11%) hubo subluxaciones sin fractura y en 11 (4%), lesiones de la médula, sin fractura ni subluxación. Mediante el uso combinado de radiografías de la porción cervical y estudios estándar de CT del cuello se detectaron todas las lesiones cervicales. En consecuencia, después de una lesión grave del cuello o la cabeza también es

aconsejable obtener placas cervicales anteroposterior, lateral y oblicua estándar, con imágenes adicionales cuidadosas del cuello en flexión (20°) y extensión (30°), y un estudio de CT cervical. Si son normales y no hay dolor del cuello o es muy leve, no se requiere más del collarín. Una vez realizados estos estudios, cuando no es posible obtenerlos, o si hay dolor importante persistente u otros datos neurológicos causados por movimientos de la cabeza, es aconsejable una MRI cervical. Si hay signos de mielopatía, como piernas flácidas o incontinencia, se recomienda con urgencia la MRI.

En el hospital, el primer paso consiste en despejar las vías respiratorias y asegurar la ventilación adecuada, mediante intubación endotraqueal si es necesario. El personal debe buscar otras lesiones, particularmente en el abdomen, el tórax, la columna y los huesos largos. En el análisis de los datos del *Traumatic Coma Data Bank*, Chestnut et al. (2012) encontraron que la hipotensión temprana sostenida (presión arterial sistólica <90 mmHg) se acompañó del doble de mortalidad. En presencia de choque al ingreso a la sala de urgencias, la mortalidad fue de 65%. Aunque la hipotensión consecutiva a determinadas lesiones es una respuesta vasodepresora y suele controlarse sin fármacos presores menos de una hora, debe insertarse un acceso intravenoso grande sin dificultad. Un problema poco común es la hipotensión persistente por la sola lesión craneoencefálica y el médico debe sospechar hemorragia interna en tórax o abdomen, fracturas extensas o traumatismo de la médula cervical o diabetes insípida. En el comienzo, la fluidoterapia debe incluir solución fisiológica (normal) y así evitar la administración excesiva de agua libre, por su efecto adverso en el edema cerebral. Se seguirá administrando **oxígeno** hasta que se demuestre que la saturación arterial de dicho gas es normal.

Después de todo lo anterior se hará una revisión neurológica rápida, con atención a la profundidad del estado de coma, diámetro de las pupilas y su reacción a la luz, movimientos oculares, reflejos corneales, movimientos de la cara durante la gesticulación, deglución, emisión de voces, reflejos nauseosos, tono muscular y movimiento de las extremidades, posturas predominantes, reacciones al pellizco y reflejos. El abombamiento de las regiones temporal y posauricular (signo de Battle), la hemorragia por la nariz o un oído y el edema y la hemorragia conjuntivales extensos son signos útiles de fractura subyacente de la base del cráneo. Sin embargo, debe recordarse que la rotura de la membrana del tímpano o los golpes sobre la nariz también pueden producir hemorragia por estos sitios. Es posible que las fracturas de los huesos orbitarios desplacen el ojo, con estrabismo resultante; la fractura del maxilar inferior resulta en maloclusión y malestar al intentar abrir la boca. Si el paciente retiene la orina y tiene la vejiga distendida, debe colocarse una sonda de Foley permanente. La temperatura, el pulso, las respiraciones, la presión arterial y el estado de conocimiento se verifican y registran cada hora. La Escala del Coma de Glasgow, mencionada antes, ofrece un medio práctico para valorar el estado del trastorno del conocimiento a intervalos frecuentes (véase [cuadro 34-1](#)), pero no debe considerarse un sustitutivo de la exploración neurológica más completa.

En tal situación han asumido importancia fundamental la CT y la MRI. La identificación de un coágulo de sangre epidural, subdural o intracerebral que puede medirse es una indicación para operar de inmediato. La presencia de contusiones, edema cerebral y desplazamiento de las estructuras centrales demanda medidas para vigilar el progreso de las lesiones referidas y controlar la presión intracraneal. Lo mejor es aplicar todas estas medidas en una unidad de cuidados críticos.

### Tratamiento de la presión intracraneal elevada

Existe la presunción, no irracional, de que las cifras elevadas de presión intracraneal son nocivas después de una lesión cefálica, al igual que en otros procesos que implican alguna tumoración intracraneal. El problema es establecer la presión precisa con la que ocurre un daño, si la reducción de la ICP mejora el resultado, cuáles tratamientos son mejores y el papel de la vigilancia para guiar el tratamiento. Es cierto que hay muchos procesos biológicos en las neuronas y astrocitos que influyen mucho en el resultado después de una lesión cerebral traumática, muchos se activan al momento del impacto y no pueden referirse al aumento en la ICP. En ocasiones, éstos rebasan los cambios inducidos por la presión intracraneal, pero no son remediabiles, lo que hace dar énfasis a la disminución de la presión intracraneal como forma de prevenir el daño cerebral secundario. Aquí se presenta una estrategia para controlar la presión intracraneal, que también se describe en el [capítulo 16](#) sobre estado de coma y en el [capítulo 30](#) sobre tumores cerebrales.

#### Vigilancia de la ICP

En casos de lesión cefálica moderada a grave, la práctica de la mayor parte de las UCI es insertar uno de varios dispositivos disponibles que registran de manera continua la presión intracraneal (ICP, *intracranial pressure*). La justificación es obtener el control sobre una causa remediable de daño cerebral secundario, en particular si el examen neurológico del paciente se reduce a unos cuantos signos centinela, como dilatación pupilar, o porque los sedantes obstaculizan el examen. El catéter ventricular se considera el “estándar de oro” para medir la presión, ya que se coloca de manera directa con el compartimiento del LCR, que es el mejor reflejo de las presiones sumadas dentro del cráneo. Tiene la ventaja adicional de permitir el drenaje terapéutico de LCR para reducir la ICP. En pacientes en estado de coma, la vigilancia de la ICP permite evitar la administración excesiva de líquido; refinar la cantidad de compuesto osmótico y solución salina hipertónica usada para reducir la presión, y establecer el nivel ideal de hiperventilación. En estos aspectos, la vigilancia ayuda a guiar el tratamiento y a evitar los efectos nocivos de la ICP en las medidas terapéuticas para el traumatismo cefálico.

Sin embargo, existen pocos datos críticos que apoyan la vigilancia rutinaria de la ICP. Es cierto que en el paciente que sólo tiene somnolencia o un efecto de masa mínimo en la CT, casi nunca es necesaria. Los lineamientos publicados por la *American Association of Neurological Surgeons* y grupos afines indican que la vigilancia es apropiada si la calificación en la Escala del Coma de Glasgow está entre 3 y 8, y existen anomalías en la CT, o si no hay alteraciones en la CT, pero el



paciente reúne cualquiera de las dos de las siguientes condiciones: edad mayor de 40 años, postura anormal o presión sanguínea sistólica menor de 90 mmHg. Se establece un nivel deseable de ICP inferior a 20 mmHg y esto refuerza el papel de la vigilancia de la ICP en el control del traumatismo encefálico.

Una revisión de la efectividad de la vigilancia de la ICP en un estudio aleatorizado llegó a una conclusión contraria, de que la información obtenida no ofrece ventajas sobre la observación clínica y las imágenes por CT. Este estudio, llamado BEST:TRIP, fue realizado por [Chesnut](#) et al. en países en vías de desarrollo, y definieron la presión intracraneal elevada en un nivel que se ha criticado como demasiado bajo (20 mmHg). No obstante, el estudio demostró que el uso de una estrategia clínica para el tratamiento de la ICP alta es tan factible como un programa basado en su medición directa. Esto no niega la conveniencia de mantener la ICP controlada en algún nivel arbitrario, sólo cuestiona la necesidad de la vigilancia directa como una guía para el tratamiento. Dos investigaciones sobre craniectomía descompresiva (denominados DECRA y RESCUEicp) usaron persistentemente a la hipertensión intracraneal como indicación para el tratamiento quirúrgico, y en ese contexto, se vuelve necesaria la vigilancia de la ICP.

Como medida práctica, los autores usan la vigilancia de la ICP en su unidad para advertir sobre el deterioro inminente por edema o hemorragia cerebral si no puede realizarse un examen efectivo del paciente o éste tiene poca capacidad de respuesta con indicios de un efecto de masa en la CT. Aunque el riesgo de infección con un catéter ventricular es bajo, menor al 3%, el uso prolongado puede complicarse por meningitis bacteriana. El catéter puede dejarse instalado por tres a cinco días, o menos si el estado clínico y la ICP permanecen estables por 24 a 48 h. La generación actual de monitores para ICP utiliza válvulas de presión de fibra óptica que pueden insertarse de manera directa en la corteza cerebral sin daño aparente.

### Medidas generales

El primer paso para reducir la ICP elevada es controlar los factores causales que elevan la presión, como la hipoxia, hipercarbia, en particular la hipertermia, posiciones extrañas de la cabeza que comprimen las venas yugulares y presiones medias altas en las vías respiratorias por ventilación con presión positiva (véase la monografía de [Ropper](#) et al. [2004], y el [cap. 29](#) para obtener más detalles). La prevención de la hiponatremia y la hipoosmolaridad sérica que permitirían la entrada de agua al cerebro y aumentarían su volumen se basa en la infusión sólo de soluciones isoosmolares o hiperosmolares como la solución salina normal. No son útiles para disminuir el volumen intracraneal los incrementos de la osmolalidad como consecuencia de concentraciones excesivas de solutos difundibles del tipo de la glucosa, porque no generan un gradiente de solutos a uno y otro lado de los vasos cerebrales. Como consecuencia, será mejor no usar soluciones como la glucosada al 5% en agua, la salina al 0.5% y la glucosada al 5% en solución salina al 0.5%; se puede usar la solución lactada de Ringer y la ideal sería la salina normal, sin glucosa adicional o con ella. En un estudio *post hoc* de una cohorte de sujetos gravemente lesionados se advirtió que la utilización de [albúmina](#) tuvo un efecto nocivo, en comparación con la solución salina (investigadores de SAFE).

### Tratamiento hiperosmolar

La base para esta clase de tratamientos es la creación de un gradiente de concentración de agua del cerebro a la sangre que reduzca el volumen cerebral. El [manitol](#), glicerol y urea son efectivos para reducir la ICP porque producen hiperosmolaridad, al principio, y luego causan diuresis que mantiene este estado, además de producir hipernatremia e hipovolemia. En contraste, la solución salina hiperosmolar eleva el sodio sérico y aumenta el volumen intravascular.

Los efectos del [manitol](#) son muy interesantes para los que tratan traumatismos cefálicos, pero no se ha establecido un plan ideal de su uso. Si la presión intracraneal rebasa un nivel determinado, por ejemplo 20 mmHg como se recomienda en las guías mencionadas para el tratamiento de la lesión cerebral traumática, se administran [manitol](#) al 20%, 0.25 a 1.0 g/kg cada 3 a 6 h para mantener el sodio sérico por arriba de 142 meq/L y la osmolaridad en 290 a 315 mosm/L. Incluso si no se mantienen la vigilancia de la ICP, puede intentarse mantener este nivel de osmolalidad sérica durante los primeros días después de la lesión, si se detectan contusión y edema cerebral en la CT.

Las grandes cantidades de [manitol](#) pueden causar insuficiencia renal, casi siempre reversible, por un mecanismo desconocido que quizá esté vinculado con el flujo sanguíneo renal. Indicios limitados sugieren que esta complicación ocurre sólo con el uso de más de 200 g de [manitol](#) al día.

Con frecuencia se discuten los méritos relativos de la solución salina hipertónica y el [manitol](#), y uno de los autores los revisó ([Ropper](#), 2012). Varias series pequeñas que comparan estos compuestos, con referencias en la revisión, muestran una diferencia muy pequeña para dirigir la elección entre los dos compuestos. Por lo general, la práctica se basa en la experiencia local y una valoración general de los efectos colaterales de cada uno. La solución salina hipertónica (concentración de 3% a 23%) tiene un efecto comparable al [manitol](#) en el tratamiento de la ICP alta y tiene la ventaja de evitar la deshidratación grave porque aumenta la osmolaridad de manera directa, y no mediante diuresis. También se aplica lo contrario; o sea, que los pacientes con gasto cardíaco bajo pueden desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva con grandes volúmenes de solución salina hipertónica. También se han usado diuréticos para mitigar este efecto. Cualquiera de tales compuestos puede causar un estado hiperglucémico hiperosmolar en los diabéticos, sobre todo en el anciano y los que reciben corticoesteroides.

La solución salina hipertónica al 3% puede usarse en bolos de 150 ml; una solución al 7.5% en bolos de 75 ml, y una al 23% en volúmenes aproximados de 30 ml. Salvo la concentración más baja, todas requieren un catéter venoso central para prevenir la esclerosis de las venas. Las mismas concentraciones obtenidas con [manitol](#) se usan como referencia para guiar los incrementos graduados en la administración de sodio, una concentración sérica de sodio mayor de 156 meq/L pocas veces produce reducciones adicionales en la ICP.

## Hipocarbía inducida por hiperventilación

La hipocarbía inducida por hiperventilación causa alcalosis del LCR y vasoconstricción cerebral, con un descenso correspondiente en el volumen sanguíneo cerebral y la ICP. Es efectiva por un tiempo limitado, ya que el pH del LCR se equilibra en horas mediante la generación de iones amonio en el plexo coroideo, lo que permite que el volumen sanguíneo cerebral regrese a su nivel previo. La reducción de la  $PCO_2$  en un solo paso casi siempre disminuye la ICP en 20 a 40 min. Los intentos por prolongar el efecto de la hipocarbía y la alcalosis mediante la administración intravenosa de amortiguadores de amonio ha tenido éxito inconstante.

Se ha sugerido que la hiperventilación puede ser nociva para algunos pacientes con lesión cefálica por la reducción en el flujo sanguíneo cerebral, pero el riesgo, si lo hay, parece mínimo, al menos en los adultos. En los niños, las reducciones en el flujo sanguíneo cerebral fueron demostradas por [Skippen et al.](#), incluso con niveles modestos de hipocarbía, y tres cuartas partes de los sujetos tienen isquemia cerebral ligera cuando la  $PCO_2$  es menor de 25 mmHg. Por estas razones, la hipocarbía se usa en casos de traumatismo cefálico, sobre todo en circunstancias agudas; no se recomienda su uso crónico. Si la ICP continúa elevada y el edema cerebral avanza a pesar de estas medidas, la perspectiva de supervivencia es pobre. Debe mencionarse que muchos pacientes, en particular niños, hiperventilan de manera espontánea después de un traumatismo cefálico.

## Hipotermia

La hipotermia y la anestesia con barbitúricos reducen la ICP de manera muy constante, pero pocos pacientes responden a estas medidas por mucho tiempo, y su resultado clínico no mejora. El problema principal, además de la dificultad para mantener la temperatura corporal baja, es que el recalentamiento causa edema cerebral sustancial y la ICP regresa a los niveles previos o superiores. Un estudio controlado aleatorizado de enfriamiento en pacientes adultos con lesión cefálica contusa grave (puntuación en la Escala del Coma de Glasgow de 3 a 7) hasta 33°C (91.4°F) durante 24 h pareció acelerar la recuperación neurológica, y es posible que haya inducido una mejoría modesta en el resultado ([Marion et al.](#)), pero el estudio más grande y mejor conducido de [Clifton](#) mostró que la obtención de una temperatura corporal de 33°C en las 8 h siguientes a la lesión no mejoraba el resultado y esta estrategia no puede respaldarse, salvo en circunstancias especiales. El estudio publicado por [Andrews et al.](#) llegó a la misma conclusión, cuando se agregó la hipotermia de 32° a 35° al tratamiento corriente de la hipertensión intracraneal. La misma falta de efecto se demostró en estudios con niños ([Hutchinson et al.](#), 2008).

Aunque los barbitúricos reducen la ICP, también disminuyen la presión sanguínea; de ahí que pueden reducir la perfusión cerebral. Sin embargo, en una serie controlada de [Marshall et al.](#) (1979) se informó que la supervivencia mejoró con el uso de barbitúricos, incluso en casos con ICP mayor de 40 mmHg. El estudio más definitivo de [Eisenberg et al.](#) no mostró beneficio con la anestesia inducida con barbitúricos, y esta clase de fármacos ya casi se abandonó, salvo para el control breve y agudo de la ICP mientras se instituyen otras medidas.

## Corticoesteroides

Varios estudios con grupo testigo establecieron que la administración de dosis altas de esteroides no mejora el resultado clínico de la lesión cefálica grave. El estudio *Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Hemorrhage* (CRASH) opacó a varios estudios previos más pequeños; este estudio incluyó más de 10 000 adultos y estuvo controlado respecto a varios grados de lesión, según la Escala del Coma de Glasgow y las imágenes. Indicó que el goteo de 2 g de [metilprednisolona](#) por la vena, seguido de 0.4 g/h de la misma durante 48 h, prolongó la supervivencia de sujetos no tratados, pero por un margen bajo aunque neto, y ello fue el punto de partida para la recomendación de no utilizar sistemáticamente los corticoesteroides después de daño craneoencefálico.

## Control de la presión arterial

El tratamiento de la hipertensión postraumática puede ser un problema difícil. Horas después de la lesión craneoencefálica sobrevienen una respuesta simpaticosuprarrenal y un incremento de la presión arterial que desaparecen de manera espontánea en cuestión de unas cuantas horas o algunos días. A menos que la elevación de la presión arterial sea grave (mayor de 180/95 mmHg), puede dejarse sin tratamiento durante la fase temprana. En experimentos efectuados en animales se encontró que la hipertensión grave produce aumento de la perfusión del encéfalo e incrementa el edema que rodea las contusiones y las hemorragias. Como ya se mencionó, el edema es el principal elemento en la génesis de la tumefacción cerebral y el incremento de la ICP en los pacientes con lesión craneoencefálica ([Marmarou et al.](#)). Esta secuencia refleja una falla de los mecanismos vasculares autorreguladores, con el resultante edema trasudativo en las áreas dañadas del encéfalo. El control de la elevación de la presión sanguínea debe balancearse contra el riesgo de reducir la presión de perfusión cerebral y la observación de que aun un periodo previo de hipotensión ligera puede causar un ciclo de vasodilatación cerebral, incremento del volumen sanguíneo cerebral y elevación de la ICP en la forma de ondas de meseta ([Rosner y Becker](#)). Observaciones como las mencionadas destacan la necesidad de corregir inmediatamente la hipotensión en personas con graves lesiones craneoencefálicas.

En muchos de los tratamientos contra la hipertensión intracraneal se deshidrata al paciente o se disminuyen las presiones de llenado del corazón, con lo cual surge hipotensión; por esa razón, el término medio mejor sería evitar la hipertensión intensa y cualquier nivel de hipotensión. Para disminuir la hipertensión, por lo común se utilizan diuréticos, bloqueadores adrenérgicos beta e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y no agentes que pueden dilatar los vasos cerebrales (la nitroglicerina y el [nitroprusiato](#), la [hidralazina](#) y algunos de los bloqueadores de conductos de calcio pueden conllevar este riesgo). La hipotensión

debe corregirse por medio de vasopresores como la [fenilefrina](#) o la [norepinefrina](#). El médico debe escoger en el contexto de la ICP y la presencia de ondas de meseta el nivel exacto de la tensión arterial que debe tratar donde el objetivo es que la tensión de riego cerebral sea normal, entre 60 y 80 mmHg, así como el nivel tensional previo; hay que considerar signos de insuficiencia de órganos por hipertensión o hipotensión, como serían isquemia cardiaca o renal.

### Medidas médicas generales

Si el estado de coma persiste más de 48 h se introducirá una sonda nasogástrica y por ella se administrarán soluciones y elementos nutritivos. La fractura de la base del cráneo, en particular si hay fuga de LCR, puede impedir que se emplee tal dispositivo y obligar a la colocación directa de una sonda gástrica. Los agentes que reducen la producción de ácido gástrico (o los antiácidos equivalentes a través de la sonda nasogástrica para mantener la acidez gástrica a un pH superior a 3.5) son útiles para prevenir hemorragia gástrica. Como se comentó en “Epilepsia postraumática”, desde fecha reciente se recomienda el uso profiláctico de anticonvulsivos, pero aún no se comprueba que disminuyan las convulsiones epilépticas tardías (véase [Chang y Lowenstein](#)). Estos medicamentos se administraron sólo cuando se presentó una convulsión.

La inquietud es controlada por [diazepam](#), [propofol](#) o un fármaco similar, pero sólo si después de medidas cuidadosas de enfermería no se logra mantener tranquilo al paciente y se consiguen unas cuantas horas sueño cada vez. Quizá sean preferibles el [etomidato](#) y la [dexmedetomidina](#) para reducir la agitación porque su efecto sedante es mínimo. La fiebre se contrarresta mediante antipiréticos como el [paracetamol](#) y, si es necesario, con un cobertor de enfriamiento. El uso de [morfina](#) o [bromocriptina](#) para calmar las posturas en extensión enérgicas y la actividad adrenérgica que las acompaña ya fue mencionado.

### Medidas quirúrgicas

La necesidad de intervención quirúrgica en el periodo postraumático agudo depende de dos factores: el estado clínico de la víctima y los hallazgos en los estudios de imagen. La presencia de un coágulo subdural o epidural que causa desplazamiento de estructuras de la línea media cerebral, obliga a evacuarlo inmediatamente. En párrafos anteriores fue descrito el tratamiento de tales lesiones. Si la hipertensión intracraneal no mejora con el método mencionado ni con los agentes osmóticos corrientes y otras medidas médicas comentadas o en caso de que se deteriore el estado del enfermo y sus signos vitales (aceleración de la frecuencia cardiaca, incremento o disminución de la temperatura por debajo de lo normal, empeoramiento del estado de consciencia, hemiplejía, reflejos plantares claramente extensores) habrá que repetir la búsqueda de una masa cerebral tardía. Por lo común en estas circunstancias clínicas, por medio de CT se identificará un nuevo hematoma epidural, subdural o intracerebral o ensanchamiento de uno antiguo y empeoramiento del edema cerebral. Si puede evitarse la muerte o una incapacidad grave, la operación en estos casos debe practicarse antes que aparezcan los signos avanzados de compresión del tronco del encéfalo: postura de descerebración o descorticación, hipertensión, bradicardia.

El uso de la *craneotomía descompresiva* en pacientes con tumefacción cerebral traumática progresiva intratable es objeto de un renovado interés en los últimos años, después que casi se abandonó varios decenios atrás. [Guerra et al.](#) informaron los casos de 57 de dichos pacientes, la mayoría adultos jóvenes, que sufrieron una craneotomía frontotemporal amplia, unilateral en 31 y bilateral en 26. De ese grupo, 58% logró estados sorprendentes de rehabilitación. Los autores mencionados pensaron que los resultados representaban una mejoría significativa respecto de lo que se esperaba en este grupo particular de pacientes. En un estudio abierto similar realizado por [Aarabi et al.](#), hubo 40% de buenos resultados. [Polin et al.](#) informaron resultados similares en niños. En los pocos casos atendidos por los autores, la mayoría de los niños operados tardíamente mostraron un panorama no alentador.

Sin embargo, estos resultados en general favorables no pudieron validarse en el estudio aleatorizado DECRA realizado por [Cooper et al.](#) ni en el realizado por [Cooper et al.](#) La descompresión disminuyó la ICP, como era de esperar, cuando el contenido intracraneal se expuso a la presión atmosférica, pero la cirugía no mejoró, y en una investigación ulterior, la descompresión empeoró la ICP. Otro estudio más fue el de [Hutchinson et al.](#) (2016) en pacientes de hipertensión intracraneal resistente al tratamiento, y observaron cifras mayores de supervivencia, pero también índices más altos de estado vegetativo con la descompresión. En cada estudio se criticaron los detalles de las operaciones y el nivel de ICP escogido para emprender la cirugía, pero todavía constituyen la mejor información hasta la fecha, y de manera general pero paradójica, no se orientan en pro de la descompresión indiscriminada para aminorar la ICP. [Stochetti y Maas](#) hicieron una revisión del tema de hipertensión intracraneal poco después del estudio DECRA.

En el [capítulo 16](#) se señaló el tratamiento de otros problemas vinculados con el coma tardío. Cada paciente constituye un caso especial.

## PRONÓSTICO

Como se ha estimado, las consecuencias de una lesión grave son particularmente desalentadoras, aún más cuando la persona tiene mayor edad. Algunos aspectos del pronóstico ya se mencionaron; los siguientes comentarios generales son útiles para delinear el problema. En el estudio grande del *European Brain Injury Consortium*, que incluyó a 10 005 pacientes adultos, la lesión resultó fatal en 31%; 3% quedó en estado vegetativo persistente y 16% con una incapacidad neurológica grave ([Murray et al.](#)). Los datos de un estudio analizado ampliamente del *Traumatic Coma Data Bank* son similares, como publicaron [Marshall et al.](#) (1983). Conforme transcurren los meses tienden a mejorar los signos de ataque cerebral focal, por lesiones no penetrantes o penetrantes. La hemiplejía por lo general culmina en hemiparesia mínima o ineptitud de funciones motoras voluntarias con intensificación de reflejos y un signo de Babinski equívoco en ese lado y

la afasia se transforma poco a poco en balbuceo o parafasia o disnomia vacilantes que no son discapacitantes. Muchos signos de enfermedad del tronco del encéfalo (disfunción de pares craneales y ataxia) mejoran también, por lo general en los seis meses posteriores a la lesión ([Jennett y Bond](#)), y con frecuencia a una extensión sorprendente. La mayoría de los pacientes que permanecieron en estado de coma durante muchas horas o algunos días, es decir, los que experimentaron lesiones craneoencefálicas graves, quedaron con un trastorno de la memoria y otros defectos cognitivos, así como con cambios de la personalidad. Como fue comentado, pudieran ser las únicas secuelas duraderas. Según [Jennett y Bond](#) estos cambios mentales y de la personalidad producen una invalidez de mayor magnitud que los neurológicos focales en lo que respecta a la adaptación social. [Grafman et al.](#) encontraron que la magnitud de la pérdida histórica y la localización de la lesión fueron los principales factores que afectaron el resultado en las heridas craneoencefálicas abiertas y las lesiones encefálicas penetrantes.

El pronóstico de las lesiones craneoencefálicas está influido por factores diversos mencionados. La *edad del paciente* es el factor más importante ([Vollmer et al.](#)). El aumento de la edad reduce las posibilidades de sobrevivir y lograr una buena recuperación. Los pacientes ancianos a menudo permanecen discapacitados, en especial cuando el problema se complica con un litigio por indemnización. Los jóvenes y los de edad madura evolucionan mejor, en particular si no se sienten merecedores de una indemnización.

De manera general, los niños se recuperan de manera más completa que los adultos. Russell destacó hace mucho que constituye un índice útil del pronóstico la gravedad de la lesión medida por la duración de la *amnesia postraumática*. El 95% de los pacientes con un lapso de amnesia que duró menos de 1 h estaban de vuelta en su trabajo en plazo de dos meses; si la amnesia duró más de 24 h sólo 80% regresó a sus labores en seis meses. Sin embargo, cerca de 60% de los pacientes de esta gran serie aún tenía síntomas al final de los dos meses y 40% los manifestaba después de 18 meses. Muchos de los lesionados con mayor gravedad (los que se encontraron en estado de coma durante varios días) quedaron incapacitados de manera permanente. Sin embargo, el grado de recuperación fue a menudo mejor que el esperado; los trastornos motores, la afasia y la demencia tendieron a ser menores y a veces desaparecieron. La mejoría pudo proseguir durante un periodo de tres o más años. Obviamente, ejercen efectos importantes la lesión de múltiples órganos y, particularmente, la hipotensión en las horas que siguen a la lesión, no sólo en la supervivencia, sino en algunos estudios con resultados neurocognitivos y conductuales.

Los hallazgos notables de la activación voluntaria de algunas partes de la corteza cerebral en pacientes en estado vegetativo o con consciencia mínima ya se mencionaron en el [capítulo 16](#). Estos deben generar cautela en los neurólogos para que asignen las etiquetas diagnósticas de estado vegetativo o estado de consciencia mínima sólo después de exámenes cuidadosos, de preferencia repetidos, para luego mantener la comunicación con la familia y otros médicos en un tono apropiado de incertidumbre sobre el resultado. No obstante, la mayoría de los pacientes que han permanecido en estado vegetativo por seis meses o más después de un traumatismo craneal no se recuperan lo suficiente para tener una vida significativamente independiente.

## REFERENCIAS

Aarabi B, Hesdorffer DC, Ahn ES, et al: Outcome following decompressive craniectomy for malignant swelling due to severe head injury. *J Neurosurg* 104:469, 2006. [[PubMed: 16619648](#)]

Adams JH, Graham DI, Jennet B: The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain* 123:1327, 2000. [[PubMed: 10869046](#)]

Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G: Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: An analysis of 45 cases. *Ann Neurol* 12:557, 1982. [[PubMed: 7159059](#)]

Albu S, Florian IS, Bolboaca SD: The benefit of early lumbar drain insertion in reducing the length of CSF leak in traumatic rhinorrhea. *Clin Neurol Neurosurg* 142:43, 2016. [[PubMed: 26808077](#)]

Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, et al: Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med* 373:2403, 2015. [[PubMed: 26444221](#)]

Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, et al: Seizures after head trauma: A population study. *Neurology* 30:683, 1980. [[PubMed: 7190235](#)]

Annegers JF, Hauser A, Coan SP, Rocca WA: A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 338:20, 1998. [[PubMed: 9414327](#)]

Ascroft RB: Traumatic epilepsy after gunshot wounds of the head. *Br Med J* 1:739, 1941. [[PubMed: 20783661](#)]

Baugley IJ, Nicholls JL, Felmingham KL, et al: Dysautonomia after traumatic brain injury: A forgotten syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:39, 1999. [[PubMed: 10369820](#)]

Bender MB, Christoff N: Nonsurgical treatment of subdural hematomas. *Arch Neurol* 31:73, 1974. [[PubMed: 4834968](#)]

- Bonnier C, Nassogne MC, Saint-Martin C, et al: Neuroimaging of intraparenchymal lesions predicts outcome in shaken baby syndrome. *Pediatrics* 112:808, 2003. [PubMed: 14523171]
- Boto GR, Lobato RD, Rivas JJ, et al: Basal ganglia hematomas in severely head injured patients: Clinicoradiological analysis of 37 cases. *J Neurosurg* 94:224, 2001. [PubMed: 11213958]
- Bowman KM, Blau A, Reich R: Psychiatric states following head injury in adults and children. In: Feiring EH (ed): *Brock's Injuries of the Brain and Spinal Cord and Their Coverings*, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 1974, pp 570–613.
- Cairns H: Injuries of frontal and ethmoid sinuses with special reference to CSF rhinorrhea and aerocele. *J Laryngol Otol* 52: 289, 1937.
- Casson IR, Sham RAJ, Campbell EA, et al: Neurological and CT evaluation of knocked-out boxers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45:170, 1982. [PubMed: 7069431]
- Caveness WF: Onset and cessation of fits following craniocerebral trauma. *J Neurosurg* 20:570, 1963. [PubMed: 14058420]
- Caveness WF: Post-traumatic sequelae. In: Caveness WF, Walker AE (eds): *Head Injury*. Philadelphia, Lippincott, 1966, pp 209–219.
- Caviness VS Jr: Epilepsy and craniocerebral injury of warfare. In: Caveness WF, Walker AE (eds): *Head Injury*. Philadelphia, Lippincott, 1966, pp 220–234.
- Chang BS, Lowenstein DH: Practice parameter: Antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 60:10, 2003. [PubMed: 12525711]
- Chesnut RM, Marshall SB, Piek J, et al: Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank. *Acta Neurochir (Wien)* 59(Suppl):121, 1993.
- Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al: A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med* 367:2471, 2012. [PubMed: 23234472]
- Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al: Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 344:556, 2001. [PubMed: 11207351]
- Cooper DJ, Rosenfeld JD, Murray L, et al: Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med* 364:1493, 2011. [PubMed: 21434843]
- Corsellis JAN, Bruton CJ, Freeman-Browne D: The aftermath of boxing. *Psychol Med* 3:270, 1973. [PubMed: 4729191]
- Courville CB: *Pathology of the Central Nervous System*: Part 4. Mountain View, CA, Pacific, 1937.
- Crane PK, Gibbons LE, Dams-O'Connor K, et al: Association of traumatic brain injury with late-life neurodegenerative conditions and neuropathologic findings. *JAMA Neurology* 73:1062, 2016. [PubMed: 27400367]
- CRASH Trial Collaborators: Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial: randomized placebo-controlled trial). *Lancet* 364:1321, 2004. [PubMed: 15474134]
- Demetriades D, Charalambides K, Chahwan S, et al: Non-skeletal cervical spine injuries: Epidemiology and diagnostic pitfalls. *J Trauma* 48:724, 2000. [PubMed: 10780608]
- Denny-Brown D, Russell WR: Experimental cerebral concussion. *Brain* 64:93, 1941.
- DePalma RG, Burris DC, Champion HR, et al: Blast injuries. *N Engl J Med* 352:1335, 2005. [PubMed: 15800229]
- Doder M, Jahanshahi M, Turjanski N, et al: Parkinson's syndrome after closed head injury: A single case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:380, 1999. [PubMed: 10084539]
- Eisenberg HM, Frankowski HF, Conant LP, et al: High dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 69:15, 1988. [PubMed: 3288723]

Feiring EH, Davidoff LM: Gunshot wounds of the brain and their complications. In: Feiring EH (ed): *Brock's Injuries of the Brain and Spinal Cord and Their Coverings*, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 1974, pp 283–335.

Foltz EL, Schmidt RP: The role of reticular formation in the coma of head injury. *J Neurosurg* 13:145, 1956. [PubMed: 13307290]

Frazier CH, Ingham SD: A review of the effects of gunshot wounds of the head based on the observation of 200 cases at US Army General Hospital, No 11, Cape May, NJ. *Trans Am Neurol Assoc* 45:59, 1919.

Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, et al: Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol* 12:564, 1982. [PubMed: 7159060]

Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al: Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med* 366:819, 2012. [PubMed: 22375973]

Giza CC, Kutcher JS, Ashwal S, et al: Summary of evidence-based guideline update: Evaluation and management of concussion in sports. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology: Summary of evidence-based guideline update: Evaluation and management of concussion in sports. *Neurology* 80:2250, 2013. [PubMed: 23508730]

Grafman J, Jonas BS, Martin A, et al: Intellectual function following penetrating head injury in Vietnam veterans. *Brain* 111:169, 1988. [PubMed: 3365546]

Graham DI, Adams JH, Doyle D: Ischemic brain damage in fatal non-missile injuries. *J Neurol Sci* 39:213, 1978. [PubMed: 739268]

Guerra WK, Gaab MR, Dietz H, et al: Surgical decompression for traumatic brain swelling: Indications and results. *J Neurosurg* 90:187, 1999. [PubMed: 9950487]

Guskiewicz KM, McCrea M, Marshall SW, et al: Cumulative effects associated with recurrent concussion in collegiate football players. *JAMA* 290:2549, 2003. [PubMed: 14625331]

Haas DC, Ross GS: Transient global amnesia triggered by mild head trauma. *Brain* 109:251, 1986. [PubMed: 3955333]

Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, et al: Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med* 343:100, 2000. [PubMed: 10891517]

Holbourn AHS: Mechanics of head injury. *Lancet* 2:438, 1943.

Hutchinson JS, Ward RE, Lacroix J, et al: Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med* 358:2447, 2008. [PubMed: 18525042]

Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS: Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 375:1119, 2016. [PubMed: 27602507]

Jefferson G: The nature of concussion. *Br Med J* 1:1, 1944. [PubMed: 20785201]

Jellinger K, Seitelberger F: Protracted post-traumatic encephalopathy: Pathology, pathogenesis and clinical implications. *J Neurol Sci* 10:51, 1970. [PubMed: 5411990]

Jennett B: *Epilepsy after Non-Missile Head Injuries*, 2nd ed. London, Heinemann, 1975.

Jennett B, Bond M: Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1:480, 1975. [PubMed: 46957]

Jennett B, Plum F: Persistent vegetative state after brain damage, A syndrome in search of a name. *Lancet* 1:743, 1972.

Kampf A, Franz G, Aichner F, et al: The persistent vegetative state after closed head injury: Clinical and magnetic resonance imaging findings in 42 patients. *J Neurosurg* 88:809, 1998. [PubMed: 9576247]

Kraus MF, Susmaras T, Caughlin BP, et al: White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury. *Brain* 130:2508, 2007. [PubMed: 17872928]

Labadie EL, Glover D: Physiopathogenesis of subdural hematomas. *J Neurosurg* 45:382, 393, 1976. [PubMed: 956874]

Leininger BE, Gramling SE, Farrell AD, et al: Neuropsychological deficits in symptomatic minor head injury patients after concussion and mild concussion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:293, 1990. [PubMed: 2341842]



Lepore FE: Disorders of ocular motility following head trauma. *Arch Neurol* 52:924, 1995. [PubMed: 7661732]

Lloyd DA, Carty H, Patterson M, et al: Predictive value of skull radiography for intracranial injury in children with blunt head injury. *Lancet* 349:821, 1997. [PubMed: 9121256]

Marino R, Gasparotti R, Pinelli L, et al: Posttraumatic cerebral infarction in patients with moderate or severe head trauma. *Neurology* 67:1165, 2006. [PubMed: 17030747]

Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al: Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 336:540, 1997. [PubMed: 9023090]

Marmarou A, Fatouros PP, Barzo P, et al: Contribution of edema and cerebral blood volume to traumatic brain swelling in head-injured patients. *J Neurosurg* 93:183, 2000. [PubMed: 10930002]

Marshall LF, Smith RW, Shapiro HM: The outcome with aggressive treatment in severe head injury: Part II. Acute and chronic barbiturate administration in the management of head injury. *J Neurosurg* 50:26, 1979. [PubMed: 758375]

Marshall LF, Toole BM, Bowers SA: The National Traumatic Coma Data Bank: Part 2. Patients who talk and deteriorate: Implications for treatment. *J Neurosurg* 59:285, 1983. [PubMed: 6864295]

Martland HS: Punch drunk. *JAMA* 91:1103, 1928.

Matsuda W, Matsumara A, Komatsu Y, et al: Awakenings from persistent vegetative state: Report of three cases with parkinsonism and brain stem lesions on MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1571, 2003. [PubMed: 14617720]

McCrea M, Guskiewicz KM, Marshall SW, et al: Acute effects and recovery time following concussion in collegiate football players. The NCAA concussion study. *JAMA* 290:2556, 2003. [PubMed: 14625332]

McCrory P, Meeuwisse W, Johnston K, et al: Consensus statement on concussion in sport. 3rd international conference on concussion in sport held in Zurich, November 2008. *Clin J Sport Med* 19:185, 2009. [PubMed: 19423971]

McCrory PR, Berkovic SF: Second impact syndrome. *Neurology* 50:677, 1998. [PubMed: 9521255]

McCrory PR, Berkovic SF: Video analysis of acute motor and convulsive movements in sport-related concussion. *Neurology* 54:1488, 2000. [PubMed: 10751264]

McHugh HE: Auditory and vestibular disorders in head injury. In: Caveness WF, Walker AE (eds): *Head Injury*. Philadelphia, Lippincott, 1966, pp 97-105.

McKee AC, Stein TD, Nowinski CJ, et al: The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain* 136:43, 2013. [PubMed: 23208308]

Meares S, Shores EA, Taylor AJ, et al: Mild traumatic injury does not predict acute postconcussion syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:300, 2008. [PubMed: 17702772]

Meirowsky AM: Penetrating craniocerebral trauma. In: Caveness WF, Walker AE (eds): *Head Injury*. Philadelphia, Lippincott, 1966, pp 195-202.

Meyer A: The anatomical facts and clinical varieties of traumatic insanity. *Am J Insanity* 60:373, 1904.

Mittenberg W, Canyock EM, Condit D, Pottor C: Treatment of post-concussion syndrome following mild head injury. *J Clin Exp Neuropsychol* 23:829, 2001. [PubMed: 11910547]

Mittenberg W, DiGiulio DV, Perrin S, Bass AE: Symptoms following mild head injury: Expectations as aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:200, 1992. [PubMed: 1564481]

Munro D, Merritt HH: Surgical pathology of subdural hematoma based on a study of 105 cases. *Arch Neurol Psychiatry* 35:64, 1936.

Murray GD, Teasdale GM, Braakman, et al: The European Brain Injury Consortium survey of head injuries. *Acta Neurochir (Wien)* 141:223, 1999. [PubMed: 10214478]

- 
- Nee PA, Hadfield JM, Yates DW, Faragher EB: Significance of vomiting after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:470, 1999. [[PubMed: 10201418](#)]
- 
- Nevin NC: Neuropathological changes in the white matter following head injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 26:77, 1967. [[PubMed: 6022165](#)]
- 
- Ommaya AK, Gennarelli TA: Cerebral concussion and traumatic unconsciousness: Correlations and experimental and clinical observations on blunt head injuries. *Brain* 97:633, 1974. [[PubMed: 4215541](#)]
- 
- Penfield W, Jasper HH: *Epilepsy and Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston, Little, Brown, 1954.
- 
- Pevehouse BC, Blom WH, McKissock KW: Ophthalmologic aspects of diagnosis and localization of subdural hematoma. *Neurology* 10:1037, 1960. [[PubMed: 13735079](#)]
- 
- Polin RS, Shaffrey ME, Bogaev CA, et al: Decompressive bifrontal craniectomy in the treatment of severe refractory posttraumatic cerebral edema. *Neurosurgery* 41:84, 1997. [[PubMed: 9218299](#)]
- 
- Purvis JT: Craniocerebral injuries due to missiles and fragments. In: Caveness WF, Walker AE (eds): *Head Injury*. Philadelphia, Lippincott, 1966, pp 133–141.
- 
- Rasmussen T: Surgical therapy of post-traumatic epilepsy. In: Walker AE, Caveness WF, Critchley M (eds): *Late Effects of Head Injury*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1969, pp 277–305.
- 
- Rish BL, Caveness WR: Relation of prophylactic medication to the occurrence of early seizures following craniocerebral trauma. *J Neurosurg* 38:155, 1973. [[PubMed: 4632829](#)]
- 
- Roberts GW, Allsop D, Bruton C: The occult aftermath of boxing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:373, 1990. [[PubMed: 2191084](#)]
- 
- Ropper AH: Brain injuries from blasts. *N Engl J Med* 364:2156, 2011. [[PubMed: 21631329](#)]
- 
- Ropper AH, Gorson KC: Concussion. *N Engl J Med* 356:166, 2007. [[PubMed: 17215534](#)]
- 
- Ropper AH, Gress DR, Diringner MN, et al (eds): *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 4th ed. Baltimore, MD, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- 
- Ropper AH: Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure. *N Engl J Med* 367:746, 2012. [[PubMed: 22913684](#)]
- 
- Ropper AH, Miller D: Acute traumatic midbrain hemorrhage. *Ann Neurol* 18:80, 1985. [[PubMed: 4037753](#)]
- 
- Rosner MJ, Becker DP: Origin and evolution of plateau waves. *J Neurosurg* 60:312, 1984. [[PubMed: 6693959](#)]
- 
- Ross RJ, Cole M, Thompson JS, Kim KH: Boxers—computed tomography, EEG, and neurological evaluation. *JAMA* 249:211, 1983. [[PubMed: 6848805](#)]
- 
- Rossitch E, Bullard DE: The autonomic dysfunction syndrome: Aetiology and treatment. *Br J Neurosurg* 2:471, 1988. [[PubMed: 3077053](#)]
- 
- Rowbotham GF (ed): *Acute Injuries of the Head*, 4th ed. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1964.
- 
- Russell WR: *The Traumatic Amnesias*. London, Oxford, 1971.
- 
- SAFE Investigators: Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 357:874, 2000.
- 
- Schneider AL, Wang D, Ling G, et al: Prevalence of and risk factors for self-reported previous head injury in the United States. *New Engl J Med* 379:1176, 2018. [[PubMed: 30231228](#)]
- 
- Shatsky SA, Evans DE, Miller F, Martins AN: High speed angiography of experimental head injury. *J Neurosurg* 41:523, 1974. [[PubMed: 4417459](#)]
- 
- Shaw NA: The neurophysiology of concussion. *Prog Neurobiol* 67:281, 2002. [[PubMed: 12207973](#)]
- 
- Simon B, Letourneau P, Vitorino E, et al: Pediatric head trauma: Indications for computed tomographic scanning revisited. *J Trauma* 51:231, 2001. [[PubMed: 11493779](#)]
-

Skippen P, Seear M, Poskitt K, et al: Effect of hyperventilation on regional cerebral blood flow in head-injured children. *Crit Care Med* 25:1402, 1997. [PubMed: 9267957]

Smits M, Dippel DW, de Haan GG, et al: External validation of the Canadian CT head rule and the New Orleans Criteria for CT scanning in patients with minor head injury. *JAMA* 294:1519, 2005. [PubMed: 16189365]

Stern WE: Carotid-cavernous fistula. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 24. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp 399–440.

Stiell IG, Clement C, Rowe BH, et al: Comparison of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria in patients with minor head injury. *JAMA* 294:1511, 2005. [PubMed: 16189364]

Stochetti N, Mas AI: Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 370:2121, 2014. [PubMed: 24869722]

Strich SJ: Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 19:163, 1956. [PubMed: 13357957]

Strich SJ: The pathology of severe head injury. *Lancet* 2:443, 1961.

Symonds CP: Concussion and contusion of the brain and their sequelae. In: Feiring EH (ed): *Brock's Injuries of the Brain and Spinal Cord and Their Coverings*, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 1974, pp 100–161.

Temkin NR, Dikman SS, Wilensky AJ, et al: A randomized double-blind study of phenytoin for the prevention of seizures. *N Engl J Med* 323:497, 1990. [PubMed: 2115976]

Teuber H-L: Effects of brain wounds implicating right or left hemisphere in man. In: Mountcastle VB (ed): *Interhemispheric Relations and Cerebral Dominance*. Baltimore, MD, Johns Hopkins University Press, 1962, pp 131–157.

Trotter W: Certain minor injuries of the brain. *Lancet* 1:935, 1924.

Vollmer DG, Torner JC, Jane JA, et al: Age and outcome following traumatic coma: Why do older patients fare worse? *J Neurosurg* 75(Suppl):S37, 1991.

Walker AE: Post-traumatic epilepsy. In: Rowbotham GF (ed): *Acute Injuries of the Head*, 4th ed. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1964, pp 486–509.

Wall SE, Williams WH, Cartwright-Hatton S, et al: Neuropsychological dysfunction following repeat concussions in jockeys. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:518, 2006. [PubMed: 16543534]

Weiss GH, Salazar AM, Vance SC, et al: Predicting posttraumatic epilepsy in penetrating head injury. *Arch Neurol* 43:771, 1986. [PubMed: 3089201]

Xydakis MS, Bebartá VS, Harrison CD, et al: Tympanic membrane perforation as a marker of concussive injury in Iraq. *N Engl J Med* 357:830, 2007. [PubMed: 17715421]

Zander E, Foroglou G: Post-traumatic hydrocephalus. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 24. Amsterdam, North-Holland, 1976, pp 231–253.





Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 35: Esclerosis múltiple y otras enfermedades inflamatorias desmielinizantes

### INTRODUCCIÓN

En el lenguaje de la neurología, el término *desmielinizante* ha adquirido un significado especial. Es difícil definir estas enfermedades con precisión por la simple razón de que quizá no hay una sola enfermedad en la que la destrucción de la mielina sea el único cambio patológico. Los criterios patológicos aceptados de una enfermedad desmielinizante son 1) destrucción de las vainas de mielina de las fibras nerviosas con respeto *relativo* de los demás elementos del tejido nervioso; o sea, axones, células nerviosas y estructuras de apoyo, que están menos afectadas; 2) infiltración de células inflamatorias, con distribución de predominio perivenoso; 3) lesiones predominantes en la sustancia blanca, ya sean múltiples focos pequeños diseminados o en focos más grandes dispersos en uno o más centros. Desde las primeras descripciones, se sabe que en la mayor parte de las enfermedades desmielinizantes hay cierto grado de degeneración neuronal y axónica, pero es el efecto predominante en la mielina lo que define a este grupo de trastornos. La enfermedad desmielinizante inflamatoria más frecuente e importante es la esclerosis múltiple (MS, *multiple sclerosis*).

En el [cuadro 35-1](#) se presenta una clasificación general de las enfermedades desmielinizantes inflamatorias. Como todas las clasificaciones no basadas en la etiología, ésta tiene sus limitaciones. Por ejemplo, en algunas de las enfermedades clasificadas aquí como desmielinizantes, en particular en la leucoencefalitis hemorrágica necrosante e incluso en algunos casos de esclerosis múltiple, el proceso inflamatorio puede ser lo bastante intenso para causar destrucción de todo el tejido en una región, incluidos vasos y axones.

Cuadro 35-1

#### CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES INFLAMATORIAS

- I. Esclerosis múltiple
  - A. Forma recidivante-remitente
  - B. Forma progresiva secundaria
  - C. Forma progresiva primaria
  - D. Esclerosis múltiple aguda (enfermedad de Marburg y esclerosis múltiple tumefacta)
  - E. Esclerosis cerebral difusa (enfermedad de Schilder y esclerosis concéntrica de Baló)
- II. Neuromielitis óptica (enfermedad de Devic, NMO) y mielopatía necrótica progresiva
- III. Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM) y encefalitis hemorrágica aguda (enfermedad de Weston Hurst)
- IV. Desmielinización relacionada con enfermedad autoinmunitaria (SLE, enfermedad de Sjögren y trastornos relacionados)
- V. Desmielinización relacionada con sarcoide
- VI. Enfermedad injerto contra hospedador

A diferencia de la enfermedad desmielinizante, en varias enfermedades la desmielinización es un elemento prominente pero no se le considera el signo definitorio ni parte de esa categoría. Por ejemplo, en algunos casos de encefalopatía anóxica se destruyen las vainas de mielina de las fibras nerviosas radiadas en las capas profundas de la corteza cerebral o en parches poco definidos de la sustancia blanca central y de las circunvoluciones, en tanto que la mayor parte de los cilindros del eje quedan intactos. También puede haber degeneración relativamente selectiva de mielina a causa de la oclusión vascular, o en áreas confluentes más grandes, como en la enfermedad de Binswanger ([cap. 33](#)). En la degeneración combinada subaguda (SCD, *subacute combined degeneration*) de la médula espinal, y en la paraparesia espástica tropical (TSP, *tropical spastic paraparesis*), la mielina puede dañarse más temprano y en mayor medida que los axones. Lo mismo ocurre en la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, *progressive multifocal leucoencephalopathy*), desmielinización osmótica (también llamada mielínólisis pontina central) y en la enfermedad de Marchiafava-



Bignami. Algunos de estos trastornos y varios más no se clasifican como desmielinizantes. Asimismo, por razones que se aclararán en la revisión subsiguiente, aunque está claro que las leucodistrofias progresivas crónicas de la infancia y la adolescencia (p. ej., leucodistrofias por cuerpo globoide, metacromática y suprarrenal) son enfermedades de la mielina, se sitúan aparte y se denominan *desmielinizantes* por sus características genéticas y morfológicas particulares, y se describen en el [cap. 36](#).

Las lesiones desmielinizantes relacionadas con enfermedades del tejido conjuntivo o con autoanticuerpos dirigidos contra el DNA o los fosfolípidos ocupan un sitio incierto en esta nosología. Las lesiones del sistema nervioso central (SNC) pueden ser múltiples y no son fáciles de distinguir de la MS por signos imagenológicos, al grado de asignarle denominaciones informales como “esclerosis lúpica”.

## ESCLEROSIS MÚLTIPLE

### Historia

La esclerosis múltiple, (*MS, multiple sclerosis*), se conoce entre los británicos como *esclerosis diseminada* y entre los franceses como *esclerosis en placas*. Los patólogos del siglo XIX conocían la distribución amplia de las lesiones diseminadas, que fueron descritas en particular por Carswell, Cruveilhier y después por Frerichs; no obstante, es a J. M. Charcot del Salpêtrière a quien se le otorga el crédito justo del primer estudio serio de los aspectos clínicos y patológicos de la enfermedad más tarde en ese siglo. Él reunió 34 casos y estableció la base para comprender la enfermedad. Junto con la neurosífilis, la MS conformó gran parte de la base de la correlación clinicopatológica temprana y el método clínico en la neurología. Si bien, existen progresos notables recientes en la apreciación de las bases inmunopatológicas de la enfermedad, aún no se llega a una comprensión exacta de su origen, lo cual es una situación frustrante. En su descripción original de la enfermedad, Cruveilhier (*circa* 1835) la atribuyó a la supresión del sudor y desde entonces se inició la interminable especulación continua sobre su etiología. Si bien muchas de las teorías iniciales son anacrónicas a la luz de los conceptos actuales, otras todavía despiertan interés. Los aspectos históricos se encuentran en el capítulo correspondiente del texto de [Compston et al.](#)

### Comentarios introductorios

La MS es un trastorno crónico caracterizado por episodios (ataques) clínicos de trastornos focales de los nervios ópticos, médula espinal y encéfalo que remiten y recurren en grado variable en el transcurso de muchos años y casi siempre son progresivos. Las manifestaciones neurológicas están determinadas por la localización diversa, así como por la extensión de los focos desmielinizantes. No obstante, las lesiones predominan en ciertas partes del SNC, lo que genera conjuntos de síntomas, signos y aspectos en los estudios de imagen que por lo general se reconocen como propios de la MS, como se describe con detalle más adelante.

Las manifestaciones típicas de la MS, tanto en los ataques agudos, como en sus remanentes estáticos incluyen debilidad, paraparesia, parestesias, pérdida visual, diplopía, nistagmo, disartria, temblor, ataxia, alteración de la sensibilidad profunda y disfunción vesical. El diagnóstico puede ser incierto al principio y en los primeros años de la enfermedad, cuando los síntomas y signos señalan a una lesión en un solo sitio del sistema nervioso. Después, a medida que la enfermedad recurre y se disemina por todo el sistema nervioso central, el diagnóstico es seguro. Puede haber un periodo prolongado de latencia (uno a 10 años o más) entre un síntoma inicial menor, que a veces ni siquiera necesita atención médica, y el desarrollo subsiguiente de síntomas más característicos. En la mayoría de los casos, al principio hay un patrón de *recaídas y remisiones*; o sea, los signos y síntomas mejoran de manera parcial o completa, luego sigue un intervalo variable antes de la recurrencia de las mismas alteraciones o la aparición de otras nuevas en otras partes del sistema nervioso. Frecuentemente un perfil recidivante al inicio cambia a una forma progresiva constante en fases posteriores de la enfermedad (*MS progresiva secundaria*) y en una minoría de los pacientes, sobre todo en los que tienen más de 40 años de edad al inicio, la enfermedad tiene un curso progresivamente constante desde su aparición (*MS progresiva primaria*).

Una regla que antes guiaba a los médicos consistía en que el diagnóstico de MS no era seguro, a menos que hubiera antecedente de remisión y recaída, y evidencia de más de una lesión aislada en el SNC, calificadas como lesiones “separadas en tiempo y espacio”. Gracias al advenimiento de la MRI y a su capacidad para identificar lesiones asintomáticas y lesiones en diferentes etapas, ahora ya no se depende de manera exclusiva de los criterios clínicos para el diagnóstico.

### Hallazgos histopatológicos

Antes del corte, el encéfalo y la médula espinal casi nunca tienen evidencia de enfermedad, aunque la superficie medular puede verse y sentirse

irregular. El corte del encéfalo y la médula descubre numerosos parches dispersos en los que el tejido está deprimido debajo de la superficie de corte y sobresale de la sustancia blanca circundante por su color rosa grisáceo (resultado de la pérdida de la mielina). El diámetro de las lesiones va de menos de un milímetro a varios centímetros; afectan sobre todo la sustancia blanca del encéfalo y la médula espinal, y no se extienden más allá de las zonas de salida de los nervios craneales y espinales. Por su delimitación nítida es que los patólogos franceses las llaman *placas*. Casi todas las características histopatológicas consideradas como nuevos signos, fueron descritas por [Adams y Kubik](#), hace más de medio siglo.

La topografía de las lesiones es notable. Es característica una ubicación periventricular, pero sólo donde las venas subependimarias recubren los ventrículos (sobre todo adyacente a los cuerpos y atrios de los ventrículos laterales). Otras estructuras afectadas con frecuencia son los nervios y el quiasma ópticos (pero rara vez las cintillas ópticas) y la médula espinal, donde las venas piales se encuentran junto o dentro de la sustancia blanca. Las lesiones se distribuyen de manera aleatoria por el tronco del encéfalo, médula espinal y pedúnculos cerebelares sin referencia a sistemas de fibras particulares, pero siempre limitado sobre todo a la sustancia blanca. En la corteza cerebral y las estructuras nucleares centrales y espinales, las lesiones agudas destruyen las vainas de mielina, pero dejan las células nerviosas casi intactas. Sin embargo, las lesiones graves y más crónicas pueden destruir axones y neuronas de la región afectada, pero la lesión dominante aún es la desmielinización.

El aspecto histológico de la lesión depende de su antigüedad. Las lesiones relativamente recientes muestran destrucción parcial o completa y pérdida de la mielina en una zona formada por la confluencia de muchos focos pequeños de predominio perivenoso; los axones de la misma región están intactos o menos afectados. La degeneración es variable, aunque por lo general leve de la oligodendroglia (véase más adelante), una reacción astrocítica variable e infiltrado perivascular y paraadventicio de células mononucleares y linfocitos, como se describe con detalle más adelante. Después, grandes cantidades de fagocitos microgliales (macrófagos) infiltran las lesiones, y los astrocitos en y alrededor de las lesiones aumentan en número y tamaño. Por otra parte, las lesiones antiguas se componen de tejido glial enmarañado y casi acelular, sólo con linfocitos y macrófagos perivasculares ocasionales; en estas lesiones pueden encontrarse unos cuantos axones aún intactos. En las lesiones antiguas con interrupción de los axones puede haber degeneración walleriana descendente o ascendente de los fascículos de fibras largas en la médula espinal. Se cree que los axones no dañados experimentan remielinización parcial y eso explica los “parches en sombra” con desmielinización incompleta ([Prineas y Connell](#)). Unas cuantas de las lesiones antiguas más graves muestran cavitación, lo que indica que el proceso patológico afectó no sólo a la mielina y los axones, sino también a los tejidos de soporte y los vasos sanguíneos. Todos los grados de cambio histopatológico entre estos dos extremos pueden observarse en lesiones de tamaño, forma y antigüedad diversos, lo que indica la evolución clínica prolongada.

La remielinización relativamente ineficaz de la placa de MS deja axones casi desnudos, con una capa delgada de mielina que crea las mencionadas placas en sombra. La evidencia histológica sugiere que algunos de los oligodendrocitos se destruyen en áreas de desmielinización activa, pero también que los restantes tienen poca capacidad para proliferar. En lugar de eso, existe afluencia de células precursoras de la oligodendroglia que maduran en oligodendrocitos y proporcionan nueva mielina a los axones restantes. Es probable que la hiperplasia astrocítica en regiones con daño y la respuesta inflamatoria persistente expliquen en parte la insuficiencia del proceso reparador ([Prineas et al.](#)).

Casi todos los datos sugieren que el mecanismo predominante de la desmielinización en MS es la fagocitosis de la mielina, mediada por complemento y anticuerpos. Es posible obtener una idea de la complejidad del proceso inmunopatológico a partir de los análisis que hicieron [Lucchinetti et al.](#) (2000) de las necropsias y piezas de biopsia cerebral de pacientes con MS. Separaron las lesiones en cuatro subgrupos histológicos: lesiones inflamatorias conformadas sólo por linfocitos T y macrófagos (patrón I); una lesión por autoanticuerpos mediada por inmunoglobulina y complemento (patrón II); las caracterizadas por apoptosis de oligodendrocitos y ausencia de inmunoglobulina, complemento y con remielinización parcial (patrón III); y las que muestran distrofia de los oligodendrocitos sin remielinización (patrón IV). Además, describieron dos características interesantes. Primera, cada caso tenía sólo un patrón patológico, lo que quizá sugiere distintos procesos fisiopatológicos en cada paciente. Además, se consideró que los últimos dos tipos histopatológicos representan una degeneración primaria de las células oligodendrogiales. [Barnett y Prineas](#) publicaron un informe sobre lesiones sintomáticas nuevas que brindaron cierta confirmación de un proceso primario en los oligodendrocitos, ya que había pérdida de estas células. Además, se observó que las lesiones tempranas contienen áreas de desmielinización en el interior de la corteza cerebral y que a menudo hay infiltrados inflamatorios meníngeos o folículos linfoides contiguos ([Lucchinetti et al.](#) 2011, [Howell et al.](#)).

La consecuencia general es que las características patológicas del tipo progresivo crónico de MS pueden diferir de las del tipo recidivante típico (véase más adelante).

## Etiología y epidemiología

La incidencia de MS es dos o tres veces más alta en mujeres que en varones, pero se desconoce la razón. La incidencia en niños es muy baja; sólo 0.3 a

0.4% de los casos comienza en el primer decenio de vida. En un análisis de un pequeño número de casos con inicio en la infancia, [Hauser et al. \(1982\)](#) no observaron diferencias fenotípicas entre los casos infantiles y los de adultos, pero [Renoux et al.](#) analizaron una cohorte de 394 pacientes en los que la MS había comenzado a los 16 años de edad o antes y encontraron que estos pacientes tardaban más en llegar a estados con discapacidad irreversible, pero lo hacían a una edad menor que los pacientes con MS de inicio en la edad adulta. Después de la infancia, el riesgo de desarrollar síntomas de la enfermedad aumenta de manera importante con la edad, alcanza su nivel máximo alrededor de los 30 años y se mantiene alto durante el cuarto decenio para descender luego de forma súbita y volverse bajo en el sexto decenio de vida. Con base en esto se señaló que la MS tiene una curva de inicio unimodal específica por edad, similar a la de las enfermedades infecciosas y del tejido conjuntivo.

En un número menor, la enfermedad parece desarrollarse en la vida adulta avanzada (entre los 55 y los 65 años)). Es posible que estos pacientes hayan olvidado los síntomas iniciales o que nunca hayan tenido manifestaciones clínicas (en varias ocasiones, los autores observaron lesiones típicas de MS en necropsias de personas ancianas sin antecedente de enfermedad neurológica). [Gilbert y Sadler](#) informaron cinco de estos casos y con base en sus hallazgos patológicos sugieren que la incidencia verdadera de la MS puede ser tres veces mayor a las cifras señaladas.

Aunque la causa de la MS sigue siendo indeterminada, se han establecido varios hechos epidemiológicos y a la larga tendrán que incorporarse en alguna hipótesis. La enfermedad tiene una prevalencia menor a 1 por 100 000 en regiones ecuatoriales; de 6 a 14 por 100 000 en el sur de Estados Unidos y el sur de Europa; y de 30 a 80 por 100 000 en Canadá, el norte de Europa y el norte de Estados Unidos. [Mayr et al.](#) publicaron una incidencia de 8 por 100 000 y una prevalencia de 177 casos por 100 000 en el Condado Olmstead, Minnesota; esta prevalencia ha permanecido estable cerca de 30 años. Existe un gradiente menos definido en el hemisferio sur. Los estudios de [Kurland](#) indicaron que había un aumento de tres veces en la prevalencia y un gradiente de cinco veces en la tasa de mortalidad entre Nueva Orleans (30° de latitud norte) y Winnipeg (50° norte). En Japón hay un gradiente de latitud similar, aunque menos distintivo (la prevalencia de MS es mucho menor en las latitudes correspondientes de Norteamérica y el norte de Europa).

El riesgo creciente de padecer MS con la mayor o menor latitud fue confirmado por muchos epidemiólogos después del trabajo de [Kurtzke \(1975\)](#). En Estados Unidos, las personas de raza negra tienen menor riesgo que los blancos en todas las latitudes, pero ambas razas muestran el mismo gradiente de riesgo sur-norte, hallazgos que indican un factor ambiental independiente de la predisposición genética. Las descripciones de [Kurtzke y Hyllested](#) de una “epidemia” de MS en las Islas Feroe en el Atlántico norte sustentan esta idea. Se observó una incidencia de la enfermedad mucho mayor a la esperada, distribuida en tres picos distintos de magnitud decreciente entre los años 1943 y 1973. (Hay que señalar que el brote más grande consistió sólo de 21 casos.) Su argumento fue, confirmado por [Poskanzer et al.](#), que la enfermedad era resultado de una infección no identificada introducida por las tropas británicas que ocuparon las islas en grandes números en los años anteriores inmediatos al brote. [Kurtzke et al. \(1982\)](#) describieron una epidemia similar en Islandia después de la guerra. La causa de estas distribuciones geográficas se reinterpretó en términos de migración y genética poblacional, más que en varias otras causas imputadas, pero aún resultan interesantes (véase el texto de [Compston y Confavreux](#) para obtener una descripción completa).

La importancia de la vitamina D y la exposición al sol es ahora un área de investigación epidemiológica relacionada. Algunos datos sugieren que el riesgo de MS se debe en parte a la falta de exposición a estos dos factores ambientales relacionados ([Munger et al.](#), y [van der Mei et al.](#)). No se sabe aún si esto explica en parte el riesgo graduado por la latitud. Se ha observado una fluctuación estacional en la actividad de las lesiones de MS ya establecida, lo que podría tener una base similar.

Varios estudios indican que las personas que migran de una zona de alto riesgo a una de bajo riesgo llevan consigo al menos parte del riesgo de su país de origen y su conformación genética, aunque es posible que la enfermedad no se manifieste hasta 20 años después de la migración. Este patrón se demostró en Sudáfrica e Israel. [Dean](#) determinó que la prevalencia de MS en sudafricanos blancos nativos era de 3 a 11 por 100 000, en tanto que la tasa entre los inmigrantes del norte de Europa era cercana a 50 por 100 000, sólo un poco menor que entre los nativos de esa región que no emigran. Los datos de [Dean y Kurtzke](#) indican, además, que en personas que migraron antes de los 15 años de edad, el riesgo era similar al de los sudafricanos nativos, pero las personas que migraron después de esa edad tenían un riesgo similar al de su lugar de nacimiento. [Alter et al.](#) observaron que en los descendientes de inmigrantes europeos nacidos en Israel, el riesgo de MS era bajo, similar al de otros israelíes nativos, mientras que entre los inmigrantes recientes, la incidencia de cada grupo nacional se aproximaba al de su lugar de nacimiento. También en este caso, la edad crítica de migración parecía estar alrededor de los 15 años. Estos estudios epidemiológicos antiguos y otros más sugieren que la MS se relaciona con regiones particulares, más que con un grupo étnico específico en esas localidades, y comprenden factores ambientales, pero sin excluir la susceptibilidad genética. Sin embargo, los estudios más recientes sugieren lo contrario, que predominan los factores genéticos en una población.

Ahora ya se sabe que existe agregación familiar de la MS. Cerca del 15% de los pacientes con la enfermedad tiene un pariente afectado, el riesgo más

alto se observa entre los hermanos del paciente (Ebers, 1983). En un extenso estudio poblacional realizado en Columbia Británica por Sadvnick et al. (1988) se observó que alrededor del 20% de los casos índice tenía un familiar afectado, el riesgo más alto estaba entre los hermanos. En un estudio subsiguiente, Sadvnick et al. (1996) intentaron determinar el grado de heredabilidad de la MS, para lo cual compararon el riesgo de enfermedad entre los medios hermanos (un progenitor biológico en común) de las personas afectadas con el riesgo entre los hermanos biológicos. El riesgo entre los hermanos era dos o tres veces más alto que para los medios hermanos e interpretaron estos resultados como un factor genético evidente.

El carácter hereditario de la enfermedad se apoya, además, con estudios de gemelos en los que uno de cada par tenía diagnóstico de MS. En el más grande de estos estudios (Ebers et al.), el diagnóstico se verificó en 12 de 35 pares de gemelos monocigóticos (34%) y sólo en 2 de 49 pares de gemelos dicigóticos (4%). Además, en dos conjuntos más de gemelos monocigóticos sin alteraciones clínicas se detectaron lesiones mediante MRI. La tasa de concordancia entre los pares dicigóticos es similar a la de hermanos no gemelos. A pesar de estos hallazgos, no se ha identificado un patrón consistente de herencia mendeliana. Por supuesto, no debe asumirse que todas las enfermedades con aumento de incidencia familiar son hereditarias, ya que los casos del mismo trastorno en varios miembros de una familia pueden ser un reflejo de la exposición a un agente ambiental común. Por ejemplo, la poliomielitis paralítica era ocho veces más frecuente entre los familiares inmediatos que en la población general.

Otra evidencia más de que hay un factor genético en la etiología de la MS es el hallazgo de que ciertos antígenos en el locus de histocompatibilidad (HLA) son más frecuentes en pacientes con MS que en los sujetos de control. La relación más marcada es con el locus DR en el cromosoma 6. Se cree que otros haplotipos con representación excesiva en la MS (HLA-DR2 y en menor medida, DR3, B7 y A3) son marcadores de un “gen de susceptibilidad” a la MS, tal vez un gen de respuesta autoinmunitaria. La presencia de uno de estos marcadores aumenta tres a cinco veces el riesgo de una persona para padecer MS. Es posible que estos antígenos en realidad estén relacionados con la frecuencia de la enfermedad, pero su presencia no es invariable y aún se desconoce su función exacta. Un estudio de relación con el genoma completo identificó varios alelos (interleucina [IL]-2Rα e IL-7Rα), además de los loci de HLA establecidos, como factores de riesgo heredables para MS (*International Multiple Sclerosis Genetics Consortium*). Si bien estos hallazgos se aplican a un pequeño número de individuos, respaldan el concepto de que la regulación anómala de la respuesta inmunitaria es un factor en el riesgo de padecer MS.

Por otra parte, la baja incidencia conyugal de MS indica que cualquier exposición común a una infección o sustancia ambiental causal, debería ocurrir a edad temprana. Para probar esta hipótesis, Schapira et al. determinaron los periodos de exposición común (periodos en los que se compartió la misma morada) en los miembros de familias con dos o más casos. Con esto, calcularon la exposición común media ocurrida antes de los 14 años de edad, con una latencia cercana a 21 años, cifras que en general coinciden con las derivadas de los estudios de migración mencionados antes.

Varios estudios del norte de Europa y Canadá sugieren que la probabilidad de padecer MS es un poco mayor entre los habitantes de comunidades rurales que en los de las ciudades; los estudios del personal del ejército estadounidense indican lo contrario (Beebe et al.). Varias encuestas en Gran Bretaña indican que la enfermedad es más frecuente en los estratos socioeconómicos altos que en los bajos. No obstante, en Estados Unidos no se ha establecido una relación clara con la pobreza o las carencias sociales propias de un estado socioeconómico bajo. Se han propuesto muchos otros factores ambientales (intervenciones quirúrgicas, traumatismo, anestesia, exposición a mascotas [perros pequeños], deficiencia o resistencia a la cobalamina, mercurio en las restauraciones dentales con amalgama de plata) y la enfermedad de Lyme, pero no tienen el apoyo de evidencia firme y es probable que sean relaciones falsas.

## Patogenia

Estos datos epidemiológicos apuntan a una susceptibilidad genética y a algún factor ambiental en la infancia que, después de años de latencia, induce la enfermedad. A lo largo de los años ha habido periodos en los que se respaldan los datos que favorecen una infección, casi siempre viral, como factor desencadenante (véase antes). Se ha acumulado un conjunto de evidencia indirecta que sustenta esta idea, basada sobre todo en alteraciones de la inmunidad humoral y mediada por células contra agentes virales. Sin embargo, hasta ahora no se ha observado o aislado ningún virus (incluidos todos los integrantes de la familia de retrovirus humanos) en los tejidos de pacientes con MS, a pesar de los innumerables intentos. Además, no se ha producido un modelo viral experimental satisfactorio de MS. Las bacterias *Chlamydia pneumoniae* y *Borrelia burgdorferi* (causal de la enfermedad de Lyme), así como el virus herpes tipo 6, también se implicaron por el hallazgo de su material genómico en las placas de MS, pero por el momento la evidencia de su participación directa en la enfermedad no es concluyente.

Si en realidad alguna infección desconocida es el fenómeno inicial en la génesis de la MS, debe haber un factor secundario más tarde en la vida que reactive la enfermedad y cause exacerbaciones. Una hipótesis es que este mecanismo secundario sea una reacción autoinmunitaria que ataca algún componente de la mielina y en su forma más intensa, destruye todos los elementos hísticos, incluidos los axones. Se han propuesto varias líneas de

argumentación para apoyar esta idea. Una se inclina a establecer una analogía entre las lesiones de la MS y las de la encefalomiелitis diseminada aguda, que casi seguramente es una enfermedad autoinmunitaria por hipersensibilidad tardía (véase más adelante). Otro elemento que respalda esta posibilidad es el hallazgo de anticuerpos contra proteínas específicas de la mielina, como la proteína básica de la mielina (MBP, *myelin basic protein*), tanto en el suero como en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con MS. Estos anticuerpos, junto con los linfocitos T reactivos contra MBP y otros proteolípidos de la mielina, aumentan con la actividad de la enfermedad; además, la MBP tiene cierta reacción cruzada con los anticuerpos contra el virus del sarampión. Sin embargo, los argumentos de que una infección viral crónica reactiva y perpetúa la enfermedad son menos convincentes que los que proponen la participación de virus en el inicio del proceso en individuos susceptibles.

No se comprende del todo la participación relativa de los factores humorales y celulares en la producción de las placas de MS. Ya antes se aludió al depósito de inmunoglobulina en las placas de pacientes con enfermedad aguda y recidivante-remite, pero no en las de aquellos con MS progresiva. La participación del sistema inmunitario humoral es evidente por la presencia de anticuerpos oligoclonales en el LCR de la mayoría de los pacientes, sintetizados por los linfocitos B en el SNC. El suero de pacientes con MS (y de algunos controles normales) añadido a cultivos de tejido nervioso de ratones recién nacidos en presencia de complemento causa daño de la mielina, inhibe la remielinización y bloquea la conducción axónica. Existen anticuerpos contra oligodendrocitos en el suero de hasta 90% de los enfermos en algunos estudios, pero la frecuencia es menor en otros.

Se han identificado, de forma variable, autoanticuerpos dirigidos contra la glucoproteína mielínica de oligodendrocitos de mielina (MOG, *myelin oligodendrocyte glycoprotein*) y contra MBP. También se ha demostrado que subgrupos de linfocitos T (células Th2 CD41) son activados por MBP y MOG, que a su vez activarán linfocitos B, la producción de bandas oligoclonales y complejos de ataque de membrana y la liberación de citocinas (factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor-alpha*], interleucinas, interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). El proceso inflamatorio erosiona la barrera hematoencefálica y termina por destruir la oligodendroglia y los axones. Los resultados funcionales finales reflejan la actividad de dicha cascada inflamatoria y la magnitud del daño axónico. En otros casos, la función de oligodendroglia y la degeneración axónica pueden llegar a una fase media o compensada, en ausencia de inflamación notable. Muchas veces, se han encontrado uno u otro blanco antigénico putativo mediante técnicas inmunológicas de laboratorio, sólo para que resulte imposible replicarlo en el laboratorio de otro grupo. Ninguno de estos ofrece una etiología unificadora de la enfermedad, pero es posible que los aspectos humorales proporcionen información, particularmente sobre el tipo paucinflamatorio de degeneración de oligodendrocitos que caracteriza a algunas lesiones, como se describe en la sección sobre patología.

A pesar de todo, muchos inmunólogos aceptan la idea de que la MS es mediada por la sensibilización de los linfocitos T a la mielina; la idea anterior es reforzada por diversas pruebas que incluyen la observación de que los linfocitos T desencadenan las lesiones de la encefalomiелitis alérgica experimental (EAE, *experimental allergic encephalomyelitis*), supuestamente un modelo animal de MS, como lo sugirieron originalmente Waksman y Adams. Sin embargo, ha sido difícil producir una forma recidivante experimental de la enfermedad que simule MS. La penetración de linfocitos T autorreactivos en el SNC origina una reacción inflamatoria perivascular, pero no se ha dilucidado la relación que guarda con la esclerosis múltiple. Es plausible que la estimulación intensa de linfocitos T por sí misma baste para inducir la desmielinización, pero también es posible que el blanco primario de la reacción inmunitaria sea la vaina de mielina u otro componente, y que la infiltración por linfocitos T sea una reacción a la desmielinización. Muchos investigadores piensan que se necesita un agente lesivo más, como lo ilustra el modelo animal de EAE, en que la sola mielina no constituye un factor suficiente, sino que siempre necesita un estímulo inmunitario coadyuvante. Sin duda EAE es un modelo imperfecto; no es una enfermedad que surge de manera natural, sino una en la que la desmielinización del SNC es inducida en animales susceptibles, en un solo episodio por antígenos mielínicos autólogos. Se conoce el antígeno inductor en EAE, pero no el supuesto antígeno en la esclerosis múltiple.

En muchas teorías de la patogenia inmunitaria también se incorpora la alteración de la barrera hematoencefálica, representada por adherencia de los linfocitos a las células endoteliales. No se sabe si constituye una interacción activa o un fenómeno pasivo desencadenado por atracción antigénica; sea como sea, se han incorporado dichas interacciones células-vasos en teorías sobre la patogenia y constituyen el elemento en que se fundan nuevos tratamientos contra la esclerosis múltiple. Como elemento de fondo siempre está la susceptibilidad genética que tal vez haga que algunas personas estén predispuestas a dichos fenómenos inmunitarios, como se destacó en las secciones anteriores.

A pesar de algunos datos que serán señalados, no se han especificado del todo los mecanismos inmunitarios en MS y por ello han surgido objeciones a la hipótesis autoinmunitaria. Es importante destacar que la prevalencia de otras enfermedades de supuesto origen autoinmunitario no es mayor en individuos con MS que en la población general (De Keyser). Sin embargo, varios estudios epidemiológicos difieren en este punto y en algunos se observó un aumento de las enfermedades autoinmunitarias en los pacientes afectados y sus familias.

## Efectos fisiológicos de la desmielinización



El principal efecto fisiológico de la desmielinización es que se impide la conducción eléctrica saltatoria de los impulsos nerviosos, de un nódulo de Ranvier, en que se concentran los canales de sodio, al siguiente nódulo. Según se piensa, la ineficacia de la transmisión eléctrica es el elemento que sustenta muchas de las anomalías funcionales que son consecuencia de enfermedades desmielinizantes de nervios centrales y periféricos. Como ejemplo, el retraso en la conducción eléctrica del nervio óptico (que se identifica cuando se utilizan los estímulos visuales de perfil cambiante en sujetos con MS) plantea diversas interrogantes en cuanto a los aspectos fisiopatológicos de la desmielinización. Si el proceso anormal es agudo y reversible en término de días, el bloqueo de la conducción de fibras nerviosas obviamente es funcional y no patológico; en ese lapso breve, es poco posible que la recuperación sea consecuencia de la remielinización y quizá sea consecuencia de que el edema y los cambios inflamatorios agudos cedieron en la lesión y alrededor de ella. Es probable que sí tenga lugar la remielinización, pero es un proceso más lento y parcial en el mejor de los casos, y sus efectos funcionales en el SNC posiblemente se expresen en la forma de una menor velocidad de la conducción nerviosa, la cual, si aparece en un ojo con visión normal, pudiera explicar la disminución de la fusión de estímulos fóticos aislados y la percepción de múltiples efectos visuales (Halliday y McDonald). Sin embargo, muchas de las placas visualizadas en la MRI no se acompañan de síntomas y en algunos casos tampoco hay anomalías electrofisiológicas, como se evaluarían con las respuestas provocadas. En las placas en cuestión ha habido remielinización completa, suficiente para que persista la función clínica, o en la etapa aguda, la placa puede representar edema y no desmielinización.

Otra característica típica de MS es la inducción temporal, con calor o ejercicio, de manifestaciones como visión borrosa unilateral (fenómeno de Uhthoff), u hormigueo y debilidad de una extremidad (el fundamento de la prueba con agua caliente utilizada en años pasados). Experimentalmente, se ha demostrado que esto representa una sensibilidad extraordinaria de la conducción en fibras desmielinizadas al incremento térmico. Un aumento de sólo 0.5°C puede bloquear la transmisión eléctrica en fibras con una capa muy fina de mielina o desmielinizadas. De forma similar, la hiperventilación hace más lenta la conducción de la respuesta provocada visual, efecto que rara vez percibe el paciente. La enorme sensibilidad de las regiones desmielinizadas y remielinizadas a los cambios metabólicos y ambientales sutiles podría explicar la aparición rápida de síntomas en algunos enfermos y las fluctuaciones de la MS en que no hay manifestaciones de cambios inflamatorios activos en el SNC, según los datos de estudio de laboratorio. El tabaquismo, la fatiga, la hiperventilación y el aumento de la temperatura del ambiente pueden empeorar de modo breve las funciones neurológicas y ser confundidos fácilmente con recidivas de la enfermedad.

## Manifestaciones clínicas

### Síntomas y signos tempranos

En cerca de la mitad de los pacientes el síntoma inicial es la debilidad o la insensibilidad (a veces ambas) en una o más extremidades. Los síntomas como hormigueo de las extremidades y sensaciones de opresión en banda en el tronco o las extremidades casi siempre se vinculan y quizá sean consecuencia de afección de las columnas posteriores de la médula espinal. Las manifestaciones anteriores por lo común aparecen durante horas o días y en ocasiones son de muy poca intensidad, al grado de que el paciente no les concede importancia, o con menor frecuencia aparecen con carácter tan agudo y notable que el paciente acude con gran urgencia al médico. Los síndromes clínicos resultantes varían desde el arrastre o poco control de una o ambas extremidades inferiores, hasta la paraparesia espástica o atáxica. Se conservan los reflejos tendinosos y más tarde se tornan hiperactivos, con reflejos plantares extensores; puede haber grados diversos de hipestesia profunda y superficial. Un dicho útil es que *la persona con MS muestra inicialmente síntomas en una pierna, pero signos en ambas*; se quejará de debilidad, incoordinación o insensibilidad y hormigueos en una extremidad inferior y, a la larga, tendrá signos de Babinski bilaterales y otras manifestaciones de ataque bilateral de columnas corticoespinales y posteriores.

Además, se conocen algunos síndromes que son típicos de la MS y que pueden ser manifestaciones iniciales. Estas formas frecuentes de comienzos son: 1) neuritis óptica; 2) mielitis transversa; 3) ataxia cerebelosa, y 4) diversos síndromes del tronco del encéfalo (vértigo, dolor o insensibilidad facial, disartria o diplopía). Cuando éstas no se acompañan de otras manifestaciones de MS, se denominan “síndrome clínicamente aislado” (CIS, *clinically isolated syndrome*), pero a menudo forman parte también de la enfermedad establecida. En las fases iniciales de la enfermedad, estas manifestaciones pueden plantear interrogantes diagnósticas, como sucede también en muchas otras enfermedades distintas a la MS.

La flexión del cuello induce a veces una sensación de hormigueo, como de descarga eléctrica, hacia los hombros y el dorso y con menor frecuencia hasta la cara anterior de los muslos, fenómeno conocido como *signo de Lhermitte*, aunque es más bien una manifestación y no un signo y fue originalmente descrito por Babinski en un paciente que sufrió traumatismo de la médula cervical. Lhermitte contribuyó a que se le prestara atención a la aparición frecuente de este fenómeno en casos de MS. Es probable que se atribuya a una mayor sensibilidad de los axones desmielinizados a la distensión o la presión en la médula espinal, inducidas por la flexión del cuello, pero ocurre en otros trastornos, como la espondilosis cervical.



McAlpine et al. (1972), después de analizar la forma de comienzo del trastorno en 219 pacientes, observaron que en alrededor del 20% de ellos, en cuestión de minutos alcanzaban su desarrollo pleno los signos neurológicos, y una cifra similar, también en cuestión de horas. En cerca del 30% de los sujetos, la evolución de los síntomas fue más lenta y duró un día o varios, y en otro 20% fue todavía más lenta y duró semanas o meses. En el 10% restante, los síntomas tuvieron un inicio insidioso y una progresión lenta, constante o intermitente durante meses y años. El perfil típico de recidiva-remisión muestra mayor propensión a surgir en individuos menores de 40 años de edad. Puede haber ciertos síntomas y signos paroxísticos en la fase establecida de la enfermedad, y se describen más adelante. El proceso inflamatorio de MS no afecta a otros órganos o sistemas, salvo el nervioso central.

## Neuritis óptica

En alrededor del 25% de todas las personas con MS (y en una proporción mayor de niños), la manifestación inicial es un episodio de *neuritis óptica* (Véase [cap. 12](#)). Conviene recordar que el nervio óptico es un fascículo cerebral y que su afección en uno o ambos lados concuerda con la norma de que las lesiones de la esclerosis se circunscriben al SNC. De modo característico, en cuestión de días, el sujeto pierde de manera parcial o total la visión en un ojo. Muchos enfermos, uno o dos días antes de la pérdida visual, sienten dolor infraorbitario que se empeora con los movimientos o la palpación de los ojos. En contadas ocasiones, esta pérdida es progresiva y constante durante varias semanas, e imita una lesión compresiva o un tumor intrínseco del nervio óptico (Ormerod y McDonald). Por lo común se demuestra la presencia de un escotoma que afecta la zona macular y el punto ciego (cecocentral), pero se observan a veces otros efectos campimétricos muy diversos, en ocasiones incluso afección hemianópsica (a veces homónima). En algunos enfermos hay ataques de ambos nervios ópticos de manera simultánea, o con una separación de días o semanas entre sí; cuando menos uno de cada ocho pacientes mostrará ataques repetidos.

En las exploraciones seriadas se obtendrán signos de edema o hinchazón de la papila óptica (papilitis) en 10% a 33% de los pacientes. Más a menudo dicha papila tiene aspecto normal en la fase aguda de la neuritis óptica y ello representa neuritis retrobulbar. La aparición de dicha inflamación depende de la proximidad de la lesión desmielinizante con la zona sobresaliente del nervio. Como se destaca en el [capítulo 12](#), se puede diferenciar la papilitis, de la hipertensión intracraneal, por la pérdida visual intensa y aguda que acompaña a la primera únicamente. En pacientes sin molestias de la visión, pero en quienes se sospecha MS, habría que buscar manifestaciones sutiles de afectación del nervio óptico como un defecto pupilar aferente, atrofia de fibras retinianas o el manguito perivascular de venas retinianas y anomalías de la respuesta visual provocada ([cap. 2](#)). Los potenciales evocados visuales y la tomografía de coherencia óptica (OCT, *optical coherence tomography*) pueden ayudar a detectar la neuritis óptica, como se explica en una sección posterior y en el [capítulo 2](#).

Como se destaca en el [capítulo 12](#), cerca de la mitad de los sujetos con neuritis óptica se recupera del todo y muchos de los restantes mejoran de manera significativa, incluso aquellos que en el comienzo tuvieron pérdida visual profunda (Slamovitis et al.). Cualquier dolor en el globo dura poco tiempo y si hay dolor persistente, el médico debe buscar alguna enfermedad local. En una cohorte de 397 pacientes incluidos en el *Optic Neuritis Treatment Trial* y explorados cinco años después del ataque inicial de su trastorno, la agudeza visual se había recuperado a 20/25 o mejor en 87% de los enfermos y 20/40 o mejor en 94% (incluso en casos de recidiva de la neuritis en el lapso quinquenal). Además, la forma de tratamiento al parecer no influye en el desenlace. La discromatopsia, que casi siempre adopta la forma de la desaturación percibida de colores, a menudo persiste, al igual que el efecto Pulfrich, en el que un objeto como un péndulo que se balancea en dirección perpendicular a la línea de visión del paciente parece tener un movimiento circular, tridimensional.

Al aparecer la mejoría casi siempre llega cuatro semanas después del inicio, como ocurre con muchas de las manifestaciones agudas de la enfermedad, y quizá antes con la corticoterapia. Una vez que se inicia el mejoramiento de la función neurológica, puede continuar durante algunos meses.

Más de la mitad de los adultos cuyo cuadro inicial es de neuritis óptica al final terminarán por mostrar otros signos de la esclerosis múltiple. En la investigación prospectiva de Rizzo y Lessell se observa que surgió MS en 74% de las mujeres y 34% de los varones, unos 15 años después de que comenzó la pérdida visual; resultados similares han sido señalados por el *Optic Neuritis Study Group* (Beck et al., 2003). El riesgo es mucho menor si el ataque inicial de la neuritis se produjo en la niñez (26% de los casos evolucionaron después de 40 años de vigilancia; Lucchinetti et al. [1997]); ello sugiere que algunos casos de la enfermedad en los niños pudieran ser de tipo diferente, tal vez virales o posinfecciosos. Cuanto más largo sea el lapso de observación y más detallada sea la detección de casos leves, mayor será la proporción de pacientes que al final mostrarán signos de MS; sin embargo, la mayor parte de los casos se detectan en término de cinco años del ataque inicial (Ebers, 1985; Hely et al.). De hecho, en muchos sujetos con neuritis óptica clínicamente aislada, en la MRI se identifican lesiones de la sustancia blanca cerebral, lo cual sugiere que se produjo diseminación a pesar de ser asintomática, y de este modo se corrobora el diagnóstico de la enfermedad (Jacobs et al., 1986; Ormerod et al.). El *Optic Neuritis Study*

Group ha señalado, como bien saben los neurólogos, que la *recidiva* de la neuritis óptica incrementa enormemente las posibilidades de que aparezca la MS. Resulta práctica la observación, en el estudio de [Beck et al.](#) (2003), de que el riesgo de MS recidivante-remitente también es mucho menor (22% a 10 años) si la MRI craneal no revela lesiones desmielinizantes.

No está claro si la neuritis óptica que surge sola y que no es seguida de otras manifestaciones de enfermedad desmielinizante constituye simplemente una forma restringida de esclerosis o una manifestación de otro proceso patológico, como la encefalomielitis posinfecciosa. La base patológica más frecuente de la neuritis óptica es la enfermedad desmielinizante, aunque se sabe que una lesión vascular o la compresión de un nervio óptico por un tumor o un mucocelo pueden ocasionar un escotoma central o cecocentral prácticamente idéntico al del defecto de la neuritis óptica. Asimismo, puede haber una forma especial de neuritis óptica recidivante y crónica que sea consecuencia de un proceso granulomatoso no definido, como el sarcoide, y no ser esclerosis múltiple, como sugirieron [Kidd et al.](#) Otros trastornos oftálmicos que surgen con una incidencia mayor de la prevista en personas con MS son la uveítis y los manguitos alrededor de las venas retinianas; estos últimos son causados por la infiltración por linfocitos T, idéntica a la que se observa en las placas típicas, pero constituye un signo poco usual porque la retina por lo regular no contiene fibras mielinizadas ([Lightman et al.](#)). Por supuesto que la neuritis óptica es un rasgo frecuente en la neuromielitis óptica (enfermedad de Devic), como se explica en una sección posterior.

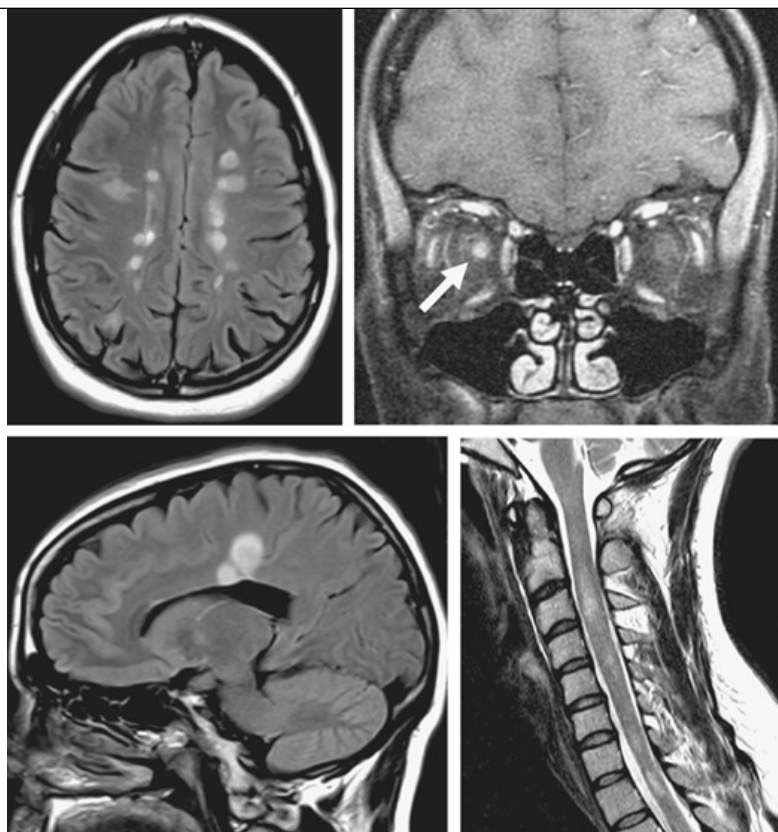
### Mielitis aguda (transversa)

Ésta es la manera común de designar una lesión de evolución aguda y de tipo inflamatorio-desmielinizante de la médula espinal, que en muchas situaciones, pero no en todas, termina por ser una expresión de la MS (Véase [cap. 42](#)). En ese sentido, la lesión mielítica es análoga a la de la neuritis óptica. El término *transversa* en relación con la mielitis es algo impreciso, porque denota que en plano transversal hay afectación de todos los elementos de la médula, por lo común en un eje vertical corto. Más bien, en la MS los signos medulares son la simetría y el carácter incompleto y abarcan sólo parte de los fascículos ascendentes y descendentes largos, es decir, la paraplejía y la hipestesia completa son poco frecuentes.

En su cuadro clínico, la enfermedad se caracteriza por paraparesias o por paraplejía simétrica o asimétrica de evolución rápida (horas o días), paresias ascendentes, pérdida de la sensibilidad profunda en los pies, un nivel sensitivo en el tronco, disfunción de esfínteres y signos de Babinski bilaterales. En el LCR se advierte un número pequeño de linfocitos y aumento del nivel de proteínas totales, pero ambos pueden ser normales en los comienzos de la enfermedad. Incluso 33% de los enfermos señala tener un cuadro infeccioso en las semanas anteriores al comienzo de los síntomas neurológicos, y en esa situación la causa probable de la mielitis sería más bien un cuadro desmielinizante posinfeccioso monofásico, y no MS. En la MRI por lo común se detectan signos de desmielinización focal en la médula espinal, en el nivel apropiado, y puede lograrse contraste con gadolinio en goteo, pero ninguno de los signos anteriores es invariable. Las lesiones, como se observa en la [fig. 35-1](#) (imagen superior derecha) son prácticamente idénticas a los de la mielitis posinfecciosa. En casos relacionados con MS preexistente, aunque no fuera sintomática antes, la MRI de los hemisferios cerebrales muestra lesiones consistentes con desmielinización. Sin embargo, la ausencia de tales lesiones no asegura que la enfermedad mielítica sea monofásica ni que no evolucionará a MS. Algunos casos progresan a mielopatía necrótica, con o sin neuropatía óptica, que es una expresión de la neuromielitis óptica, como se explica más adelante.

FIGURA 35-1.

MRI en MS. *Izquierda superior*, imagen T2-FLAIR axial que muestra múltiples placas hiperintensas periventriculares separadas, además de dos placas subcorticales en los lóbulos frontal y parietal derechos. *Derecha superior*, imagen frontal T1 posterior a gadolinio que muestra intensificación anormal del nervio óptico derecho en un caso de neuritis óptica (*flecha*). *Izquierda inferior*, imagen sagital T2-FLAIR que muestra dos placas hiperintensas que surgen en sentido radial del cuerpo calloso (“dedos de Dawson”). *Derecha inferior*, MRI sagital T2 que muestra múltiples placas hiperintensas dentro de la médula espinal cervical. La lesión en C3 es aguda, con expansión acompañante de la médula. La lesión al nivel de T1 de la médula es crónica y existe atrofia medular.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En menos del 50% de los enfermos se identifican signos de una lesión desmielinizante asintomática en otras zonas del sistema nervioso o aparecen manifestaciones clínicas de diseminación en término de cinco años del ataque inicial de mielitis aguda (Ropper y Poskanzer). Algunos datos que no concuerdan con la experiencia de los autores han provenido del análisis de subgrupos en un estudio de tratamiento con interferón realizado por Beck et al. (2002), en la cual la probabilidad acumulada de que surgiera MS después de dos años, fue similar después de neuritis óptica o de mielitis transversa. La impresión que tienen los autores es que la mielitis transversa aguda con menor frecuencia constituye una expresión inicial de la MS en comparación con la neuritis óptica.

Los individuos con *mielitis recurrente* en un nivel de la médula espinal, pero en quienes no se identifican otros signos de ataque desmielinizante en la exploración clínica cuidadosa o por MRI, constituyen un problema especial. Incluso algunos pueden tener bandas oligoclonales en el LCR, lo cual se vincula a menudo con MS (véase adelante). Los autores han atendido a tantos pacientes con estas características limitadas, que han llegado a la conclusión de que existe una forma recurrente de la esclerosis múltiple medular en que es poco frecuente la diseminación cerebral (Tippett et al.). Es importante mencionar que también la mielitis recurrente aislada o la mielopatía aparece junto con el lupus eritematoso, la sarcoidosis, el síndrome de Sjögren, las conjuntivopatías mixtas y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos o en presencia de otros autoanticuerpos, así como con fístulas vasculares dures y medulares y malformaciones arteriovenosas. Una situación análoga priva respecto de algunos individuos con neuritis óptica, es decir, ataques repetidos que se circunscriben al nervio óptico. La mielopatía cervical de evolución lenta es otro síndrome relativamente aislado que afecta de modo predominante a mujeres ancianas; es particularmente difícil diferenciarlo de la espondilosis cervical.

En el capítulo 42 y en párrafos siguientes de este capítulo se tratan otros aspectos de la mielitis transversa.

### Otros signos clínicos de los ataques agudos

Al igual que las formas de comienzo mencionadas, otras manifestaciones tempranas de MS son inestabilidad locomotora, síntomas del tronco del encéfalo (diplopía, vértigo, vómito), parestesias o insensibilidad del brazo o la pierna completos, dolor facial que a menudo simula el tic doloroso (neuralgia del trigémino) y trastornos de la micción. Otro signo inicial frecuente es el vértigo de tipo central, pero más a menudo surge en casos establecidos. En una pequeña proporción de pacientes se observan manifestaciones aisladas y sugieren otras entidades distintas de MS como hemiplejía, síndromes dolorosos, parálisis facial, hipoacusia o convulsiones. Muy a menudo el cuadro inicial incluye varias de estas manifestaciones

de manera casi simultánea o en sucesión rápida.

Otras manifestaciones notables y no infrecuentes del trastorno son *nistagmo* y *ataxia* con debilidad y espasticidad de las extremidades, o sin ellas, síndrome que refleja la afectación de los fascículos cerebelosos y corticoespinales. La ataxia de tipo cerebeloso se identifica por habla entrecortada, inestabilidad rítmica de la cabeza y el tronco, temblor intencional de brazos y piernas e incoordinación de movimientos voluntarios en la marcha, como se describe en el [capítulo 5](#). Se conoce como *tríada de Charcot* a la combinación de nistagmo, habla entrecortada y temblor intencional. Si bien este grupo de alteraciones por lo general se observa en las fases avanzadas de la enfermedad, muchos neurólogos aceptarían que no constituye un cuadro inicial frecuente. En sujetos con MS antigua se identifican las formas más graves de ataxia cerebelosa, en las que el más mínimo intento de desplazar el tronco o las extremidades desencadena un temblor atáxico violento e incontrolable. La lesión causal probablemente se sitúa en el tegmento mesencefálico y abarca los fascículos dentadorrubrolámicos y estructuras vecinas. La ataxia cerebelosa puede combinarse con la variedad sensitiva debido a la afectación de las columnas posteriores de la médula o los lemniscos mediales del tronco del encéfalo. En muchos casos de este tipo terminan por predominar los signos de daño de la médula espinal, en tanto que en otros son más notables los cerebelosos.

La *diplopía* es otro signo inicial frecuente (vease [Prasad y Galetta](#)). Por lo general es consecuencia de la afectación de los fascículos longitudinales mediales, con lo cual surge *oftalmoplejía* internuclear ([cap. 13](#)). Los signos se caracterizan por paresia del recto interno en los intentos de mirada hacia afuera, con un nistagmo grueso en el ojo en abducción; en la MS, dicha anomalía casi siempre es bilateral (a diferencia de los pequeños infartos protuberanciales que originan oftalmoplejía internuclear [INO, *internuclear ophthalmoplegia*] unilateral). Como consecuencia, la *presencia de oftalmoplejía internuclear bilateral en un adulto joven confirma prácticamente el diagnóstico de MS*. En ocasiones, esta oftalmoplejía unidireccional se combina en la otra dirección con paresia de la mirada horizontal, si bien este “síndrome de uno y medio” es más típico del accidente vascular del tronco del encéfalo ([Frohman](#)). También se observan otras parálisis de la mirada (consecuencia de interrupción de las conexiones supranucleares), o parálisis de músculos extraoculares individuales (por la afectación de los nervios motores oculares en su trayecto intrabulbar), aunque con menor frecuencia. Entre las manifestaciones adicionales de implicación del tronco del encéfalo están mioquimia o parálisis de músculos de la cara, hipoacusia, tinnitus, vértigo, y como fue mencionado, vómitos (conexiones vestibulares) y en raras ocasiones estupor y coma. La aparición de *hipestesia* o *anestesia facial transitoria* o *neuralgia del trigémino* en un adulto joven debe sugerir siempre el diagnóstico de MS con implicación de las fibras intrabulbares del V par craneal.

Una molestia frecuente es el *dolor sordo*, molesto y por lo demás difícil de describir en la zona lumbar, pero no hay certeza de su relación con las lesiones de MS. En ocasiones el dolor es agudo, ardoroso, poco localizado o radicular lancinante, situado en una extremidad o una zona circunscrita del tronco. No obstante, estos tipos del dolor pocas veces son los signos iniciales de la enfermedad, y posiblemente se deben a focos desmielinizantes que afectan las zonas de entradas de raíces dorsales, o han aparecido en fecha ulterior en casos establecidos (consultar en [Ramirez-Lassepas et al.](#) análisis del dolor en MS).

### Síntomas y signos de la enfermedad estabilizada

En las etapas posteriores, cuando se tiene prácticamente la certeza del diagnóstico de MS, se ha observado que aparecen con regularidad diversos síndromes clínicos. Cerca de la mitad de los enfermos presentará un cuadro clínico de *tipo mixto* o *generalizado* con signos que denotan la afectación de los nervios ópticos, tronco del encéfalo y médula espinal, específicamente signos que son propios de las columnas posteriores y los fascículos corticoespinales. Otro 30% o 40% mostrará sólo grados diversos de ataxia espástica y cambios sensitivos profundos en las extremidades, es decir, en esencia una *forma espinal de la enfermedad*. En un caso o en otro, es probable que la manifestación más común de MS progresiva sea la paraparesia espástica asimétrica con un grado moderado de deterioro de la posición articular y de la sensibilidad vibratoria en las extremidades inferiores. En alrededor del 5% de los pacientes se detecta predominantemente una *forma cerebelosa* o del *tronco del encéfalo cerebelosa*; de ese modo, las formas mixta y espinal han integrado en conjunto por lo menos 80% del material clínico de los autores.

Ha podido advertirse que quizá en la mitad de los enfermos que han padecido MS durante mucho tiempo aparece algún grado de deficiencia cognitiva y probablemente un deterioro progresivo. El proceso se caracteriza por disminución de la atención, menor velocidad en el procesamiento mental y las capacidades ejecutivas y deterioro de la memoria, en que se conservan las habilidades del lenguaje y otras funciones intelectuales, signos que han sido calificados de “demencia subcortical” como se expone en el [cap. 20](#). En algunos casos limitados, en fases avanzadas de la enfermedad se identifican otras perturbaciones mentales, como pérdida de la memoria de retención, demencia global o un estado confusional-psicótico, pero en opinión de los autores dicho grado de deterioro es excepcional. El deterioro de las funciones cognitivas guarda relación con las mediciones de MRI cuantificables, en particular la pérdida del volumen de la sustancia blanca, el angostamiento del cuerpo calloso y la atrofia cerebral (temas revisados por [Bobholz y Rao](#)).

En la enseñanza tradicional, probablemente se ha insistido demasiado en la frecuencia de euforia, que es una exaltación o jovialidad inapropiada incluso ante la presencia de un déficit neurológico neto (Charcot calificó al fenómeno como “indiferencia tonta” y Vulpian lo llamó “optimismo mórbido”. A menudo se le denomina “*la belle indifférence*”. En años recientes se ha descartado en gran medida el vínculo con MS.

Pueden manifestarse hallazgos similares de risa (o llanto) inapropiados como parte del síndrome de parálisis pseudobulbar como resultado de MS prolongada. Sin embargo, un número mucho mayor de pacientes muestra depresión, irritabilidad y mal humor en reacción a los signos incapacitantes de la enfermedad, pero al parecer, también como efecto primario de la afectación cerebral; se ha calculado que la incidencia de depresión en algunas series puede llegar a 25% a 40%. [Dalos et al.](#), al comparar los sujetos con MS con un grupo de paraplégicos postraumatizados, detectaron una incidencia mucho mayor de perturbaciones emocionales en el primer grupo, en particular en lapsos de recidiva. Como se mencionó antes, el daño cognitivo coincide con lo que se describe como “demencia subcortical” ([cap. 20](#)), pero la desmielinización en las capas corticales se reconoce cada vez más como la posible causa de demencia en la MS. Por ejemplo, la pérdida de volumen de la sustancia gris parece predecir la demencia tanto como la pérdida de sustancia blanca central. Cualquiera puede generar atrofia cerebral global.

Al haber afectación de la médula espinal surgen a menudo manifestaciones de *disfunción vesical* que incluyen dificultad para la emisión del chorro, urgencia para la micción, polaquiuria e incontinencia comúnmente por interrupción de las fibras descendentes desde zonas cerebrales que controlan la micción. Surge con menor frecuencia retención urinaria como consecuencia de daño de los segmentos sacros de la médula ([fig. 25-4](#)). En los varones, las manifestaciones anteriores por lo general se acompañan de impotencia, problema que el paciente quizá no señale, salvo que se le interroge específicamente en ese sentido.

Las *crisis paroxísticas de déficit neurológico* que duran segundos o minutos y a veces reaparecen varias veces al día son poco frecuentes, pero son un signo perfectamente identificado de MS (véase [Mathews](#) y también [Osterman y Westerberg](#)). Por lo común las crisis aparecen en la fase de recidiva y remisión de la enfermedad y rara vez como manifestación inicial. Dichos fenómenos clínicos son atribuibles a cualquier parte del SNC, pero tienden a mostrar un estereotipo en cada paciente. Los fenómenos más frecuentes son disartria y ataxia, dolor paroxístico y disestesias de una extremidad, luces centellantes, prurito paroxístico o convulsiones tónicas que asumen la forma de un espasmo en flexión (distónico) en la mano, la muñeca y el codo, con extensión de la extremidad inferior. Los síntomas paroxísticos, en particular los espasmos **tónicos**, pueden ser desencadenados por estímulos sensitivos o por la hiperventilación. En unas cuantas ocasiones los autores han observado mano distónica y espasmos del brazo como las primeras manifestaciones del trastorno; se detectó una placa aguda en la cápsula interna del lado contrario. En casos avanzados, los espasmos pueden afectar las cuatro extremidades y llegar al grado del opistótonos. No hay certeza en cuanto a la causa de los fenómenos paroxísticos; [Halliday y McDonald](#) los han atribuido a la transmisión efáptica (“interferencia”) entre los axones desmielinizados vecinos, dentro de una lesión.

Los síntomas transitorios anteriores aparecen de manera repentina, a veces reaparecen durante días o semanas, o un tiempo mayor, y pueden ceder por completo, es decir, presentan el perfil cronológico de recidiva o una exacerbación. Por lo general es difícil decidir si constituyen una exacerbación o la manifestación de una lesión nueva. Hace algunos años [Thygessen](#) destacó en un análisis de 105 exacerbaciones en 60 pacientes, que sólo en 19% había síntomas nuevos y en el resto hubo únicamente recidiva de los síntomas antiguos. Otro problema es que quizá la lesión original no produjo síntomas y se manifiesta sólo con la fiebre o alguna situación clínica de estrés; esto se refleja de manera más evidente en los muchos individuos en que hay deterioro de las respuestas provocadas visuales pero que nunca mostraron cambios visuales sintomáticos. Por eso, los síntomas y signos nuevos pueden ser manifestaciones de placas formadas con anterioridad, pero asintomáticas. A pesar de lo comentado, las observaciones de [Prineas y Connell](#) indican que los síntomas y los signos pueden evolucionar incluso sin que aparezcan nuevas placas. El médico debe tener en cuenta estos factores y otros más cuando evalúe la evolución de la enfermedad y los efectos del programa terapéutico (véase [Poser](#), 1980). La **carbamazepina** casi siempre es eficaz para controlar dichas crisis espontáneas, y la **acetazolamida** bloquea los espasmos **tónicos** dolorosos desencadenados por la hiperventilación.

Otra manifestación peculiar de MS es la *fatiga* extenuante; a menudo es transitoria y es más probable que ocurra cuando hay fiebre u otras manifestaciones de actividad de la enfermedad, pero puede constituir una manifestación persistente y ocasionar mucha angustia. La depresión puede tener una función importante en los casos resistentes, si bien la respuesta a fármacos sugiere que los dos aspectos de la enfermedad son separables. Sobre tal base, los antidepresivos casi nunca mejoran la fatiga, en tanto que los fármacos que la alivian como **modafinilo** y **amantadina** no actúan como antidepresivos.

En el curso de los años han llamado la atención otras manifestaciones interesantes de la MS y ello ha originado dificultades en el diagnóstico. Se ha mencionado la aparición del típico *tic doloroso* en personas jóvenes; sólo su juventud y la bilateralidad del dolor en algunos hicieron que se planteara la sospecha de MS, confirmada después por insensibilidad de la cara y otros signos neurológicos. Sin embargo, es un dato notable que la parálisis



facial, que sigue el patrón de la parálisis de Bell, casi nunca constituya un signo de la esclerosis múltiple. El *dolor* braquial, torácico o lumbosacro, que consiste más bien en disestesias térmicas y algésicas, constituyó un punto desconcertante en otros pacientes, hasta que surgieron otras lesiones. En dos de los pacientes atendidos por los autores, la aparición relativamente aguda de una hemiplejía derecha y afasia planteó en primer lugar la probabilidad de una lesión cerebrovascular; en otros, una hemiplejía de evolución más lenta permitió el diagnóstico inicial de un glioma cerebral. En algunas ocasiones los autores han observado coma durante la recidiva de MS, incluidos los niños, y en cada caso persistió hasta que falleció el paciente, pero esto ocurrió antes de que se contara con tratamientos intensivos de la desmielinización inflamatoria. Una situación de ese tipo se observó en una mujer de 64 años que había tenido dos episodios de MS medular no incapacitante a los 30 y 44 años de vida. La manifestación inicial en otra persona fue la psicosis confusional con somnolencia, que los autores atendieron más tarde, con una recidiva que afectó al cerebelo y la médula espinal.

Es probable que haya un aumento leve en la incidencia de convulsiones en pacientes con MS, pero la frecuencia varía de un estudio a otro. Debe insistirse en que por lo común se relacionan con una lesión cerebral evidente y con la fase avanzada de la enfermedad que ha durado muchos años. En una etapa temprana del trastorno, las convulsiones casi siempre se atribuyen a traumatismo craneoencefálico, epilepsia idiopática o a la abstinencia de somníferos, pero no a MS.

## Factores desencadenantes de crisis agudas

Si bien hay pocas dudas de que un cuadro febril como el de una infección de vías urinarias agrave o deleve manifestaciones preexistentes de MS, aún existe el debate de si algunos factores desencadenantes posibles como una infección o un traumatismo puedan iniciar una recidiva. La incidencia de infecciones virales respiratorias, urinarias o gastrointestinales que preceden al inicio o a las exacerbaciones de la enfermedad varía mucho en las distintas series, de 5 a 50%; sin embargo, en opinión de los autores, no se ha vinculado convincentemente a alguna de ellas con el riesgo mayor de ataques nuevos de MS. Los autores han atendido a dos pacientes que tenían exacerbaciones regulares de la MS después de cada brote de herpes genital. La vacuna contra influenza porcina, que se aplicó a 45 millones de personas en Estados Unidos a finales de 1976, causó un pequeño incremento de la incidencia del síndrome de Guillain-Barré, pero no de MS ([Kurland et al.](#)) y las encuestas más recientes de programas de vacunación, como la de [Confavreux et al.](#) (2001) tuvieron resultados similares.

La posibilidad de que un traumatismo desencadene MS es más difícil de valorar. [McAlpine y Compston](#) observaron que la incidencia de traumatismo en los tres meses previos al inicio de MS era un poco mayor que en un grupo testigo de pacientes hospitalizados. Además, pareció haber una relación entre el sitio de la lesión y el sitio de los síntomas iniciales, sobre todo en pacientes con síntomas en la semana siguiente a la lesión. Los autores no consideran que esta evidencia sea convincente, en particular cuando se presenta como explicación a un mayor número de crisis. No se ha demostrado que otras formas de traumatismo (incluida la punción lumbar y procedimientos quirúrgicos generales) ocurridos después del inicio del trastorno neurológico tengan un efecto adverso en la evolución de la enfermedad. Matthews, que tiene una extensa experiencia personal con sobrevivientes de heridas penetrantes en la cabeza, no encontró un solo caso de MS entre ellos. Uno de los estudios prospectivos más importantes sobre la relación de la lesión física con la MS es el de [Sibley et al.](#), que vigilaron a 170 pacientes con MS y 134 pacientes del grupo testigo durante un promedio de cinco años, periodo en el que registraron todos los casos (1407) de traumatismo y midieron sus efectos en la tasa de exacerbación y progresión de la enfermedad. Con la posible excepción de un caso o dos de lesión eléctrica, no hubo relación entre los episodios traumáticos y las exacerbaciones.

Otros datos epidemiológicos se refieren a este tema. En Estados Unidos hay 250 000 a 350 000 casos de MS diagnosticada por un médico ([Anderson et al.](#)). Además, un estudio del *National Center for Health Statistics* determinó que cada año, un tercio de la población estadounidense (cerca de 83 millones de personas) sufre un traumatismo lo bastante grave para recordarlo en un examen médico periódico. Además, los pacientes con MS sufren lesiones físicas dos o tres veces más a menudo que las personas sanas ([Sibley et al.](#)). En vista de estos datos, quizá no sorprenda que un traumatismo y una exacerbación a veces coincidan, aunque sea por casualidad. La opinión autorizada actual sobre este tema es que la coincidencia entre traumatismo y MS nueva o exacerbada es incidental.

## Variantes de la esclerosis múltiple

Algunas variantes de la MS imponen problemas especiales que se exponen en una sección ulterior.

### Esclerosis múltiple aguda y tumefacta (variante Marburg)

En contadas ocasiones la MS sigue una evolución rápida y muy maligna; a esta variante se le relaciona con el nombre de Marburg. En un lapso de

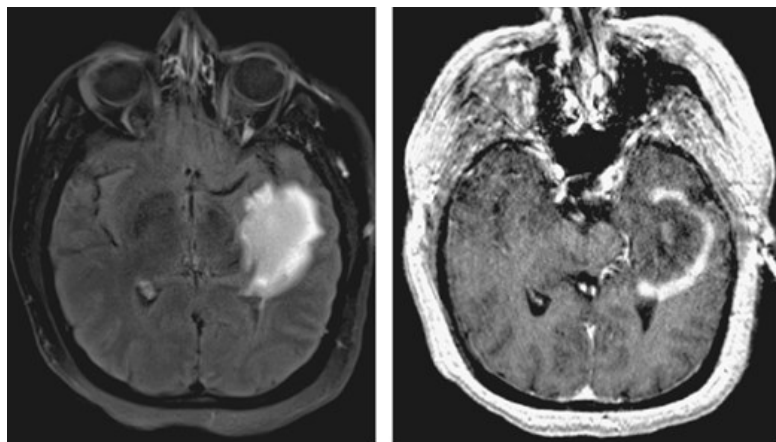


semanas surge una combinación de manifestaciones cerebrales, del tronco del encéfalo y medulares, y la persona queda estuporosa, comatosa o descerebrada, con anomalías importantes de pares craneales y haces corticoespinales. El sujeto puede fallecer en término de semanas o meses sin que haya surgido remisión alguna o puede haber una recuperación parcial, como se señala más adelante. En la necropsia se advierte que las lesiones son macroscópicas, y en esencia, son placas agudas muy grandes de la esclerosis. La única diferencia con la forma habitual de la enfermedad es que muchas placas tienen la misma edad y es más manifiesta la confluencia de zonas perivenosas de desmielinización. En la experiencia de los autores, dos de los ejemplos más notables de esta forma letal a corto plazo fueron una niña de seis y un varón de 16 años, respectivamente, que fallecieron en término de cinco semanas de haber comenzado los síntomas. El otro caso fue el de un varón de 30 años que vivió dos meses. En los tres casos no hubo como antecedente un exantema o vacunación ni ningún síntoma que hubiera sugerido un trastorno desmielinizante. Por lo común en el LCR se advierte respuesta celular, pero no hubo bandas oligoclonales. Se ha sabido de unos pocos casos en que se observó recuperación asombrosa después de algunos meses y unos cuantos enfermos evolucionaron de manera satisfactoria durante 25 a 30 años. En otros hubo recidivas y la evolución clínica fue típica de la MS.

Entre ellos hay casos con grandes placas agudas que generan un efecto de masa y contraste en la imagen, que imita un tumor (*MS tumefacta*, como describió Kepes en una serie publicada y se muestra en la [fig. 35-2](#)). La lesión tumefacta también aparece de manera independiente en casos de enfermedad nueva o establecida que evoluciona en una forma más congruente con la MS típica.

Figura 35-2.

*Izquierda*, imagen T2-FLAIR axial de una lesión de MS tumefacta en el lóbulo temporal izquierdo. *Derecha*, imagen T1 posterior a gadolinio que muestra un “anillo abierto” de intensificación anormal con el contraste, una característica frecuente en las imágenes de placas desmielinizantes agudas, menos típica de tumores o abscesos.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Enfermedades de Balo y Schilder

La característica peculiar de la *esclerosis concéntrica de Balo* es la presencia de bandas alternadas de destrucción y conservación de mielina en una serie de anillos concéntricos. La configuración de lesiones con este patrón sugiere una difusión centrífuga de algún factor que daña la mielina. Aunque casi siempre es parte de una enfermedad aguda, a veces se observa un patrón similar de lesiones, aunque menos extenso, en casos de MS recidivante crónica. En algunos estudios se observó una incidencia alta en Filipinas.

Una entidad relacionada, pero confusa, y que fue tema de discusiones intensas a principios del siglo pasado es la esclerosis difusa, o enfermedad de Schilder. Excepcionalmente, el cerebro es el sitio de desmielinización difusa y masiva. Estos casos son más frecuentes en la infancia y adolescencia que en la edad adulta. A pesar de la existencia indudable de estos casos, denominarlos como “enfermedad de Schilder” es referirse a una entidad clínica ambigua. Strümpell (1879) fue el primero en usar el término *esclerosis difusa* para describir la textura dura del encéfalo recién extirpado de un alcohólico; después el término se aplicó a la gliosis cerebral diseminada por cualquier causa. En 1912, Schilder describió un caso de lo que consideró “esclerosis difusa”. Se trataba de una niña de 14 años de edad con deterioro mental progresivo y signos de aumento de la presión intracraneal que condujo a la muerte después de 19 semanas. El examen *postmortem* mostró grandes áreas bien delimitadas de desmielinización en la sustancia

blanca de ambos hemisferios cerebrales, además de diversos focos más pequeños de desmielinización, semejantes a las lesiones frecuentes de la MS. Debido a las similitudes en los cambios patológicos con los de la MS (reacción inflamatoria prominente e indemnidad relativa de los axones), Schilder llamó a esta enfermedad *encefalitis periaxial difusa*, a semejanza de la *encefalitis periaxial esclerótica*, un término que Marburg había usado para describir un caso de MS aguda. Por desgracia, en publicaciones posteriores Schilder aplicó el mismo término a dos trastornos de distinto tipo. Uno parece haber sido leucodistrofia familiar (quizá adrenoleucodistrofia) en un niño, y el otro, muy diferente de los dos primeros casos, sugería un linfoma infiltrativo. Los dos últimos informes confundieron mucho el tema y durante muchos años, los términos *enfermedad de Schilder* y *esclerosis difusa* se aplicaron de manera indiscriminada a trastornos muy diferentes.

Si se dejan de lado las leucodistrofias metabólicas hereditarias y otros trastornos de la infancia de la sustancia blanca cerebral, queda un grupo característico de casos vinculado con la MS que en realidad corresponde a la descripción del caso original de Schilder de grandes lesiones desmielinizantes tumefactas. Se encuentran más a menudo en niños y adultos jóvenes. Como en el caso publicado por [Ellison y Barron](#), la enfermedad puede tener la evolución de la MS, ya sea constante y sin remisiones o marcada por una serie de episodios que se agravan de forma rápida. Es probable que el LCR tenga cambios similares a los de la MS crónica recidivante. En la mayoría de los casos, la muerte ocurre en unos cuantos meses o años, aunque algunos sobreviven 10 años o más. Las principales entidades en el diagnóstico diferencial son una neoplasia cerebral difusa (gliomatosis o linfoma), adrenoleucodistrofia y leucoencefalopatía multifocal progresiva ([cap. 32](#)). En el examen histológico, el foco grande individual, así como los más pequeños diseminados, tienen los rasgos característicos de MS. Estas peculiaridades fueron descritas por [Poser et al.](#) (1986) en una revisión de este tema.

### Esclerosis múltiple junto con neuropatía periférica

En algunas ocasiones aparecen pacientes de MS que también tienen una polineuropatía o una mononeuropatía múltiple. Esta relación siempre genera especulación y controversia, sobre todo porque la necropsia de varios casos mostró lesiones desmielinizantes coexistentes en la sustancia blanca central y diseminadas en los nervios periféricos. La rareza de la combinación sugiere que se trata totalmente de coincidencias, tal vez con otra enfermedad primaria como explicación (caso de la enfermedad de Lyme, o síndrome de inmunodeficiencia adquirida [sida]). Otras opiniones, de [Thomas et al.](#) y de [Mendell et al.](#), son que hubo desencadenamiento de desmielinización autoinmunitaria en la médula espinal y nervios periféricos y esta última asumió la forma de una polirradiculoneuropatía inflamatoria crónica. Por supuesto, la mielinización sucede gracias a los oligodendrocitos en el SNC y a las células de Schwann en el sistema nervioso periférico, lo que denota que existen diferencias en los antígenos que distinguen de forma típica a MS y CIDP. Con mayor frecuencia, en la MS, los síntomas radicales y neuropáticos, motores, sensitivos o de ambos tipos pueden surgir por afectación de fibras mielinizadas en la zona de entrada de raíces de la médula o fibras de salida en la sustancia blanca ventral.

### Datos de estudio de laboratorio en la esclerosis múltiple típica

#### Líquido cefalorraquídeo

En cerca del 33% de los pacientes que padecen MS, en particular los que presentan comienzo agudo o una exacerbación, puede observarse pleocitosis mononuclear leve o moderada (por lo común en límites de 6 a 20 células y en muchos casos menos de 50 células/mm<sup>3</sup>). En casos de neuromielitis óptica de evolución rápida (véanse los apartados siguientes) que llega a algunas situaciones de enfermedad desmielinizante grave del tronco del encéfalo, el número total puede alcanzar o rebasar 100 y, en raras ocasiones, en los casos hiperagudos, las 1 000 células/mm<sup>3</sup>.

Se ha demostrado que las proteínas de gammaglobulina en LCR de individuos con MS, son sintetizadas en el SNC ([Tourtellotte y Booe](#)) y que migran en la electroforesis de agarosa como poblaciones discretas anormales. Se detectan las llamadas *bandas oligoclonales* (después de comparar las proteínas monoclonales que pueden estar en el suero) en más del 90% de los casos de MS en algunas poblaciones, pero las bandas se demuestran en un menor porcentaje de pacientes de países asiáticos. Además, las bandas oligoclonales no son específicas de MS; también aparecen en LCR de sujetos con sífilis, enfermedad de Lyme y panencefalitis esclerosante subaguda. La presencia de las bandas en la primera crisis de la enfermedad anticipa la posibilidad de MS recidivante y crónica, según [Moulin et al.](#) y otros investigadores. Por lo común se señala la presencia de las bandas oligoclonales cuando se observa más de una; no se conoce la trascendencia de que exista una sola banda y los autores han tratado dicho resultado como prueba negativa. Como se indicará, la mielopatía necrótica y la enfermedad de Devic casi siempre carecen de bandas oligoclonales.

Además, en cerca del 40% de los pacientes, el LCR tiene un aumento de la proteína total. Sin embargo, el incremento es leve y la concentración >100 mg/100 ml es tan inusual que debe considerarse la posibilidad de otro diagnóstico. En la actualidad, la medición de IgG y el índice de IgG se usan menos como prueba diagnóstica del LCR. El índice de IgG se refiere a la proporción de gammaglobulina (sobre todo IgG) con respecto a la proteína

total del LCR; el resultado se considera positivo cuando representa más del 12% de la proteína total. Las mismas enfermedades mencionadas antes como vinculadas con bandas oligoclonales también tienen un índice IgG alto.

Por medio de radioinmunoanálisis sensibles se ha demostrado también que el LCR de muchos enfermos contiene grandes concentraciones de MBP durante las exacerbaciones agudas de MS y que en MS de evolución lenta los niveles comentados son menores o normales, y son normales durante las remisiones de la enfermedad. Otras lesiones que destruyen la mielina (como infartos) aumentan también el nivel de MBP en el líquido cefalorraquídeo. Por esa razón, dicha cuantificación no es en particular útil como método diagnóstico y tal vez refleja tan sólo la destrucción de la mielina central.

Cuando se tienen en cuenta las células, la proteína total, la gammaglobulina y las bandas oligoclonales en conjunto, en la mayor parte de los sujetos con MS establecida se identificará alguna anomalía del LCR. En la actualidad, la detección de las bandas oligoclonales en dicho líquido es el método más usado entre las pruebas para detectar MS, en particular cuando se deja transcurrir algún tiempo después de la exacerbación aguda o durante la fase progresiva crónica de la enfermedad. Los procedimientos de laboratorio más complicados, como las mediciones de globulina o MBP en LCR proporcionan poca sensibilidad adicional.

## Estudios de imagen

Ahora se reconoce de manera generalizada que la MRI es el examen auxiliar más útil en el diagnóstico de MS por su cualidad de revelar placas sintomáticas y asintomáticas en el cerebro, tronco del encéfalo, nervios ópticos y médula espinal (fig. 35-1). Casi toda la experiencia indica que cuando se obtienen imágenes cerebrales y espinales, la incidencia de lesiones es mayor del 90% en casos establecidos de MS. Es notable que incluso cuando existe multitud de lesiones cerebrales, tienden a ser asintomáticas; por lo contrario, las lesiones en la médula espinal casi siempre son sintomáticas.

Varios rasgos en la MRI son característicos de la lesión de MS. En general, las placas de MS son hiperintensas (blancas) en imágenes T2 ponderadas, e incluso más evidentes en imágenes T2 con recuperación de inversión atenuada por líquido (T2-FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*). La secuencia T2 es muy sensible para detectar lesiones en el tronco del encéfalo, cerebelo y médula espinal. Las lesiones agudas tienden a demostrar expansión hística por edema, evidente como hipointensidad T1 e hiperintensidad T2. Por lo contrario, las lesiones crónicas casi siempre están encogidas y son hiperintensas en las secuencias T2. La presencia de hipointensidad T1 depende de la extensión de la remielinización de la lesión. Si la remielinización es escasa o nula, el centro de la lesión crónica tiene el aspecto de un “agujero negro”. En el examen histológico de necropsias junto con MRI, la hipointensidad T1 fue inversamente proporcional al grado de mielinización (Barkhof et al.).

Las lesiones cerebrales individuales en la MRI no siempre aseguran el diagnóstico de MS, pero el hallazgo de lesiones multifocales, bien delimitadas, ovales o lineales, con orientación radial y adyacentes a la superficie ventricular, casi siempre indica la forma típica recidivante-remitente de MS (Fig. 35-1, lado izquierdo). Cuando se examinan con imágenes sagitales, se extienden desde el cuerpo calloso con un patrón filiforme y se denominan “dedos de Dawson”. La orientación radial de estas lesiones corresponde al trayecto de vénulas incrustadas en la sustancia blanca cerebral. Además de estas lesiones periventriculares, a menudo se observan lesiones subcorticales e infratentoriales, con más frecuencia en los haces de sustancia blanca, como los pedúnculos cerebrales y cerebelares, y el fascículo longitudinal medial. Las lesiones de la MS no concuerdan con los territorios vasculares cerebrales y carecen de la forma en cuña de los infartos cerebrales embólicos típicos. En la MS la difusividad es variable, pero puede ser un signo de lesiones agudas mayores.

Al comienzo de la evolución de una lesión de MS se rompe la barrera hematoencefálica, tal vez como consecuencia de la inflamación. El reflejo de esta inflamación en la MRI es la hiperintensidad T1 anormal (intensificación) después de la administración de gadolinio. La intensificación por gadolinio puede durar muchas semanas. Un patrón característico es una intensificación anormal de forma de C parcial o anillo abierto que ayuda a distinguir una lesión de MS de otras lesiones, como abscesos o neoplasias. El segmento abierto del anillo casi siempre está en situación medial. Muchas de estas características en las imágenes se listan en el cuadro 2-3 y se presentan en la fig. 35-1.

En los casos avanzados de MS, las lesiones periventriculares pueden confluir, casi siempre en los polos de los ventrículos. Pocas veces, una lesión aguda grande puede tener un efecto de masa y un borde anular intensificado con el contraste, lo que simula un glioblastoma o un infarto, la lesión “tumefacta” referida antes (fig. 35-2).

Como se explica más adelante, en los criterios diagnósticos recientes y para apegarse a la idea habitual de la MS como una enfermedad “diseminada en tiempo y espacio”, la MRI es invaluable para demostrar lesiones asintomáticas. El descubrimiento de estas otras lesiones en un paciente con un solo episodio clínico es lo que permite establecer el diagnóstico de MS. De igual manera, el diagnóstico no sospechado de MS puede descubrirse en

una sola MRI mediante la detección de una o más lesiones agudas (intensificadas), con otras más no intensificadas. Algunas de estas lesiones asintomáticas pueden encontrarse en la médula espinal, como explican [Bot et al.](#) Además, las MRI en serie que muestran lesiones hiperintensas T2 acumuladas con el paso del tiempo son congruentes con el diagnóstico. Al igual que con otros procedimientos auxiliares, los cambios en la MRI adquieren máxima relevancia cuando coinciden con los hallazgos clínicos.

Menos evidente que las lesiones focales de MS, es la atrofia cerebral progresiva observada en la mayoría de los casos. Es probable que este cambio refleje la pérdida de células gliales y, más importante aún, la degeneración walleriana y la pérdida de axones desencadenada de forma aguda por la inflamación, y de manera crónica, por otros estímulos neurodegenerativos ([Miller et al., 2002](#)). Varios estudios documentan que la atrofia cerebral progresiva lenta, estudiada con MRI volumétrica del manto cortical, núcleos profundos y sustancia blanca, es una manifestación de MS. Esto es demostrable en etapas tempranas y avanzadas de la enfermedad, y se relaciona en particular con la discapacidad cognitiva.

Las lesiones espinales de la MS ocupan sólo una parte de la superficie transversal de la médula; se localizan más a menudo en los haces de sustancia blanca en la región subpial. Las lesiones pocas veces se extienden en sentido longitudinal por más de tres segmentos vertebrales contiguos ([fig. 35-1](#)), a diferencia de los de la neuromielitis óptica, como se describe más adelante. Como se mencionó antes, las lesiones agudas pueden causar expansión focal de la médula que se intensifican con el contraste, en tanto que las lesiones crónicas tienden a producir atrofia.

Cabe destacar que los focos de hiperintensidad T2 periventriculares se observan en diversos procesos patológicos, incluso en personas normales, en particular los ancianos. A diferencia de las lesiones de MS, estas lesiones periventriculares casi siempre tienen orientación paralela a las superficies ventriculares, tienen márgenes más uniformes que las lesiones de MS y se atribuyen a cambios microvasculares, como se explica en el [capítulo 33](#). La misma falta de especificidad de las lesiones cerebrales se aplica a las de la médula espinal.

La CT también puede demostrar lesiones cerebrales, a veces de manera inesperada, pero con mucho menor sensibilidad que la MRI. Dos aspectos que conviene destacar en cuanto a la CT son que las placas agudas pueden generar una imagen de lesiones anulares con contraste, simulando abscesos o tumores, y que algunas lesiones periventriculares con contraste se vuelven evidentes en estudios radiológicos después de corticoterapia.

### Potenciales evocados y otros estudios

Si los datos clínicos y radiográficos orientan a la posibilidad de una sola lesión en el SNC, como por lo general sucede en las etapas iniciales de la enfermedad o en la forma medular, por medio de otros estudios fisiológicos sensibles se puede corroborar la existencia de otras lesiones asintomáticas; comprenden respuestas visuales, auditivas y somatosensitivas; electrooculografía; alteración de reflejos de parpadeo y cambios en la fusión de componentes aislados de imágenes visuales. Las anomalías de las respuestas visuales evocadas se identifican en 70% de los enfermos con características clínicas de MS definitiva y en 60% de personas con MS probable o posible. Las cifras correspondientes a las respuestas somatosensitivas evocadas han sido de 60% y 40%, y las de las respuestas evocadas auditivas del tronco del encéfalo (por lo común prolongación de la latencia interondulatoria o menor amplitud de la onda 5) son de alrededor de 40% y 20%, respectivamente ([cap. 2](#)). Estas pruebas se usaban con mayor frecuencia antes y en la actualidad se han sustituido en gran medida con la MRI para detectar lesiones desmielinizantes dispersas.

La OCT es una técnica que mide la retrodispersión de luz cercana al infrarrojo para crear imágenes transversales de altísima resolución del nervio óptico y la retina. La segmentación automática del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina permite la cuantificación fidedigna de la pérdida y el adelgazamiento de axones con el paso del tiempo.

En apartados siguientes se revisa el vínculo de los anticuerpos contra 4 acuaporina (anti-AQP4) y los que aparecen contra la glucoproteína de mielina de oligodendrocitos (anti-MOG) en la enfermedad de Devic (encefalomielitis diseminada aguda).

### Criterios diagnósticos de la esclerosis múltiple

Se recomienda al médico establecer el diagnóstico de MS con las bases más sólidas posibles y abstenerse de emitir un juicio hasta que la combinación de datos clínicos y de laboratorio permita estar seguro. Antes era necesario dejar pasar el tiempo para aclarar la situación, pero en la actualidad es preferible usar la MRI y otras pruebas para establecer el diagnóstico en el momento de los primeros síntomas. Sin duda, la enfermedad es probable cuando surge en una persona joven uno de los síndromes habituales, como neuritis óptica, síntomas bilaterales del tronco del encéfalo o mielitis transversa. Sin embargo, los antiguos criterios aceptados y aún válidos para el diagnóstico planteados por [McAlpine et al. \(1972\)](#), que exigen la presencia de algunas lesiones “separadas en tiempo y espacio”, han ensanchado ampliamente la posibilidad de detectar lesiones desmielinizantes ostensibles por métodos no clínicos. Esta estrategia, en esencia, pronostica la posibilidad de que un síndrome con esas características se disemine en

tiempo y espacio y corresponda al diagnóstico de MS.

En 2011, [Polman et al.](#) presentaron un esquema diagnóstico basado en un consenso previo (2001, 2005 y 2010; [McDonald et al.](#), 2001) que incorpora en los criterios los cambios en la MRI, y las revisiones adicionales aumentaron la sensibilidad ([cuadro 35-2](#)). Se presentan estos criterios al lector porque se citan a menudo, pero pueden ser poco prácticos para el trabajo clínico habitual. Se dice que Kurtzke bromeaba y decía: “la MS es lo que el neurólogo experimentado dice que es”. Todos estos criterios también son relevantes para anticipar la evolución de la enfermedad, como se expone más adelante.

Cuadro 35-2

**CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA MS<sup>a</sup>**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DATOS DE LABORATORIO
Dos o más ataques típicos de desmielinización del sistema nervioso central con evidencia objetiva en la exploración de ambas lesiones (véase el texto)	—
Dos ataques clínicos con evidencia objetiva en la exploración de sólo una lesión.	Lesiones o hiperintensidad T2 situada en al menos dos de las cuatro localizaciones típicas (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o medular).
Un ataque con evidencia objetiva en la exploración de dos o más lesiones	Diseminación con el tiempo: lesiones con intensificación y falta de intensificación simultáneas en las localizaciones mencionadas, o desarrollo de nuevas lesiones hiperintensas T2 en el intervalo.
Un ataque con evidencia objetiva en la exploración de una sola lesión (síndrome clínico aislado, CIS, ver el texto)	Diseminación en el espacio: lesiones o hiperintensidad en T2 cuando menos en 2 de los 4 sitios típicos (periventriculares, yuxtacorticales, infratentoriales o medulares), y diseminación con el tiempo: lesiones con intensificación y falta de intensificación simultáneas en las localizaciones mencionadas, o desarrollo de nuevas lesiones hiperintensas T2 en el intervalo.
Deficiencias progresivas no recidivantes, que sugieren MS.	Un año de progresión de la enfermedad y diseminación en el espacio, como se mencionó, y bandas oligoclonales o aumento del índice de IgG en el LCR.

<sup>a</sup>

Adaptado de [Polman et al.](#), 2011.

## Evolución clínica y pronóstico

El atributo clínico más importante de la MS es el carácter intermitente de sus manifestaciones clínicas, es decir, el trastorno avanza en una serie de crisis que permiten la remisión. Algunos individuos mostrarán una remisión completa después de la crisis inicial; otros presentarán una serie de exacerbaciones, cada una acompañada de remisión total; en raras ocasiones, las exacerbaciones tienen intensidad tal que han originado cuadriplejía y parálisis pseudobulbar. El promedio de recidiva es de 0.3 a 0.4 crisis al año, según cálculos de [McAlpine y Compston](#), pero varía mucho el intervalo entre el primer síntoma y la primera recaída. Tal situación se produjo en término de un año en 30% de los pacientes de [McAlpine](#), y en término de dos años en otro 20%. Un 20% adicional mostró recidiva en un lapso de cinco a nueve años, y un 10% más, en término de 10 a 30 años. Es notable la duración de este intervalo de latencia y también lo es el hecho de que el proceso patológico básico puede permanecer activo por todo ese tiempo.

[Weinshenker et al.](#) (1989), con base en sus observaciones de 1099 sujetos con MS en un lapso de 12 años, identificaron características de los comienzos de la evolución clínica que de forma general, podían anticipar los desenlaces de la enfermedad. Tal vez no sorprenda que hayan observado que un alto grado de discapacidad, medido por la Escala de Kurtzke de Estado de Discapacidad, se alcanzó en fecha más temprana en individuos con

un número mayor de crisis, un intervalo más breve entre la primera crisis y las subsiguientes y un lapso más corto hasta llegar a la discapacidad moderada. Kurtzke había señalado antes que el signo que permitía predecir mejor la discapacidad a largo plazo era el grado de discapacidad a los cinco años a partir del primer síntoma. [Confavreux et al.](#) (2000) analizaron una cohorte de 1844 personas con MS y observaron, como un dato algo sorprendente, que las recidivas no influyeron en grado significativo en la progresión de la discapacidad irreversible. Aún más, grandes estudios poblacionales ([Pittock et al.](#) 2004; [Tremlett et al.](#)) han indicado que en muchos enfermos surge sólo discapacidad leve después de vigilancia larga (la llamada MS benigna). Independientemente de la edad en que comenzó la enfermedad, un promedio de 20% de los pacientes no terminan inválidos, incluso después de décadas de presentarla. Los datos deben incluir las terapias a largo plazo que modifican la enfermedad y que se exponen más adelante, pero como destacaron [Sayao et al.](#), no se dispone de criterios fiables para identificar a los pacientes en quienes finalmente la discapacidad será mínima o no surgirá, aunque aún se les busca.

Después de varios años, el paciente tiende a entrar en una fase de deterioro lento, constante o fluctuante de la función neurológica, atribuible al efecto acumulado del número creciente de lesiones (*MS progresiva secundaria*, como se describe en la sección introductoria). Sin embargo, en cerca del 10% de los casos, la evolución clínica carece de recaídas periódicas y progresa de manera casi continua desde el principio (*MS progresiva primaria*, [Thompson et al.](#)). En estos últimos casos, la enfermedad casi siempre adquiere la forma de una paraparesia espástica asimétrica crónica y es probable que sea el tipo que con mayor frecuencia es difícil de diagnosticar como MS. En la revisión de Thompson de la MS progresiva primaria hubo pocos cambios con el tiempo en los hallazgos MRI, una respuesta insignificante al tratamiento y un mal desenlace. Los autores han destacado la frecuencia con la cual la MS aguda termina por ser de la variedad progresiva (véanse los comentarios iniciales en cuanto a las diferenciaciones patológicas entre los tipos de MS).

Lo habitual es que el embarazo se acompañe de estabilidad o incluso de mejoría clínica (como se observa en algunas enfermedades autoinmunitarias). El promedio de recidivas en casos establecidos disminuye en cada trimestre y en el tercer trimestre llega a menos de 33% de la tasa esperada. Sin embargo, al parecer aumenta el peligro de exacerbación incluso dos tantos, en los primeros meses después del parto ([Birk y Rudick](#)). En la investigación extensa de 269 embarazos hecha por [Confavreux et al.](#) (1998), se identificó una tasa de recidiva de 0.7 por mujer por año antes del embarazo y de 0.5 en el primer trimestre, 0.6 en el segundo y 0.2 en el tercer trimestre para después aumentar de manera sustancial y llegar a 1.2 en los primeros tres meses después del parto.

La duración de la enfermedad es muy variable. Un número pequeño de personas fallece en término de meses o años del comienzo, pero la duración promedio rebasa los 30 años. La evaluación durante 60 años de la población de residentes de Rochester, Minnesota, indicó que 74% de personas con MS vivieron 25 años, en comparación con 86% de la población general. Al final de los 25 años, la tercera parte de los supervivientes aún trabajaba y dos terceras partes aún caminaban ([Percy et al.](#)). Después de otros análisis estadísticos el pronóstico ha sido menos optimista; tales datos fueron revisados por Matthews. Es posible que los sujetos con la forma leve y quiescente de la enfermedad no sean incluidos en tales encuestas. A pesar de que es un caso excepcional, uno de los enfermos atendidos por los autores mostró recidiva y terminó por presentar desmielinización masiva del tronco del encéfalo y coma después de 30 años (confirmada por el estudio de necropsia) y se sabe de casos de una mielopatía agresiva que surge después de años.

No existen cambios propios del entorno, la alimentación ni la actividad que modifiquen la evolución de la enfermedad.

## Diagnóstico diferencial

Las formas comunes de MS, es decir, las que evolucionan con recidivas y remisiones y signos de lesiones diseminadas en el SNC, rara vez plantean dudas en el diagnóstico. Todas las entidades siguientes pueden imitar la esclerosis recidivante; la lista incluye malformaciones vasculares como angiomas cavernosos del tronco del encéfalo o médula espinal con múltiples episodios de hemorragia, linfoma cerebral, lupus eritematoso, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y la enfermedad de Behçet, si bien cada una tiene sus características y signos diagnósticos propios. La lista se puede ampliar e incluir el linfoma intravascular que reacciona a corticoesteroides y otras innumerables causas de anomalías múltiples y definidas de la sustancia blanca, detectadas en la MRI, como infartos embólicos, leucoencefalopatía multifocal progresiva, lesiones leucopáticas con migraña, enfermedad de Lyme, sarcoidosis, síndrome de Susac y tumores. Es muy probable que surjan dificultades cuando no se tienen los criterios clínicos habituales para diagnosticar la MS, como sucede en la crisis aguda inicial del trastorno y en casos en que hay comienzo gradual y evolución lenta y progresiva. Otros signos que obligan a tener precaución en el diagnóstico de MS son la ausencia de síntomas y signos de neuritis óptica, la presencia de amiotrofia muy difundida, movimientos oculares totalmente normales, un defecto campimétrico hemianópsico, dolor como manifestación predominante o un cuadro progresivo sin remisión que comenzó en la juventud. Otros aspectos que no corroboran la presencia de MS son la fiebre y signos extraneurológicos como inflamación articular, inflamaciones de la piel, síndrome seco o manifestaciones de neuropatía periférica. La



diferencia con la enfermedad de Devic se describe más adelante.

Como se señaló, el *ataque inicial de MS* (síndrome clínico aislado) puede simular el vértigo laberíntico agudo o la neuralgia del trigémino. Después de la exploración neurológica cuidadosa por lo común se identifican otros signos de lesión del tronco del encéfalo; en tales circunstancias puede aportar datos particularmente útiles el estudio del LCR. A veces se califica erróneamente de glioma protuberancial, a la desmielinización extensa del tronco del encéfalo de evolución subaguda que afecta fascículos y pares craneales de forma seriada. En caso de que los síntomas del tronco del encéfalo comiencen de forma aguda, puede haber dificultad para diferenciar una placa de MS, de un pequeño infarto, por oclusión de una rama del tronco basilar. En algunos enfermos atendidos por los autores, la hemorragia recurrente con malformaciones vasculares cavernosas y pequeñas malformaciones arteriovenosas en el tronco del encéfalo simulaban la MS en términos clínicos. Sólo con la MRI y la visualización de hemoderivados alrededor de pequeñas lesiones vasculares se pudo esclarecer el diagnóstico. Las resonancias magnéticas seriadas y la evolución de la enfermedad son los elementos que esclarecen el problema.

La encefalomiелitis diseminada aguda ([ADEM, *acute disseminated encephalomyelitis*]; véase adelante), es el trastorno agudo con lesiones desmielinizantes pequeñas ampliamente diseminadas, pero se resuelve de forma espontánea y es monofásica. Además, en la MS rara vez se observan fiebre, estupor y coma, que son característicos de casos graves. Sin embargo, la encefalomiелitis puede evolucionar durante varias semanas y con ello dificultar su diferenciación de esclerosis múltiple.

### Lesiones en la sustancia blanca relacionadas con conjuntivopatías autoinmunitarias e inflamatorias sistémicas

En el lupus eritematoso sistémico y en contadas ocasiones en otras enfermedades autoinmunitarias (conjuntivopatías mixtas, síndrome de Sjögren o esclerodermia) puede haber múltiples lesiones en la sustancia blanca del SNC; ellas en ocasiones guardan correspondencia con la actividad del trastorno inmunitario primario o el nivel de autoanticuerpos, en particular los dirigidos contra DNA nativo o fosfolípidos, pero la miелitis o las lesiones en los hemisferios cerebrales surgen antes de que haya afectación de otros órganos y sistemas. Por lo contrario, de 5% a 10% de individuos con MS tienen anticuerpos antinucleares o contra DNA de doble cadena, sin signos de lupus, pero no se ha dilucidado la importancia de dicho dato. Además, como se describe en la sección introductoria, los familiares de personas con MS tienen una incidencia de autoanticuerpos de varios tipos, mayor de la calculada, lo cual sugiere una conexión no probada entre las enfermedades autoinmunitarias sistémicas y la MS.

En la MRI se advierte que las lesiones del lupus y del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos son similares a las placas, y puede haber afectación del nervio óptico (rara vez) y de la médula espinal, incluso de forma repetida, en una sucesión de crisis que se asemejan a las de MS. Las lesiones pueden ser pequeñas y únicas, múltiples o confluentes en grandes regiones (Akasbi). No obstante, algunas de las lesiones representan pequeñas zonas de necrosis e infarto, en lugar de desmielinización, y su origen se encuentra en la oclusión de pequeños vasos. Otras pueden ser inflamatorias y desmielinizantes, y este grupo de procesos reumatológicos que afecta la sustancia blanca cerebral todavía es difícil de comprender y son precisamente dichas entidades las que simulan más íntimamente a MS nativa. Por ahora es mejor considerar estas como manifestaciones especiales de lupus o enfermedades relacionadas que simulan MS. El neurólogo debe tener cuidado cuando decida iniciar alguno de los tratamientos para MS, como interferón  $\beta$ , ya que pueden agravar la enfermedad autoinmunitaria sistémica.

La periarteritis nodosa o la vasculitis circunscrita al sistema nervioso puede ocasionar lesiones multifocales que remeden la MS. La diferenciación puede ser particularmente difícil en casos raros del proceso vasculítico, en que las manifestaciones neurológicas adoptan la forma de una miелitis recidivante o que reacciona a esteroides. En dichos casos, en el LCR se pueden detectar 100 leucocitos/mm<sup>3</sup> o más y no haber manifestaciones de enfermedad en otros puntos del sistema nervioso. En ocasiones, una persona joven con enfermedad de Lyme puede quejarse de fatiga extrema y síntomas neurológicos imprecisos, y tener en la MRI craneal ponderada en T2, lesiones brillantes. Prestar atención minuciosa a los datos característicos de la anamnesis (erupciones, artritis y otros más) y los signos serológicos permitirá distinguir entre una y otra enfermedades sistémicas. Los signos diferenciales de la enfermedad de Behçet son iridociclitis y meningitis recurrentes, úlceras de mucosas de boca y genitales y manifestaciones de afectación articular, renal, pulmonar y cerebral multifocal. Las formas crónicas de la brucelosis en las regiones mediterráneas y la borreliosis de Lyme en todo Estados Unidos y Europa pueden ocasionar miелopatía o encefalopatía con múltiples lesiones de sustancia blanca en los estudios de imágenes, pero en cada paciente la anamnesis y otras características de la enfermedad permiten identificar una enfermedad infecciosa (cap. 31). Por último, una variante inflamatoria rara del depósito de amiloide cerebral produce escasas o abundantes lesiones de la sustancia blanca que simulan superficialmente a MS, pero que surgen con demencia rápida y TIA o síntomas apoplectiformes similares a los de un accidente cerebrovascular.

### Esclerosis múltiple espinal

Una entidad particular que impone dificultades en el diagnóstico es la *forma espinal total de MS* cuyas manifestaciones iniciales comprenden paraparesia espástica progresiva, hemiparesia, y en algunos de los pacientes atendidos por los autores, monoparesia espástica de una extremidad inferior, con grados diversos de afectación de columnas posteriores. Ya fue mencionada la tendencia de dicha variante a afectar mujeres ancianas. En ellas se necesita la valoración cuidadosa para detectar compresión de médula espinal por neoplasia o espondilosis cervical. Una entidad que debe tenerse en cuenta es la fístula arteriovenosa dural, como se menciona más adelante. Una manifestación frecuente de estos trastornos es el dolor radicular en algún punto de la evolución, y es mucho menos frecuente en MS. En la MS prácticamente no aparecen dolor en el cuello, limitación de la movilidad de la columna cervical ni consunción muscular intensa que es consecuencia de la afectación de las raíces espinales, como en ocasiones se detecta en la espondilosis. Sin embargo, la atrofia de los primeros músculos interóseos dorsales, un hallazgo frecuente en la espondilosis, también existe en la MS. Como regla general, la pérdida de reflejos abdominales, la disfunción eréctil y los trastornos de la función vesical ocurren en una etapa temprana de la mielopatía desmielinizante, pero son manifestaciones tardías o inexistentes en la espondilosis cervical. La proteína en el LCR a menudo aumenta en la espondilosis cervical, pero no hay bandas oligoclonales ni elevación de IgG.

Un problema especial surge cuando las imágenes revelan inflamación regional de la médula espinal que indica un tumor. En un enfermo que tiene mielopatía subaguda, saltatoria y dolorosa circunscrita a un nivel (por lo común torácico), puede ser necesaria la búsqueda de una malformación o una fístula arteriovenosa. En algunos de los pacientes atendidos por los autores, el dato anterior culminó en un intento no recomendable de obtener una muestra de biopsia de la médula espinal. La sarcoidosis que afecta esa estructura impone problemas similares; las lesiones granulomatosas (que reaccionan a corticoesteroides) del sarcoide que presentan una distribución venosa en el cerebro pueden ocasionar confusión con MS, si se les estudia en la MRI. Un perfil subpial de contraste con gadolinio ayuda a identificar el sarcoide.

En ocasiones surge el problema de distinguir entre MS espinal crónica, paraparesia espástica tropical (por virus linfotrópico humano, mielitis del tipo HTLV-1 [*human lymphotropic virus type 1*]) y paraplejía espástica familiar progresiva (cap. 32). La esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*) y la degeneración combinada subaguda (SCD) pueden confundirse con MS, pero la primera se identifica por la presencia de consunción muscular, fasciculaciones y el hecho de que no haya afectación sensitiva, en tanto que SCD se caracteriza por implicación simétrica de las columnas posteriores y después las laterales de la médula. Los señalamientos de que las concentraciones de vitamina B<sub>12</sub> tienen una disminución mínima en una fracción de sujetos con MS, según han sugerido los expertos, refleja una perturbación primaria del metabolismo de homocisteína, dato que no ha sido confirmado (Vrethem et al.).

En las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial están la platibasia y la impresión basilar del cráneo, pero en ambas los enfermos tienen de manera característica cuello corto; se corroborará el diagnóstico por medio de imágenes de la base del cráneo. Los síndromes neurológicos causados por la malformación de Chiari, siringomielia, destrucción reumatoide de los segmentos cervicales superiores y tumores del agujero magno, del ángulo cerebeloprotuberancial, canaladura basilar y otras partes de la fosa posterior, se han diagnosticado sobre bases clínicas de manera errónea como MS, pero su identidad se ha esclarecido por imagenología. En cada una de las situaciones mencionadas, una lesión solitaria con ubicación estratégica puede originar muy diversos síntomas y signos neurológicos atribuibles a la porción inferior del tronco del encéfalo y pares craneales, cerebelo, porción superior de la médula cervical y originar así la impresión de que las lesiones se han diseminado. Una norma clínica excelente es que el diagnóstico de MS debe establecerse con cautela cuando todos los síntomas y signos del paciente pueden explicarse por una sola lesión en una región del neuroeje.

A veces se confunde la forma progresiva crónica de MS con alguna ataxia hereditaria, particularmente de los tipos espinocerebelosos; estos últimos por lo común se diferencian por su incidencia familiar y otros rasgos genéticos acompañantes; por su comienzo gradual y evolución lenta e implacable y por su simetría relativa y perfil clínico estereotipado. La balanza se orienta hacia el diagnóstico de un trastorno heredodegenerativo (cap. 38) si los reflejos abdominales y la función esfinteriana están indemnes y por la presencia de pie cavo, cifoescoliosis y alguna cardiopatía, entre otros signos.

## Tratamiento de la esclerosis múltiple

Durante más de un siglo después de las primeras descripciones clinicopatológicas de MS por Charcot y otros investigadores, los tratamientos principales contra la MS se orientaron exclusivamente a los síntomas causados por la enfermedad. En 1969 se estudió por primera vez el tratamiento con ACTH, que produjo recuperación más rápida de las recidivas clínicas agudas, pero que fue abandonado porque sus beneficios se obtenían de modo proporcional al mayor nivel de glucocorticoides endógenos, efecto que se podía lograr con mayor facilidad con la administración oral o subcutánea de dicha hormona. En el decenio de 1990 y antes de 2000, los principales fármacos fueron las formas subcutánea o intramuscular de interferón o el acetato de glatiramer, mezcla sintética de polipéptidos con efectos inmunomoduladores. En 2006 se pudo contar con el *natalizumab*,

anticuerpo monoclonal intravenoso y se demostró su eficacia, pero su empleo fue frenado por el riesgo de infecciones oportunistas con el virus JC que causa PML. A partir de 2010 diversos medicamentos ingeribles modificadores de la enfermedad comenzaron a estar disponibles. Además, se han desarrollado, tratamientos con anticuerpos monoclonales.

Contar con diversas opciones de tratamiento ha transformado el curso clínico de MS en muchos pacientes, con disminución del número de recidivas y reducción indefinida pero manifiesta de la discapacidad crónica. Un elemento clave para la obtención de buenos resultados a largo plazo es el equilibrio apropiado de los riesgos, beneficios, cumplimiento de órdenes, comodidad y el costo de los tratamientos disponibles para cada paciente. En términos generales, son muy pocas las circunstancias en que se inicia inmediatamente el tratamiento con modificadores de la enfermedad, y el médico concede al paciente tiempo suficiente para que analice las alternativas y lo alienta a que se someta a estudios seriados y MRI para identificar la evolución de la enfermedad. Además, debe reconocerse que, entre un paciente y otro, no es perfecta la correlación entre el número de recidivas y la discapacidad final.

Además de los tratamientos disponibles, la *National Multiple Sclerosis Society* mantiene una lista vigente de los estudios clínicos:

<http://www.nationalmssociety.org/research/clinical-trials/clinical-trials-in-ms/index.aspx>.

### Glucocorticoides

Bajo la influencia de los corticoesteroides la recuperación después de una crisis aguda, incluido el de la neuritis óptica parece estar acelerada. Sin embargo, no son eficaces en un grupo sustancial de sujetos con exacerbaciones agudas; en otros, los beneficios se manifiestan después de un mes o más de haber completado el tratamiento y, en consecuencia, pudieran reflejar la evolución natural de la enfermedad. Además de un efecto transitorio en la duración de la recidiva, la administración a largo plazo de los corticoesteroides no modifica significativamente el ciclo final del trastorno ni evita su reaparición. Aunque esta estrategia solo debe aplicarse a una minoría de pacientes, es interesante que un estudio de [metilprednisolona](#) intravenosa administrada a razón de 1 g/día durante cinco días al mes durante cinco años, disminuyó la discapacidad y también el grado de atrofia cerebral, así como el volumen total de lesiones hipodensas en la MRI ponderada en T1 ([Zivadinov et al.](#)).

En cuanto a las dosis de corticoesteroides contra una crisis aguda, parece que en un inicio una dosis alta es más eficaz, pero otros autores no comparten tal opinión, como se revisa más adelante. Los datos de una investigación con asignación al azar en que se compararon las vías oral e intravenosa de la [metilprednisolona](#) en recidivas agudas de MS no han señalado ventaja neta del régimen intravenoso ([Barnes et al.](#)), pero muchos expertos en la enfermedad discrepan de tal aseveración. Desde hace mucho no se administra la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), cuyo uso tuvo gran difusión en la década de 1970 aunque en fecha reciente se ha podido contar con una preparación nueva.

La administración intravenosa rápida de dosis masivas de [metilprednisolona](#) (500 a 1 000 mg/día, durante tres a cinco días), seguida de dosis altas de [prednisona](#) oral (comenzar con 60 a 80 mg/día y disminuir a dosis menores en un lapso de 12 a 20 días), por lo general es eficaz para interrumpir o acortar una exacerbación aguda o subaguda de MS o de neuritis óptica. No se tiene la certeza si la disminución de las dosis orales es necesaria. En situaciones en que no es práctica la administración parenteral de [metilprednisolona](#), es posible sustituirla por la presentación oral (48 mg/día en una sola dosis durante toda una semana; disminuir a 24 mg/día durante otra semana y por último administrar 12 mg durante una semana más), o la cantidad equivalente de [prednisona](#) ([Barnes et al.](#)).

El lapso breve de corticoterapia por lo común ocasiona pocos efectos adversos, pero algunos enfermos se quejan de insomnio y otros pocos más presentarán síntomas depresivos o maniacos. Los enfermos que ante la recidiva clínica una vez que se interrumpe el fármaco necesitan tratamiento por varias semanas, terminan por mostrar los efectos del hipercortisolismo, que incluyen los cambios en el aspecto de la cara y del tronco propios del síndrome de Cushing, hipertensión, hiperglucemia y control errático de la diabetes, osteoporosis, necrosis aséptica de la cabeza del fémur y cataratas; con menor frecuencia puede haber hemorragia de tubo digestivo y activación de la tuberculosis o *Pneumocystis*. Como se mencionó en el apartado de “Esclerosis múltiple aguda”, es posible que la *plasmaféresis* sea importante en el tratamiento ([Weinshenker et al.](#), 1999; [Rodríguez et al.](#)), y quizá también la inmunoglobulina en casos fulminantes. Un estudio limitado mostró beneficio posible pero leve, en pacientes con la forma recidivante-remite de la enfermedad, con el uso de infusiones mensuales de inmunoglobulina intravenosa (0.2 g/kg) por dos años ([Fazekas et al.](#)).

### Tratamiento de la neuritis óptica

El *Optic Neuritis Treatment Trial*, señalado por [Beck et al.](#), planteó advertencias contra el uso de la [prednisona](#) oral para tratar la neuritis óptica aguda (consultar también el trabajo de [Lessell](#)) ([cap. 12](#)). En dicha investigación, la administración intravenosa de [metilprednisolona](#) seguida de [prednisona](#)

oral aceleró la recuperación después de la pérdida visual, aunque a los seis meses fue poca la diferencia entre los pacientes sometidos a este tratamiento y los que recibieron placebo. Los autores indicaron que la sola [prednisona](#) oral incrementó un poco el riesgo de nuevos episodios de neuritis óptica. En otra investigación ulterior con asignación al azar realizada por [Sellebjerg et al.](#), se observó que la administración de 500 mg de [metilprednisolona](#) durante cinco días ejerció un efecto beneficioso en la función visual a la semana y a las tres semanas. Sin embargo, a las ocho semanas no se pudo demostrar tal efecto (en comparación con el grupo que recibió placebo) ni se modificó la tasa posterior de recidiva. Hay controversia sobre los supuestos efectos nocivos de los glucocorticoides ingeridos en la recidiva de la neuritis óptica, y la mayor parte de los médicos los consideran equivalentes a la administración intravenosa contra este trastorno.

### Interferón $\beta$

El interferon y el glatirámetero fueron los primeros fármacos modificadores de la enfermedad introducidos contra MS después de usar ACTH y corticoesteroides. Los dos productos inyectables se usan todavía en algunos casos; apenas si modifican el curso natural de la enfermedad. El IFN- $\beta$ -1b, que es un producto no glucosilado de bacterias, con una secuencia de aminoácidos idéntica a la del IFN- $\beta$  natural, fue el primero de los fármacos de esta categoría que se estudió ([Arnason](#)). Hay varios estudios que indican que la inyección subcutánea de dicho producto cada 48 h incluso durante cinco años disminuye la frecuencia y la intensidad de las recidivas, en alrededor del 33%, y también el número de lesiones nuevas o en fase de agrandamiento (“carga lesional”) en las resonancias magnéticas seriadas. Un estudio hecho a gran escala (*European Study Group*, PRISMS Study Group) ha ampliado las observaciones con IFN- $\beta$ -1b a sujetos con el tipo progresivo secundario de MS; la evolución del trastorno se retrasó nueve a 12 meses en un lapso de estudio de dos a tres años. El tratamiento de la MS recidivante-remitente con IFN- $\beta$ 1 de forma similar, es eficaz el régimen de la aplicación intramuscular una vez a la semana.

Un problema con la administración más prolongada del interferón es el desarrollo de anticuerpos contra éste. La velocidad a la que aparecen estos anticuerpos aumenta con la frecuencia de aplicación. Después de años, en 30% de los enfermos se detectan anticuerpos con la administración diaria; en 18%, si se administró cada 48 h, y <5% si se usó cada semana. Modificaciones recientes en la preparación del interferón han hecho que se citen cifras de anticuerpos de sólo 2% después de un año de empleo. Hay algunos datos de que la presencia de estos anticuerpos contra el preparado mencionado disminuye la eficacia del interferón.

De forma global, los efectos secundarios de estos derivados del interferón para MS son leves y consisten más bien en síntomas similares a los del resfriado, sudoración y malestar general que comienza en término de horas de la inyección y que persisten incluso 14 h; disminuyen si se administran antiinflamatorios no esteroideos antes y después de su uso y tienden a ceder con el empleo ininterrumpido de los fármacos. En casos graves pueden ser eficaces 10 mg de [prednisona](#) orales 1 h antes, para repetirlo varias horas después del interferón. Sin embargo, algunos pacientes no toleran el interferon. Algunas personas con migraña presentan exacerbación de la misma. También puede haber una tendencia a la aparición de depresión en sujetos susceptibles tratados con interferón, y en la experiencia de los autores, el hecho de comentar abiertamente ese dato con el enfermo ha influido a veces en la decisión del tratamiento que se administrará. Un problema raro pero grave es la inducción de un “síndrome de derrame capilar sistémico” en personas con gammapatía monoclonal que reciben interferón. Si se utiliza el interferón más de una vez por semana pueden aumentar las enzimas de la función hepática.

El dilema de si se debe o no iniciar tratamiento con uso de fármacos modificadores como el interferón se revisa en el *Controlled High Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study* (CHAMPS), en el que se exploró el efecto de administrar semanalmente interferón en personas con el primer episodio de neuritis óptica y cuando menos dos lesiones detectadas en la MRI, compatibles con MS. En un lapso de tres años se advirtió una disminución pequeña en la evolución clínica o la recidiva, de 37% a 28%; cuando se utilizaron más adelante las lesiones detectadas por resonancia como prueba de evolución clínica, fue todavía mayor la diferencia respecto del placebo.

### Glatirámetero

El copolímero I (acetato de glatirámetero), que se sintetizó para simular las acciones de la proteína básica de la mielina, un autoantígeno putativo en la MS, se aplica todos los días en dosis subcutáneas de 20 mg. No se desarrollan anticuerpos contra glatirámetero y esto se resalta como una ventaja relativa del fármaco. Debe advertirse a los pacientes que reciben acetato de glatirámetero sobre una reacción consistente en rubor, opresión torácica, disnea, palpitations y ansiedad intensa. Las reacciones en el sitio de inyección ocurren con ambas clases de fármacos, pero rara vez causan problemas, si se alternan los sitios. Los estudios que combinan interferón y glatirámetero no han mostrado beneficio sobre ninguno de los fármacos solos ([Lublin et al.](#)).

## Anticuerpos monoclonales

Una estrategia terapéutica nueva es el uso de anticuerpos monoclonales contra varios componentes de la respuesta inflamatoria. **Natalizumab** se dirige contra la integrina  $\alpha$  para bloquear la adhesión de linfocitos y monocitos a las células endoteliales, así como su migración por la pared vascular. Se ha usado en artritis reumatoide y en enfermedad de Crohn con fístulas. En un estudio hecho durante seis meses, [Miller et al.](#) (2003) pudieron demostrar una disminución pequeña en el número de recidivas y MRI. En un estudio doble ciego, en que los testigos recibieron placebo, realizada en 942 sujetos con la forma de recidivas-remisiones de MS ([Polman et al.](#), 2006; estudio AFFIRM) se detectó disminución de 68% en las recidivas; disminución de 80% en lesiones nuevas o en fase de agrandamiento detectadas en la variante ponderada de T2 y reducción de 96% en las lesiones con contraste por gadolinio en la resonancia magnética después de un año. Las cifras anteriores indican una mejoría del doble en la eficacia, en comparación con las publicadas con el interferón y el acetato de glatirámico. Con la modalidad anterior hubo una cifra de 2% de reacciones anafilácticas. Otro estudio sugirió que el uso de interferón y **natalizumab** puede dar mejores resultados ([Rudick et al.](#), 2006; estudio SENTINEL), pero tal estudio fue interrumpido tempranamente porque dos pacientes que recibían la combinación presentaron PML.

Las ventajas de este fármaco es que se administra por vía intravenosa una vez al mes y no tiene efectos secundarios agudos. Sin embargo, la aparición de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, como se explica en el [cap. 32](#)) condujo a la restricción de su uso. Hay programas que facilitan la detección temprana de PML, ya que la recuperación es posible si el fármaco se interrumpe pronto y se elimina por plasmaféresis. Sin embargo, los métodos para detectar la infección y predecir cuáles pacientes tendrán síntomas son imperfectos. Puede señalarse que la ausencia del virus JC en orina y de anticuerpos séricos contra este virus hace muy improbable que haya PML, pero aún puede haber casos excepcionales. En sujetos con anticuerpos contra el virus JC, el riesgo depende de la duración del uso de **natalizumab** (sobre todo si es mayor de 24 meses) y el uso previo o simultáneo de otros fármacos inmunodepresores. En presencia de estos dos factores, el riesgo de PML se aproxima a 11 por 1000 pacientes ([Bloomgren et al.](#)). El método ELISA con el anticuerpo sérico contra el virus JC se realiza en todo paciente en quien se planea administrar **natalizumab**; es importante repetir los estudios periódicamente para disminuir el número de resultados negativos falsos o detectar seroconversión, pero no se sabe cuál es la frecuencia óptima de tales repeticiones.

Una observación importante es que en casos de PML por el uso de **natalizumab**, la plasmaféresis para eliminar pronto el **natalizumab** revirtió la PML y condujo a la desaparición del virus JC del LCR. Es probable que haya un *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria* (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*) poco después de la aféresis, lo cual se aminora con corticoesteroides ([Wenning et al.](#); [Lindå et al.](#)). Algunos pacientes han sobrevivido a la PML con esta estrategia, 71% en una serie publicada por [Vermersch et al.](#), a diferencia de la letalidad casi uniforme en otras circunstancias. En el [capítulo 32](#) se analizan los tratamientos posibles contra PML, además de interrumpir el uso de **natalizumab** u otros modificadores de la enfermedad (MS).

El **rituximab**, un anticuerpo monoclonal que agota los linfocitos B y está dirigido contra los linfocitos CD20, se ha probado en varios estudios y resultó eficaz para reducir las recidivas y la acumulación de lesiones en la MRI en un estudio de cuatro años con casos de enfermedad recidivante-remite, pero aún se desconoce la seguridad de largo plazo ([Hauser et al.](#), 2008). Un compuesto anti-CD20 similar, el ocrelizumab, es eficaz para reducir la aparición de nuevas lesiones en la MRI ([Kappos](#), 2011). Además de estar indicado contra MS recidivante-remite, se ha demostrado tentativamente que ejerce algún efecto contra MS progresiva primaria. Su uso apropiado en los pacientes debe ser comparado con sus riesgos, que incluyen infección por oportunistas, y neoplasias.

Se ha introducido otro anticuerpo monoclonal para tratar MS, el **alemtuzumab**, que se dirige contra el antígeno CD-52 expresado en los linfocitos B y los linfocitos T, reduce el número de linfocitos B circulantes y, durante un periodo más largo, los linfocitos T. Se usa en un ciclo anual de administración intravenosa por cinco días consecutivos. Un estudio con asignación al azar de 36 meses de duración comparó este fármaco con el interferón  $\beta$ -1a y observó que era mejor para prevenir las recaídas y la discapacidad acumulada (CAMMS223 Trial Investigators). Una serie de estudios ulteriores confirmó su efectividad en comparación con el interferón ([Cohen et al.](#)). El fármaco puede causar púrpura trombocitopénica idiopática y tiroiditis autoinmunitaria que ocasiona hipertiroidismo o hipotiroidismo. Hasta el momento de redactar este texto, se usaba en Europa, pero no se había aprobado en Estados Unidos para pacientes de MS. Se acompaña de un mayor riesgo de infecciones y cuadros autoinmunitarios, que incluyen disregulación tiroidea y púrpura trombocitopénica inmunitaria (ITP).

## Tratamientos orales

Desde 2010, se cuenta con varios fármacos orales nuevos para el tratamiento de la MS. En la actualidad, muchos pacientes en quienes se hizo por vez primera el diagnóstico de la enfermedad reciben alguno de estos medicamentos por vía oral, si bien tienen efectos secundarios idiosincrásicos

particulares, en su mayor parte, su tolerabilidad y el cumplimiento puntual de las órdenes han sido las razones principales por las cuales los prefieren los enfermos en vez de los compuestos inyectables.

El **dimetilfumarato** por vía oral con mecanismo de acción desconocido, reduce la tasa de recaídas anualizadas de 33% a 50%; tiene efectos secundarios en el aparato digestivo y origina hiperemia ([Gold et al](#)). Su efecto en MS se detectó fortuitamente durante su uso para tratar la psoriasis.

El  **fingolimod**  es un análogo del receptor de esfingosina-1 fosfato 1(S1P<sub>1</sub>) que interfiere en el egreso de los linfocitos maduros, de los ganglios linfáticos. En dos grandes estudios clínicos de fase 3 (FREEDOMS y TRANSFORMS) se demostró un efecto a corto plazo en la cantidad de lesiones en la MRI y la tasa de recidivas similar o un poco superior a los compuestos inyectables ([Cohen et al](#), 2010; [Kappos et al](#), en 2006 y 2010). Con las dosis diarias aprobadas de 0.5 mg se produjo una disminución de 54% en la cifra de recidivas, y de 17% del riesgo de que avance la discapacidad, en los estudios bianuales. Los efectos sistémicos del  **fingolimod**  posiblemente provienen de la inactivación de S1P<sub>1</sub> en varios tejidos extraneurales. A veces se necesita interrumpir el uso de ese fármaco, por los extremos de bradicardia o bloqueo auriculoventricular, edema macular, infecciones herpéticas, aparición de un melanoma o incremento en las cifras de las pruebas de función hepática, las últimas en 10%, aproximadamente de los pacientes. Se monitoriza al paciente en busca de bradiarritmias 6 h después de la primera dosis, que incluye un ECG antes y después del periodo de observación. Antes de usar el fármaco y tres meses después de su inicio se exploran los ojos en busca de edema macular.

La **teriflunomida**, es un fármaco oral que suprime el sistema inmunitario al inhibir el dihidrootorato deshidrogenasa y anular la síntesis de las bases pirimidínicas del ADN. En el estudio TEMSO con el medicamento se demostró una disminución de 31% de riesgo anualizado de recidiva y de 30% en el de progresión de la discapacidad ([O'Connor et al](#). 2011). Entre los efectos adversos graves están nasofaringitis, diarrea, transaminitis y adelgazamiento del cabello. Se le considera teratogénico (categoría 4 en el embarazo) y no se puede usar en mujeres que planean embarazarse.

#### Otros fármacos inmunodepresores para MS

Se administraron a grupos pequeños de pacientes otros inmunodepresores contra MS, como la **azatioprina** y la **ciclofosfamida**, además de radiación linfocítica total y trasplante de médula ósea, esquema que al parecer mejoró la evolución clínica de algunos ([Aimard et al.](#); [Hauser et al.](#) 1983; [Cook et al.](#)). Sin embargo, el riesgo de administrar por largo tiempo los inmunodepresores, que incluye la posibilidad de cambios neoplásicos e infección, impide su empleo generalizado. El *British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group*, no atribuyó ventaja alguna a su uso.

En la fase crónica progresiva del trastorno, el grupo de estudio de MS indicó una modesta lentificación en el avance de la enfermedad después de administrar **prednisolona** y **ciclofosfamida** durante dos años, pero también ese esquema se acompañó de efectos tóxicos potencialmente graves. Como mínimo, otro estudio doble ciego, en que los testigos recibieron placebo, y los demás pacientes recibieron **ciclofosfamida**, no demostró beneficio alguno, pero muchos grupos perseveraron en su empleo en casos agudos graves y recalcitrantes. En otra investigación hecha en pacientes de MS progresiva crónica, las dosis pequeñas semanales de metotrexato ingerido produjeron una leve mejoría en la diferencia, y moderada reducción del volumen de las lesiones cerebrales en MRI, en comparación con los casos testigo ([Goodkin et al.](#)). Dicho régimen fue bien tolerado, y por ello, se le usa ocasionalmente. Entre los fármacos de mayor potencia, la **mitoxantrona**, con amplia actividad inmunodepresora y citotóxica alguna vez despertó interés, pero un factor limitante fue su cardiotoxicidad ([Hartung et al.](#)). Se han estudiado el micofenolato y fármacos similares, con resultados diversos.

#### Medidas generales en el tratamiento de MS

La fatiga, molestia frecuente que tienen los pacientes de MS, en particular en las crisis agudas, mejora en alguna medida con 100 mg de **amantadina** por la mañana y la noche; con 200 a 400 mg/día de **modafinilo**; o con 20 a 75 mg de pemolina todas las mañanas, **metilfenidato** o dextroanfetamina. Para la depresión que acompaña a la enfermedad, no parece haber ningún antidepresivo que funcione mejor, y el **donepezilo** no ha demostrado ser útil para los problemas cognitivos.

Los fármacos como la 4-aminopiridina mejoran la conducción por fibras centrales desmielinizadas, al bloquear los conductos de potasio. En algunos pacientes, estos medicamentos han mostrado mejoras apreciables en la marcha. No obstante, son proconvulsivos y es mejor no usarlos en personas propensas a las convulsiones.

Los trastornos de la función vesical pueden plantear graves problemas en el tratamiento. Si el trastorno principal es la retención de orina, es útil el cloruro de **betanecol**. En dicha situación, formas importantes de evitar una infección son la vigilancia y la disminución del volumen residual de orina; la



persona por lo general tolera volúmenes incluso de 100 ml. Algunos pacientes con grave disfunción vesical, en particular los que muestran retención de orina, benefician del sondeo intermitente, que pueden aprender a practicar por sí mismos y que aminora el peligro constante de infección, proveniente de la sonda a permanencia. A menudo el problema es de urgencia y frecuencia miccionales (vejiga espástica), y en estos casos la propantelina (Pro-Banthine) o la **oxibutinina** (Ditropan) pueden relajar el músculo detrusor ([cap. 25](#)). Es mejor recurrir a ambos fármacos de forma intermitente. El estreñimiento intenso se trata mejor con reblandecedores de heces enemas espaciados a intervalos apropiados. La disfunción sexual, ha sido tratada satisfactoriamente con **sildenafil** y fármacos similares. Si el síntoma más notable es el dolor, su tratamiento sigue los principios generales de la analgesia señalados en el [capítulo 7](#). Por lo general son útiles la **carbamazepina** o la **gabapentina**, y ambos fármacos también aplacan los síntomas paroxísticos en la MS, en particular, extensores trunciales.

El **baclofeno** o la **tizanidina** orales se usan por lo general para disminuir la espasticidad en pacientes de MS, pero debe limitarse su dosis para evitar la sedación excesiva. En pacientes con parálisis espástica grave y espasmos flexores dolorosos de las extremidades inferiores, puede ser muy eficaz la toxina botulínica inyectada localmente. En esos casos, puede administrarse el **baclofeno** VO y después, intrarraquídeo, por una sonda permanente y una bomba implantada. Una alternativa al **baclofeno** es la **tizanidina**.

El temblor intenso e incapacitante desencadenado por movimientos mínimos de las extremidades, si afecta un solo lado, puede ser tratado quirúrgicamente por medio de talamotomía ventrolateral o implantación de un estimulador del tipo utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson. Muchas series quirúrgicas indican que cerca del 66% de los enfermos obtiene una disminución satisfactoria del temblor intencional ([Critchley y Richardson](#); [Geny et al.](#)). En la experiencia de otros autores, los resultados no han sido tan fidedignos. En la serie de [Hooper y Whittle](#), se logró mejoría sostenida sólo en tres de cada 10 enfermos de MS a quienes se practicó talamotomía, por el temblor intenso. [Hallett et al.](#) han informado que el temblor postural intenso de este tipo puede mejorar con la administración de **isoniazida** (300 mg/día, con incrementos semanales de 300 mg hasta llegar a una dosis de 1 200 mg/día), en combinación con 100 mg/día de **piridoxina**. Se desconoce el mecanismo por el cual la **isoniazida** logra su efecto beneficioso, y se necesita la vigilancia cuidadosa por medio de pruebas de función hepática. También se han logrado buenos resultados, aunque variables, con la **carbamazepina** o el **clonazepam**. No hay estudios válidos que respalden las afirmaciones respecto del valor de los polipéptidos sintéticos distintos al copolímero, del **oxígeno** hiperbárico, las dietas con poca grasa y sin gluten, ni los complementos dietéticos de linoleato. Las vacunaciones necesarias no están prohibidas en los pacientes con MS.

Siempre debe enfatizarse la importancia de contar con un médico comprensivo y empático en la atención de individuos con una enfermedad neurológica incapacitante crónica que obliga a escoger alguno de múltiples fármacos de ese tipo. Los progresos en las opciones de tratamiento disponibles han transformado el pronóstico para la mayor parte de los pacientes con esta enfermedad. El médico, al vigilar la evolución del paciente y con la práctica seriada de métodos de imagen, "equilibrará" los beneficios y los riesgos de los tratamientos disponibles, de manera individualizada. De esa manera el puede tener influencia en la calidad de vida del paciente.

Asume igual importancia contar con el apoyo de fisioterapeutas y ergoterapeutas, enfermeras visitadoras y trabajadoras sociales. Desde el comienzo, en que el paciente pregunta sobre la naturaleza de su enfermedad, se necesita orientación sobre las actividades diarias sistemáticas, matrimonio, embarazo, uso de fármacos, vacunaciones y otros aspectos más. Como fue indicado en párrafos anteriores, sólo cuando se tenga la certeza del diagnóstico se utilizará el término MS y con él se hará una explicación equilibrada de los síntomas y se insistirá siempre en los aspectos optimistas de la situación. Muchos enfermos desean que se haga una valoración honesta de su estado y su pronóstico; otros consideran que la incertidumbre en cuanto al pronóstico es peor que la discapacidad real.

## Neuromielitis óptica (enfermedad de Devic)

La enfermedad se caracteriza por la afectación simultánea o sucesiva, y casi siempre grave, de los nervios ópticos y la médula espinal (Véase también el [cap. 42](#)). Dicha combinación fue señalada por Clifford Albutt en 1870 y Gault (1894), estimulados por su maestro Devic, quien dedicó su tesis a ese tema. Más adelante Devic concretó los criterios médicos respecto del trastorno, que terminó siendo conocido como neuromielitis óptica. Sus signos principales son el comienzo agudo o subagudo de ceguera en uno o ambos ojos, antecedida o seguida en cuestión de días o semanas por la mielitis transversa o ascendente intensa ([Mandler et al.](#), 1998).

Se consideraba a NMO como una variante de la MS, pero actualmente se le reconocen características clínicas, patológicas e inmunitarias propias. El adelanto moderno singular en la enfermedad de Devic ha sido el descubrimiento en la *Mayo Clinic* de un autoanticuerpo circulante bastante específico contra la proteína del conducto para agua acuaporina-4. [Lennon et al.](#) publicaron que el anticuerpo es un marcador para neuromielitis óptica en la mayoría de los casos, y que está ausente en la MS. En el material de [Wingerchuck et al.](#), la presencia del anticuerpo tuvo una sensibilidad de 76% y

especificidad de 94%. Al aplicar los criterios sobre la presencia de dos de los siguientes, la sensibilidad fue de 99% y la especificidad de 90%: mielopatía extensa longitudinal, anticuerpos positivos y datos en la MRI inicial que no son característicos de MS

El sitio de destrucción por ese anticuerpo es el astrocito y no el oligodendrocito o su extensión mielínica, como se observa en la MS corriente. Una fracción de pacientes con un cuadro que por lo demás se asemeja a NMO, no muestran el anticuerpo característico, y en fecha reciente se ha intentado explicar la situación por la acción de anticuerpos contra la glucoproteína mielínica de oligodendrocitos (MOG), molécula expresada en la lámina externa de la vaina de mielina. Después de décadas de debate, esto resolvió la controversia sobre la enfermedad de Devic como una entidad independiente de la MS. Aún se investiga la trascendencia de los trastornos en que hay anticuerpos contra MOG como entidad clínica propia. Al parecer aparecerían principalmente en niños, y en ellos la evolución es predominantemente monofásica o varios episodios monofásicos seriales, vinculados con ADEM, como se expondrá adelante. Un signo interesante de dichos anticuerpos es que identifican la forma nativa de la glucoproteína de MOG, cosa inexplicable durante muchos años, porque en las técnicas para valorar los anticuerpos se usaba su forma desnaturalizada.

Dichos hallazgos inmunitarios permitieron concluir que el proceso de Devic es una enfermedad humoral, a diferencia del mecanismo celular propuesto para la MS (Lucchinetti et al., 2002). Pittock et al. exploraron la distribución del anticuerpo y observaron que se localiza en el pie distal astrocítico adyacente a los capilares, piamadre y espacios de Virchow-Robin, todos en la región periventricular y alrededor del conducto central de la médula espinal. La unión de IgG en la NMO con AQP4 lesiona el astrocito por citotoxicidad mediada por células, pero dependiente de anticuerpos, y activación de la vía del complemento. Dichas vías señalizadoras atraen a células de inflamación, como los linfocitos T y B, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos.

La prevalencia de NMO se sitúa entre 0.5 y 4.4 casos por 100 000 individuos en poblaciones diferentes (Pandit et al.). Es relativamente rara en los Estados Unidos y en países de Europa, y su prevalencia es 50 a 100 veces menor que la de MS (Mealy et al.). Sin embargo, en personas con antepasados asiáticos o africanos, la prevalencia de NMO es solamente dos a cuatro veces menor que la de MS, más bien porque esta última es menos común en esas poblaciones. La frecuencia de la enfermedad es tres a siete veces mayor en mujeres que en varones, y aparece típicamente un decenio después que MS (mediana de edad, 33 a 46 años, en comparación con 28 a 31 años en MS).

Es casi seguro que la enfermedad llamada anteriormente “MS óptica-espinal asiática” sea enfermedad de Devic y en la mayoría de los casos se encuentra este anticuerpo. La mayoría de casos de neuromielitis óptica se diferencian de la MS por sus características clínicas y patológicas peculiares, predominantemente una predilección por atacar los pares craneales ópticos, la médula espinal y zonas particulares del cerebro, que incluyen el área postrema y el hipotálamo; la ausencia de bandas oligoclonales en el LCR; una tendencia a la pleocitosis del LCR más que en la MS; y la naturaleza necrosante y cavitaria de la lesión en la médula espinal que afecta la sustancia blanca y gris por igual, con engrosamiento importante de los vasos, pero infiltrados inflamatorios mínimos. También es muy inusual que la MS afecte varios segmentos longitudinales contiguos de la médula espinal, y este es un hallazgo frecuente en la enfermedad de Devic (fig. 35-3).

Figura 35-3.

MRI de la médula espinal en la neuromielitis óptica. Imagen sagital T2 que muestra una lesión cervicotorácica hiperintensa, extensa, longitudinal y confluyente.





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Como sería de esperar, es más probable que los efectos clínicos producidos por las lesiones intensas y destructivas de NMO sean permanentes, diferentes de lo que ocurre con la desmielinización típica. La neuritis óptica que surge con NMO se caracteriza por pérdida intensa de la visión, recuperación visual deficiente, afectación seriada y rápida de ambos ojos, lesiones del quiasma y pérdida intensa de la capa de fibras nerviosas de la retina, demostrada en la tomografía de coherencia óptica.

Antes de la revisión de los criterios diagnósticos en 2015, para hacer el diagnóstico definitivo de NMO era necesaria la presencia de neuritis óptica y mielitis transversa y ambos síndromes podían aparecer de manera simultánea o secuencial, separados por días o años. Ante la aceptación creciente de la especificidad de la técnica de IgG-NMO, [Wingerchuk et al.](#), en 2007 introdujeron el concepto de un espectro de cuadros de NMO (NMOSD), para describir las formas clínicamente limitadas de la enfermedad con seropositividad de IgG-NMO. Dichos criterios diagnósticos fueron actualizados para reflejar la importancia del estado sérico de IgG-NMO en otras situaciones clínicas, más allá de las formas limitadas de casos aislados de mielitis

transversa o neuritis óptica ([Wingerchuk et al.](#), 2015).

En pacientes con positividad de dicha prueba con IgG, se puede diagnosticar NMO con base en cualquiera de los seis criterios clínicos de neuritis óptica, mielitis transversa, síndrome del área postrema (caracterizado por hipo y vómitos), u otra lesión en el tronco del encéfalo, diencefalo u otras zonas del encéfalo. Por otra parte, en los pacientes que no son seropositivos, para el diagnóstico se requiere la presencia de dos de las tres características típicas de neuritis óptica, mielitis transversa extrema o síndrome del área postrema con vómitos.

En ocasiones, la neuromielitis óptica ocurre en el contexto de una enfermedad del tejido conjuntivo, como el síndrome de Sjögren o el lupus, y muchos de estos pacientes tienen este mismo anticuerpo circulante contra la acuaporina. [Pittock et al.](#) (2008) informaron que la frecuencia de estos anticuerpos se aproximaba a un tercio de los pacientes con enfermedad autoinmunitaria sistémica y manifestaciones de la enfermedad de Devic. Los informes de casos de coexistencia de NMSOD con cáncer, sugieren que la enfermedad puede ser también un fenómeno inmunitario paraneoplásico.

#### Diagnóstico diferencial

Además de la mielitis descrita antes, existe una *mielopatía necrótica subaguda* progresiva y a veces saltatoria sin neuritis óptica que comparte todas las manifestaciones de la enfermedad de Devic, pero no la neuropatía óptica. En opinión de los autores, es probable que se trate de la misma entidad ([Katz y Ropper](#)). El diagnóstico diferencial es más amplio e incluye malformaciones vasculares de la médula espinal o la duramadre e infarto o neoplasia de la médula espinal. La médula en los pacientes estudiados por los autores estaba hinchada en las imágenes de la MRI, en las fases iniciales, y a menudo el edema abarcaba muchos segmentos por arriba y por debajo de la zona de ataque primario, que más tarde mostraron atrofia similar a la descrita en la enfermedad de Devic. La presencia de incluso 50 células es un signo típico en LCR y también aumenta la concentración de proteína en él, pero el líquido puede ser normal en lapsos de estabilidad clínica. Algunos pacientes de ese tipo, aunque no todos, tienen anticuerpos IgG NMO (véase antes), dato que refuerza la idea de que los casos muy intensos puramente raquídeos en cuestión coinciden con la enfermedad de Devic.

#### Tratamiento

Aunque no se han realizado estudios clínicos adecuados con asignación al azar, retrospectivos y abiertos sin grupo testigo, los datos permiten plantear algunas conclusiones tentativas acerca del uso de tratamientos inmunomoduladores contra ataques agudos y para evitar recidivas futuras. En la exacerbación aguda de NMSOD confirmados o sospechados, se han usado dosis grandes de corticoesteroides intravenosos. Se puede considerar un periodo de disminución de las dosis durante varios meses. En los ataques muy intensos se recomienda usar la plasmaféresis (PLEX), de manera concomitante o después de un ciclo de corticoterapia. Su uso es respaldado por los resultados de un estudio clínico con asignación al azar, con testigos ficticios y doble ciego hecho por [Weinshenker et al.](#) (1999) en 22 pacientes con la enfermedad desmielinizante, de los cuales dos tenían NMO. Los estudios retrospectivos han señalado también que PLEX inmediato y agudo permite mejores resultados en la visión, que con los corticoesteroides solos ([Merle](#)). Al parecer, el concentrado de inmunoglobulina intravenosa brinda beneficios, aunque quizá menores que con PLEX.

Se considera que el tratamiento inmunodepresor duradero quizá disminuya la aparición de recidivas en NMO. Los fármacos principales valorados en estudios retrospectivos y otros prospectivos abiertos incluyen [azatioprina](#), micofenolato de mofetilo y [rituximab](#) ([Mealy et al.](#)). Otros fármacos utilizados con menor frecuencia comprenden metotrexato, [mitoxantrona](#) y [ciclofosfamida](#). Es importante el diagnóstico preciso de NMO para orientar las decisiones del tratamiento óptimo, porque algunos agentes que modifican la enfermedad usados para combatir MS, incluidos interferon  $\beta$  (IFN,  $\beta$ ), [natalizumab](#) y [fingolimod](#) tienen efectos nocivos en la tasa de recidivas de NMO. Es impredecible la evolución de NMO de un enfermo a otro, y no se han planteado recomendaciones sobre la duración óptima de las medidas preventivas.

## ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA (ADEM); ENCEFALOMIELITIS POSINFECCIOSA, POSVACUNAL

Algunos de los términos anteriores, que fueron utilizados originalmente para señalar secuelas neurológicas de fiebre por infecciones, llegaron a la medicina a finales del siglo XIX, pero no fue hasta finales de la década de 1920, que Perdrau, Pette, Greenfield, y otros autores identificaron un tipo de reacción patológica común a diversos síndromes inflamatorios monofásicos después de algunos exantemas y cuadros vacunales. El criterio actual es que dicha entidad, conocida como ADEM se caracteriza en su cuadro histopatológico por la presencia de innumerables focos de desmielinización en el encéfalo y la médula espinal. El diámetro de las lesiones varía de 0.1 mm a varios milímetros (cuando confluyen) y están situadas invariablemente alrededor de venas de calibres fino y mediano. Se advierte que los axones y las neuronas están intactos en mayor o menor grado. Un signo igualmente

característico es la reacción inflamatoria perivenular, que incluye linfocitos y mononucleares. Las regiones de sustancia blanca vecinas están invadidas por monocitos y microglia que corresponden a las zonas de desmielinización. Otro signo invariable, aunque rara vez muy intenso, es la infiltración meníngea multifocal; con excepción de este último signo, la ADEM es idéntica sobre bases histopatológicas, a la MS aguda. Las diferencias entre ambas residen en el estado posinfeccioso y su evolución cronológica. Por ello, [Schwarz et al.](#) han cuestionado incluso la naturaleza monofásica de ADEM y su diferencia nítida respecto de MS sobre bases clínicas, después de observar que 14 de 40 adultos más adelante terminaron por mostrar signos netos de MS, por lo común en término de 12 meses. De forma semejante, un estudio retrospectivo mayor y más reciente de 228 pacientes con ADEM, hecho por [Koelman et al.](#) demostró que 25% tuvieron una evolución multifásica, y que hubo mayor posibilidad que ciclos recidivantes en adultos (mujeres, en particular), correspondieran a una transición a MS, que en niños con ADEM típica, hecho menos común.

Se observa un proceso encefalítico, mielítico o encefalomielítico agudo de este tipo en diversas situaciones clínicas y es más frecuente en niños. En la experiencia de los autores, el trastorno en los menores surge después de días o, pocas veces, hasta dos semanas de una enfermedad febril, situación que no es tan frecuente en los adultos. En la forma original, el problema surgió en término de días de haber comenzado la fase exantemática del sarampión, la rubeola, la viruela o la varicela. Antes de que hubiera vacunación masiva contra el sarampión, una epidemia en una gran ciudad habría originado 100 000 casos de esta enfermedad y complicaciones neurológicas clínicamente manifiestas en uno de cada 800 a 2 000 enfermos.

La mortalidad en personas con tales complicaciones variaba de 10% a 20%, aunque una cifra igual quedaba con daño neurológico persistente. Las complicaciones neurológicas del sarampión solas constituirían una justificación suficiente para la vacunación contra la enfermedad. La incidencia de encefalomielitis era menor después de varicela y rubeola, y todavía mucho menor después de parotiditis. En el pasado surgía un trastorno similar después de la vacunación contra rabia y viruela y, según informes, después de la aplicación de [antitoxina tetánica](#) (raras veces), como luego será comentado. Sin embargo, en la actualidad muchos casos con cuadros clínico y patológico idénticos a las dos categorías de ADEM, al parecer surgen después de infecciones respiratorias aparentemente banales y luego de infecciones corroboradas por virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y *Mycoplasma pneumoniae* e incluso virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ([Narisco et al.](#)); en ocasiones no se detecta con claridad una enfermedad o vacunación como antecedente. Muchos casos, o quizá todos, de mielitis transversa aguda pueden constituir el mismo proceso posinfeccioso. El cuadro neurológico puede coincidir con las etapas posteriores de las manifestaciones de la infección, y en tal situación podría ser adecuado el término *parainfeccioso*.

Independientemente del marco clínico en que surge, la encefalomielitis diseminada, en su forma grave, es de enorme importancia por la gran cifra de efectos neurológicos en los supervivientes. En los niños después de la recuperación de la fase aguda queda un trastorno permanente de la conducta, retraso mental o epilepsia, pero hay muchas excepciones en el cuadro benigno; como aspecto paradójico en muchos adultos la recuperación es satisfactoria. La *cerebelitis* y la ataxia aguda después de varicela y otras infecciones son más benignas y suelen desaparecer en el curso de meses y quizá constituyan un proceso diferente, según se expone adelante.

## Patogenia

No se ha dilucidado la patogenia de la encefalomielitis diseminada, a pesar de su vínculo neto con infecciones virales. En casos posexantemáticos, entre el comienzo de la erupción y el de la encefalomielitis diseminada por lo general existe un intervalo definido; asimismo, los cambios patológicos son muy distintos de los observados en las infecciones virales y en raras ocasiones se identifica un virus del LCR o del encéfalo de personas con la forma diseminada de la encefalomielitis. Por las razones anteriores, se piensa que el problema constituye una complicación mediada por mecanismos inmunitarios de una infección y no la infección directa del SNC, cuadro similar al del síndrome de Guillain-Barré. Sin embargo, como se expone en el [cap. 32](#), con las nuevas técnicas moleculares se han detectado fragmentos de DNA del virus de varicela zoster, micoplasma y otros microorganismos, por lo que no es posible dilucidar en definitiva el dilema de la patogenia. A pesar de lo mencionado, [Waksman y Adams](#) observaron que los cambios patológicos en las dos circunstancias, es decir, desmielinización posinfecciosa e infección viral directa del SNC, son muy diferentes.

Se ha logrado reproducir el modelo de laboratorio de la encefalomielitis alérgica experimental (EAE) al inocular animales con una combinación de tejido encefálico estéril y complementos. La enfermedad experimental surgió más a menudo entre el octavo y décimo quinto días de la sensibilización (véase adelante) y se caracterizó por las mismas lesiones desmielinizantes e inflamatorias perivenulares que se observan en la enfermedad en seres humanos. Es posible que las lesiones sean resultado de una reacción inmunitaria mediada por linfocitos T a componentes de la mielina o a oligodendrocitos. En fecha reciente, los datos de unión con anticuerpos, activación de complemento e infiltración por eosinófilos han permitido plantear la idea de que ADEM es un trastorno humoral y no se debe al mecanismo celular que se planteó en el caso de MS, pero se necesita confirmar tal idea (consúltense [Lucchinetti et al.](#), 2000 y 2002). Aún más, una fracción de pacientes muestran el anticuerpo contra MOG, que mencionamos; sin embargo, el título de los anticuerpos disminuye rápidamente después de comenzar el ataque agudo, lo cual crea incertidumbre de su participación en

la patogenia.

La idea de que la EAE y la encefalomiелitis diseminada tienen patogenia similar ha obtenido apoyo de las observaciones de [R.T. Johnson et al.](#), quienes estudiaron a 19 sujetos con encefalomiелitis posinfecciosa como complicación de infecciones por el virus natural del sarampión. Se demostró la destrucción temprana de mielina por la presencia de MBP en LCR y en ocho de los 17 individuos estudiados hubo respuesta de proliferación de linfocitos a MBP. Se observaron reacciones similares en sujetos con encefalomiелitis después de aplicación de vacuna antirrábica y después de infecciones por virus de varicela y rubeola, lo cual sugirió una patogenia común mediada por mecanismos inmunitarios. Además, en personas con encefalomiелitis posterior a sarampión no hubo síntesis intratecal de anticuerpos contra el virus del sarampión, lo cual denotó que el cuadro neurológico no dependió de la réplica viral dentro del sistema nervioso central.

## Manifestaciones clínicas

La forma encefalítica se expresa más plenamente en niños que en adultos. Conforme entra en fase de resolución un cuadro infeccioso agudo o después de una latencia de días o más, en cuestión de horas, o uno o dos días, surge de forma repentina una fase de confusión, somnolencia y a veces convulsiones con cefalea, fiebre y grados variables de rigidez del cuello. La ataxia es frecuente, pero no lo son tanto los movimientos mioclónicos y la coreoatetosis. En casos más graves, en sucesión rápida se observan estupor, coma y a veces rigidez de decerebración. En muchas situaciones, el trastorno es menos grave y aparece un cuadro encefalítico transitorio que incluye cefaleas, confusión y signos mínimos de irritación meníngea.

Es motivo de debate la latencia aceptable entre la infección y los primeros síntomas neurológicos para establecer este diagnóstico, pero existen casos convincentes (forma posexantemática) en que hay un intervalo de tres a cuatro semanas entre las dos fases de la enfermedad. Una situación más típica es el lapso de algunos días, como luego será señalado. Como aspecto curioso, en la forma encefalítica pueden seguir apareciendo nuevos signos después de dos a tres semanas de haber comenzado el trastorno y ésta es la situación que [Hynson et al.](#) destacaron en una serie de niños afectados. Los cambios en los estudios de imagen también pueden presentar una evolución tardía o ininterrumpida. Los autores en cuestión indican que la ataxia constituyó el signo inicial más frecuente en su grupo de enfermos, dato que no coincide del todo con la experiencia acumulada por los autores.

En la forma mielítica (*mielitis posinfecciosa* o *transversa aguda*) surgen paraplejía o cuadriplejía parcial o completa, hiporreflexia o arreflexia tendinosa, deficiencias sensitivas y grados variables de parálisis de la vejiga y el intestino. En la experiencia de los autores, a veces se observa un síndrome que imita la oclusión de la arteria espinal anterior (paraplejía espástica y pérdida de la sensación dolorosa por debajo de un nivel en el tronco, pero que tiende a no afectar la sensibilidad de fibras gruesas). También los autores han atendido a unos cuantos enfermos con una forma sacra limitada de mielitis posinfecciosa. En el comienzo, un síntoma importante puede ser la dorsalgia en la línea media.

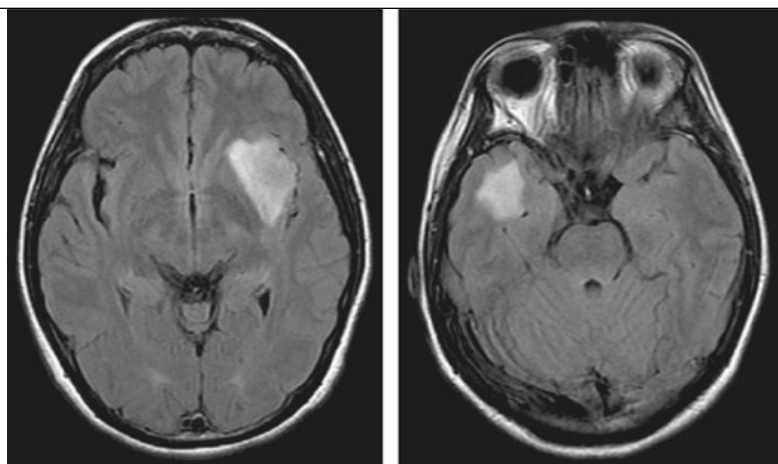
En los tipos encefalítico y mielítico puede haber febrícula, sobre todo en los casos más graves y en personas más jóvenes, y en ellas han surgido temperaturas incluso de 39.4°C, pero el recuento leucocítico en sangre periférica es normal después de la resolución de la infección desencadenante. En algunos de los pacientes atendidos por los autores se ha observado aceleración de la velocidad de sedimentación, pero no se puede saber si ello refleja la infección desencadenante. A pesar de todo, es difícil separar las dos entidades, especialmente en niños con una mayor tendencia a presentar fiebre y convulsiones con ADEM. Los dos procesos pueden acompañarse de meningitis aséptica.

En el LCR se observa un incremento moderado del número de linfocitos y el contenido de proteína, pero los dos son muy variables, y en unos cuantos de sus pacientes los autores han observado sólo un aumento en la cantidad de proteína, pero no en el de las células, y en otros ha habido aumento de algunos cientos de células. En la MRI se observan lesiones bilaterales de la sustancia blanca, que confluyen en ambos hemisferios cerebrales, en los comienzos de la evolución de ADEM ([fig. 35-4](#)); si ellas son grandes y numerosas hay mayor certidumbre en el diagnóstico. Las lesiones parecen tener edad similar, pero los autores no han podido explicar la situación de algunos pacientes en los cuales en las resonancias seriadas se identificaron nuevas lesiones en un lapso de dos a tres semanas, como señalamos. Aún más, como han indicado [Honkaniemi et al.](#), pueden transcurrir algunos días entre las manifestaciones clínicas y la aparición original de cambios en la MRI, situación confirmada por los autores. No se sabe si una sola lesión con dicha técnica de estudio puede ser considerada compatible con ADEM.

Figura 35-4.

Encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM) (posinfecciosa). Imágenes axiales T2-FLAIR que muestran lesiones edematosas frontal inferior izquierda (*izquierda*) y temporal anterior derecha (*derecha*).





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En el caso de encefalomiелitis posexantemática el síndrome suele comenzar dos a cuatro días después de que lo hace el exantema. En general, dicha erupción está en fase de desvanecimiento y mejoran otros síntomas cuando el enfermo, casi siempre un niño, presenta de manera repentina recrudescimiento de la fiebre, convulsiones, estupor y a veces coma. Con menor frecuencia puede surgir hemiplejía o un síndrome cerebeloso virtualmente puro, como será comentado (en particular después de varicela) y a veces miелitis transversa, trastornos de los esfínteres u otros signos de afectación de la médula espinal. En contadas ocasiones surgen movimientos coreoatetósicos. De igual manera, es rara la neuritis óptica, pero sí ocurre.

Vale la pena destacar respecto a una variante de encefalomiелitis posinfecciosa que abarca de manera única y predominante el cerebelo. Lo habitual es que en cuestión de días de ocurridos algunos de los exantemas de niños y también después de infecciones por virus de Epstein-Barr, Mycoplasma, Legionella, y citomegalovirus y de vacunaciones e infecciones respiratorias imprecisas, aparece ataxia leve con signos corticoespinales o de otra índole variables. Se describe en detalle en el [capítulo 32](#) por la relación cercana que guarda con algunos virus, en particular el de la varicela, y ello sugiere que algunos casos, si no es que la mayor parte, son causados por una meningoencefalitis infecciosa. Otros, como los que surgen después de infección por micoplasmas, aparecen después de un largo periodo de latencia e incluyen cambios patológicos compatibles con desmielinización posinfecciosa. Por todo lo comentado, es posible que existan dos tipos de cerebelitis aguda, la primera parainfecciosa o posinfecciosa y la otra causada por infección directa del encéfalo y las meninges. La naturaleza benigna del trastorno ha impedido que se hagan exploraciones patológicas adecuadas, y por ello algunas de las afirmaciones son especulativas.

No todas las complicaciones neurológicas del sarampión y otras infecciones exantemáticas y virales agudas son ejemplo de encefalomiелitis posinfecciosa. Como se comentó, puede ser difícil diferenciar dicha enfermedad respecto de la meningoencefalitis viral. La mononucleosis infecciosa, el herpes simple, infecciones por micoplasma y otras formas de encefalitis pueden remedar la variedad posinfecciosa. Por lo regular no es difícil diferenciar el síndrome de Reye respecto a la encefalomiелitis posinfecciosa, incluso si surge después de la varicela o la influenza viral, porque se advierten un cuadro normal en el líquido cefalorraquídeo y concentraciones séricas altas de enzimas hepáticas y [amoniaco](#) ([cap. 32](#)).

El hallazgo en la MRI de un área grande o múltiples áreas de daño a la sustancia blanca también puede ser resultado del linfoma intravascular y la leucoencefalopatía multifocal progresiva ([cap. 31](#)), así como una rara leucoencefalopatía subsiguiente a la inhalación de vapor de heroína ([cap. 41](#)).

#### ADEM posvacunal

Desde finales del siglo XIX se sabía que una forma grave de encefalomiелitis podía complicar la aplicación de la vacuna antirrábica (“accidente neurológico”). Hasta fecha reciente la vacuna se elaboraba de un virus muerto, que se había multiplicado en el tejido cerebral de conejos. La encefalomiелitis aparecía en uno de cada 750 pacientes vacunados con este producto, y cerca del 25% de quienes mostraban dicha complicación fallecía. Otras vacunas hechas de huevos embrionados de pato (y después de células diploides humanas) infectados con virus fijos, contienen una cantidad mínima de tejido nervioso o no la contienen y prácticamente no ocasionan complicaciones neurológicas. En países en desarrollo aún se utilizan vacunas menos caras hechas con tejido cerebral y en ellos persisten los accidentes neurológicos. Las observaciones de [Hemachudha](#) et al. indican que la alteración del mecanismo inmunitario que interviene en el accidente neurológico es la misma que se observa en la encefalomiелitis posterior al sarampión y en la encefalomiелitis alérgica experimental.

Se han registrado innumerables casos en que la antigua vacuna antirrábica (con tejido nervioso) indujo un ataque de lo que más adelante pareció ser MS. Shiraki y Otani publicaron algunos ejemplos en Japón. Los síntomas evolucionaron de forma subaguda en un lapso de dos a cuatro semanas y las lesiones desmielinizantes fueron macroscópicas (tuvieron incluso de 1 a 2.0 cm de diámetro), pero estuvieron compuestas de lesiones perivenosas confluyentes. La enfermedad se pudo duplicar en perros y es una prueba persuasiva de que una forma de MS aguda constituye una variante de ADEM. Desde 1860 se ha sabido de la aparición de encefalomiелitis después de la vacuna contra la viruela, y su frecuencia es de un caso por 4 000 vacunas aplicadas. Esa enfermedad ahora sólo tiene interés histórico, porque a la fecha ha desaparecido como enfermedad del ser humano.

La relación entre el trastorno neurológico y la vacunación hace que sea poca la duda en cuanto al diagnóstico, y la combinación característica de signos encefalíticos y mielíticos permite diferenciar el problema de otras entidades como meningitis, encefalitis viral y poliomiелitis. En raras ocasiones, algún caso atípico puede remedar cualquiera de las enfermedades mencionadas. A veces el cuadro sugiere afectación de raíces nerviosas y nervios periféricos y remeda la polineuritis inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré). La vacuna antirrábica elaborada en países de América del Sur a partir del cerebro de ratones en etapa de lactancia, origina este tipo de neuropatía periférica, en mayor grado que encefalomiелitis.

Las inmunizaciones habituales como las que se hacen contra la influenza o la hepatitis deben ocasionar una tasa muy baja de ADEM, a juzgar por estudios de vigilancia; Ascherio et al. no detectaron incremento alguno en el número de casos de los dos grandes estudios realizados en enfermeras a quienes se les aplicó vacuna contra la hepatitis B. También los autores refieren que no se ha detectado una relación nítida entre la vacunación y la MS.

La tasa de mortalidad de la encefalomiелitis posvacunal fue alta y se situó entre 30 y 50%. Si se observa recuperación, puede ser sorprendentemente completa. Sin embargo, una fracción importante de enfermos muestra signos neurológicos residuales, principalmente en la forma de convulsiones, deficiencia intelectual y anomalías de la conducta.

## Tratamiento

Los corticoesteroides administrados inmediatamente después de que aparecen los signos neurológicos pueden modificar la gravedad de la encefalomiелitis alérgica experimental y ello constituye una base lógica para utilizarlos en seres humanos que tienen el equivalente de esta enfermedad, pero no se han realizado investigaciones comparativas. Por lo general, los autores administran metilprednisolona en dosis altas por vía intravenosa durante tres a cinco días. En algunos casos fulminantes (Kanter et al.; Stricker et al.) se han obtenido buenos resultados con plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa, pero tal situación se ha observado sólo en unos cuantos pacientes de los autores.

## Encefalomiелitis hemorrágica necrosante aguda (leucoencefalitis hemorrágica aguda de Weston Hurst)

La encefalitis mencionada, que es la variante más fulminante de enfermedad desmielinizante y, casi sin duda, la más grave en el espectro de las ADEM, ataca principalmente adultos jóvenes y niños. Casi siempre es antecedida por una infección de vías respiratorias, de duración variable (uno a 14 días), causada a veces por *M. pneumoniae*, pero suele aparecer después de una infección habitual o de causa indeterminada. El cuadro neurológico aparece de forma repentina, y entre sus primeras manifestaciones están cefalea, fiebre, rigidez de cuello y confusión; poco después se observan otros signos de la enfermedad de uno o ambos hemisferios cerebrales y del tronco del encéfalo, como convulsiones focales, hemiplejía o cuádruplejía, parálisisseudobulbar y coma que se profundiza progresivamente. Por lo común se advierte leucocitosis periférica que llega a veces a 30 000 leucocitos/mm<sup>3</sup> y aceleración de la velocidad de eritrosedimentación. En el LCR suele aumentar su presión y en él hay un número variable de células, desde unos cuantos linfocitos hasta pleocitosis que incluye 3 000 polimorfonucleares/mm<sup>3</sup>; también puede haber un número variable de eritrocitos y aumento del contenido proteínico, aunque los niveles de glucosa son normales. El diagnóstico se facilita mucho con la práctica de CT y MRI y en ellas aparecen en ambos lados grandes lesiones edematosas, confluyentes y asimétricas en la sustancia blanca cerebral, con innumerables hemorragias puntiformes en ella y en la sustancia gris (fig. 35-5). El tamaño de las lesiones, su carácter hemorrágico y la magnitud del edema vecino permiten diferenciarla de la típica ADEM posinfecciosa. En otros sentidos son similares, salvo por su gravedad. En muchas situaciones, el cuadro culmina en la muerte en cuestión de dos a cuatro días, pero en otras, el sujeto vive más tiempo. Los individuos con un cuadro clínico similar que en opinión de los expertos tienen la misma enfermedad con base en los estudios de biopsia cerebral, se han recuperado prácticamente sin síntomas residuales. En uno de los pacientes fallecidos, cuyo caso fue publicado por Adams et al., la enfermedad evolucionó con mayor lentitud, en un lapso de dos a tres semanas, en tanto que otro enfermo falleció por hernia del lóbulo temporal en término de 12 h. En uno de los casos de los autores se observó una sola recidiva de la enfermedad después de dos años.

Figura 35-5.

Leucoencefalitis hemorrágica necrosante aguda. MRI axial T2-FLAIR que muestra hiperintensidad anormal extensa en toda la sustancia blanca del hemisferio y dentro de los núcleos grises profundos. La señal anormal adicional en los curcos corticales se debe a una hemorragia subaracnoidea.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En el diagnóstico diferencial se debe considerar absceso cerebral, empiema subdural, encefalomalacia embólica focal y encefalitis aguda, en particular como resultado del ataque del virus del herpes simple tipo 1.

Los *hallazgos patológicos* son característicos. En los cortes del encéfalo, hay destrucción casi al punto de la licuación, de la sustancia blanca de uno o de ambos hemisferios. El tejido afectado tiene color rosa o grisáceo amarillento y muestra múltiples hemorragias petequiales. Cambios similares casi siempre pueden identificarse en el tronco del encéfalo y pedúnculos cerebelosos y probablemente en la médula espinal (una forma de mielitis necrosante aguda y la enfermedad de Devic). En el estudio histológico es posible identificar necrosis amplia de vasos finos y de tejido cerebral alrededor de los vasos, con infiltración intensa por células, múltiples hemorragias pequeñas y una reacción inflamatoria en las meninges, de intensidad variable. El cuadro patológico recuerda el de la encefalomiелitis diseminada, por su distribución perivascular, y como signos adicionales tiene la necrosis más extensa y una tendencia de las lesiones a formar grandes focos de los hemisferios cerebrales. Las lesiones vasculares hacen que surja de manera característica un exudado de fibrina en el interior de la pared del vaso y en tejido vecino. Es posible que algunos enfermos que también presentan un cuadro miélico explosivo tengan una lesión necrosante de tipo similar, pero ha sido difícil obtener pruebas patológicas que apoyen tal aseveración. En un caso examinado por [Adams et al.](#) hubo exudado de fibrina en el cuadro de mielitis hemorrágica aguda letal. Los autores también han tenido experiencia con un paciente de tales características que pasó por una serie de fases en el curso de meses y luego falleció, con una reacción celular en el LCR en cada una de las punciones lumbares. Se advirtió mejoría parcial con los corticosteroides.

No se sabe el origen de este trastorno, pero hay que insistir en su similitud con otras enfermedades inflamatorias desmielinizantes. Las semejanzas de los cambios histológicos con los que presenta la encefalomiелitis diseminada, antes destacados, sugieren que las dos enfermedades son formas vinculadas del mismo proceso fundamental. De hecho, se han descrito casos que combinan los dos tipos de cambios patológicos ([Fisher et al.](#)).

También hay que destacar que en un reducido número de individuos que se recuperaron después de lo que al parecer constituyó una típica encefalitis necrosante, unos cuantos terminaron por mostrar la típica MS.

### Tratamiento de la enfermedad de Hurst

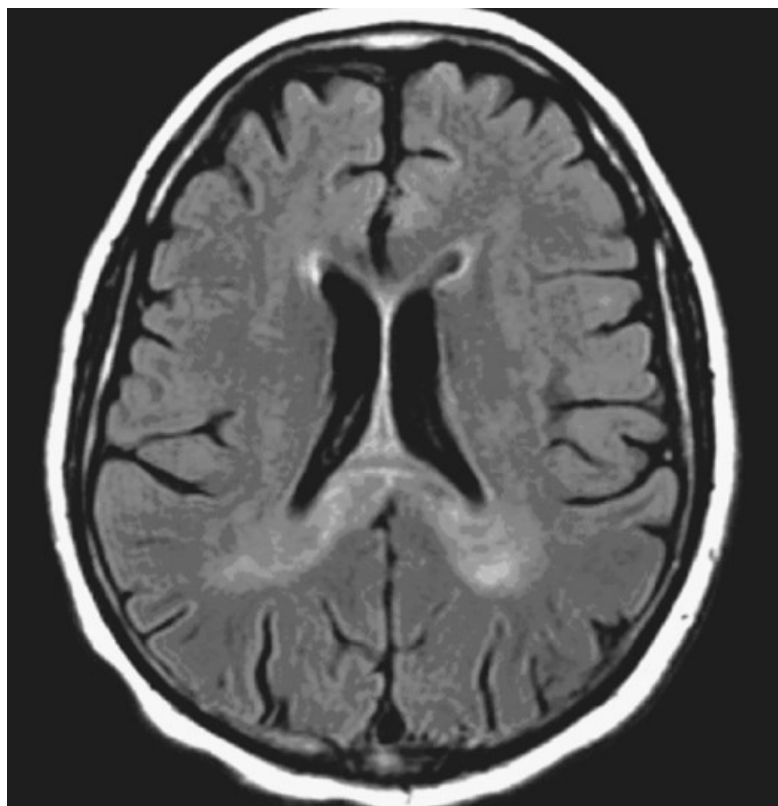
En el tratamiento de la encefalopatía hemorrágica necrosante aguda habrá que recurrir a dosis altas de corticoesteroides intravenosos, con los cuales se obtiene un resultado favorable. El uso de plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa, como se hace para ADEM, podría al parecer tener éxito cuando se inicia temprano.

### Enfermedad de injerto contra hospedador

Esta forma de inflamación cerebral, que surge en algunas circunstancias especiales de trasplante de médula ósea, se incluye en este apartado por no contar con una categoría mejor para asignarla. Meses o años después del trasplante aparecen hemiparesia aguda, convulsiones, cambios conductuales o ataxia y pueden atribuirse a leucoencefalopatía multifocal progresiva, infección viral de la sustancia blanca ([cap. 33](#)) o a otro cuadro viral que aparezca en casos de inmunodepresión. En la MRI se identifican lesiones de sustancia blanca que concuerdan con una orientación periventricular similar a la de MS o a una leucoencefalopatía con mayor confluencia. Un caso reciente atendido por los autores incluyó lesiones en el rodete esplenio del cuerpo caloso que abarcó el centro semioval vecino ([fig. 35–6](#)). Algunos informes destacan una vasculitis leve en el territorio de las lesiones de la sustancia blanca ([Padovan et al.](#)). Casi todos los enfermos afectados también presentaron una erupción típica de la enfermedad de injerto contra hospedador. También han surgido complicaciones neuromusculares de esa forma de enfermedad, que son poco comunes, pero perfectamente definidas ([Capítulo 43](#)).

FIGURA 35–6.

Hiperintensidad T2 anormal en el rodete esplenio del cuerpo caloso en una persona con enfermedad de injerto contra hospedador, dos años después de recibir médula ósea alógena en trasplante.



Fuente: A.J.R. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## REFERENCIAS

- Adams RD, Cammermeyer J, Denny-Brown D: Acute hemorrhagic encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 8:1, 1949. [PubMed: 18108331]
- Adams RD, Kubik CS: The morbid anatomy of the demyelinating diseases. *Am J Med* 12:510, 1952. [PubMed: 14933429]
- Aimard G, Confavreux C, Ventre JJ, et al: Etude de 213 cas de sclerose en plaques traites par l'azathioprine de 1967-1982. *Rev Neurol* 139:509, 1983. [PubMed: 6648202]
- Akasbi M, Berenguer A, Saiz A, et al: White matter abnormalities in primary Sjögren syndrome. *QJM* 105:433, 2012. [PubMed: 22156707]
- Alter M, Halpern L, Kurland LT, et al: Multiple sclerosis in Israel. *Arch Neurol* 7:253, 1962. [PubMed: 14012308]
- Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM, et al: Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States. *Ann Neurol* 31:333, 1992. [PubMed: 1637140]
- Arnason BGW: Interferon beta in multiple sclerosis. *Neurology* 43:641, 1993. [PubMed: 8469315]
- Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, et al: Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 344:327, 2001. [PubMed: 11172163]
- Barkhof F, Bruck W, De Groot CJ, et al: Remyelinated lesions in multiple sclerosis: Magnetic resonance image appearance. *Arch Neurol* 60:1073, 2003. [PubMed: 12925362]
- Barnes D, Hughes RAC, Morris RW, et al: Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 349:902, 1997. [PubMed: 9093250]
- Barnett MH, Prineas JW: Relapsing and remitting multiple sclerosis. Pathology of the newly forming plaque. *Ann Neurol* 55:458, 2004. [PubMed: 15048884]
- Beck RW, Chandler DL, Cole SR, et al: Interferon  $\beta$ -1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analysis. *Ann Neurol* 51:481, 2002. [PubMed: 11921054]
- Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, et al: A randomized controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 326:581, 1992. [PubMed: 1734247]
- Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al: High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: Experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 121:944, 2003. [PubMed: 12860795]
- Beebe GW, Kurtzke JF, Kurland LT, et al: Studies on the natural history of multiple sclerosis: 3. Epidemiologic analyses of the Army experience in World War II. *Neurology* 17:1, 1967. [PubMed: 5333273]
- Birk K, Rudick R: Pregnancy and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 43:719, 1986. [PubMed: 2425783]
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al: Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 366:1870, 2012. [PubMed: 22591293]
- Bobholz JA, Rao SM: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 16:283, 2003. [PubMed: 12858063]
- Bot JC, Barkhof F, Polman CH, et al: Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients. Added value of spinal MRI examination. *Neurology* 62:226, 2004. [PubMed: 14745058]

British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group: Double masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet* ii:179, 1988.

CAMMS223 Trial Investigators et al: A randomized, rater-blinded, trial of [alemtuzumab](#) versus [interferon beta-1a](#) in early, relapsing remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 359:1786, 2008. [[PubMed: 18946064](#)]

CHAMPS Study Group: [Interferon beta-1a](#) for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 132:463, 2001. [[PubMed: 11589865](#)]

Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al; TRANSFORMS Study Group: Oral [fingolimod](#) or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362:402, 2010. [[PubMed: 20089954](#)]

Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al: [Alemtuzumab](#) versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380:1819, 2012. [[PubMed: 23122652](#)]

Collongues N, de Seze J: Current and future treatment approaches for neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord* 4:111, 2011. [[PubMed: 21694808](#)]

Compston A, Confavreux C: The distribution of multiple sclerosis. In: Compston A, Lassman H, McDonald I, et al (eds): *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 2006, pp 69–112.

Compston A, Lassmann H, McDonald I: The history of multiple sclerosis. In: Compston A, Lassman H, McDonald I, et al (eds): *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 2006, pp 3–68.

Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al: Rate of pregnancy related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 339:285, 1998. [[PubMed: 9682040](#)]

Confavreux C, Suissa S, Saddier P, et al: Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 344:319, 2001. [[PubMed: 11172162](#)]

Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P: Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *New Engl J Med* 343:1430, 2000. [[PubMed: 11078767](#)]

Cook SD, Devereux C, Troiano R, et al: Effect of total lymphoid irradiation in chronic progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1:1405, 1986. [[PubMed: 2872516](#)]

Critchley GR, Richardson PL: Vim thalamotomy for the relief of the intention tremor of multiple sclerosis. *Br J Neurosurg* 12:559, 1998. [[PubMed: 10070467](#)]

Dalos NP, Robins PV, Brooks BR, et al: Disease activity and emotional state in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 13:573, 1983. [[PubMed: 6870209](#)]

Dean G: The multiple sclerosis problem. *Sci Am* 233:40, 1970.

Dean G, Kurtzke JF: On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to South Africa. *Br Med J* 3:725, 1971. [[PubMed: 5097967](#)]

DeJong RN: Multiple sclerosis: History, definition and general considerations. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 9. Amsterdam, North-Holland, 1970, pp 45–62.

De Keyser J: Autoimmunity in multiple sclerosis. *Neurology* 38:371, 1988. [[PubMed: 3347339](#)]

Ebers GC: Genetic factors in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1:645, 1983. [[PubMed: 6438468](#)]

Ebers GC: Optic neuritis and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 42:702, 1985. [[PubMed: 4015469](#)]



Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD: A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 315:1638, 1986. [[PubMed: 3785335](#)]

Ellison PH, Barron KD: Clinical recovery from Schilder's disease. *Neurology* 29:244, 1979. [[PubMed: 571071](#)]

European Study Group: Interferon  $\beta$ -1b in secondary progressive MS. *Lancet* 352:1491, 1998. [[PubMed: 9820296](#)]

Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, et al: Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 349:589, 1997. [[PubMed: 9057729](#)]

Fisher RS, Clark AW, Wolinsky JS, et al: Post-infectious leukoencephalitis complicating *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Arch Neurol* 40:109, 1983. [[PubMed: 6824440](#)]

Frohman TC, Galetta S, Fox R, et al: The medial longitudinal fasciculus in ocular motor physiology. *Neurol* 2008;70:e57-e67.

Geny C, Ngeyen JP, Pollin B, et al: Improvement in severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis by thalamic stimulation. *Mov Disord* 11:489, 1996. [[PubMed: 8866489](#)]

Gilbert JJ, Sadler M: Unsuspected multiple sclerosis. *Arch Neurol* 40:533, 1983. [[PubMed: 6615282](#)]

Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al: Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*; 367:1098, 2012. [[PubMed: 22992073](#)]

Goodkin DE, Rudick RA, Medendorp V, et al: Low-dose oral methotrexate in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 47:1153, 1996. [[PubMed: 8909421](#)]

Hallett M, Lindsey JW, Adelstein BD, Riley PO: Controlled trial of isoniazid therapy for severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis. *Neurology* 35:1314, 1985.

Halliday AM, McDonald WI: Pathophysiology of demyelinating disease. *Br Med Bull* 33:21, 1977. [[PubMed: 318885](#)]

Hartung HP, Gonsette R, König H, et al: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, double-blind randomised, multicentre trial. *Lancet* 360:2018, 2002. [[PubMed: 12504397](#)]

Hauser SL, Bresnan MJ, Reinherz EL, Weiner HL: Childhood multiple sclerosis: Clinical features and demonstration of changes in T-cell subsets with disease activity. *Ann Neurol* 11:463, 1982. [[PubMed: 6213188](#)]

Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR: Intensive immune suppression in progressive multiple sclerosis: A randomized three arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange and ACTH. *N Engl J Med* 308:173, 1983. [[PubMed: 6294517](#)]

Hauser SA, Waubant E, Arnold DL, et al: B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 358:676, 2008. [[PubMed: 18272891](#)]

Hely MA, McManis PG, Doran TJ, et al: Acute optic neuritis: A prospective study of risk factors for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:1125, 1986. [[PubMed: 3783173](#)]

Hemachudha T, Griffin DE, Giffels JJ, et al: Myelin basic protein as an encephalitogen in encephalomyelitis and polyneuritis following rabies vaccination. *N Engl J Med* 316:369, 1987. [[PubMed: 2433582](#)]

Honkaniemi J, Dastidar P, Kahara V, et al: Delayed MR imaging changes in acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1117, 2001. [[PubMed: 11415907](#)]

- 
- Hooper J, Whittle IR: Long-term outcome after thalamotomy for movement disorders in multiple sclerosis. *Lancet* 352:1984, 1998. [[PubMed: 9872251](#)]
- 
- Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, et al: Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain* 134:2755, 2011. [[PubMed: 21840891](#)]
- 
- Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, et al: Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 56:1308, 2001. [[PubMed: 11376179](#)]
- 
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium: Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 357:851, 2007. [[PubMed: 17660530](#)]
- 
- Jacobs L, Kinkel PR, Kinkel WR: Silent brain lesions in patients with isolated idiopathic optic neuritis. *Arch Neurol* 43:452, 1986. [[PubMed: 3964111](#)]
- 
- Johnson RT, Griffin DE, Hirsch RL, et al: Measles encephalomyelitis: Clinical and immunologic studies. *N Engl J Med* 310:137, 1984. [[PubMed: 6197651](#)]
- 
- Kanter DS, Horensky D, Sperling RA, et al: Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 45:824, 1995. [[PubMed: 7723979](#)]
- 
- Kappos L, Antel J, Comi G, et al: Oral [fingolimod](#) (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 355:1124, 2006. [[PubMed: 16971719](#)]
- 
- Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al: Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2, randomised, placebo-controlled multicentre trial. *Lancet* 378:1779, 2011. [[PubMed: 22047971](#)]
- 
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al; FREEDOMS Study Group: A placebo-controlled trial of oral [fingolimod](#) in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362:387, 2010. [[PubMed: 20089952](#)]
- 
- Katz J, Ropper AH: Progressive necrotic myelopathy: Clinical course in 9 patients. *Arch Neurol* 57:355, 2000. [[PubMed: 10714661](#)]
- 
- Kepes JJ: Large focal tumor-like demyelinating lesions of the brain: Intermediate entity between multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis: A study of 31 patients. *Ann Neurol* 33:18, 1993. [[PubMed: 8494332](#)]
- 
- Kidd D, Burtan B, Plant GT, et al: Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy. *Brain* 126:276, 2003. [[PubMed: 12538397](#)]
- 
- Koelman DL, Chahin S, Mar SS, et al: Acute disseminated encephalomyelitis in 228 patients: A retrospective, multicenter US study. *Neurology* 31:2085, 2016.
- 
- Kuhle J, Pohl C, Mehling M, et al: Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med* 356:371, 2007. [[PubMed: 17251533](#)]
- 
- Kurland LT: The frequency and geographic distribution of multiple sclerosis as indicated by mortality statistics and morbidity surveys in the United States and Canada. *Am J Hyg* 55:457, 1952. [[PubMed: 14933384](#)]
- 
- Kurtzke JF: A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Act Neurol Scand* 51:110, 1975.
- 
- Kurtzke JF, Gudmundsson KR, Bergmann S: Multiple sclerosis in Iceland: I. Evidence of a post-war epidemic. *Neurology* 32:143, 1982. [[PubMed: 6976526](#)]
- 
- Kurtzke JF, Hyllested K: Multiple sclerosis in the Faroe Islands: II. Clinical update, transmission, and the nature of MS. *Neurology* 36:307, 1986. [[PubMed: 3951697](#)]
-

Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364:2106, 2004. [PubMed: 15589308]

Lessell S: Corticosteroid treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 326:634, 1992. [PubMed: 1734254]

Lightman S, McDonald WI, Bird AC, et al: Retinal venous sheathing in optic neuritis. *Brain* 110:405, 1987. [PubMed: 3567529]

Lindå H, von Heijne A, Major EO, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy after **natalizumab** monotherapy. *N Engl J Med* 361:1081, 2009. [PubMed: 19741229]

Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, et al: Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 73:327, 2013. [PubMed: 23424159]

Lucchinetti CF, Brück W, Parisi J, et al: Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47:707, 2000. [PubMed: 10852536]

Lucchinetti CF, Kiers L, O'Duffy A, et al: Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 49:1413, 1997. [PubMed: 9371931]

Lucchinetti CF, Mandler RN, McGovern D, et al: A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 125:1450, 2002. [PubMed: 12076996]

Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, et al: Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 365:2188, 2011. [PubMed: 22150037]

Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE: Devic's neuromyelitis optica: A prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 51:1219, 1998. [PubMed: 9781568]

Mathews WB: Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis. *J Neuro Neurosurg Psychiat* 38:617, 1975.

Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, et al: Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985–2000. *Neurology* 61:1373, 2003. [PubMed: 14638958]

McAlpine D, Compston MD: Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. *Q J Med* 21:135, 1952. [PubMed: 14941968]

McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED: *Multiple Sclerosis: A Reappraisal*, 2nd ed. Edinburgh, UK, Churchill Livingstone, 1972.

McDonald WI, Compston A, Edan G, et al: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50:121, 2001. [PubMed: 11456302]

Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: Multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol* 2014;71:324–330. [PubMed: 24445513]

Mendell JR, Kolkin S, Kissel JT, et al: Evidence for central nervous system demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 37:1291, 1987. [PubMed: 3614649]

Merle H, Olindo S, Jeannin S, et al: Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol* 2012;130:858–862. [PubMed: 22776923]

Miller DH, Barkhof F, Frank JA, et al: Measurement of atrophy in multiple sclerosis: Pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 125:1676, 2002. [PubMed: 12135961]

- Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al: A controlled trial of [natalizumab](#) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 348:15, 2003. [[PubMed: 12510038](#)]
- Moulin D, Paty DW, Ebers GC: The predictive value of CSF electrophoresis in “possible” multiple sclerosis. *Brain* 106:809, 1983. [[PubMed: 6652464](#)]
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 296:2832, 2006. [[PubMed: 17179460](#)]
- Narisco P, Galgani S, Del Grosso B, et al: Acute disseminated encephalomyelitis as manifestation of primary HIV infection. *Neurology* 57:1493, 2001. [[PubMed: 11673598](#)]
- National Center for Health Statistics, Collins JG: *Types of Injuries and Impairments due to Injuries*. United States Vital Statistics. Series 10, no 159, DHHS, no (PHS) 871587. Washington, DC, U.S. Public Health Service, 1986.
- O’Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al; TEMSO Trial Group: Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 365:1293, 2011. [[PubMed: 21991951](#)]
- Optic Neuritis Study Group: The five-year risk of MS after optic neuritis. *Neurology* 49:1404, 1997. [[PubMed: 9371930](#)]
- Ormerod IEC, McDonald WI, DuBoulay GH, et al: Disseminated lesions at presentation in patients with optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:124, 1986. [[PubMed: 3950632](#)]
- Osterman PO, Westerberg CE: Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Brain* 98:189, 1975. [[PubMed: 1148814](#)]
- Padovan CS, Bise K, Hahn J, et al: Angiitis of the central nervous system after allogenic bone marrow transplantation? *Stroke* 30:1651, 1999. [[PubMed: 10436117](#)]
- Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Multiple Sclerosis* 21:845, 2015. [[PubMed: 25921037](#)]
- Percy AK, Nobrega FT, Okazaki H: Multiple sclerosis in Rochester, Minnesota: A 60-year appraisal. *Arch Neurol* 25:105, 1971. [[PubMed: 5571012](#)]
- Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al: Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 65:78, 2008. [[PubMed: 18195142](#)]
- Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, et al: Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology* 62:601, 2004. [[PubMed: 14981177](#)]
- Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al: Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 63:964, 2006. [[PubMed: 16831965](#)]
- Polman CH, O’Connor PW, Havardova E, et al: A randomized, placebo-controlled trial of [natalizumab](#) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354:899, 2006. [[PubMed: 16510744](#)]
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69:292, 2011. [[PubMed: 21387374](#)]
- Poser CM: Exacerbations, activity and progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 37:471, 1980. [[PubMed: 7417038](#)]
- Poser CM, Goutieres F, Carpentier M: Schilder’s myelinoclastic diffuse sclerosis. *Pediatrics* 77:107, 1986. [[PubMed: 3940347](#)]
- Poskanzer DC, Schapira K, Miller H: Multiple sclerosis and poliomyelitis. *Lancet* 2:917, 1963. [[PubMed: 14052067](#)]

---

Prasad S, Galetta SL. Eye movement abnormalities in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 28:641, 2010. [PubMed: 20637994]

---

Prineas JW, Barnard RO, Kwon EE, et al: Multiple sclerosis: Remyelination of nascent lesions. *Ann Neurol* 33:137, 1993. [PubMed: 8434875]

---

Prineas JW, Connell F: The fine structure of chronically active multiple sclerosis plaques. *Neurology* 28:68, 1978. [PubMed: 568752]

---

PRISMS Study Group: Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon  $\beta$ -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 352:1498, 1998. [PubMed: 9820297]

---

Ramirez-Lassepas M, Tullock JW, Quinones MR, Snyder BD: Acute radicular pain as a presenting symptom in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 49:255, 1992. [PubMed: 1536627]

---

Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al: Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 356:2603, 2007. [PubMed: 17582070]

---

Rizzo JF III, Lessell S: Risk of developing multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis: A long-term prospective study. *Neurology* 38:185, 1988. [PubMed: 3340278]

---

Rodriguez M, Karnes WE, Bartelson JD, Pineda AA: Plasmapheresis in acute episodes of fulminant inflammatory demyelination. *Neurology* 43:1100, 1993. [PubMed: 8170550]

---

Ropper AH, Poskanzer DC: The prognosis of acute and subacute transverse myelitis based on early signs and symptoms. *Ann Neurol* 4:51, 1978. [PubMed: 697326]

---

Rudick RA, Stuart WH, Calabrese PA, et al: Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354:911, 2006. [PubMed: 16510745]

---

Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH: Multiple sclerosis: Updated risks for relatives. *Am J Med Genet* 29:533, 1988. [PubMed: 3376997]

---

Sadovnick AD, Ebers GC, Dyment DA, et al: Evidence for a genetic basis for multiple sclerosis. *Lancet* 347:1728, 1996. [PubMed: 8656905]

---

Sayao A-L, Devonshire V, Tremlett H: Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. *Neurology* 68:496, 2007. [PubMed: 17296915]

---

Schapira K, Poskanzer DC, Miller H: Familial and conjugal multiple sclerosis. *Brain* 86:315, 1963. [PubMed: 13976699]

---

Schilder P: Zur Kenntniss der sogennanten diffusen Sklerose. *Z Gesamte Neurol Psychiatry* 10:1, 1912.

---

Schwarz S, Mohr A, Knauth M, et al: Acute disseminated encephalomyelitis. A follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 56:1313, 2001. [PubMed: 11376180]

---

Sellebjerg F, Nielsen S, Frederiksen JL, et al: A randomized controlled trial of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis. *Neurology* 52:1479, 1999. [PubMed: 10227638]

---

Shiraki H, Otani S: Clinical and pathological features of rabies postvaccinal encephalomyelitis in man. In: Kies MW, Alvord EC Jr (eds): "Allergic" Encephalomyelitis. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1959, pp 58-129.

---

Sibley WA, Bamford CRF, Clark K, et al: A prospective study of physical trauma and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:584, 1991. [PubMed: 1895121]

---

Slamovitis S, Rosen CE, Cheng KP, et al: Visual recovery in patients with optic neuritis and visual loss to no light perception. *Am J Ophthalmol* 111:209, 1991. [PubMed: 1992742]

---

Stricker RD, Miller RG, Kiprov DO: Role of plasmapheresis in acute disseminated (postinfectious) encephalomyelitis. *J Clin Apher* 7:173, 1992.

---

Downloaded 2020-10-12 2:49 P Your IP is 190.106.205.238

[PubMed: 1299654]

Thomas PK, Walker RWH, Rudge P, et al: Chronic demyelinating peripheral neuropathy associated with multifocal central nervous system demyelination. *Brain* 110:53, 1987. [PubMed: 3026554]

Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, et al: Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 120:1085, 1997. [PubMed: 9217691]

Thygesen P: *The Course of Disseminated Sclerosis: A Close-Up of 105 Attacks*. Copenhagen, Rosenkilde and Bagger, 1953.

Tippett DS, Fishman PS, Panitch HS: Relapsing transverse myelitis. *Neurology* 41:703, 1991. [PubMed: 2027486]

Tourtellotte WW, Booe IM: Multiple sclerosis: The blood-brain barrier and the measurement of de novo central nervous system IgG synthesis. *Neurology* 28(Suppl):76, 1978. [PubMed: 362237]

Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, et al: Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 71:314, 2014.

Tremlett H, Paty D, Devonshire V: Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 66:172, 2006. [PubMed: 16434648]

van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, et al: Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J Neurol* 254:581, 2007. [PubMed: 17426912]

Vermersch F, Kappos L, Gold R, et al: Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 76:1697, 2011. [PubMed: 21576685]

Vrethem M, Mattsson E, Hebelka H, et al: Increased plasma homocysteine levels without signs of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in patients with multiple sclerosis assessed by blood and cerebrospinal fluid homocysteine and methylmalonic acid. *Mult Scler* 9:239, 2003. [PubMed: 12814169]

Waksman BH, Adams RD: Studies of the effect of the Schwartzman reaction on the lesions of experimental allergic encephalomyelitis. *Am J Pathol* 33:131, 1957. [PubMed: 13394693]

Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al: A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system demyelinating inflammatory disease. *Ann Neurol* 46:878, 1999. [PubMed: 10589540]

Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, et al: The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study: 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 112:1419, 1989. [PubMed: 2597989]

Wenning W, Haghighi A, Laubenberger J, et al: Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med* 361:1075, 2009. [PubMed: 19741228]

Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 85:177, 2015. [PubMed: 26092914]

Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG: The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 6:805, 2007. [PubMed: 17706564]

Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66:1485, 2006. [PubMed: 16717206]

Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, et al: Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 57:1239, 2001. [PubMed: 11591843]





Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 36: Enfermedades metabólicas hereditarias del sistema nervioso

### INTRODUCCIÓN

Los progresos en bioquímica y genética molecular han permitido descubrir un gran número de metabolopatías del sistema nervioso, que sólo traerlas a la memoria requiere un esfuerzo mental grande. Las causas y los mecanismos de las enfermedades incluidas en este capítulo se han expresado cada vez más en términos de genética molecular; por esa razón podría convenir, como una medida introductoria, plantear algunos hechos básicos sobre los aspectos genéticos de las enfermedades neurológicas. Se refiere al lector a la base de datos con actualización continua *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>). Este recurso contiene una descripción general sobre todos los trastornos mendelianos conocidos y más de 15 000 genes. Puede usarse para hacer referencias cruzadas de trastornos, genes e incluso síntomas individuales y las variantes genéticas relacionadas.

El cerebro experimenta los efectos de alguna anomalía genética con mayor frecuencia que cualquier otro órgano, quizá por el gran número de genes implicados en su desarrollo (se calcula que la tercera parte del genoma humano). Cerca de un tercio de todas las enfermedades hereditarias tienen algún aspecto neurológico; si se agregan las enfermedades hereditarias que afectan la musculatura, esqueleto, ojos y oídos, el número se eleva al 80% a 90%. Se calcula que cerca del 7% de las enfermedades de niños hospitalizados es atribuible a defectos en un solo gen y 0.4% a 2.5% a una anomalía cromosómica. Otro 22% a 31% tiene una enfermedad que se cree consecuencia de polimorfismos, la mayoría de los cuales aún no se especifica. La herencia mitocondrial de las mutaciones es mucho menos frecuente, pero causa varias enfermedades distintivas.

Sólo un pequeño número de enfermedades hereditarias se identifican como enzimopatías, pero representan la traducción más directa de trastornos mendelianos a defectos primarios de proteínas; constituyen sólo la tercera parte de los trastornos recesivos conocidos (autosómicos y ligados al cromosoma X). La mayor parte de las enzimopatías se manifiesta durante la lactancia y la infancia; sólo unas cuantas aparecen en la adolescencia o en la edad adulta. Muchas dañan el sistema nervioso central con tal gravedad que la supervivencia hasta los años de la edad adulta y la reproducción se vuelve imposible, y algunas causan la muerte intrauterina. Como grupo, estas enfermedades, junto con las anomalías congénitas (cap. 37), las lesiones del nacimiento, la epilepsia, las anomalías del desarrollo y las incapacidades del aprendizaje (cap. 27), constituyen la parte principal de los problemas clínicos que el neuropediatra debe enfrentar.

### PATRONES DE ALTERACIONES GENÉTICAS Y HERENCIA

Las enfermedades agrupadas en este capítulo, y muchas de las del siguiente, representan cuatro categorías particulares de anomalías genéticas: 1) Trastornos monogénicos causados por una sola mutación que sigue una herencia de tipo mendeliano. Estas mutaciones pueden ocurrir en un solo par de bases (mutaciones puntuales); una inserción o eliminación (deleción) de nucleótidos; o reacomodos estructurales de una secuencia de DNA, como transposiciones (traslocaciones) o inversiones. Como las más importantes de éstas afectan la porción codificadora (exón) del DNA, es probable que alteren la estructura y función de las enzimas o proteínas estructurales celulares. Este “exoma” constituye el 1% del genoma entero. 2) Un tipo de mutación monogénica caracterizada por duplicaciones o deleciones de genes o partes de cromosomas, llamadas *variaciones numéricas de copias*; este tipo explica cierta proporción del carácter hereditario de las enfermedades frecuentes. 3) Polimorfismos de nucleótidos únicos, que son variaciones de la secuencia “natural” (también denominada de “tipo silvestre”) más frecuente de un gen y, por convención, se presentan con una frecuencia mayor del 1% en la población. Participan en el origen de la enfermedad, pero no siempre causan una alteración somática; también es probable que interactúen con factores exógenos ambientales. 4) Mutaciones génicas mitocondriales heredadas de manera no mendeliana, principalmente por línea materna. Además, la expresión de ciertas enfermedades puede modularse con alteraciones epigenéticas de la expresión génica, que no se han explorado del todo.

El análisis genético de las enfermedades ha avanzado desde las estrategias iniciales de vincular sitios en los cromosomas con un trastorno hasta el estudio de asociación del genoma completo (GWAS, *Genome-Wide Association Study*), que equipara las variantes genéticas con un gran número de personas con un rasgo, un método para identificar prospectos de variaciones en el genoma, y hasta la secuenciación del exoma, el estudio del 1% del

genoma que se expresa y permite determinar las variantes genéticas relacionadas con trastornos mendelianos raros presentes en un pequeño número de individuos. Yang et al. presentan un resumen de los usos de la secuenciación del exoma completo para el diagnóstico de trastornos hereditarios poco comunes. Ellos fueron capaces de identificar un trastorno en un cuarto de su cohorte de 250 pacientes, incluidos trastornos frecuentes y raros, algunos de los cuales eran neurológicos.

## Herencia autosómica y ligada al sexo

Tradicionalmente, la identificación de las categorías generales de origen genético se ha basado en su perfil de aparición en familias, segregadas con arreglo al mecanismo de herencia mendeliana, en los tipos dominante autosómico, autosómico recesivo y ligado al sexo. Como se mencionó anteriormente, las mutaciones del DNA nuclear explican los trastornos hereditarios autosómicos y ligados al sexo, que son extraordinariamente heterogéneos. Algunas son letales y no se transmiten a nuevas generaciones; otras son menos nocivas y pueden cumplir con algunos de los mecanismos mendelianos clásicos. La mutación puede ser de gran tamaño y resultar en duplicación de una parte importante de un cromosoma o incluso todo el gen (diploidía o triploidía) o una delección (haploidía). Otras mutaciones son muy pequeñas y abarcan sólo un par de bases (“mutación de punto” o “puntual”). Entre estos dos extremos están las delecciones o duplicaciones que incluyen una parte del gen, un gen completo o genes contiguos, como se mencionó antes.

No se conocen a detalle los factores que propician las mutaciones. En relación con algunas de ellas asume importancia la edad cada vez mayor de algunos de los progenitores, en tanto que en otras son decisivos el tamaño, la estructura y el sitio que ocupa el gen en el cromosoma. Una mutación del DNA de una célula germinal deja intacto el fenotipo somático del individuo en que tiene lugar, pero que puede tener un efecto devastador sobre los descendientes. A la inversa, la mutación del DNA de una célula somática que afecta sólo parte de la población celular puede cambiar al individuo en que tiene lugar, pero quizá no se transmita a sus descendientes. Cada individuo de esta clase, con células tanto normales como células que contienen el gen mutante, se conoce como mosaico. Al parecer, las mutaciones de las células somáticas tienen más importancia con respecto al cáncer y el envejecimiento.

En la herencia monogénica de los tres tipos mendelianos la mutación por lo general causa una anomalía de una sola proteína. Puede afectar una enzima, hormona peptídica, inmunoglobulina, colágena, conducto (canal) de membrana o factor de coagulación. Estas anomalías de genes únicos se aíslan en cientos de enfermedades, pero se sabe poco de sus productos proteínicos. Cerca de la cuarta parte de estas enfermedades se manifiesta poco después del nacimiento y más de 90% hacia la pubertad. Una proporción mayor de la mitad afecta a más de un órgano. En cuanto a sus pautas de herencia, de los 10 de cada 1 000 (1%) recién nacidos vivos con enfermedades genéticas, en siete (0.7%) son dominantes, en 2.5 (0.25%) son recesivas y en los restantes (0.05%) están ligadas al sexo.

Los genes autosómicos dominantes por lo general causan enfermedad manifiesta en los sujetos heterocigotos, pero las variaciones del tamaño de la anomalía del gen pueden producir sólo uno de diversos fenotipos. Esto plantea un desafío para las clasificaciones clínica y patológica actuales de la enfermedad. Más aún, un síndrome clínico idéntico puede rastrearse hasta un gen en dos cromosomas diferentes. Y resulta todavía más sorprendente que alrededor de 28% de todos los loci genéticos tiene efectos polimórficos más que monomórficos; es decir, la misma mutación tiene diferentes expresiones fenotípicas. Otro problema radica en la distinción entre la herencia dominante y la recesiva. En familias pequeñas, en las que sólo un descendiente sufre la afección y los progenitores al parecer son normales, puede concluirse de modo erróneo que la herencia es recesiva. Otras características de enfermedades por mutaciones son la penetrancia, que es un índice de la proporción de individuos con un genotipo particular que mostrarán el fenotipo, y la expresividad, que denota la gravedad de la enfermedad en la persona afectada. Signos característicos de los perfiles dominantes de herencia, pero no de los recesivos son los grados variables de penetrancia y expresividad. Se ha observado también la tendencia general de una enfermedad que se hereda por un mecanismo dominante a aparecer por vez primera mucho después del nacimiento.

Las variantes autosómicas recesivas de las enfermedades metabólicas hereditarias, a diferencia de las dominantes, ocurren sólo en el estado homocigoto (ambos alelos anormales). Se caracterizan por una expresión fenotípica más uniforme e inicio poco después del nacimiento. Más a menudo la anomalía básica en las enfermedades hereditarias recesivas comentadas en este capítulo es una deficiencia enzimática que una anomalía de alguna otra proteína.

En los trastornos de los genes ligados al cromosoma X, en los que el gen mutante afecta sobre todo a uno de los sexos, la mujer sufrirá el mismo destino que el varón si un cromosoma X se inactiva en la mayor parte de las células durante el desarrollo embrionario (fenómeno de Lyon). Sin embargo, si el cromosoma X anormal no se expresa con amplitud, la mujer portadora aún puede exhibir anomalías menores. En el último caso la herencia ligada al sexo es difícil de distinguir de la herencia dominante. Además, el vínculo con el sexo es engañoso cuando una enfermedad es letal

para uno de los sexos. En contraste con las mutaciones recesivas autosómicas, es más frecuente que la anomalía afecte una proteína básica y no cause deficiencia de una enzima.

Las enfermedades genéticas multifactoriales también pueden ser familiares. Pueden manifestarse como trastornos constitucionales con anomalías génicas localizadas en varios cromosomas (poligénica o “genética compleja”), o pueden surgir de los polimorfismos de un solo nucleótido o de variaciones en el número de copias. En este caso, las contribuciones de las influencias genéticas y ambientales son muy variables. La presencia de muchos trastornos con alto grado de incidencia familiar, como la esquizofrenia y el síndrome de Gilles de la Tourette, pero que no siguen de manera estricta los principios genéticos típicos se atribuye a este tipo de genética compleja.

La separación de las enfermedades metabólicas-genéticas de las degenerativas (descrita en un capítulo separado) puede inquietar al lector, ya que existen muchas superposiciones entre los dos grupos. La división actual es sostenible sólo hasta el momento en que se haya demostrado que todas las enfermedades degenerativas tienen una patogenia comprensible.

## Genética de la enfermedad mitocondrial

Se descubrió un tipo del todo distinto de transmisión genética relacionada con el DNA de las mitocondrias. Las mitocondrias contienen su propio DNA no cromosómico, distinto del DNA nuclear. El DNA mitocondrial (“el otro genoma humano”) es una molécula circular de cadena doble que codifica las subunidades proteínicas necesarias sobre todo para la traducción de proteínas situadas en la membrana interna de la mitocondria. De los 37 genes mitocondriales, pocos en comparación con el DNA nuclear, 13 participan en los procesos celulares de fosforilación oxidativa y la síntesis de trifosfato de **adenosina** (ATP). Unos cuantos genes del núcleo celular también codifican un número considerable de enzimas oxidativas de las mitocondrias, pero su herencia es de tipo mendeliano; por consiguiente, es posible que un trastorno mitocondrial no muestre la herencia materna característica de las mutaciones mitocondriales, como se describe más adelante.

Cada mitocondria contiene hasta 10 moléculas de DNA anillado y, por supuesto, cada célula incluye numerosas mitocondrias. En la célula, la mitocondria con los genes mutantes puede existir cerca de mitocondrias normales (*heteroplasmia*), un estado que permite la persistencia de una mutación mortal en otras circunstancias (Johns). La presencia de DNA mitocondrial por completo normal o enteramente mutante se denomina *homoplasmia*. La característica esencial de los genes mitocondriales y las mutaciones a que están sujetos es que se heredan casi de manera exclusiva a través del linaje *materno*. Ello se explica por la transmisión de casi todas las mitocondrias del óvulo al momento de la concepción. Más aún, el DNA mitocondrial no se recombina y por tanto permite la acumulación de mutaciones a través de líneas maternas. Además, la duplicación y la distribución del DNA mitocondrial durante la división celular no obedece el ciclo mitótico nuclear. Más bien hay contribuciones durante la división celular de los genes de varias mitocondrias a las células descendientes de las que se están dividiendo. La combinación de un estado heteroplásmico y la dispersión caprichosa de las mitocondrias hacia las células hijas (segregación repetitiva) explica la expresión variable de la mutación mitocondrial en diferentes regiones del sistema nervioso.

El error genético en cada una de las enfermedades mitocondriales es más a menudo una mutación de punto única que desemboca en la alteración de un aminoácido único, pero también puede haber supresiones únicas o múltiples, o duplicaciones de los genes mitocondriales que tienden a ser homoplásmicas y que no se ajustan a la herencia materna, o que se originan por defectos del DNA nuclear. Es importante notar que cerca de 85% de los componentes de proteínas de la cadena respiratoria se codifican en el DNA nuclear y luego se importa hacia la mitocondria; como se mencionó antes, esto permite que una enfermedad mitocondrial siga un patrón de herencia mendeliana en lugar de uno materno. Otra de las reglas generales de la herencia mitocondrial se ejemplifica en una miopatía infantil (deficiencia de oxidasa de citocromo) que por lo general es letal pero también ocurre en una forma menos grave y tiene una aparición tardía. En los casos de presentación más temprana existe menos DNA mitocondrial normal que en los de aparición tardía.

Dado que la función particular de la mitocondria es producir ATP por la fosforilación oxidativa, no sorprende que muchos de los genes contenidos en ella codifiquen proteínas de la cadena respiratoria. Sin embargo, no siempre hay concordancia entre el error en el genoma mitocondrial y el defecto enzimático que produce la enfermedad. De los cinco complejos que constituyen la cadena respiratoria, el que se trastorna más es el de la oxidasa del citocromo c (complejo IV) y su función deficiente origina acidosis láctica, una característica que comparten muchos de los trastornos mitocondriales (véase más adelante). Al continuar con la naturaleza mutable de esta clase de enfermedades se considera que algunos casos de defecto del complejo IV se transmiten de manera autosómica. Se observan defectos del complejo I, originados de mutaciones en la mitocondria, por ejemplo, en la atrofia óptica de Leber. Una explicación más completa de estos trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial puede encontrarse en una revisión reciente de [Leonard y Schapira](#).

Como podría esperarse, la función aberrante de las mitocondrias ubicuas que producen energía da por resultado enfermedades de muchos órganos además del músculo esquelético (p. ej., diabetes y otras endocrinopatías, y en varios trastornos mitocondriales se observan características dismórficas menores). No obstante, casi todos los trastornos mitocondriales afectan el sistema nervioso de manera prominente y en ocasiones exclusiva. Son particularmente frecuentes dos características atribuibles a mitocondrias anormales: una consiste en un cambio especial en las fibras musculares llamadas *fibras rojas rasgadas*, que es una acumulación de mitocondrias, descrita con mayor detalle en los párrafos siguientes, y la otra es la acidosis láctica sistémica. Además de éstas, cada una de las enfermedades mitocondriales tiene características distintivas y sus elementos centrales no se parecen entre sí. Los principales síndromes son los llamados MELAS y MERRF (los acrónimos se definen más adelante), la atrofia óptica hereditaria de Leber, la oftalmoplejía externa progresiva y el síndrome de Leigh. Estas enfermedades se describen con más amplitud en la última parte de este capítulo.

## Características diagnósticas de las enfermedades metabólicas hereditarias

En el ejercicio clínico debe considerarse la posibilidad de una enfermedad metabólica hereditaria cuando se presentan las siguientes pruebas:

1. Una alteración neurológica de tipo similar en un hermano o un pariente cercano.
2. Episodios recurrentes no convulsivos de alteración de la consciencia; convulsiones intratables en lactantes o niños pequeños o espasmos infantiles y convulsiones mioclónicas progresivas en ausencia de hipoxia-isquemia neonatal.
3. Alguna combinación de debilidad espástica simétrica o generalizada sin explicación, ataxia cerebelar, trastorno extrapiramidal, sordera o ceguera.
4. Progresión de una enfermedad neurológica medida en meses o unos cuantos años, a veces identificada por el logro y la posterior pérdida de hitos en el desarrollo, como se describe en el [capítulo 27](#).
5. Retraso en el desarrollo de un individuo sin anormalidades somáticas congénitas ni retraso en el desarrollo de un hermano o familiar cercano.

Ante dicha información clínica, deben ordenarse los análisis bioquímicos correspondientes de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR); imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) del encéfalo, y en ciertos casos, estudios citogenéticos.

Además de la investigación de individuos sintomáticos, la batería de pruebas genéticas y bioquímicas disponible ha hecho práctica la selección en masa de recién nacidos para defectos metabólicos innatos. Pruebas innovadoras conducen al descubrimiento de nuevas enfermedades y aclaran la bioquímica básica de las ya conocidas. En consecuencia, la función del neurólogo está cambiando. Ya no debe esperar a que una enfermedad del sistema nervioso se declare por sí misma mediante los síntomas y los signos ordinarios, cuando la lesión puede haberse vuelto irreversible. En la actualidad es posible encontrar pacientes que, aun asintomáticos, están en peligro y deben prescribirse medidas dietéticas y de otros tipos para prevenir la lesión del sistema nervioso. Esto tiene importancia especial para las familias que tuvieron ya un lactante afectado. Asumir esta nueva responsabilidad con inteligencia requiere ciertos conocimientos de la genética, los métodos de investigación bioquímica y las medidas de salud pública.

Los múltiples síndromes clínicos por los que estas metabolopatías congénitas se manifiestan por sí mismos varían con la naturaleza del defecto bioquímico y la etapa de maduración del sistema nervioso en la que estas alteraciones metabólicas se tornan aparentes. Por ejemplo, en la fenilcetonuria hay un efecto específico en la sustancia blanca cerebral, sobre todo durante el periodo de mielinización activa; una vez que se completan las etapas de la mielinogénesis como se detalla en el [capítulo 27](#), la anormalidad bioquímica se vuelve relativamente inocua. Más importante aún es el nivel de función alcanzado durante el desarrollo del sistema nervioso cuando la enfermedad lo golpea. Un trastorno de la función en un recién nacido o en un lactante, en el que gran parte del encéfalo aún no se desarrolla por completo, es mucho menos evidente que en el niño de mayor edad; conforme la enfermedad evoluciona, las manifestaciones clínicas siempre se ven influidas por la maduración continua de los elementos no afectados del sistema nervioso. Estas interacciones pueden dar la impresión de regresión de la función neurológica lograda, falta de progreso del desarrollo (retraso del desarrollo) o incluso mejoría de la función atribuible a la continuación de la maduración de las partes normales del sistema nervioso.

A causa de la importancia cada vez mayor del factor etario y la tendencia de ciertos procesos patológicos a aparecer en épocas particulares de la vida, a los autores les parece lógico agrupar las enfermedades metabólicas hereditarias no según sus síndromes mayores de expresión, como se ha hecho en otras partes de esta obra, sino en relación con los periodos de la vida en los que tienden a ocurrir con mayor probabilidad: periodo neonatal, lactancia

(uno a doce meses), infancia temprana (uno a cuatro años), infancia tardía, adolescencia y vida adulta. Al ordenamiento sindromático de las enfermedades se ha vuelto sólo durante los dos últimos periodos de edad.

Al adoptar esta subdivisión cronológica los autores toman en cuenta que ciertos defectos metabólicos hereditarios que se manifiestan por sí mismos de la manera más característica durante un periodo particular de la vida no siempre se limitan a esa época y pueden aparecer de forma variante en una etapa posterior. Tales variaciones se anotarán en las partes apropiadas de la discusión.

## ENFERMEDADES METABÓLICAS EN EL PERIODO NEONATAL

Un pequeño número de enfermedades metabólicas progresivas se manifiesta durante los primeros días de la vida. La importancia de estas enfermedades no sólo se debe a su frecuencia (constituyen sólo una pequeña fracción de las enfermedades que afectan la función del sistema nervioso en el recién nacido), sino al hecho de que deben identificarse pronto para impedir que el lactante muera o tenga un retraso grave en el desarrollo de por vida. Esta amenaza inherente introduce un elemento de urgencia en la neurología neonatal. El reconocimiento de estas enfermedades también es importante para propósitos de detección familiar y prenatal.

Son posibles dos enfoques para los trastornos metabólicos neonatales: uno, la investigación de cada recién nacido con una batería de pruebas bioquímicas de sangre y orina, y el otro, efectuar una valoración neurológica detallada durante los días que siguen al nacimiento para identificar los signos más tempranos de estas enfermedades. Desafortunadamente, aún no se simplifican todas las pruebas bioquímicas al punto en que puedan adaptarse a un programa de investigación masiva y muchas de las pruebas clínicas que se emplean ahora a esta edad tienen aún que validarse como marcadores de enfermedad. Más aún, las pruebas son costosas y demandan aspectos prácticos, como la justificación de los costos, para disgusto del pediatra. La introducción reciente de la espectrometría de masas para la valoración hematológica y de orina en tándem redujo algunas de las últimas preocupaciones. La magnitud de la detección varía de un país a otro. En Estados Unidos, la detección incluye varios trastornos relevantes para el desarrollo neurológico, incluidas las categorías de trastornos endocrinos (en particular hipotiroidismo), aminoácidos, ácidos orgánicos, ácidos grasos, mucopolisacáridos y otros. Por lo general, una prueba de detección auditiva también es obligatoria antes del egreso de un lactante. Estas pruebas son organizadas y operadas a nivel estatal.

### Valoración neurológica de los recién nacidos con enfermedades metabólicas

Como se señaló en el [capítulo 27](#), el sistema nervioso del recién nacido funciona esencialmente a nivel del tronco del encéfalo y espinal. El globo pálido y las cortezas visual y motora apenas empiezan a mielinizarse, y su contribución a la totalidad de la conducta neonatal no es muy grande. Para que sea informativo, el examen neurológico debe dirigirse a la valoración de las funciones diencefálica y mesencefálica, cerebelosa y del tronco del encéfalo bajo y espinal. La integridad de estas funciones en el recién nacido se valora con mayor confianza mediante la siguiente búsqueda, como se describe en el [capítulo 27](#):

1. Control de la respiración y la temperatura corporal, regulación de la sed, equilibrio hídrico y apetito, todos son mecanismos del hipotálamo y del tronco del encéfalo
2. Ciertos automatismos elementales como succión, búsqueda, deglución y empuñadura, mecanismos del tronco del encéfalo y cerebelosos.
3. Movimientos y posturas del cuello, el tronco y las extremidades, como reacciones de sostén, extensión del cuello y el tronco, movimientos de flexión y de las piernas a manera de pasos: mecanismos de la parte baja del tronco del encéfalo (reticuloespinales), cerebelosos y espinales.
4. Tono muscular de las extremidades y el tronco, una función neuronal y neuromuscular espinal.
5. Movimientos oculares reflejos, mecanismos tegmentarios del mesencéfalo y pontinos (el nistagmo optocinético modificado puede reconocerse desde el tercer día de vida).
6. Estado de alerta y atención (reactividad a los estímulos y capacidad del examinador para establecer contacto con el paciente) así como pautas de sueño-vigilia y electroencefalográficas: mecanismos mesencefálicos diencefálicos.
7. Ciertas reacciones reflejas como la respuesta de sobresalto (de Moro) y las reacciones de colocación sobre los pies y las manos, mecanismos de la parte alta del tronco del encéfalo y espinales con facilitación cortical.



Los trastornos de estas funciones se manifiestan como alteraciones del estado de alerta y excitación, hipotonía, trastornos de los movimientos oculares (oscilaciones de los ojos, nistagmo, pérdida de la desviación conjugada tónica de los ojos en respuesta a la estimulación vestibular, es decir, a la rotación del lactante), rechazo a los alimentos, temblores, sacudidas clónicas, espasmos **tónicos**, opistótonos, disminución o ausencia de los movimientos de las extremidades, respiración irregular o caótica, hipotermia o poiquilothermia, bradicardia, dificultades circulatorias, mal color y convulsiones.

En la mayor parte de los casos de enfermedad metabólica neonatal, el embarazo y el parto ocurren sin problemas. El nacimiento casi siempre llega a término. El lactante tiene el tamaño y el peso esperados para la duración del embarazo, y no hay signos de anomalías del desarrollo (en unos cuantos casos el lactante es pequeño en cierto grado y en la gangliosidosis  $G_{M1}$  puede haber una apariencia pseudo-Hurler; véase más adelante). Más aún, la función es normal durante los primeros días de la vida. El primer indicio de problemas puede ser la ocurrencia de dificultades para la alimentación: intolerancia a los alimentos, diarrea y vómitos. El lactante se vuelve irritable, no gana peso ni crece, todo lo cual debe sugerir un trastorno del metabolismo de los aminoácidos, del **amoniaco** o de los ácidos orgánicos.

Es probable que la primera indicación definida de la función trastornada del sistema nervioso central sea la presencia de convulsiones. Éstas por lo general adoptan la forma de contracciones clónicas o tónicas sin una pauta definida en un lado del cuerpo o de contracciones bilaterales independientes, detención repentina de la respiración, giro de la cabeza y los ojos hacia un lado o fasciculaciones de las manos y la cara. Algunas de las convulsiones se vuelven generalizadas. Se presentan de manera aislada o en racimos y en el último caso se acompañan de falta de reactividad, inmovilidad y paro respiratorio.

Las otras anomalías clínicas, según investigadores autorizados como **Prechtl y Beintema**, pueden subdividirse de manera burda en tres grupos, cada uno de los cuales constituye una clase de síndrome: 1) hiperkinético e hipertónico, 2) apático e hipotónico o 3) unilateral o hemisindrómico. **Prechtl y Beintema**, en un estudio de más de 1 500 recién nacidos, observaron que si un estudio clínico siempre identifica cualquiera de los tres síndromes, existen dos posibilidades de cada tres de que al séptimo año el niño manifieste anormalidades neurológicas. Encontraron también que ciertos signos neurológicos como parálisis facial, falta del reflejo de empuñadura, laxitud excesiva y trastornos de la succión, aunque a veces indican enfermedad grave del sistema nervioso central, son menos dignos de confianza; además, puesto que son raros, estos signos identificarán sólo a unos cuantos lactantes con daño del encéfalo. Lo que se considera el índice más digno de confianza de las anomalías encefálicas no es el signo neurológico aislado, sino los grupos de signos y los tres síndromes mencionados, aunque sus bases anatómicas y fisiológicas aún no se conocen por completo.

En casos de hipocalcemia-hipomagnesemia prevalece el síndrome hiperkinético-hipertónico. Aunque muchas otras enfermedades tienden a inducir el estado apático-hipotónico, el síndrome hiperactivo-hipertónico puede representar la fase inicial de la enfermedad y siempre conlleva un pronóstico menos desafortunado que el síndrome apático mencionado, que constituye un trastorno mucho más grave, sea cual sea su origen. El tercer grupo supuesto de anormalidades unilaterales en las metabopatías es menos frecuente y de identificación más difícil. Los síndromes pueden tener muchos puntos en común, y en todos ellos aparecer convulsiones. Por medio de la MRI se observa la correlación anatómica de algunas de estas anormalidades neurológicas. Claramente lo que se necesita es una semiología neurológica neonatal más definitiva que utilice innumerables métodos de estímulo-respuesta, incluidos los descritos por Andre Thomas y Dargassis.

## Enfermedades metabólicas del recién nacido y su frecuencia calculada

En Nueva Inglaterra, la detección de todos los recién nacidos para trastornos metabólicos ha estado en operación por casi 50 años. El colega de los autores H.L. Levy, del Boston *Children's Hospital*, recopiló los datos actuales de las enfermedades con implicaciones neurológicas, que se resumen en el **cuadro 36-1**. Antes, algunas de estas se identificaban por pruebas químicas colorimétricas en orina (**cuadro 36-2**). Ya casi se sustituyeron por espectroscopia de masas en tándem.

Cuadro 36-1

**TRASTORNOS METABÓLICOS DETECTADOS POR EXAMEN COLECTIVO EN RECIÉN NACIDOS EN NUEVA INGLATERRA**

TRASTORNOS	CASOS POR 100 000
Deficiencia de biotinidasa	5.4
Galactosemia	1.5
Aciduria-I glutámica	0.4
Aciduria propiónica	0.3
Mutasa de aciduria metilmalónica	0.5
Deficiencia de cobalamina	1.3
Enfermedad de orina de jarabe de arce	0.4
Acidemia isovalérica	0.8
Fenilcetonuria	6.6
Homocistinuria	0.4
Tirosinemia tipo I	0.3
Transcarbamilasa de ornitina	0.8
Pamlitiltransferasa decarnitina	0.1
Citrulinemia tipo I	0.3
Aciduria argininosuccínica	1.0
Aciduria glutámica tipo II	0.6
Deshidrogenasa de acil CoA de cadena muy larga	3.3
Palmitoiltransferasa de carnitina tipo 2	0.5
Deshidrogenasa de hidroxiacl CoA de cadena larga	0.8

*Fuente.* Cortesía del Dr. Inderneel Sahai, New England Newborn Screening Program, MA. Detección realizada por espectrometría de masa en tándem de marca de sangre deshidratada. Se omitieron las anomalías sin significancia neurológica o con tasas extremadamente bajas.

Cuadro 36-2

PRUEBAS DE DETECCIÓN EN ORINA EN BUSCA DE DEFECTOS METABÓLICOS

ENFERMEDAD	CLORURO FÉRRICO	DNPH	REACCIÓN DE BENEDICT	REACCIÓN A NITROPRUSIATO
Fenilcetonuria	Verde	+	–	–
Enfermedad de orina de jarabe de arce	Azul marino	+	–	–
Tirosinemia	Verde pálido (transitorio)	+	–	+
Histidinemia	Verde marrón	±	–	–
Acidemia propiónica	Purpúreo	+	–	–
Aciduria metilmalónica	Purpúreo	+	–	–
Homocistinuria	–	–	–	+
Cistinuria	–	–	–	+
Galactosemia	–	–	+	–
Intolerancia a la fructosa	–	–	+	–

DNPH, Diaminofenilhidrazina.

La espectroscopia de masas en tándem ha sustituido en gran medida a estas pruebas tradicionales para los estudios de detección en RN.

A este grupo deben añadirse los síndromes hiperamoniaquélicos hereditarios y las aminoacidopatías que responden a las [vitaminas](#) (como la dependencia de [piridoxina](#) y la deficiencia de bioppterina), lo mismo que ciertos trastornos metabólicos no familiares que aparecen durante el periodo neonatal, como hipocalcemia, hipotiroidismo y cretinismo, hipomagnesiemia con tetania e hipoglucemia.

Es importante señalar que las tres enfermedades metabólicas hereditarias más frecuentes (*fenilcetonuria* [PKU, phenylketonuria], *hiperfenilalaninemia* e *hipotiroidismo congénito*) no se manifiestan clínicamente durante el periodo neonatal y por tanto se describen en una sección ulterior de este capítulo y en el [capítulo 39](#) (en la discusión referente a hipotiroidismo congénito). Éste es un hecho afortunado puesto que proporciona tiempo para aplicar medidas preventivas antes que los primeros síntomas aparezcan. En párrafos siguientes los autores harán un resumen de otras metabolopatías que pueden identificarse por método de cribado o por signos tempranos.

### Aminoacidopatías que mejoran con vitaminas

En esta categoría se incluye a un grupo de enfermedades que mejoran no con la restricción de un aminoácido específico en los alimentos, sino con el complemento de una vitamina específica ingerible. Se han identificado unas 30 aminoacidopatías que mejoran con [vitaminas](#) (son raras, pero las más frecuentes se incluyen en el [cuadro 40-3](#)), y muchas de ellas lesionan el sistema nervioso central (SNC).

#### Convulsiones dependientes de piridoxina

La dependencia de [piridoxina](#) es el ejemplo prototípico de un trastorno bioquímico genético dependiente de una vitamina, aunque es una enfermedad poco común. Se hereda como rasgo autosómico recesivo y se caracteriza por convulsiones de inicio temprano, a veces intrauterinas; falta de progreso; hipertonía e hipercinesia; irritabilidad; movimientos temblorosos (“bebé agitado”); sobresalto auditivo exagerado (hiperacusia); y más tarde, si no se trata, retraso psicomotor. La alteración de laboratorio específica es el aumento en la excreción de ácido xanturénico como respuesta a

una carga de triptófano. Hay concentraciones bajas de 5-fosfato de piridoxal y ácido aminobutírico gamma (GABA) en el tejido cerebral. La mutación está en el gen *ALDH7A1*.

Los aspectos neuropatológicos se han estudiado solamente en pocos pacientes. Uno de ellos, atendido por R.D. Adams, fue un joven de 13.5 años, afectado desde el periodo perinatal, que quedó en un estado de retraso mental con palidez de discos ópticos y espasticidad en extremidades pélvicas; su cerebro pesaba 350 g menos de lo normal. Se encontró disminución de la sustancia blanca central en los hemisferios cerebrales y deficiencia de neuronas en los núcleos talámicos y el cerebelo, con gliosis (Lott et al.). En la deficiencia de la **piridoxina**, lo más importante es que la administración de 50 a 100 mg de vitamina B<sub>6</sub> suprime el estado convulsivo y las dosis diarias de 40 mg permiten el desarrollo normal.

### Deficiencia de biopterina

Algunos pacientes con concentraciones aumentadas de fenilalanina sérica en el periodo neonatal no responden a las medidas que se toman con aquellos que tienen fenilalanina baja. En ellos se encuentra un defecto en el metabolismo de la biopterina. El defecto es por lo general el resultado de una mutación en la tetrahidrobiopterina, o BH<sub>4</sub>. Si el trastorno no se reconoce y trata con premura, sobrevienen convulsiones mioclónicas y tipo gran mal tardías con un nivel de sensibilidad deficiente e hipotonía generalizada. La dificultad para deglutir es marcada. El retraso en el desarrollo comienza a ser muy palpable en unos pocos meses. A diferencia de lo que ocurre en la fenilcetonuria, la concentración de la fenilalanina hidroxilasa se mantiene normal, pero hay ausencia de tetrahidrobiopterina, que es un cofactor de la enzima. El tratamiento consiste en administrar tetrahidrobiopterina en dosis de 7.5 mg/kg al día en combinación con una dieta baja en fenilalanina. Es importante reconocer este trastorno al principio de la vida mediante cuantificación de las pterinas urinarias e instituir el tratamiento apropiado antes que tenga lugar la lesión del encéfalo. También se ha descrito una forma de inicio más tardío con distonía de fluctuación diurna, pero se desconoce su naturaleza.

### Galactosemia

Es un trastorno que se hereda de forma autosómica recesiva. La anomalía bioquímica consiste en un defecto en la uridiltransferasa de galactosa-1-fosfato (GALT), la enzima que cataliza la conversión de galactosa-1-fosfato en galactosa de uridindifosfato. Se han descrito varias formas de galactosemia con base en el grado de bloqueo metabólico, y algunas se deben a mutaciones en otros genes de la vía de la galactosa. En la forma típica (grave), los síntomas aparecen en los primeros días de edad, después de la ingestión de leche; el vómito y la diarrea van seguidos de falta de progreso. Luego se presentan somnolencia, falta de atención, hipotonía y disminución del vigor de los automatismos neonatales. Las fontanelas pueden estar abombadas, el hígado y el bazo aumentan de tamaño, la piel se vuelve amarillenta (más que en caso de ictericia neonatal) y sobreviene anemia. En un número pequeño se advierte trombocitopenia con hemorragia cerebral. Las cataratas se forman como consecuencia de la acumulación de galactitol en los cristalinos. Estudios del resultado final en lactantes sobrevivientes demostraron retraso del desarrollo psicomotor (coeficiente intelectual [IQ, *intelligence quotient*] alrededor de 85), deterioro visual, osteoporosis, insuficiencia ovárica y cirrosis residual, en ocasiones con esplenomegalia y ascitis. Esto parece persistir aun con el tratamiento, pero no se sabe si en ellos se conserva siempre el tratamiento durante un periodo crítico del desarrollo. En un paciente de esta clase, que murió a los ocho años, el cambio principal en el encéfalo consistió en microcefalia ligera con gliosis fibrosa en la sustancia blanca y pérdida de células de Purkinje y células granulosas en el cerebelo, así como gliosis (Crome). Los hallazgos diagnósticos de laboratorio consisten en elevación de la concentración sanguínea de galactosa, glucosa baja, galactosuria y deficiencia de GALT tanto en los eritrocitos como en los leucocitos y las células hepáticas. El tratamiento es esencialmente dietético con sustitutos de leche; si se instituye con oportunidad, el encéfalo queda protegido contra la lesión.

Friedman et al. observaron también un síndrome neurológico de inicio tardío en pacientes galactosémicos que sobrevivieron a la enfermedad de la lactancia. A finales de la adolescencia todos mostraron retraso mental, y algunos, ataxia cerebelosa, distonía y apraxia. Uno de los pacientes estaba en la etapa media de la vida.

### Acidurias orgánicas de la lactancia

Las acidurias mencionadas se han dividido en cetósicas y no cetósicas. Entre las *cetósicas* la principal es la *acidemia propiónica*, que es un trastorno autosómico recesivo causado por un defecto primario en el metabolismo de ácidos orgánicos y que se expresa clínicamente por episodios de vómitos, letargo, coma, convulsiones, hipertonía y disfunción respiratoria. Aparece en el periodo neonatal o al principio de la infancia; el retraso psicomotor se torna evidente con el tiempo. A pesar del tratamiento dietético la muerte casi siempre ocurre en el transcurso de unos cuantos meses. El ácido propiónico, la glicina, varias formas de ácidos grasos y la butanona están elevados en suero. Como otras acidurias cetósicas orgánicas, el consumo alto de proteínas induce ataques cetósicos. La restricción rígida de proteínas de la dieta (en específico de leucina) por lo general previene ataques de

cetoacidosis y permite el desarrollo psicomotor hasta cierto punto adecuado.

En la infancia también se presentan otras variedades de aciduria cetósica. Las más importantes son *acidemia metilmalónica*, *acidemia isovalérica*, *cetoacidemia beta* y *acidemia láctica*. Todos estos trastornos pueden manifestarse con acidosis metabólica profunda y letargo intermitente, vómito, taquipnea, temblores, sacudidas, convulsiones y estado de coma, con muerte temprana en casi la mitad de los pacientes y retraso en el desarrollo de los que sobreviven. Los subtipos raros de acidemia metilmalónica responden a la vitamina B<sub>12</sub>. La acidemia isovalérica se caracteriza por un olor rancio llamativo de la transpiración, lo que explica el sobrenombre de “síndrome de pie sudoroso”. Numerosos defectos metabólicos, con más frecuencia de piruvato descarboxilasa y piruvato deshidrogenasa, son la causa de la acumulación de los ácidos láctico y pirúvico. El defecto enzimático de la acidemia isovalérica se demostró también en una forma recurrente de ataxia cerebelosa episódica y atetosis, y en una forma persistente de encefalopatías mitocondriales (enfermedad de Leigh), que se describen más adelante en este capítulo.

Se describe una deficiencia separada y rara de decarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos; la característica química es un valor bajo de casi todas las catecolaminas. Este defecto se acompaña de un trastorno del movimiento peculiar de crisis oculóginas, distonía y atetosis e insuficiencia autónoma (consúltese [Swoboda et al.](#)).

En el periodo neonatal también se observa una acidemia glutárica tipo II y causa episodios de acidosis con vómito e hiperglucemia. Se conjugan múltiples anomalías congénitas del cerebro y las estructuras somáticas además de miocardiopatía. Se recomienda una dieta baja en el aminoácido tóxico específico y complementos de carnitina y riboflavina, pero los efectos no son claros.

En la *forma no cetósica de hiperglucemia* se observan concentraciones altas de glicina pero no acidosis. El hallazgo diagnóstico notable es una elevación de la glicina en el LCR, varias veces más alta que la de la sangre. Los efectos sobre el sistema nervioso son más devastadores que en la forma cetósica. En los casos publicados (por varios autores y colegas de los autores) el recién nacido está hipotónico, abatido y disneico, con movimientos oculares desconjugados, posturas opistotónicas, mioclono y crisis epilépticas. Unos cuantos recién nacidos sobreviven a la lactancia, pero se encuentran en extremo deteriorados a nivel cognitivo y de minusvalía. La degeneración espongiiforme se informa tanto en esta enfermedad como en la forma cetósica ([Shuman et al.](#)). Ningún tratamiento es efectivo en los casos graves. En una forma atípica más ligera con anormalidades neurológicas que aparecen al término de la lactancia o infancia resultan benéficas la reducción de las proteínas de la dieta y la administración de [benzoato de sodio](#) en dosis hasta de 250 mg/kg/día. El uso de [dextrometorfano](#), que bloquea los receptores de glicina, es efectivo en la prevención de las crisis epilépticas y el coma.

### Hiperamoniaquemias hereditarias

Es un grupo de seis enfermedades causadas por deficiencias innatas de las enzimas del ciclo de la urea de Krebs-Henseleit; se designan como *deficiencias de sintetasa de N-acetilglutamato*, *sintetasa de carbamilfosfato (CPS, carbamyl phosphate synthetase)*, *ornitina transcarbamilasa (OTC, ornithine transcarbamylase)*, *sintetasa ácida argininosuccínica (citrulinemia)*, *argininosuccinasa* y *arginasa*. La hiperornitinemia-hiperamoniaquemia-homocitrulinemia (HHH) y la intolerancia intrínseca de proteínas son trastornos muy relacionados. Se identifican por el hallazgo de un aumento persistente o episódico de las concentraciones de [amoniaco](#) en sangre. La revisión de [Brusilow y Horwich](#) presenta una explicación detallada de estos síndromes hiperamonémicos hereditarios.

El tipo de herencia de cada uno de estos trastornos es autosómico recesivo, excepto en la deficiencia de OTC, que es dominante ligada al cromosoma X. Sus manifestaciones clínicas son una expresión frecuente de acumulación de [amoniaco](#) o de los intermediarios del ciclo de la urea en el encéfalo; difieren sólo en gravedad según lo completa que sea la deficiencia enzimática y la edad del individuo afectado. La única excepción es la deficiencia de arginasa, que a menudo se manifiesta durante la infancia tardía de forma de paraplejía espástica progresiva con retraso mental. Desde el punto de vista clínico es conveniente dividir las hiperamoniaquemias en dos grupos; uno que se manifiesta en el periodo neonatal y otro que se vuelve palpable semanas o meses más tarde. Esta división es un poco artificial, ya que la presentación clínica tiene más la naturaleza de un espectro continuo, regido por los factores biológicos mencionados y que se extiende incluso a casos raros que presentan su primer síntoma durante la vida adulta.

En las formas más graves de los trastornos hiperamonémicos los lactantes están asintomáticos al nacer y durante el primero a segundo días de vida, tras los cuales rechazan los alimentos, vomitan, se vuelven inactivos y letárgicos con rapidez, y muy pronto caen en estado de coma irreversible. Durante la evolución de la enfermedad se observa transpiración profusa, convulsiones focales o generalizadas, rigidez con opistótonos e hipotermia e hiperventilación. Estos síntomas constituyen una urgencia médica y la enfermedad por lo general es letal aun con medidas enérgicas para reducir el [amoniaco](#).

En los lactantes menos afectados la hiperamonemia se desarrolla varios meses después, cuando la alimentación con proteínas se incrementa. Hay fracaso en el intento de mejorar y los intentos para forzar la alimentación o los periodos de estreñimiento (con incremento de la producción de **amoniaco** en el intestino) pueden acompañarse de crisis de vómitos, letargo, hiperirritabilidad extrema y gritos. La alcalosis respiratoria es una característica constante. Otras manifestaciones son episodios alternos de hipertonía e hipotonía, crisis epilépticas, ataxia, visión borrosa y periodos de confusión, estupor y estado de coma. Durante los episodios de estupor, a menudo precipitados por la deshidratación, una carga alimenticia de proteínas o un procedimiento quirúrgico menor, tal vez se observe edema cerebral en la tomografía computadorizada (CT, *computed tomography*) y la MRI; con las recaídas repetidas el edema cerebral avanza hacia la atrofia, que aparece como áreas simétricas de disminución de la atenuación en la sustancia blanca cerebral. Entre los ataques algunos pacientes con deficiencia parcial pueden mantenerse normales o mostrar sólo una hiperbilirrubinemia ligera (DiMaggio et al., Rowe et al.). Tanto la bilirrubina como el **amoniaco** se elevan con la descompensación, pero ninguno alcanza concentraciones demasiado elevadas. Los signos de retraso motor y mental se hacen claros tras los ataques repetidos y el paciente es vulnerable a las infecciones recurrentes. Dos adultos en la clínica de los autores, casados (pero con azoospermia, que es frecuente), y que se ocupaban de labores con exigencias técnicas, acudieron al médico por crisis de visión borrosa, seguidas de estupor, todo lo cual evolucionó en cuestión de horas (Shih et al., 1999). Mostraron aversión a los productos proteínicos y lácteos desde niños; en la vida tardía, después de comidas ricas en proteínas, se tornaron encefalopáticos, uno con edema cerebral intenso. Se observan pocas diferencias fenotípicas entre las hiperamonemias de inicio tardío, excepto la *aciduria argininosuccínica*, en la que son características notables la resequedad y la fragilidad del pelo (triclasia), y la antes mencionada *deficiencia de arginasa* con diplejía espástica.

El diagnóstico se establece mediante el hallazgo de *hiperamonemia*, a menudo hasta de 1 500 mg/100 ml. El diagnóstico bioquímico preciso requiere pruebas de sangre y orina en busca de aminoácidos o pruebas genéticas. Las hiperamonemias primarias deben distinguirse de las acidurias orgánicas, incluso la *aciduria metilmalónica* (véase antes), en la que la hiperamonemia puede ocurrir como anomalía metabólica secundaria.

En todas las enfermedades hiperamonémicas neonatales el hígado por lo general está aumentado de tamaño y las células hepáticas parecen tener funciones metabólicas insuficientes, pero la manera en que las deficiencias enzimáticas u otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos afectan el encéfalo permanece incierta. Debe asumirse que en algunos casos la saturación del encéfalo por **amoniaco** trastorna el metabolismo oxidativo de las neuronas cerebrales y que cuando las concentraciones sanguíneas de amonio se incrementan (por ingestión de proteínas, estreñimiento, etc.), sobrevienen crisis de coma o un trastorno más crónico de las funciones cerebrales, como en los adultos con cirrosis hepática y encefalopatía portosistémica. En los casos agudamente mortales, el encéfalo está tumefacto y edematoso y los astrocitos muy difusos, numerosos y crecidos. Las neuronas son normales. La tumefacción astrocítica por lo general se atribuye a la acumulación de glutamato secundaria a supresión de la glutamato sintetasa. Estas alteraciones se reproducen en animales mediante la inyección de cloruro de amonio. Si la hiperamonemia comienza repentinamente y es intensa, la combinación resultante de encefalopatía, hinchazón cerebral y alcalosis respiratoria imita al *síndrome de Reye* (consultar “Síndrome de Reye-Johnson” en el [cap. 39](#)).

Como en todas las variantes de hepatopatía, el ácido valproico y otras toxinas hepáticas casi siempre causan estado de coma hepático al deteriorar de forma adicional las enzimas del ciclo de la urea. Son notables unos cuantos casos de hiperamonemia hereditaria que se manifiestan en la niñez o la vida adulta sólo después de administrar uno de estos medicamentos. La mayor parte de los casos de OTC se manifiesta en el periodo neonatal con hiperamonemia, pero las formas más leves pueden aparecer más tarde con síntomas episódicos, como estupor, ataxia y convulsiones. Las otras manifestaciones ya se mencionaron.

#### Tratamiento de síndromes hiperamonémicos

El tratamiento de los síndromes hiperamonémicos agudos se dirige a disminuir el **amoniaco** mediante hemodiálisis, transfusiones de recambio y administración de fenilacetato y **benzoato de sodio**, que pueden desviar el nitrógeno del ciclo de la ureagénesis o actuar como eliminadores de **amoniaco**. Un informe del tratamiento en 299 pacientes con fenilacetato (o fenilbutirato) y benzoato mostró una supervivencia general de 84%, incluido un alto porcentaje de niños que estaban en coma al ingresar (Enns et al.). Cuando ceden los síntomas agudos debe iniciarse una forma sistemática de tratamiento, como describen Brusilow et al., y Msall et al. Debe agregarse arginina (50 a 150 mg/kg) a la dieta, ya que la deficiencia de este aminoácido puede ser la causa del retraso mental y los exantemas relacionados con el trastorno natural. En los casos más crónicos el tratamiento consiste en disminuir la carga de amonio mediante restricción de las proteínas dietéticas y administración de antibióticos orales y **lactulosa**. Los lactantes con errores innatos de la ureagénesis están en peligro constante de crisis recurrentes de hiperamonemia y estado de coma, en particular a causa de infecciones. En unos cuantos casos el tratamiento cuidadoso del error metabólico resultó en desarrollo psicomotor normal. El



trasplante de hígado puede ser una opción terapéutica.

### Aminoacidopatías de cadena ramificada (enfermedad de la orina de jarabe de arce)

Estas alteraciones son causadas por una deficiencia de deshidrogenasa de cetoácido alfa, que causa la acumulación de los aminoácidos de cadena ramificada leucina, isoleucina y valina, y los correspondientes cetoácidos alfa de cadena ramificada, que pueden detectarse en el plasma y la orina. La detección es parte de la mayor parte de paneles metabólicos neonatales. El patrón de la herencia de la enfermedad con orina en jarabe de arce puede tomarse como prototipo. El patrón de herencia de esta enfermedad es autosómico recesivo y se han detectado al menos tres tipos, cada uno con un locus genético distinto. La incidencia es más alta en poblaciones amish, menonitas y judías.

En el tipo neonatal más grave, el lactante se ve normal al nacer, pero hacia el final de la primera semana experimenta alimentación deficiente, hipertonicidad intermitente, opistótonos e irregularidad respiratoria. A estos fenómenos siguen disminución de los automatismos neonatales, convulsiones, cetoacidosis grave y, a menudo, estado de coma y muerte hacia el final de la segunda a cuarta semanas. Esta enfermedad es una de las causas del síndrome epiléptico maligno del principio de la lactancia (Brett). Se describen cuatro variantes más leves de la enfermedad. En estas variedades más crónicas, las dificultades en la alimentación comienzan un poco más tarde, en el periodo infantil temprano. Se manifiestan como infecciones recurrentes, acidosis episódica, estado de coma y retraso del crecimiento y del desarrollo psicomotor. Hacia el final del primer año de vida algunos de estos pacientes pueden tornarse cuadriparesicos o atáxicos, o sólo tener un retraso mental inespecífico. La enfermedad deriva su nombre del olor a jarabe de maple de la orina del niño, que es positiva a 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH, 2,4-dinitrophenylhydrazine).

Otro hallazgo de laboratorio importante además del incremento de las concentraciones plasmáticas y urinarias de leucina, isoleucina, valina y cetoácidos es la acumulación secundaria de un derivado del ácido hidroxibutírico alfa. Los hallazgos neuropatológicos son inciertos. En el primer caso agudo descrito sólo se observó edema intersticial; en los casos más crónicos se encontró palidez y pérdida de la mielina, y gliosis de partes de la sustancia blanca cerebral que se mielinizan después del nacimiento. Pueden observarse en estudios de CT y MRI.

El tratamiento mediante la restricción de alimentos que contienen aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) permite el desarrollo mental razonablemente normal, pero sólo cuando la restricción se inicia en el periodo neonatal y se conserva toda la vida. Una variante que responde a [tiamina](#) con una pauta de cetoácidos un poco diferente descrita por Prensky y Moser reacciona de manera variable a 30 a 300 mg de [tiamina](#). Los episodios agudos, que ponen en peligro la vida, por lo general requieren diálisis peritoneal a fin de eliminar los posibles metabolitos tóxicos; responden a la administración de combinaciones de glucosa y aminoácidos sin cetoácidos de cadena ramificada. El trasplante hepático puede ser curativo y eliminar las graves restricciones dietéticas de por vida.

### Otras acidemias orgánicas

Además de la enfermedad de la orina de jarabe de arce, otros diversos trastornos metabólicos, algunos de origen mitocondrial, se manifiestan en el periodo neonatal o más tarde y se caracterizan por acidemia orgánica. Si son graves, el lactante presenta acidosis metabólica (láctica) poco después de nacer, con letargo, problemas para alimentarse, respiraciones rápidas y vómitos. En otros casos hay irritabilidad, movimientos de las extremidades sacudidas e hipertonía. Las presentaciones tardías adoptan la forma de dificultades para la alimentación, vómitos repetidos, hipotonía y fracaso para mejorar. Con el paso del tiempo el retraso psicomotor y las convulsiones resistentes a los fármacos se tornan palpables. La tensión metabólica (p. ej., una infección intercurrente o procedimientos quirúrgicos) puede precipitar una crisis de cetoacidosis. La atención de estos pacientes durante la enfermedad aguda es crucial. Véase la publicación de [Lyon et al.](#) para obtener una descripción más completa. Algunos casos raros, en particular con deficiencia de biotinidasa, pueden aparecer en la adultez temprana.

Los estudios bioquímicos pueden descubrir una deficiencia de biotinidasa, aciduria metilmalónica, acidemia glutárica, acidemia metilglutacónica o cualquier número de otras anomalías de ácidos orgánicos. Cada uno puede identificarse mediante una causa genética ya establecida. Como se señaló antes, algunas de estas enzimas actúan en conjunto con un cofactor vitamínico específico, de modo que el diagnóstico preciso es imperativo. La deficiencia de biotinidasa puede responder a la administración de 10 mg/día de [biotina](#); la acidemia metilmalónica, a 1 a 2 mg/día de vitamina B<sub>12</sub>; la enfermedad de la orina de jarabe de arce, a 10 a 20 mg/día de [tiamina](#), y la acidemia glutárica de los tipos I y II, a 300 mg/día de riboflavina. La administración de carnitina puede incrementar la eliminación de metabolitos tóxicos.

### Deficiencia de sulfito oxidasa con deficiencia del cofactor molibdeno o sin ella

Son trastornos recesivos autosómicos en extremo raros del metabolismo del azufre, que se manifiestan clínicamente durante el periodo neonatal por crisis convulsivas, hipotonía axial, nivel de respuestas reducido y espasmos con opistótonos. Puede añadirse luxación de los cristalinios, ceguera, coloboma y enoftalmos combinados con retraso mental grave y características faciales dismórficas (ojos muy separados, cara y filtro largos, mejillas abotagadas). No hay diferencia entre la deficiencia pura de sulfito oxidasa y la relacionada con deficiencia de cofactor de molibdeno. Si el paciente sobrevive la lactancia, a la confusión y estupor episódicos en crisis le siguen convulsiones, retraso mental y ataxia. En uno de los casos de los autores, descrito por [Shih et al. \(1977\)](#), surgió un síndrome de hemiplejía y afasia similar a un accidente cerebrovascular, durante una recidiva a la edad de 4.5 años, y en otro paciente, a los ocho meses de edad hubo subluxación de los cristalinios y coreoatetosis.

La anormalidad bioquímica es la acumulación de sulfito y posiblemente sulfatasa como consecuencia de la deficiencia de la enzima. En un examen de necropsia se observó atrofia cerebral con pérdida y destrucción de las sustancias blanca y gris (corteza cerebral, núcleos basales y núcleos cerebelosos). El incremento de la ingesta de molibdeno o la disminución de la ingesta dietética de aminoácidos sulfurados son posibilidades terapéuticas, aunque aún no se prueban por completo.

## Diagnóstico de las enfermedades metabólicas neonatales

Desde luego un indicio importante es el antecedente de una enfermedad neonatal o muerte inexplicable muy temprana en la misma genealogía o en un pariente masculino materno. Los antecedentes de rechazo de los alimentos proteínicos por parte del lactante, o incluso entre los parientes de disgusto por las proteínas o dificultades para la alimentación durante la lactancia, deben plantear la sospecha de un trastorno hiperamonémico hereditario o una acidemia orgánica. Los métodos indispensables de laboratorio son los que miden el [amoniaco](#) y el lactato en sangre, y las cetonas y sustancias reductoras en la orina (que reaccionan con el sulfato cúprico). Un programa de detección de amplio espectro puede descubrir una anormalidad bioquímica; éste es el estado óptimo de las situaciones, en especial cuando este tipo de valoración brinda información antes que los síntomas aparezcan.

Diversas enfermedades metabólicas no hereditarias deben distinguirse de las hereditarias en este periodo de la vida. La *hipocalcemia* es una de las causas más frecuentes de convulsiones neonatales; por lo general se presentan tetania, espasmos y movimientos trémulos. La causa se desconoce, pero el trastorno se corrige con facilidad y el pronóstico es excelente. Las *reacciones hipoglucémicas* sintomáticas son frecuentes en los recién nacidos. Los recién nacidos prematuros son los más susceptibles. Cuando las concentraciones sanguíneas de glucosa son menores de 30 mg/100 ml en el lactante maduro y de 20 mg/100 ml en el prematuro, sobrevienen convulsiones, temblores y somnolencia. La toxemia y la diabetes mellitus maternas también predisponen a la hipoglucemia. Otras causas de hipoglucemia son insuficiencia suprarrenal, galactosemia e hiperplasia intrahepática de las células insulares pancreáticas, los trastornos tratables de la oxidación beta de los ácidos grasos y la recién descrita deficiencia congénita del transporte de glucosa del LCR, que causa hipoglucoorraquia y crisis refractarias persistentes, a menos que las concentraciones de glucosa sanguínea se mantengan altas. [Koivisto et al.](#) documentaron bien los efectos dañinos de la hipoglucemia no tratada. Asimismo, en fecha reciente se reconoció un trastorno del transporte de serina del LCR que ocasiona falta de crecimiento, incapacidad y espasticidad graves del desarrollo, así como epilepsia intratable. El diagnóstico se establece mediante la medición de los aminoácidos en el LCR; el tratamiento es con dosis orales altas de serina. El *cretinismo* y la *hipercalcemia idiopática* son otras alteraciones reconocibles durante este periodo de edad.

Aicardi describió un síndrome mioclónico neonatal y Ohtahara, un trastorno convulsivo neonatal maligno. En algunos de los casos el síndrome neonatal se fusionó más adelante con el tipo West de espasmos infantiles y el síndrome de Lennox-Gastaut (véase [cap. 15](#)). Algunos casos tuvieron anomalías del desarrollo del cerebro y el resultado fue retraso mental grave. La coincidencia familiar fue una característica en otros pacientes de esta clase; en tales casos se sospechó un defecto metabólico pero nunca se comprobó.

Las enfermedades metabólicas hereditarias también deben distinguirse de otros trastornos catastróficos que ocurren durante el nacimiento o poco después, como asfixia, hemorragia ventricular perinatal con síndrome de insuficiencia respiratoria de la enfermedad de membrana hialina, otros estados hipotensivos hipóxicos, eritroblastosis fetal con encefalopatía bilirrubínica, meningitis bacteriana neonatal, meningoencefalitis (herpes simple, enfermedad citomegálica de inclusión, listeriosis, rubeola, sífilis y toxoplasmosis) y enfermedad hemorrágica del recién nacido. Éstos se describen en el [capítulo 37](#), dedicado a las enfermedades del desarrollo.

## ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS DE LA LACTANCIA

El rasgo distintivo de las enfermedades metabólicas hereditarias que afectan al sistema nervioso en la lactancia es la *falta de alcance de los hitos psicosensoriomotores o la regresión de comportamientos ya logrados*. Sin embargo, las que comienzan en el primer año de la vida plantean

problemas extraordinarios para el diagnóstico neurológico. Si el inicio ocurre durante los primeros meses de la vida posnatal, antes que el lactante haya tenido tiempo de desarrollar el repertorio complejo normal de conducta, los primeros signos de la enfermedad adoptan la forma de retrasos sutiles en la maduración más que de regresión psicomotora. Las desviaciones de la normalidad consisten en falta de interés por los alrededores, falta de comunicación visual, continuo control deficiente de la cabeza, incapacidad para sentarse en la época usual, coordinación manos-ojos deficiente y persistencia de los automatismos infantiles. Desde luego, el desarrollo embriológico deficiente del encéfalo puede tener efectos similares ([cap. 37](#)) y al parecer las enfermedades generales y otras malformaciones viscerales como fibrosis quística, nefropatía, atresia biliar y cardiopatía congénita, infecciones crónicas, desnutrición y convulsiones (bajo tratamiento con fármacos), pueden impedir el desarrollo psicomotor. El diagnóstico se facilita en cierto grado durante la segunda mitad del primer año, en especial si el desarrollo durante la primera mitad procedió con normalidad. Luego la madre observadora puede percibir la pérdida de ciertos logros tempranos, lo que atestigua la naturaleza progresiva de una enfermedad.

Los miembros más distintivos de esta categoría de enfermedad neurológica son las *leucodistrofias* y las llamadas *enfermedades por almacenamiento lisosómico*. Las leucodistrofias son un grupo de metabolopatías hereditarias del sistema nervioso, caracterizadas por destrucción progresiva, asimétrica y por lo común masiva de la sustancia blanca cerebral y a veces de la médula espinal; cada una de ellas se diferencia por un defecto genético específico en el metabolismo de la mielina. En las *enfermedades por almacenamiento lisosómico* hay una deficiencia genética de las enzimas (casi siempre una o más de las hidrolasas ácidas) necesarias para la degradación de los enlaces glucosídicos o peptídicos específicos en los lisosomas intracitoplásmicos, causa de que las células nerviosas se ingurgiten con material que de ordinario degradarían. Por último, estos metabolitos dañan la célula nerviosa o la vaina de mielina.

La mayor parte de esas enfermedades se clasifica como *esfingolipidosis*. En 1966 [Brady](#) observó que en cada uno de estos trastornos se acumulaban grandes cantidades de esfingolípidos en el encéfalo y otros tejidos. Los esfingolípidos son una clase de lípidos intracelulares que tienen ceramida, como su estructura básica, pero cada uno posee diferentes oligosacáridos o fosforilcolina unidos. La tasa de síntesis de los esfingolípidos es normal y su acumulación se debe a un defecto de una enzima lisosómica específica que en condiciones normales degrada cada una de las glucoproteínas, los glucolípidos y los mucopolisacáridos mediante la eliminación de un monosacárido o la fracción de sulfato. Constituye el tipo de deficiencia enzimática y de metabolito acumulado, y también la distribución del sustrato no degradable en los tejidos, lo que confiere un carácter bioquímico y clínico peculiar a cada una de las enfermedades de dicha categoría.

El concepto de enfermedades por almacenamiento lisosómico, que Hers introdujo en 1965, desencadenó un gran interés entre los neurólogos porque proporciona el potencial para el diagnóstico prenatal y la detección de los portadores. El diagnóstico de las enfermedades de este grupo también se facilita mediante el uso de la CT, la MRI y las técnicas de respuestas provocadas, que confirman la existencia de las leucodistrofias, y el examen de microscopía electrónica de biopsias de piel, recto o conjuntivas, linfocitos circulantes y células de líquido amniótico cultivadas, que descubren el material del almacenamiento lisosómico en las células no nerviosas.

Se han identificado más de 40 enfermedades de depósito lisosómico en que están presentes anomalías bioquímicas. Las principales se incluyen en el [cuadro 36-3](#), adaptado originalmente de la revisión de Kolodny y Cable. Cada uno tiene una causa genética identificada. Además de las esfingolipidosis, que son las enfermedades del almacenamiento lisosómico que es más probable encontrar durante el primer año de la vida, el cuadro incluye las enfermedades del almacenamiento que pueden no manifestarse clínicamente hasta edades más tardías (infancia y adolescencia), consideradas más adelante en este capítulo. Meikle y sus colegas identificaron la frecuencia de cada uno de los diversos tipos detectada en un estudio amplio de la población australiana y en general concuerda con el orden que se indica a continuación. En el informe del laboratorio nacional de referencia australiano es posible apreciar una perspectiva amplia de la frecuencia de los trastornos lisosómicos. Se observaron 545 casos (75 detectados prenatalmente) en un periodo de 16 años, una frecuencia calculada de un caso por 7 700 nacidos vivos. Ello se aproxima al estimado en Estados Unidos, que se acerca a 1 por 5 000 nacimientos.

Cuadro 36-3

**ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO (tesaurismosis)<sup>a</sup>**

TRASTORNO	DEFICIENCIA PRIMARIA	METABOLISMO ACUMULADO
<i>Esfingolipidosis</i>		
Gangliosidosis GM <sub>1</sub>	Galactosidasa beta	Gangliósido GM <sub>1</sub> , galactosiloligosacáridos, sulfato de

		queratán
Gangliosidosis G <sub>M2</sub>		
Enfermedad de Tay-Sachs	Subunidad alfa de la N-acetilhexosaminidasa	Gangliósido G <sub>M2</sub>
Enfermedad de Sandhoff	Subunidad beta de la N-acetilhexosaminidasa	Gangliósido G <sub>M2</sub> , oligosacáridos, glucosaminoglucanos
Deficiencia de activador	Activador G <sub>M2</sub>	Gangliósido G <sub>M2</sub>
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A (sulfatidasa), activador del sulfátido (saposina B)	Galactosilsulfato, lactosilsulfato
Enfermedad de Krabbe	Galactocerebrosidasa	Galactosilceramida
Enfermedad de Fabry	Galactosidasa alfa A	Trihexósido de ceramida
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa	Glucosilceramida, glucopéptidos
Enfermedad de Niemann-Pick		
Tipos A y B	Esfingomielinasa	Esfingomielina, colesterol
Tipo C	Esterificación del colesterol	Colesterol libre, <i>bis</i> -monoacilglicerofosfato
Enfermedad de Farber	Ceramidasa	Ceramida
Enfermedad de Schindler	Galactosidasa alfa B	Oligosacáridos y glucopéptidos de alfa- <i>N</i> -acetilgalactosaminilo
<b><i>Lipofuscinosis ceroides neuronales</i></b>		
Forma de la lactancia (Haltia-Santavuori)	Tioesterasa de palmitoil-proteína	Depósitos osmiofílicos granuloso
Forma de la lactancia tardía (Jansky-Bielschowsky)	Peptidasa I de tripeptidilo	Cuerpos curvilíneos, subunidad C de la ATP sintasa mitocondrial
Forma juvenil (Spielmeyer-Sjögren)	Aminoácido 438 de la proteína de membrana	Cuerpos curvilíneos y laminados (huellas digitales), subunidad C de la ATP sintasa de mitocondrial
Forma del adulto (enfermedad de Kufs)	Se desconoce	Depósitos osmiofílicos de tipo mixto e inclusiones laminares
<b><i>Glucoproteínosis</i></b>		
Aspartilglucosaminuria	Aspartilglucosaminidasa	Aspartilglucosamina
Fucosidosis	alfa-L-Fucosidasa	Fucosiloligosacáridos, fucosilglucoesfingolípidos

Galactosialidosis	Proteína protectora ( $\beta$ galactosidasa y $\alpha$ neuraminidasa)	Sialiloligosacáridos, galactosiloligosacáridos
Manosidosis alfa	$\alpha$ Manosidasa	Manosiloligosacáridos alfa
Manosidosis beta	$\beta$ Manosidasa	Manosiloligosacáridos beta
<b>Mucopolipidosis</b>		
Sialidosis (mucopolipidosis I)	$\alpha$ Neuraminidasa	Sialiloligosacáridos, sialilglucopéptidos
Mucopolipidosis II (enfermedad de células I)	UDP-N-acetilglucosamina: enzima lisosómica, 1-fosfotransferasa de N-acetilglucosamina	Sialiloligosacáridos, glucoproteínas, glucolípidos
Mucopolipidosis III (polidistrofia de pseudo-Hurler)	La misma fosfotransferasa que arriba	Sialiloligosacáridos, glucoproteínas, glucolípidos
Mucopolipidosis IV	Mucopolipina-1	Gangliósidos, fosfolípidos, mucopolisacáridos
<b>Otras enfermedades lisosómicas</b>		
Deficiencia de lipasa ácida		
Enfermedad de Wolman	Lipasa ácida	Ésteres del colesterol, <a href="#">triglicéridos</a>
Enfermedad del almacenamiento de ésteres del colesterol	Lipasa ácida	Ésteres del colesterol, <a href="#">triglicéridos</a>
Glucogenosis del tipo II (enfermedad de Pompe)	$\alpha$ Glucosidasa (maltasa ácida)	Glucógeno
Enfermedad del almacenamiento de ácido siálico		
Forma de la lactancia	Transporte de ácido siálico	Ácido siálico libre
Enfermedad de Salla	Transporte de ácido siálico	Ácido siálico libre
<b>Mucopolisacaridosis</b> (véase <a href="#">cuadro 36-7</a> )		

<sup>a</sup>Véase el texto respecto a la designación genética.

Los tipos más frecuentes de enfermedades por depósito lisosómico son los siguientes:

1. Enfermedad de Tay-Sachs (gangliosidosis  $G_{M2}$ ) y variantes como la enfermedad de Sandhoff
2. Enfermedad de Gaucher de la lactancia

3. Enfermedad de Niemann-Pick de la lactancia
4. Gangliosidosis  $G_{M1}$  generalizada de la lactancia
5. Leucodistrofia de cuerpos globoides de Krabbe
6. Lipogranulomatosis de Farber
7. Leucodistrofias de Pelizaeus-Merzbacher y otras leucodistrofias sudanófilas
8. Degeneración esponjosa (enfermedad de Canavan-van Bogaert-Bertrand)
9. Enfermedad de Alexander
10. Encefalopatía de Zellweger
11. Enfermedad oculorrenocerebral de Lowe

En las descripciones siguientes, los autores resumieron las características clínicas y patológicas de cada una de las enfermedades que se listaron antes y señalan con letras cursivas los signos clínicos característicos y las pruebas de laboratorio que corroboran la presencia de estos trastornos. La enfermedad de Leigh, que puede aparecer en el grupo de esta edad, se describe con las enfermedades mitocondriales más adelante en este mismo capítulo.

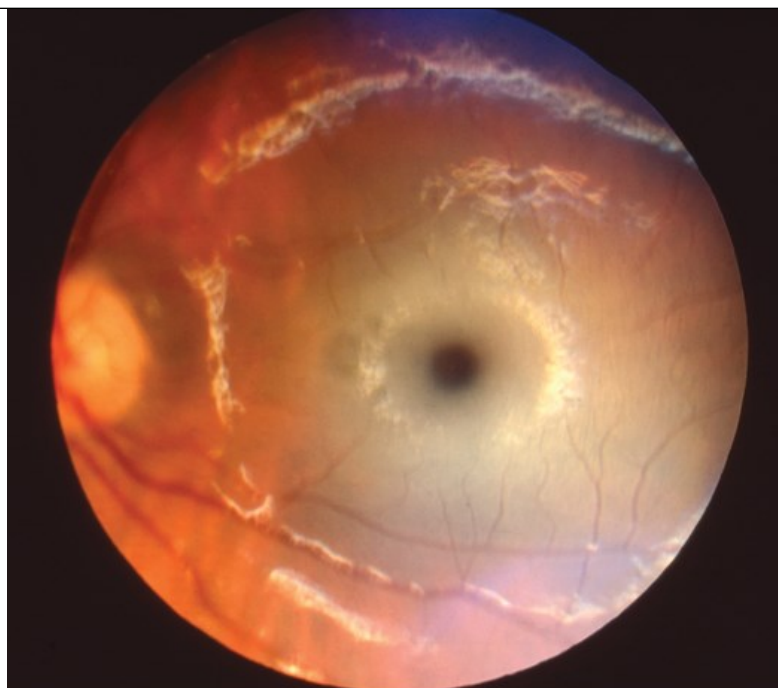
### Enfermedad de Tay-Sachs (gangliosidosis $G_{M2}$ , deficiencia de hexosaminidasa A, mutación HEXA)

Es una enfermedad autosómica recesiva que se observa sobre todo en lactantes judíos con antecesores europeos orientales (asquenazíes). Fue descrita en 1881 por Tay, un oftalmólogo inglés, y en 1887 por Sachs, un neurólogo estadounidense, la denominaron idiocia amaurotica familiar. La enfermedad se hace aparente durante las primeras semanas o meses de la vida, casi siempre hacia el cuarto mes. Las primeras manifestaciones son sobresalto anormal a los estímulos acústicos, falta de atención, irritabilidad y reacciones deficientes a los estímulos visuales, seguidos por *retraso del desarrollo psicomotor* o incluso regresión (por cuatro a seis meses), con incapacidad para girar sobre sí mismo y sentarse. Al principio la hipotonía axial es acentuada, pero más tarde se desarrollan espasticidad y otros signos de las vías corticoespinales, así como insuficiencia visual. La degeneración de las células maculares expone la coroides vascular roja subyacente rodeada por un anillo gris blanquecino de células retinianas distendidas con gangliósido. La apariencia resultante es de *manchas color rojo cereza* con atrofia óptica (fig. 36-1). Éstas se observan en las retinas en más de 90% de los pacientes (pero también son características de otras enfermedades por depósito, véase cuadro 36-4). Durante el segundo año ocurren convulsiones tónicoclónicas o motoras menores e incremento del tamaño de la cabeza (diastasis de las suturas) con ventrículos hasta cierto punto normales; en el tercer año el cuadro clínico es de demencia, descerebración y ceguera. La caquexia y la muerte ocurren entre los dos y los cuatro años. El electroencefalograma (EEG) se vuelve anormal en las etapas incipientes (ondas lentas paroxísticas con espigas múltiples). A veces se observan gránulos basófilos en los leucocitos y vacuolas en los linfocitos. La microscopia de luz no revela anomalías viscerales, esqueléticas o de médula ósea.

Figura 36-1.

Mancha retiniana rojo cereza en un paciente con enfermedad de Tay-Sachs. El anillo blanquecino rodea la mácula oscura. En este niño de piel oscura, la mancha macular es oscura, en lugar de rojiza. (Por cortesía de la Dra. Shirley Wray.)





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Cuadro 36-4

#### ENFERMEDADES QUE MUESTRAN UNA MANCHA COLOR ROJO CEREZA

Gangliosidosis $G_{M1}$
Gangliosidosis $G_{M2}$ (enfermedad de Tay-Sachs y tipo Sandhoff)
Sialidosis
Enfermedades de Niemann-Pick tipos A a D (no E ni F); el anillo puede ser difuso y no preciso
Lipogranulomatosis de Farber
Leucodistrofia metacromática
Lipofuscinosis neuronal ceroid, forma infantil tardía (maculopatía en escarapela, no mancha rojo-cereza verdadera)

La anomalía enzimática básica es una *deficiencia de hexosaminidasa A beta*, que en condiciones normales separa la *N*-acetilgalactosamina de los gangliósidos. Como resultado de esta deficiencia, el gangliósido  $G_{M2}$  se acumula en las neuronas corticales cerebrales, las células de Purkinje, células ganglionares de la retina y, en menor medida, en las neuronas grandes del tronco del encéfalo y la médula espinal. El defecto enzimático puede identificarse en el suero, leucocitos y fibroblastos cultivados de la piel o el líquido amniótico; este último da a los padres la opción del aborto en caso de una enfermedad intratable y letal. La prueba para hexosaminidasa A también permite la detección de portadores heterocigóticos del defecto genético. La detección de este defecto enzimático se complica por el hecho de que se han aislado más de 50 mutaciones en el gen *HEXA*, que codifica la subunidad alfa de las hexosaminidasas beta y porque la enzima es normal en una forma con deficiencia del activador enzimático. Sólo tres mutaciones causan 98% de la forma frecuente en personas de origen judío.

El encéfalo es de gran tamaño, en ocasiones duplica el peso normal. Además, se observa pérdida de neuronas y gliosis reactiva; las células nerviosas restantes a través de todo el SNC se distienden con glucolípidos. Las biopsias de la mucosa rectal descubren distensión con glucolípidos de las células

ganglionares del plexo de Auerbach. En el pasado, esto se usaba como un método diagnóstico, pero fue desplazado por la detección prenatal y neonatal. Las partículas del material almacenado aparecen como cuerpos citoplásmicos membranosos bajo el microscopio electrónico. Las células ganglionares retinianas están distendidas con el mismo material y, junto con los histiocitos llenos de grasa, producen los anillos de color gris blanquecino alrededor de la fovea, donde no hay células nerviosas, como se dijo antes.

La enfermedad de Tay-Sachs es intratable, pero puede prevenirse mediante la realización de pruebas para el rasgo recesivo a todos los individuos de origen judío. En sitios en que se ha emprendido el cribado prácticamente ha desaparecido la enfermedad.

En la *enfermedad de Sandhoff* que afecta a lactantes de ascendencia no judía se advierte una deficiencia de las hexosaminidasas A y B, hepatoesplenomegalia moderada y granulaciones gruesas en los histiocitos de la médula ósea. El cuadro clínico y patológico es el mismo que el de la enfermedad de Tay-Sachs, salvo por los signos adicionales de almacenamiento visceral de lípidos. A veces los órganos viscerales no aumentan de tamaño.

En los últimos años se identificaron numerosas variantes de la deficiencia de hexosaminidasa A y B. Desde el punto de vista clínico difieren de la enfermedad de Tay-Sachs por su inicio más tardío, afección menos extensa del encéfalo (las neuronas corticales se mantienen más o menos indemnes y ocurre una afección intensa de neuronas tanto de los núcleos basales como cerebelosas y espinales). En consecuencia, la expresión clínica de las variantes que aparecen en la niñez, la adolescencia y la vida adulta toman la forma de atetosis, distonía, ataxia y parálisis de neurona motora; la función mental puede ser normal. El trastorno también se ha observado en algunos casos congénitos en que hubo un deterioro progresivo y rápido en un lactante microcefálico.

## Enfermedad infantil de Gaucher (forma neuronopática tipo II, deficiencia de glucocerebrosidasa, mutación GBA)

Es una enfermedad autosómica recesiva sin predominio étnico, descrita por primera vez por Gaucher en 1882. La forma neuronopática casi siempre inicia antes de los seis meses de edad y a menudo antes de los tres meses. La evolución clínica es más rápida que la de la enfermedad de Tay-Sachs (la mayoría de los pacientes con enfermedad de Gaucher de la lactancia no sobrevive más allá del año de edad y 90% no después de los dos años). Apraxia oculomotora y estrabismo bilateral son signos tempranos y se acompañan de pérdida rápida del control de la cabeza, de la capacidad para rodar y sentarse, y de movimientos intencionados de las extremidades, aunados a apatía, irritabilidad, llanto frecuente y dificultad para succionar y deglutir. En algunos casos la progresión es más lenta, con adquisición de palabras simples hacia el primer año, signos corticoespinales bilaterales (signos de Babinski y reflejos tendinosos hiperactivos), *retroflexión persistente del cuello* y *estrabismo*. Estridor laríngeo y trismo, disminución de la reacción a los estímulos, cabeza de tamaño pequeño, convulsiones raras, fondos de ojo normales, aumento de tamaño del bazo e hígado un poco crecido, nutrición deficiente, pigmentación cutánea y esclerótica amarillenta, osteoporosis, colapso vertebral y cifoescoliosis y, a veces, linfadenopatía completan el cuadro clínico. El LCR es normal; el EEG es anormal, pero de manera inespecífica.

El *aumento de la fosfatasa ácida sérica e histiocitosis característica (células de Gaucher)* en los frotis de médula y las biopsias de hígado y bazo, son hallazgos de laboratorio importantes. La *deficiencia de glucocerebrosidasa* en los leucocitos y los hepatocitos es diagnóstica; se acumula glucocerebrósido en los tejidos afectados. El aspecto patológico característico es la célula de Gaucher, de 20 a 60 µm de diámetro, con citoplasma de apariencia arrugada y núcleo excéntrico. Estas células se encuentran en la médula, los pulmones y otras vísceras; el almacenamiento en las neuronas rara vez es palpable. La principal anomalía en el encéfalo es una pérdida de células nerviosas (en particular en los núcleos bulbares, pero también en los núcleos basales, la corteza y el cerebelo) y una gliosis reactiva que se extiende dentro de la sustancia blanca.

A diferencia de la forma tipo II descrita antes, la enfermedad de Gaucher tipo I es una forma no neuronopática y hasta cierto punto benigna. La enfermedad de Gaucher tipo III menos frecuente es neuronopática. Se expresa durante la infancia tardía o la adolescencia mediante disminución de progreso lento de la capacidad mental, convulsiones y ataxia, y más tarde, debilidad espástica y esplenomegalia. La visión y las retinas se conservan normales. Un defecto de la mirada lateral voluntaria, con movimientos completos en la maniobra oculocefálica ("cabeza de muñeca"), establece el diagnóstico con firmeza. Estos signos permiten distinguir entre la enfermedad de Gaucher y la de Niemann-Pick, en la que los movimientos verticales de los ojos se pierden (véase más adelante). La secuencia de nucleótidos del gen de glucocerebrosidasa clonado de la enfermedad de Gaucher de tipo I, según [Tsuji y cols. \(1987\)](#) era distinta de la de los tipos II y III. Respecto a estos dos últimos no existe tratamiento alguno.

## Enfermedad infantil de Niemann-Pick (deficiencia de esfingomielinasa, mutación NPC)

Es una enfermedad recesiva autosómica. Dos tercios de los lactantes afectados son de linaje judío asquenazí. En el usual tipo A de la enfermedad los síntomas aparecen entre los tres y los nueve meses de edad, a menudo con marcado *agrandamiento de hígado, bazo y ganglios linfáticos*, e

*infiltración de los pulmones*; en muy pocos casos se observa ictericia o ascitis. Las anomalías cerebrales están definidas al final del primer año, con frecuencia antes. Las manifestaciones habituales son pérdida de los movimientos espontáneos, falta de interés en el ambiente e hipotonía axial con signos corticoespinales bilaterales, ceguera y nistagmo amaurotico, y un punto macular color rojo cereza (en cerca de un cuarto de los pacientes). Pueden ocurrir crisis epilépticas pero son relativamente tardías. No hay mioclonos acústicos y el tamaño de la cabeza es normal o un poco reducido. Se informa pérdida de los reflejos tendinosos y disminución de la conducción en los nervios periféricos pero son raras, lo mismo que ojos protuberantes, hipertelorismo ligero, pigmentación amarillenta ligera de la mucosa bucal y displasia del esmalte dental. La mayoría de los pacientes sucumbe a una infección intercurrente hacia el final del segundo año de vida.

Los *histiocitos vacuolados* (“*células espumosas*”) en la médula ósea y *linfocitos sanguíneos vacuolados*, son hallazgos de laboratorio importantes. La *deficiencia de esfingomielinasa* en leucocitos, fibroblastos cultivados y hepatocitos es diagnóstica. El examen anatomopatológico revela una disminución del número de neuronas; muchas de las restantes están pálidas y aglobadas, y tienen un citoplasma granuloso. Los cambios neuronales más prominentes se observan en el mesencéfalo, la médula espinal y el cerebelo. La sustancia blanca se afecta poco. Los cambios de las células nerviosas de la retina son semejantes a los que se observan en el encéfalo. Los *histiocitos espumosos* (células de Niemann-Pick) que llenan las vísceras contienen esfingomielina y colesterol; las células nerviosas distendidas albergan sobre todo esfingomielina.

También existen formas de la lactancia tardía y juvenil menos graves de la enfermedad de Niemann-Pick, denominadas tipos C y D. Se describen en una sección posterior de este capítulo.

### **Gangliosidosis G<sub>M1</sub> generalizada infantil (deficiencia de galactosidasa beta tipo I, pseudoenfermedad de Hurler, mutación GLB1)**

Es probable que sea una enfermedad autosómica recesiva sin predominio étnico. Los recién nacidos se ven anormales. Tienen *características faciales dismórficas*, similares a las de las mucopolisacaridoses: puente nasal hundido y amplio, abombamiento frontal, hipertelorismo, epicantos, párpados regordetes, labio superior largo, hipertrofia gingival y alveolar, macroglosia y orejas de ubicación baja. Estas características, con los cambios óseos que se mencionan más adelante, explican el término *pseudo-Hurler*. Otras indicaciones de la enfermedad consisten en inicio de los trastornos del estado del conocimiento y reducción de la capacidad de reacción en los primeros días o semanas de vida, falta de *desarrollo psicomotor* después de tres a seis meses, hipotonía y, más tarde, hipertonía con reflejos tendinosos vivos y signos de Babinski. Las convulsiones son frecuentes. El tamaño de la cabeza es variable (más a menudo microcefalia que macrocefalia). Los otros datos clínicos importantes son *pérdida de la visión*, *nistagmo* y *estrabismo burdos*, *puntos maculares de color rojo cereza* (en la mitad de los casos), pseudocontracturas en flexión de codos y rodillas, cifoescoliosis y aumento de tamaño del hígado y a veces del bazo. Las anomalías radiográficas incluyen formación de hueso subperióstico, ensanchamiento de la parte media de las diáfisis y desmineralización de los huesos largos, e hipoplasia y aparición de picos de loro en las vértebras toracolumbares. Se observan vacuolas en 10% a 80% de los linfocitos sanguíneos y células espumosas en el sedimento urinario.

Las anomalías bioquímicas específicas incluyen *deficiencia parcial o completa de galactosidasa beta* y acumulación de gangliósido G<sub>M1</sub> en las vísceras y las neuronas, y células gliales por todo el sistema nervioso central. Además, las células epiteliales de los glomerulos renales, los histiocitos esplénicos y las células hepáticas contienen un sulfato de queratán modificado y un oligosacárido que contiene galactosa. Los cambios óseos también se parecen a los que se observan en la forma de Hurler de las mucopolisacaridoses. La *enfermedad debe sospecharse en un lactante con las características faciales de las mucopolisacaridoses y anomalías neurológicas graves de inicio temprano*.

Una variante notablemente benigna, que también se hereda como rasgo autosómico recesivo, comienza más tarde durante la infancia y puede progresar con tanta lentitud que permite al paciente alcanzar la vida adulta. Distonía, mioclonos, convulsiones, trastornos visuales y puntos maculares de color rojo fueron las características de los dos casos descritos por [Goldman et al.](#)

### **Leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe, deficiencia de galactocerebrosidasa, mutación GALC)**

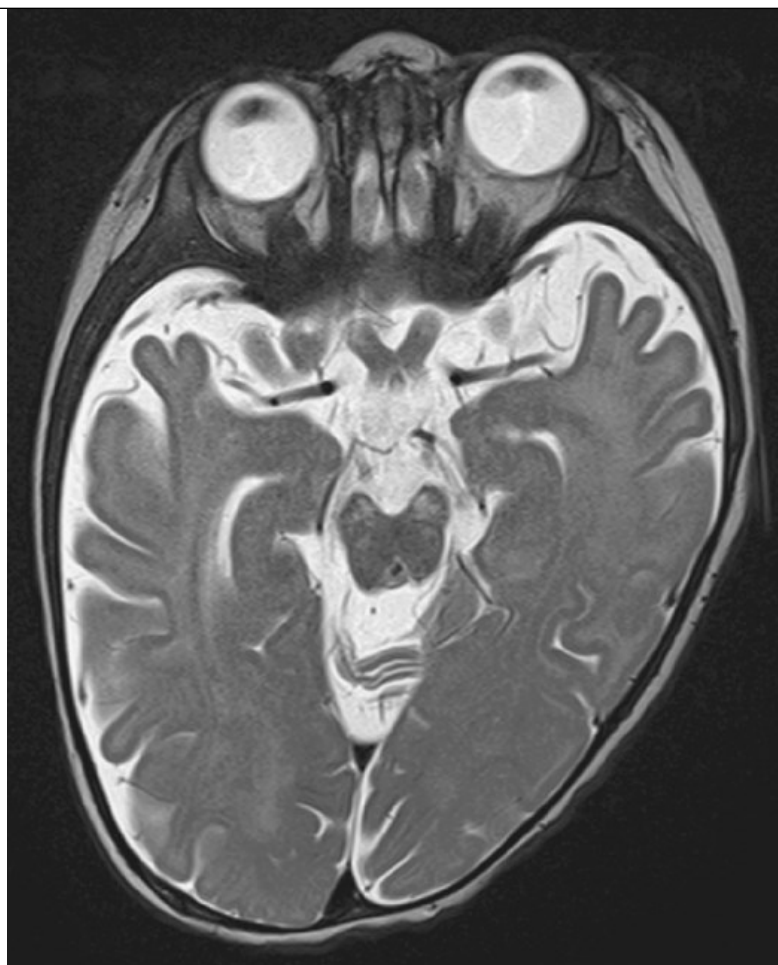
Es una enfermedad autosómica recesiva sin predilección étnica que Krabbe, un neurólogo danés, describió por primera vez en 1916. El inicio por lo general ocurre antes del sexto mes de la vida y a menudo antes del tercero (10% antes del primer año). Las manifestaciones tempranas son *rigidez generalizada*, pérdida del control de la cabeza, disminución del estado de alerta, vómitos frecuentes, irritabilidad y crisis de llanto inexplicables, y espasmos inducidos mediante estimulación. Al incrementarse el tono muscular se desarrolla encorvadura *opistotónica* de cuello y tronco. Aducción y extensión de las piernas, flexión de los brazos, empuñadura de las manos, reflejos tendinosos hiperactivos y signo de Babinski son signos tardíos. Más

tarde aún los reflejos tendinosos se deprimen o desaparecen, pero los signos de Babinski persisten, una indicación de que la *neuropatía* se suma a la lesión corticoespinal. Este hallazgo, compartido con alguna de las otras leucodistrofias, tiene valor diagnóstico. Sobrevienen ceguera y atrofia óptica. Ocurren convulsiones, pero son raras y difíciles de distinguir de los espasmos *tónicos*. Algunos casos presentan mioclonos en respuesta a los estímulos auditivos. El tamaño de la cabeza es normal o, rara vez, un poco aumentado. En la última etapa de la enfermedad, que puede ocurrir uno a varios meses después del inicio, el niño está ciego y por lo general sordo, opistotónico, irritable y caquético. La mayoría de los pacientes muere hacia el final del primer año y la supervivencia después de los dos años es rara, aunque se informa un número considerable de casos de aparición tardía (véase más adelante).

El EEG muestra enlentecimiento inespecífico sin espigas y las proteínas del LCR por lo general están elevadas (70 a 450 mg/100 ml). Las imágenes muestran áreas simétricas sin intensificación con señal aumentada en las cápsulas internas y los ganglios basales. Conforme avanza la enfermedad, afecta mayores porciones de la sustancia blanca cerebral y el tronco del encéfalo (fig. 36-2). Una característica adicional de muchos casos es el crecimiento de los nervios ópticos prequiasmáticos, que también se muestra en la figura. Existe neuropatía en la mayor parte de los casos, pero los signos clínicos pueden ser difíciles de detectar, salvo por la disminución o pérdida de los reflejos tendinosos. Sin embargo, hay *evidencia de desnervación y descenso en la velocidad de conducción en nervios motores y sensitivos*, reflejo de una polineuropatía desmielinizante (véanse más adelante los comentarios sobre los casos de inicio tardío).

Figura 36-2.

Enfermedad de Krabbe. MRI axial ponderada en T2 de un lactante de seis meses de edad con dificultad para alimentarse, irritabilidad, hipertonía de extremidades superiores e hipotonía de las extremidades inferiores, que comenzaron a los tres meses. Las pruebas de laboratorio confirmaron baja actividad de galactocerebrosidasa leucocítica. Se observa hiperintensidad anormal de los pedúnculos cerebrales (atrofia del haz corticoespinal), así como crecimiento de los nervios ópticos prequiasmáticos. La hipointensidad talámica, no mostrada aquí, es otro hallazgo frecuente. (Imagen por cortesía del Dr. Edward Yang y el Dr. Sanjay Prabhu.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La enzima lisosómica deficiente en la enfermedad de Krabbe es la *galactocerebrosidasa* (también llamada GALC o galactosidasa beta de galactosilceramida); en condiciones normales degrada galactocerebrósido en ceramida y galactosa. La deficiencia resulta por la acumulación de galactocerebrósido; un metabolito tóxico, psicósina, conduce a la destrucción temprana de oligodendrocitos y pérdida de lípidos en la sustancia blanca cerebral. No obstante, la reacción de células globoides indica que también es importante el deterioro del catabolismo de la galactosilceramida. El examen macroscópico del cerebro revela una marcada reducción en la sustancia blanca, que se siente firme y con consistencia de hule. Desde el punto de vista microscópico se observa una extensa degeneración de la mielina, ausencia de oligodendrocitos y gliosis astrocítica en el cerebro, el tronco del encéfalo, la médula espinal y los nervios. Las células globoides características son histiocitos grandes que contienen el metabolito acumulado. Las células de Schwann muestran bajo el microscopio electrónico inclusiones tubulares o cristaloides.

Se reportan cerca de 12 variantes de la leucodistrofia de células globoides, muchas de las cuales permiten la supervivencia por años. En éstas la regresión neurológica comienza en los primeros dos a seis años de la vida. La falla visual con atrofia del nervio óptico y electroretinograma normal es un hallazgo temprano. Más tarde sobreviene ataxia, así como debilidad espástica de las piernas, regresión mental y por último descerebración. En tres pacientes observados por R.D. Adams el cuadro clínico lo conformaban cuadriparesia progresiva con signos pseudobulbales leves, trastorno de progresión lenta de la memoria y otras funciones mentales, posturas distónicas de los brazos y control esfinteriano preservado. Los pacientes estaban vivos a los nueve, 12 y 16 años. Los autores observaron otra variante rara, que inicia en los años de la edad adulta, con cuadriparesia espástica (asimétrica) y atrofia óptica. El estado mental era normal y en las imágenes, la lesión cerebral estaba limitada. A diferencia de la enfermedad típica de Krabbe, estas anomalías del SNC no se acompañan de cambios en el LCR. Las velocidades de conducción nerviosa pueden ser normales o anormales en la forma de inicio tardío.

Kolodny y et al. publicaron 15 casos de aparición incluso más tardía (edades de cuatro a 73 años); las principales características fueron pie cavo, palidez óptica, cuadriparesia espástica progresiva, neuropatía desmielinizante sensitivomotora y cambios simétricos en la sustancia blanca parietooccipital (en estudios de imagenología). Las concentraciones de galactocerebrosidasa no estaban tan reducidas como en la forma infantil; es

posible que estas variantes de aparición tardía representen una mutación estructural de la enzima (consúltese [Farrell y Swedberg](#)).

En esta enfermedad, así como en otras descritas en este capítulo, fue claro que las diferentes mutaciones que comprenden la misma enzima o vía metabólica producen fenotipos muy distintos y que se observa un amplio rango en la edad de inicio de la que hasta hace relativamente poco tiempo se consideró una enfermedad restringida a la lactancia y el principio de la infancia.

## Tratamiento

[Escolar et al.](#), en lo que quizá se considere como un avance posible en el tratamiento de metabolopatías de niños, señalaron haber trasplantado satisfactoriamente células hematopoyéticas del cordón umbilical en menores asintomáticos con enfermedad de Krabbe. No se obtuvo beneficio en quienes recibieron tratamiento después de mostrar síntomas, pero 14 de los pacientes diagnosticados en fase prenatal o muy poco después de nacer, mostraron mielinización progresiva del sistema nervioso, normalización de la actividad de galactocerebrosidasa en sangre y lograron tener una función adecuada de la vista, el desarrollo y la esfera cognitiva. Se identificó concordancia parcial con el antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) y fue necesario utilizar cantidades importantes de fármacos contra el rechazo.

## Enfermedad de sustancia blanca evanescente (*mutación eIF2B*)

En el grupo de edad estudiado por los autores se manifiesta más típicamente esta enfermedad de descripción reciente y con un nombre singular, cuya edad de comienzo es variable. Después de un lapso de desarrollo normal y a veces desencadenado por infección o fiebre, surge una encefalopatía progresiva caracterizada por episodios de deterioro cada vez más rápido. El síndrome básico incluye irritabilidad, amaurosis, convulsiones, ataxia y coma, y a veces la recuperación culmina en un estado de discapacidad. El trastorno característico es una leucodistrofia simétrica con desaparición progresiva de la sustancia blanca, sustituida por LCR o por gliosis. No se ha identificado la naturaleza de esta enfermedad, y no se sabe si es metabólica, inflamatoria o genética (mutaciones en *eIF2B*), a pesar de enlaces tentativos con algunas regiones cromosómicas. Los autores lo incluyen en esta sección porque su exacerbación con la fiebre, como ocurre de modo semejante con algunas enfermedades de mitocondrias, sugiere una metabolopatía (consúltese [Leegwater et al.](#)).

## Lipogranulomatosis (enfermedad de Farber, deficiencia de ceramidasa, mutación de *ASAH1*)

Este es un raro trastorno autosómico causado por una mutación en *ASAH1*. Comienza en las primeras semanas de edad, con llanto ronco debido a la fijación del cartilago laríngeo, dificultad respiratoria y sensibilidad articular, seguida por *inflamación periarticular y subcutánea* características y *artropatía progresiva*, lo que al final lleva a la anquilosis. Por lo general hay retraso psicomotor grave, aunque unos cuantos pacientes tienen función neurológica normal. Estos niños mueren por inanición e infecciones recurrentes durante los dos primeros años de vida. La anomalía diagnóstica es una *deficiencia de ceramidasa*, que conduce a acumulación de ceramida. Se observa almacenamiento generalizado de lípidos en las neuronas, granulomas de la piel y acumulación de macrófagos positivos a la tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff*) en los tejidos periarticulares y viscerales.

## Leucodistrofias sudanófilas y enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher

Estas enfermedades constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que tienen en común una mielinización deficiente del cerebro, el tronco del encéfalo, el cerebelo, la médula espinal y los nervios periféricos. Las peculiaridades morfológicas y los aspectos genéticos distinguen un cierto grupo denominado *enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher*; otros tipos se delinearon de manera artificial y como resultado se introdujo una terminología hasta cierto punto carente de sentido. El término *sudanófilo* se refiere a las propiedades de captación de la tinción con pigmento de Sudán, una indicación de degradación del componente adiposo de la mielina.

Es una enfermedad de la lactancia, la infancia y la adolescencia predominantemente ligada al cromosoma X, e incluye otras entidades patológicas muy relacionadas con modos de herencia distintos. El gen afectado codifica la proteína proteolípida (PLP, *proteolipid protein*), uno de los dos polipéptidos básicos de mielina. [Koeppen et al.](#) aportaron indicios de síntesis defectuosa de esta proteína. Si bien un grupo de mutaciones de PLP causa la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, otro produce una paraplejía espástica infantil.

Los síntomas inician más a menudo durante los primeros meses de la vida; los otros casos comienzan más tarde en la infancia. Los primeros signos son *movimientos oculares anormales* (nistagmo pendular rápido, irregular y con frecuencia asimétrico), nistagmo a sacudidas en los extremos de los movimientos oculares laterales, nistagmo hacia arriba de la mirada en esa misma dirección y sacudidas hipométricas ([Trobe et al.](#)). Se produce



debilidad espástica de las extremidades, atrofia óptica (repetidas ocasiones con retención inexplicada de reflejo pupilar luminoso), ataxia de movimiento de extremidades y temblor de intención (intencional), movimientos coreiformes y atetósicos de los brazos, y desarrollo psicomotor lento con retraso en la capacidad para sentarse, levantarse y caminar. A veces se presentan convulsiones. En los casos de desarrollo tardío las manifestaciones principales son nistagmo pendular, coreoatetosis, signos corticoespinales, disartria, ataxia cerebelosa y deterioro mental. Se observan casos más leves de inicio tardío con peculiaridades conductuales y pérdida de reflejos tendinosos y, rara vez, paraparesia espástica pura.

Las imágenes confirman la afectación extensa y simétrica de la sustancia blanca. En los casos más graves, Seitelberger observó ausencia de oligodendrocitos y fibras mielinizadas. Se propone que se acumulan proteolípidos en el retículo endoplásmico de los oligodendrocitos, que dan por resultado apoptosis. Los pacientes pueden sobrevivir hasta la segunda o tercera década de vida. Un grupo de casos se asemeja al síndrome de Cockayne, que incluye fotosensibilidad cutánea, enanismo, ataxia cerebelosa, signos corticoespinales, cataratas, retinitis pigmentaria y sordera. Desde el punto de vista patológico los islotes de mielina preservada imparten una pauta tigroide de mielina degenerada e intacta al cerebro. Seitelberger obtuvo la verificación patológica de esta lesión en los casos que inician de manera muy tardía durante los años de la vida adulta. *La enfermedad y el síndrome de Cockayne son las únicas leucodistrofias en las que el nistagmo es un hallazgo invariable.*

[Koeppen y Robitaille](#), en una revisión minuciosa del tema de la patogenia de la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, resumieron las pruebas que apoyan el concepto de que el origen del problema es el plegamiento erróneo de proteínas de mielina.

Puede haber otros tipos de estas leucodistrofias con rasgos patológicos sudanófilos que no parezcan ser enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher. También se caracterizan por regresión psicomotora; parálisis espástica; incoordinación; ceguera y atrofia óptica; convulsiones (raras); y microcefalia grave. Los cambios principales son la degeneración difusa de las fibras mielinizadas (visible por MRI) con fagocitosis de los productos sudanófilos de la mielina y gliosis.

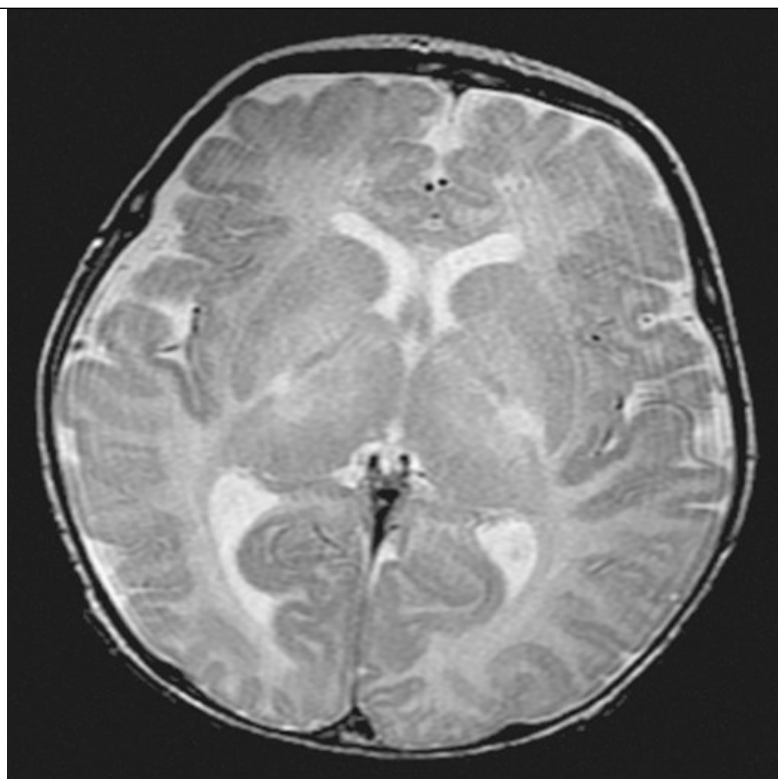
## Degeneración esponjosa de la lactancia (enfermedad de Canavan-van Bogaert-Bertrand o enfermedad de Canavan, mutación ASPA)

Se trata de un trastorno autosómico recesivo descrito en 1931 por Myrtille Canavan, como una forma de enfermedad de Schilder (véase [cap. 35](#)), pero más adelante [van Bogaert](#) y Bertrand lo clasificaron como una degeneración esponjosa especial del cerebro. De 48 familias afectadas cuyos casos fueron publicados por [Banker y Victor](#), 28 tuvieron antepasados judíos. El inicio es temprano; por lo general se reconoce en los tres primeros meses de vida y en ocasiones en las primeras semanas neonatales. Se observa falta de desarrollo o rápida *regresión de la función psicomotora, pérdida de la vista y atrofia óptica*, letargo, dificultades en la succión, irritabilidad, actividad motora reducida, hipotonía seguida de espasticidad de las extremidades con signos corticoespinales y cabeza crecida (macrocefalia). No hay anomalías viscerales o esqueléticas, pero se encuentra una pérdida neurosensiva de la audición variable ([Ishiyama et al.](#)). En algunos casos ocurren convulsiones. Un aspecto interesante, aunque inexplorado de la enfermedad lo constituyen el pelo rubio y la tez clara de los afectados, en contraste con el pelo y la tez más oscuros de sus hermanos normales ([Banker y Victor](#)).

El LCR es por lo general normal, pero en algunos casos las proteínas están un poco elevadas. La enfermedad se distingue por un aumento de la excreción urinaria de ácido N-acetil-L-aspartico (NAA), que puede utilizarse como un marcador bioquímico. La enfermedad se caracteriza por incremento en la excreción urinaria de N-acetil-ácido aspártico, el cual puede utilizarse como un marcador bioquímico, una característica evidente también en la espectroscopia por MRI del cerebro. Refleja la anomalía enzimática básica, que es una deficiencia de la aminoacilasa II, que cataliza el desdoblamiento de ácido N-acetil-L-aspartico ([Matalon et al.](#)). La CT *muestra atenuación de la sustancia blanca cerebral y cerebelosa en un encéfalo crecido con ventrículos hasta cierto punto normales*. La apariencia de la MRI ([fig. 36-3](#)) es de intensidad alta, señal difusa, algo irregular en las imágenes T2. La leucodistrofia con regresión de la conducta, el aumento de tamaño de la cabeza, una anomalía característica de la MRI y la elevación notable del NAA urinario deben dejar pocas dudas respecto al diagnóstico. El fenotipo más próximo es la enfermedad de Tay Sachs.

Figura 36-3.

Degeneración esponjosa de la lactancia (enfermedad de Canavan-van Bogaert-Bertrand). MRI axial ponderada en T2 de un lactante de cinco meses con hipertonía, nistagmo y macrocefalia. Se observa hiperintensidad anormal del globo pálido, tálamo ventrolateral y cápsula interna. La hiperintensidad anormal de la sustancia blanca se extiende a la corteza sin respetar las fibras arqueadas. La espectroscopia por resonancia magnética (no mostrada) reveló un pico muy alto de N-acetilaspártato. (Imagen por cortesía del Dr. Edward Yang y el Dr. Sanjay Prabhu.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad;  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los cambios patológicos característicos consisten en aumento del volumen del encéfalo (y de su peso), degeneración esponjosa en las capas profundas de la corteza cerebral y la sustancia blanca subcortical, pérdida diseminada de mielina que afecta la sustancia blanca de las circunvoluciones más que la central, pérdida de las células de Purkinje e hiperplasia de los astrocitos del tipo II de Alzheimer por toda la corteza cerebral y los núcleos basales. [Adachi et al.](#) demostraron acumulación anormal de líquido en los astrocitos y entre las laminillas de mielina divididas; sugieren que la pérdida de mielina es secundaria a estos cambios.

El crecimiento del encéfalo en esta enfermedad debe diferenciarse en términos clínicos de la gangliosidosis  $G_{M2}$ , de las enfermedades de Alexander y de Krabbe y de la megalocefalia no progresiva; en términos histopatológicos debe distinguirse respecto de una variedad de trastornos caracterizados por vacuolización del tejido nervioso. No tiene tratamiento.

### Enfermedad de Alexander (mutación GFAP)

Esta enfermedad distintiva comparte ciertas características con las leucodistrofias y también con afecciones de la sustancia gris (poliodistrofias), desde el punto de vista clínico y anatomopatológico. Se inicia en la infancia con una *talla baja, retraso psicomotor, espasticidad de la musculatura craneoespinal y convulsiones*. Una característica constante es macrocefalia progresiva y temprana. Alexander fue el primero que llamó la atención sobre el crecimiento del encéfalo, la pérdida extensa de sustancia blanca cerebral y las inclusiones muy características (las llamadas fibras de Rosenthal que se comentan más adelante) en astrocitos y regiones subpiales y periventriculares.

Desde el punto de vista patológico ocurren cambios destructivos graves en la sustancia blanca cerebral, más intensos en los lóbulos frontales. Se observan cuerpos hialinos eosinófilos distintivos, más prominentes precisamente debajo de la piamadre y alrededor de los vasos sanguíneos, a través de toda la corteza cerebral, el tronco del encéfalo y la médula espinal. Se identifican como *fibras de Rosenthal* y tal vez representen productos de degradación glial.

Los cambios astrocíticos han sido atribuidos a una mutación de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP, *glial fibrillary acidic protein*), según [Gorospe et al.](#) El mecanismo de herencia es autosómico dominante y origina una proteína filamentosa intermedia en los astrocitos y, posiblemente, las inclusiones con fibras de Rosenthal. Con base en estas mutaciones génicas y otras relacionadas, se describen formas más leves aparentes de enfermedad de Alexander en jóvenes y adultos. Difieren clínicamente por la ausencia de leucoencefalopatía cerebral. En lugar de ello, después de un periodo

prolongado de estreñimiento, trastornos del sueño e hipotensión ortostática durante la adolescencia, en los años de la vida adulta surgieron de manera gradual síntomas bulbares (disartria, disfonía y disfagia), crisis convulsivas y en algunos casos ataxia. El examen forense y las fibras de Rosenthal confirmaron las alteraciones de la mielina y la atrofia bulbar observadas en las MRI; dos casos de necropsia presentaron fibras de GFAP

## Enfermedad de Alpers (mutación POLG)

Es un trastorno progresivo de la sustancia gris cerebral, que también se denomina *poliodistrofia cerebral progresiva o degeneración cerebral difusa de la infancia*. Se tiene conocimiento de una forma familiar (quizá de tipo autosómico recesivo) y de algunos casos esporádicos. En ambos grupos se presenta cierta uniformidad de los rasgos clínicos: pérdida de la sonrisa y desinterés por el medio ambiente, ataques de transpiración, *crisis epilépticas y sacudidas mioclónicas difusas* desde el principio de la infancia, seguidas por incoordinación de movimientos; espasticidad progresiva de los músculos de las extremidades, el tronco y craneales; ceguera y atrofia óptica; retraso del crecimiento y *microcefalia progresiva*, y por último descorticación virtual. En algunos casos se describe la aparición tardía de ictericia y degeneración grasa o cirrosis del hígado (síndrome de Alpers-Huttenlocher). A los cuatro años, los niños muestran hipotonía, anemia y trombocitopenia; los folículos pilosos son frágiles y se rompen en la triclasia.

La naturaleza de esta degeneración hepatocerebral combinada aún no se explica, pero algunos casos se vinculan con trastornos mitocondriales, como se anota más adelante. Tienen utilidad diagnóstica las anormalidades del EEG, atrofia progresiva (en particular occipital) en las imágenes de CT, pérdida de los potenciales provocados visuales y pruebas de funcionamiento hepático anormales. A pesar de la localización nuclear de la mutación POLG, el principal cambio ultraestructural es una deficiencia de mitocondrias en el cerebro, hígado y músculo. La exploración neuropatológica muestra marcada atrofia de las circunvoluciones cerebrales y la corteza cerebelosa, con pérdida de las células nerviosas y gliosis fibrosa ("cerebro de nuez"). La sustancia blanca cerebral y los núcleos basales se preservan hasta cierto punto. En algunos casos la vacuolización espongiiforme de la sustancia gris del encéfalo semeja la que se ve en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Las encefalopatías hipoglucémicas, hipóxica e hipotensiva siempre deben considerarse en el diagnóstico, pero por lo general se eliminan por el conocimiento de las circunstancias clínicas de la aparición de la enfermedad.

Se identifican diversas anomalías bioquímicas en los pacientes con enfermedad de Alpers, que incluyen deficiencia de piruvato deshidrogenasa, disminución del empleo de piruvato, disfunción del ciclo del ácido cítrico y reducción de los citocromos *a* y *aa*<sub>3</sub>, todos similares a los defectos mitocondriales de la enfermedad de Leigh.

## Acidosis láctica congénita

Es una enfermedad rara de muchas causas bioquímicas del periodo neonatal o la lactancia temprana. Los síntomas consisten en *regresión psicomotora e hiperventilación episódica, hipotonía y convulsiones* con periodos intercalados de normalidad. En pocos casos se observa *coreoatetosis*. A menudo la muerte ocurre antes del tercer año. Las *acidosis con desequilibrio aniónico y concentraciones séricas elevadas de lactato* e hiperalaninemia son hallazgos importantes de laboratorio. Se identifican defectos en el complejo enzimático piruvato deshidrogenasa y los complejos de cadenas de transporte electrónicos que actúan en la descarboxilación oxidativa del piruvato hasta la forma de acetilcoenzima A (CoA) que vincula la enfermedad con defectos en las enzimas de la cadena respiratoria de las mitocondrias. Asimismo, la acidosis láctica es una característica de varias mitocondriopatías que se revisan más adelante en este capítulo. Los casos examinados de manera forense muestran necrosis y cavitación del globo pálido y la sustancia blanca cerebral. Posiblemente constituye una variante en la enfermedad de Leigh. Debe distinguirse de las diversas enfermedades de la lactancia que se complican de manera secundaria por acidosis láctica, en especial las acidopatías orgánicas. Se informan casos de acidosis láctica infantil transitoria, pero su causa aún no se define.

## Enfermedad cerebrohepatorrenal (de Zellweger) y los trastornos peroxisómicos (mutación PEX1 y otras)

Esta enfermedad, cuya ocurrencia se estima en 1 de cada 100 000 nacidos vivos, se hereda como rasgo autosómico recesivo. Inicia durante el periodo neonatal o al comenzar la lactancia y como regla culmina con la muerte en unos cuantos meses. Las manifestaciones usuales consisten en inactividad motora e hipotonía, *alteraciones dismórficas del cráneo y la cara* (frente alta, órbitas superficiales, hipertelorismo, paladar arqueado alto, orejas anormales, retrognatia), fijación visual deficiente, convulsiones multifocales, dificultades para la deglución, fijación de las extremidades en postura de flexión, cataratas, pigmentación retiniana anormal, atrofia óptica, córneas empañadas, hepatomegalia y disfunción hepática. *Las calcificaciones irregulares punteadas de las rótulas y los trocánteres mayores son muy características*. Desde el punto de vista patológico hay disgenesia de la corteza cerebral y degeneración de la sustancia blanca, lo mismo que diversas anomalías viscerales: quistes de la corteza renal, fibrosis hepática, disgenesia

biliar intrahepática, agenesia del timo y almacenamiento de hierro en el sistema reticuloendotelial.

En lo que se refirió a la anomalía bioquímica, Moser et al. (1984) informaron un incremento quintuple de ácidos grasos de cadena muy larga, en particular el hexacosanoico en el plasma y en los fibroblastos cutáneos cultivados de 35 sujetos con enfermedad de Zellweger. Se detectó una anomalía similar en los amniocitos cultivados de mujeres en peligro de procrear un hijo con la enfermedad mencionada, y con ello fue factible el diagnóstico prenatal. Los hallazgos de Moser et al. (1984) concuerdan con las ideas actuales en cuanto a la anomalía básica en el síndrome de Zellweger, que es el causado por la falta de peroxisomas hepáticos (organelos citoplásmicos con membrana y que contienen oxidasa), en los cuales normalmente son oxidados los ácidos grasos de cadena muy larga (Goldfischer et al.).

En la actualidad se han identificado como mínimo 12 trastornos de la función de peroxisomas y todos ellos caracterizados por las deficiencias en la enzima peroxisómica que interviene en la oxidación de ácidos grasos. La forma más frecuente del síndrome de Zellweger se debe a una mutación en *PEX1*. Sin embargo, los trastornos peroxisómicos más reconocidos son la adrenoleucodistrofia y la enfermedad de Refsum, aunque el síndrome cerebrohepatorrenal de Zellweger puede considerarse un prototipo. Cada variante puede identificarse por su perfil característico de incremento de ácidos grasos de cadena larga y muy larga, y el diagnóstico específico puede confirmarse por examen enzimológico de fibroblastos o amniocitos cultivados. Varias formas se manifiestan a una edad más avanzada y se describen más adelante. Para obtener una discusión autorizada de la biogénesis peroxisómica, se refiere al lector al artículo de Gould y Valle.

### Síndrome oculocerebrorrenal (de Lowe) (mutación OCRL1)

La modalidad de herencia quizá sea recesiva ligada a X, aunque se informan casos esporádicos en niñas. El gen anormal se localiza en el cromosoma Xq25.26. Las anomalías clínicas comprenden *cataratas bilaterales* (que pueden encontrarse al nacimiento), glaucoma, ojos grandes con megalocórneas y bftalmos, opacidades corneales y ceguera, nistagmo pendular, hipotonía y ausencia o depresión de los reflejos tendinosos, signos corticoespinales sin parálisis, movimientos lentos de las manos, berrinches y conducta agresiva, llanto de tono elevado, convulsiones ocasionales y regresión psicomotora. Más tarde los huesos frontales se vuelven prominentes y los ojos se hunden. La anomalía bioquímica característica es *acidosis tubular renal* y la muerte casi siempre se debe a *insuficiencia renal*. Los hallazgos de laboratorio adicionales incluyen desmineralización de los huesos y deformidades raquílicas típicas, anemia, acidosis metabólica y aminoaciduria generalizada. Los cambios neuropatológicos son inespecíficos; se describe atrofia inconstante y mielinización deficiente en el encéfalo, y anomalías tubulares en los riñones. Los defectos genéticos primarios se encuentran en el gen que codifica la fosfatasa de polifosfato de inositol del complejo de Golgi. La principal diferenciación diagnóstica es con la enfermedad de Zellweger. Los programas terapéuticos incluyen medicamentos anticonvulsivos, corrección de alteraciones electrolíticas y extracción de cataratas.

### Enfermedad de Menkes (enfermedad de pelo torcido o de acero tricopoliodistrofia, mutación ATP7A)

El trastorno mencionado, que es raro, se hereda por medio de un rasgo recesivo ligado al sexo. En muchos de los casos de que los autores tuvieron conocimiento, el producto nació prematuramente. Alimentación deficiente y falta de incremento ponderal, inestabilidad de la temperatura (sobre todo *hipotermia*) y convulsiones se manifiestan en la lactancia temprana. El pelo es normal al nacer, pero el que crece de manera secundaria carece de brillo, está despigmentado y se siente como la fibra de acero; el pelo se rompe con mucha facilidad en bandas y bajo el microscopio se observa torcido (*pili torti*). El examen radiológico muestra espolones metafisarios, en especial de los fémures, y calcificaciones subperiósticas de las diáfisis. La arteriografía descubre *tortuosidad y alargamiento de las arterias cerebrales y sistémicas*, y oclusión de algunas de ellas. La combinación de hemorragia intracerebral y espolones óseos metafisarios, que se interpretan como “fracturas de esquinas”, en algunos casos condujo al diagnóstico erróneo de abuso infantil. No se observa desarrollo neurológico discernible y en pocas ocasiones el niño sin tratamiento sobrevive más allá del segundo año. Tres de los casos de los autores se sometieron a examen forense (Williams et al.). Se observó pérdida difusa de neuronas en los núcleos de relevo del tálamo, la corteza cerebral y el cerebelo (células granulares y estelares), y de arborizaciones dendríticas de las neuronas residuales de la corteza motora y las células de Purkinje.

Las manifestaciones de la enfermedad son atribuibles a una de las innumerables mutaciones identificadas en la *adenosina trifosfatasa* (ATPasa, *adenosine triphosphatase*), transportadora de *cobre*, ATP7A, que se atribuye a *incapacidad de absorción cúprica desde las vías gastrointestinales* y con ella una deficiencia intensa de dicho mineral en los tejidos (Danks et al.). El *cobre* no cruza la placenta, y por ello desde el nacimiento se observa una disminución profunda de su concentración en cerebro e hígado. En ese sentido, la anomalía del metabolismo del *cobre* es la contraria a la observada en la enfermedad de Wilson. A pesar de todo, a nivel genético se advierte una relación entre las dos enfermedades (Wilson y Menkes) porque surgen de genes que codifican dos proteínas que transportan *cobre* y que ambas son ATPasa. Sin embargo, la situación puede ser más

compleja, porque en algunas muestras de tejido intestinal se advierte acumulación del **cobre**, lo cual denota que el problema reside en la movilización del mineral desde el intestino hasta la corriente sanguínea. También se advierte función deficiente de otras enzimas que dependen del **cobre** como la citocromooxidasa. Kaler et al., para lograr el diagnóstico temprano, aprovecharon la menor actividad de otra enzima dependiente del **cobre**, la hidroxilasa  $\beta$  de **dopamina**, para detectar mayores concentraciones plasmáticas de sustratos (**dopamina** y ácido dihidroxifenilacético [DOPAC, *dihydroxyphenylacetic acid*,]) y también menores concentraciones de los productos de las enzimas (noradrenalina y dihidroxifenilglicol [DHPG, *dihydroxyphenylglycol*]). La proporción de **dopamina** con la noradrenalina y el ácido dihidroxifenilacético con el dihidroxifenilglicol resultó, en la investigación, ser el índice más sensible y específico para detección temprana. Ello ha permitido la identificación neonatal de pequeños en familias con hijos afectados y ha permitido que el desarrollo neurológico fuese normal en unos cuantos niños que recibieron **cobre** desde las primeras semanas de vida. El mismo grupo de investigadores ha sugerido que solamente las mutaciones en ATP7A que permiten moderada actividad residual del transporte de **cobre** son las que conllevan mejor pronóstico.

La administración parenteral de sales cúpricas en la forma usual de histidina cúprica por vía subcutánea, por parte de los padres, restaura las concentraciones en suero e hígado, y permite el desarrollo normal de unos pocos niños, pero no influye importantemente en los síntomas neurológicos cuando el tratamiento comienza en fecha tardía. Sin embargo, incluso los casos incipientes tratados que muestran desarrollo neurológico limitado sobreviven y logran un moderado progreso en esa esfera, situación diferente a lo que ocurría en el pasado, en que pocos niños vivían más de cinco o seis años.

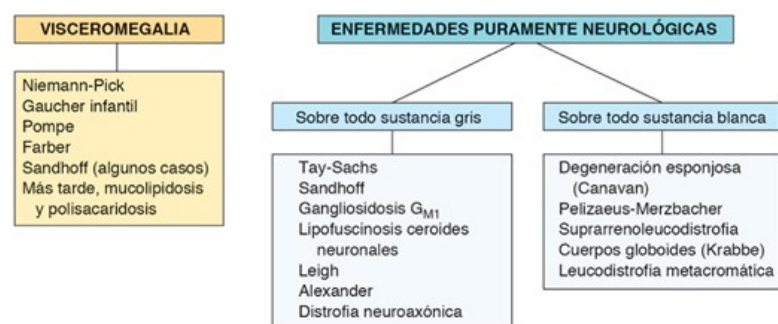
## Diagnóstico de las enfermedades metabólicas hereditarias de la lactancia

A partir de las sinopsis precedentes se reconocerá que muchas de las manifestaciones neurológicas de las enfermedades metabólicas hereditarias de la lactancia son inespecíficas y comunes a casi todas las alteraciones de este grupo. En general, durante las etapas iniciales de todas estas enfermedades ocurre pérdida del tono postural y escasez de movimientos sin parálisis o pérdida de los reflejos; más tarde sobreviene espasticidad con hiperreflexia y signos de Babinski. Son igualmente inespecíficas otras manifestaciones como irritabilidad y llanto prolongado, alimentación deficiente, dificultad para la deglución, inanición y deterioro, falta de fijación de la mirada y de los movimientos de persecución de los ojos (que a menudo se interpretan de forma errónea como signos de ceguera) y espasmos **tónicos**, sacudidas clónicas y convulsiones focales y generalizadas.

La diferenciación de las metabolopatías hereditarias de la lactancia depende esencialmente de cuatro tipos de datos: 1) unos cuantos signos neurológicos y oftálmicos muy característicos; 2) presencia de hepatomegalia, esplenomegalia o de ambas; 3) signos dismórficos peculiares de la cara, y 4) resultados de algunos métodos relativamente sencillos de laboratorio, como imágenes de la columna toracolumbar, caderas y huesos largos; extensiones de la sangre periférica y de médula ósea; estudio del LCR y algunos estudios en orina y otras estimaciones bioquímicas (ácido láctico, glucosa y **amoniaco** en suero y cetonas, aminoácidos y ácidos orgánicos en orina). Al iniciar el diagnóstico diferencial, hemos recurrido a los útiles esquemas elaborados por nuestro colega E. Kolodny. Uno de estos esquemas, que se ilustra en la **figura 36-4**, se basa en la subdivisión de los pacientes en tres grupos: 1) dismórficos, 2) visceromegálicos y 3) puramente neurológicos. Una enfermedad metabólica sólo rara vez encaja en más de una de estas categorías. También tiene un gran valor iniciar el proceso diagnóstico clasificando el síndrome como una leucodistrofia o una poliodistrofia (enfermedad que afecta de manera predominante neuronas; véase más adelante), aunque la distinción es más fácil en los niños mayores.

Figura 36-4.

Un algoritmo para diagnosticar enfermedades metabólicas hereditarias de la lactancia. (Cortesía del doctor Edwin Kolodny.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Una vez identificada la categoría principal de la enfermedad, el diagnóstico preciso depende de los datos clínicos y de laboratorio particulares que se encuentren (cuadros 36-5 y 36-6). Por supuesto, en la era actual las pruebas genéticas descubren el diagnóstico de la mayoría de estos trastornos, pero a menos que se planee realizar la detección del exoma completo, el médico debe tener cierta idea del diagnóstico probable. Existen paneles con más de 100 genes relativos a las causas nucleares y mitocondriales de la leucodistrofia.

Cuadro 36-5

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS POLIODISTROFIAS DE LA INFANCIA**

	TAY-SACHS	NIEMANN-PICK	GAUCHER	ALPERS	ENCEFALOPATÍA NECROSANTE SUBAGUDA
<i>Edad de inicio</i>	4-6 meses	Menos de 6 meses	Menos de 6 meses	Menos de un año	Menos de un año, rara vez en la infancia tardía
<i>Velocidad de progresión</i>	Rápida	Rápida	Muy rápida	Rápida	Por lo general rápida
	Muerte 2-3 años	Muerte antes de los 3 años	Muerte antes de los 2 años	Muerte antes de los 3 años	Muerte antes de los 3 años
<i>Grupo étnico</i>	Casi todos los judíos	50% judíos			
<i>Genética</i>	Recesiva	Recesiva	Recesiva		Recesiva
<i>Tamaño de la cabeza</i>	Aumenta tardíamente	Normal	Normal	Reduce tardíamente	Normal
<i>Lesiones de piel, generales o de ambos tipos</i>	Normal	Hepatoesplenomegalia, xantoma de piel, raro	Hepatoesplenomegalia	Normal	Normal
<i>Ojo</i>	Mácula de color rojo	Mácula de color rojo	Normal	Normal	Atrofia óptica
	Cereza Atrofia óptica	Cereza Atrofia óptica Raras			
<i>Convulsiones</i>	Frecuentes pero tardías	Raras	Raras	Inicio con convulsiones	Convulsiones tardías y raras
				Mioclono y otros tipos	
<i>Signos neurológicos</i>	Tempranos: parálisis flácida	Parálisis espástica	Tempranos: retroflexión de la cabeza, demencia	Parálisis espástica	Parálisis bulbar
	Tardíos: parálisis espástica	Tempranos: demencia	Estrabismo	Demencia	Llanto débil infrecuente
	Demencia: hiperacusia temprana con		Parálisis bulbar	Ceguera y sordera	Parálisis flácida con inmovilidad



	mioclonos			corticales	
			Parálisis espástica		
Sangre	Ausencia de aldolasa de fructosa 1-fosfato	↑Lípidos séricos	↑Fosfatasa ácida total (la fosfatasa ácida prostática es normal)	Normal	Normal
	↑SGOT	↑SGOT			
		↑Linfocitos vacuolados			
	↑Linfocitos vacuolados				
Orina	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
LCR	Normal	Normal		Normal	Normal
Biopsia	Rectal	“Células espumosas” en médula ósea	Células de Gaucher en la médula ósea		
Radiografías		Infiltrados pulmonares difusos			
		Desmineralización del hueso			
Electroretinograma: normal.					
Anomalía bioquímica diagnóstica: véase el texto.					

SGOT, Transaminasa glutámica oxalacética sérica.

Fuente: Adaptado de Drew AL Jr: The degenerative and demyelinating diseases of the nervous system, en Carter S, Gold AP (eds): *Neurology of Infancy and Childhood*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1974, pp 57–89, con autorización.

Cuadro 36–6

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS LEUCODISTROFIAS DE LA LACTANCIA

	KRABBE	LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA	DEGENERACIÓN ESPONJOSA	PELIZAEUS-MERZBACHER	ENFERMEDAD DE SCHILDER; SUNDANÓFILA Y SUPRARRENOLEUCODISTROFIA
Edad de inicio	3–6 meses	1–2 años, rara vez infancia tardía	0–4 meses	6–24 meses	5–10 años
Velocidad de progresión	Rápida	Lenta	Rápida	Lenta	Inicio repentino
	Muerte	Muerte en 3–5 años	Muerte hacia los 3	Pueden sobrevivir hasta la	Muerte en meses a años

	hacia los 2 años		años	vida adulta	
	Algunos casos más tardía y lenta				
<i>Sexo o grupo étnico</i>			Sobre todo, judíos	Predominantemente varones	
<i>Genética</i>	Recesiva	Recesiva	Recesiva	Recesiva ligada al sexo	Forma de la suprarrenoleucodistrofia: recesiva ligada a X
<i>Tamaño de la cabeza</i>	Normal	Aumenta más tarde	Aumenta tempranamente	Normal	Normal
<i>Lesiones cutáneas o generales</i>	Normal	Normal	Normal	Normal	Bronceamiento con atrofia suprarrenal
<i>Ojo</i>	Tardía: atrofia óptica	Tardía: atrofia óptica	Atrofia óptica, ceguera	Atrofia óptica lenta	Neuritis óptica o atrofia óptica
<i>Convulsiones</i>	Espasmos tónicos	Raras	Poco frecuentes	Tardías	Raras, tardías
<i>Signos neurológicos</i>	Parálisis espástica	Cambios en la marcha	Hipotonía→ diplejía espástica→ rigidez de descerebración	Nistagmo pendular	Parálisis espástica temprana
	Nistagmo	Ataxia		Titubeo de la cabeza y otros signos cerebelosos al principio de la infancia	Demencia
	Retracción de la cabeza	Signos de las motoneuronas superior e inferior combinados			Tardías: ceguera cortical, sordera, afasia, parálisis pseudobulbar
	Parálisis bulbar		Tardías		
	Demencia				
		Parálisis bulbar		Diplejía espástica de la infancia tardía	
		Ceguera			

		Sordera			
		Demencia			
Aspectos diversos	Conducción nerviosa lenta (rara)	Conducción nerviosa más lenta			EEG de ondas delta difusas
Sangre	Normal	Normal	↓Ácido N-acetil-L-aspártico (NAA)	Normal	Cortisol normal o ↓
Orina	Normal	Cuerpos metacromáticos	Normal	Normal	Normal
LCR	↑Proteínas (150–300 mg/100 ml)	Proteínas normales o ↑ hasta 200 mg/100 ml	↑Presión ↑proteínas hasta 200 mg/100 ml	Normal	Globulina gamma normal o ↑
Biopsia	Encéfalo	Nervio ciático poplíteo externo	Encéfalo		
Radiografías		Falta de llenado de la vejiga urinaria	Separación de las suturas		
Anormalidad bioquímica diagnóstica: véase texto.					

Fuente: Adaptado de Drew AL Jr: The degenerative and demyelinating diseases of the nervous system, en Carter S, Gold AP (eds): *Neurology of Infancy and Childhood*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1974, pp. 57–89, con autorización.

Los signos neurológicos más o menos específicos de ciertas enfermedades metabólicas son los siguientes:

1. Sobresalto acusticomotor obligatorio: enfermedad de Tay- Sachs.
2. Reflejos tendinosos abolidos con signos de Babinski definidos: leucodistrofia de células globoides (Krabbe), en ocasiones enfermedad de Leigh, y (después de la lactancia) leucodistrofia metacromática.
3. Movimientos oculares peculiares, nistagmo pendular y giros de la cabeza: enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad de Leigh; más tarde hiperbilirrubinemia e hiperuricemia de **Lesch-Nyhan** (véase más adelante).
4. Rigidez notable, opistótonos y espasmos **tónicos**: enfermedades de Krabbe, de Alpers o de Gaucher de la lactancia (la tríada clásica: trismo, estrabismo y opistótonos).
5. Crisis convulsivas resistentes al tratamiento y mioclonos generalizado o multifocal: enfermedad de Alpers.
6. Hiperventilación intermitente: enfermedad de Leigh y acidosis láctica congénita (también agenesia familiar no progresiva del vermis).
7. Estrabismo, hipotonía, crisis epilépticas, lipodistrofia: síndrome glucoproteínico deficiente de carbohidratos.

Anomalías oculares de valor diagnóstico específico, agrupadas como se señala:

1. Nistagmo pendular rápido: enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, rara vez leucodistrofia de Krabbe, síndrome de Cockayne (edad madura).

2. Puntos maculares de color rojo cereza: enfermedad de Tay-Sachs y variante de Sandhoff, algunos casos de enfermedad de Niemann-Pick de la lactancia y rara vez lipofuscinosis (véase [cuadro 36-4](#)).
3. Opacificación corneal: enfermedad de Lowe, gangliosidosis G<sub>M1</sub> de la lactancia: más tarde, las mucopolisacaridoses.
4. Cataratas: galactosemia, enfermedad de Lowe, enfermedad de Zellweger (también rubeola congénita).

Otros hallazgos médicos con valor diagnóstico específico:

1. Facies dismórfica: gangliosidosis G<sub>M1</sub> generalizada, síndromes de Lowe y de Zellweger, y algunos casos incipientes de mucopolisacaridoses y mucopolipidoses.
2. Hepatomegalia y esplenomegalia: enfermedad de Gaucher de la lactancia y enfermedad de Niemann-Pick; un tipo de hiperamoniaquemia; enfermedad de Sandhoff; más tarde, las mucopolisacaridoses y las mucopolipidoses.
3. Aumento de tamaño de la cabeza sin hidrocefalia (macrocefalia): degeneración esponjosa de Canavan de la lactancia, algunos casos de enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Alexander.
4. Cuerpos vertebrales en forma de pico en las radiografías: gangliosidosis G<sub>M1</sub> (y en edad más avanzada, mucopolisacaridoses, fucosidosis, mannosidosis y las mucopolipidoses).
5. Artropatías múltiples y disfonía ronca: enfermedad de Farber
6. Gránulos de almacenamiento y linfocitos vacuolados: enfermedad de Niemann-Pick, gangliosidosis G<sub>M1</sub> generalizada.
7. Histiocitos anormales en los frotis de médula: células de Gaucher, histiocitos espumosos en la enfermedad de Niemann-Pick, gangliosidosis G<sub>M1</sub> generalizada y enfermedades relacionadas de manera estrecha, enfermedad de Farber.
8. Pelo sin brillo y quebradizo: enfermedad de Menkes.

## ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS DEL PRINCIPIO DE LA INFANCIA

Aquí se incluyen las enfermedades que se manifiestan a edades entre uno y cuatro años. El diagnóstico es menos difícil que en el recién nacido y en el lactante joven. Un proceso mórbido del sistema nervioso se verifica con toda confianza mediante el progreso evidente de un trastorno neurológico, como la pérdida de la capacidad para caminar y hablar, que por lo general es paralelo a una regresión en otras funciones de nivel alto (casi intelectuales). Pueden excluirse con certidumbre relativa anomalías embriológicas, enfermedades prenatales y lesiones del nacimiento si el desarrollo psicomotor fue normal durante el primero o los dos primeros años de la vida. Es posible que las enfermedades que se caracterizan por convulsiones y mioclonos sean más difíciles de interpretar puesto que las convulsiones pueden ocurrir a cualquier edad por diversas causas neurológicas distantes o inmediatas y, si son frecuentes, tal vez produzcan un trastorno importante de la función psicomotora. Los efectos de los medicamentos anticonvulsivos casi siempre contribuyen al deterioro de la función cortical. Por desgracia los efectos de la mayor parte de las enfermedades metabólicas de progreso lento del segundo año de vida pueden ser tan sutiles que durante algún tiempo el médico no está seguro de si se trata de una regresión de las funciones intelectuales o de retraso mental que se manifiesta por primera vez. Se presenta una dificultad adicional si, durante varios años, la anomalía metabólica hereditaria sólo retrasa el desarrollo. Las exploraciones y las pruebas repetidas casi siempre aclaran las cosas. La sospecha de encefalopatía progresiva se incrementa ante la presencia de ciertas anomalías oculares, viscerales y esqueléticas, como se describe más adelante.

Una vez que un síndrome neurológico se establece con claridad, se obtiene una ventaja al determinar si sus características principales reflejan un trastorno de la sustancia blanca cerebral (oligodendrocitos y mielina) o de la sustancia gris (neuronas). Las parálisis espásticas de las extremidades de inicio temprano, con ataxia o sin ella, y un trastorno visual con atrofia óptica, pero retinas normales, son indicativos de afección predominante de la sustancia blanca (*leucodistrofia* o leucoencefalopatía). Convulsiones y deterioro intelectual son sucesos tardíos. Las MRI por lo general confirman la afección de la sustancia blanca. Las convulsiones de inicio temprano, el mioclonos, la ceguera con cambios retinianos y la regresión mental indican afección de la sustancia gris (poliodistrofia o polioencefalopatía). Coreoatetosis y ataxia, parálisis espástica y signos de afección de las vías

sensitivomotoras ocurren más tarde. En el estudio de MRI sólo puede observarse atrofia generalizada y aumento de tamaño de los ventrículos.

Las enfermedades del almacenamiento neuronal, como las descritas en la sección previa, así como la distrofia neuroaxónica y las lipofuscinosis conforman el tipo de las enfermedades de la sustancia gris (véase [cuadro 36-5](#)). Entre los ejemplos de enfermedades de la sustancia blanca están la leucodistrofia metacromática, la enfermedad de células globoides (Krabbe), la leucodistrofia sudanófila y la degeneración espongiiforme de la lactancia (enfermedad de Canavan) ([cuadro 36-6](#)). Aunque esta forma de clasificación es útil, tiene lugar cierto grado de superposición; por ejemplo, la enfermedad de Tay-Sachs, una poliodistrofia, también causa cambios en la sustancia blanca y la leucodistrofia metacromática puede acompañarse de almacenamiento neuronal.

Las siguientes son enfermedades metabólicas hereditarias que se presentan más a menudo durante la lactancia tardía y el principio de la infancia:

1. Muchos de los trastornos más leves del metabolismo de los aminoácidos
2. Leucodistrofia metacromática y otras leucodistrofias
3. Gangliosidosis  $G_{M1}$  de la lactancia tardía
4. Enfermedad de Gaucher de la lactancia tardía y enfermedad de Niemann-Pick
5. Distrofia neuroaxónica
6. Las mucopolisacaridoses
7. Las mucopolisidoses
8. Fucosidosis
9. Las mannosidoses
10. Aspartilglucosaminuria
11. Lipofuscinosis ceroides (enfermedad de Jansky Bielschowsky)
12. Síndrome de Cockayne

## Aminoacidopatías (aminoacidurias)

En un grupo de 48 aminoacidopatías hereditarias que [Rosenberg y Scriver](#) recopilaron, por lo menos la mitad se relacionaba con anomalías neurológicas reconocibles. Otras 20 aminoacidopatías resultan en un defecto del transporte renal de aminoácidos y algunas de éstas pueden lesionar de manera secundaria el sistema nervioso. Por lo general, cuando el sistema nervioso está afectado, la única manifestación clínica es retraso del desarrollo psicomotor que, si es leve, se torna palpable sólo hasta el segundo y el tercer año de la vida o más tarde. Como otros trastornos metabólicos hereditarios, las aminoacidurias no alteran el crecimiento, el desarrollo y la maduración *in utero*, ni interfieren con el parto. (Ello resulta del aporte sanguíneo materno, que define el equilibrio de aminoácidos *in utero*.) No hay ningún signo físico que muestre su presencia durante los primeros meses de vida. El único medio posible para identificarlas es la investigación de todos los neonatos. La frecuencia relativa de estas enfermedades se indica en el [cuadro 36-1](#) y las pruebas prácticas para su identificación se resumen en el [cuadro 36-2](#).

Tres aminoacidopatías de la lactancia tardía y el principio de la infancia (fenilcetonuria [PKU], tirosinemia y enfermedad de Hartnup) se describen aquí por su importancia clínica y porque ejemplifican tipos diferentes de defecto bioquímico. También se hace referencia a otras aminoacidurias, descritas en la primera parte de este capítulo que, como la enfermedad de Hartnup, se acompañan de ataxia intermitente. Las otras aminoacidurias, que son raras o sólo ejercen un efecto incierto sobre el sistema nervioso, se comentan de manera breve. La monografía de [Scriver et al.](#) incluye un recuento minucioso de dichos trastornos.

## Fenilcetonurias (deficiencia de fenilalanina hidroxilasa, mutación de PAH)

Además de ser la más frecuente de las aminoacidurias, la entidad tiene una importancia histórica especial. Desde su descubrimiento por Følling en

1934, se mantiene como el ejemplo clásico de aminoaciduria que ilustra los tres principios de la genética médica: primero, se hereda como rasgo autosómico recesivo; segundo, se ejemplifica el principio cardinal de Garrod de la acción de los genes, en el que factores genéticos especifican tanto las reacciones químicas como la individualidad bioquímica; tercero, la PKU es un fenotipo sólo cuando el alelo se expresa en un ambiente que contiene L-fenilalanina abundante. Por tanto, como pronosticó Galton, el fenotipo final es un producto de “naturaleza y crianza” (Scriver y Clow).

Las fenilcetonurias deben referirse en plural puesto que son: 1) el tipo usual y las diversas variantes leves y graves de éste, en las que el retraso mental es invariable si la enfermedad no se trata al principio de la vida, 2) otros tipos, tal vez mutaciones alélicas, en los que hay hiperfenilalaninemia sin PKU y sin efectos sobre el sistema nervioso y 3) un tipo adulto raro con una paraparesia espástica progresiva o sin manifestaciones neurológicas. También se observa un número pequeño de pacientes (3% en la serie de los autores) en los que la disminución de la hiperfenilalaninemia no previene el progreso de la lesión neurológica.

Se cree que el lactante con PKU típica tiene un sistema nervioso normal al nacer. La enfermedad se manifiesta más tarde, después de exposición prolongada del sistema nervioso a la fenilalanina (PA, *phenylalanine*), ya que el lactante homocigoto carece de medios para proteger su sistema nervioso. Sin embargo, el SNC se daña *in utero* y el lactante heterocigoto tiene un defecto mental desde el nacimiento si la madre es homocigota y tiene concentraciones de PA elevadas en la sangre.

En la forma clásica de PKU el *trastorno del desarrollo psicomotor* por lo general puede reconocerse al final del primer año de vida, cuando no se manifiestan los progresos esperados. Hacia los cinco a seis años en un niño no tratado el IQ, cuando puede medirse, por lo general es menor de 20, a veces de 20 a 50, y en casos excepcionales arriba de 50. Las principales manifestaciones clínicas son *hiperactividad*, agresividad, conducta autolesiva (que incluye lesiones graves a los ojos), marcha torpe, temblor fino de las manos, coordinación deficiente, posturas raras, *manerismos digitales repetitivos* y otras llamadas ritmias, además de signos del fascículo corticoespinal. Se han descrito atetosis, distonía y ataxia cerebelosa franca, pero son raras. De la misma forma, en un corto número de sujetos con afección grave puede haber convulsiones que originalmente asumen la forma de espasmos flexores y, más tarde, de ataques de ausencias y gran mal. La mayor parte de sujetos con fenilcetonuria tienen ojos azules, piel y cabello claros; su dermis es áspera y seca, fácilmente en ella surgen eccemas. A menudo se percibe un olor puerperal mohoso (que se debe a la excreción de ácido fenilacético). Dos terceras partes de los pacientes son ligeramente microcefálicos. Los fondos oculares son normales y no se observa aumento de tamaño de las vísceras ni anomalías esqueléticas.

Algunas personas viven en comunidad con PKU asintomática e inteligencia normal. Los casos de PKU en que los síntomas se inician en adultos son raros pero interesantes por el diagnóstico por completo inesperado. Los pocos casos informados y resumidos por Kasim et al., con uno propio, desarrollaron una paraparesia espástica progresiva, algunos con demencia leve. Los valores de fenilalanina han sido en concentraciones que indican deficiencia enzimática total o parcial.

El hallazgo de *concentraciones elevadas de fenilalanina sérica* (por arriba de 15 mg/100 ml) y ácido fenilpirúvico en la sangre, LCR y orina es diagnóstico de PKU. La concentración es normal al nacimiento y sólo se incrementa después de los primeros días. La detección mediante la prueba de Guthrie (cloruro férrico) identifica al paciente en riesgo. La adición de tres a cinco gotas de cloruro férrico al 10% a 1 ml de orina constituye una prueba simple e informativa, que antes se usaba junto a la cama de los recién nacidos o niños. Produce un color verde esmeralda que alcanza su intensidad máxima en tres a cuatro min. y se disipa en 20 a 40 min. En contraste, el color verde pardusco de la orina en pacientes con histidinemia es permanente. La prueba de cloruro férrico produce un color azul marino en la enfermedad de orina de jarabe de arce; la acidemia propiónica y metilmalónica y la presencia de cetonas o salicilatos en la orina confieren un color purpúreo.

La anomalía bioquímica básica es una deficiencia de la enzima hepática hidroxilasa de PA; la falta de conversión de la PA en tirosina resulta en excreción de ácido fenilpirúvico por los individuos afectados. La etapa precisa que está deficiente en el complejo de reacción de hidroxilación de la fenilalanina aún se desconoce.

El examen anatomopatológico muestra mala tinción de mielina en los hemisferios cerebrales. Ello puede observarse mediante MRI en niños no tratados. Otro signo orientador es que los núcleos pigmentados (sustancia negra, locus cerúleo y el núcleo motor vagal dorsal) no tienen su color oscuro, porque está bloqueada la producción de neuromelanina. Se dice que en algunos casos es posible demostrar una reducción del tamaño de las neuronas corticales y sus arborizaciones dendríticas.

#### Tratamiento

Las dietas bajas en PA, aunque no del todo carentes de ella, pueden mejorar el desarrollo intelectual (la concentración sanguínea debe conservarse a



un nivel de 5 a 10 mg/100 ml) si se instituyen desde la lactancia. Un manejo dietético cuidadoso puede permitir el desarrollo intelectual totalmente normal. La dieta tiene poco o ningún efecto sobre el estado mental una vez que el cuadro neurológico se despliega, pero puede mejorar la conducta. El tratamiento dietético prolongado tiene muchos efectos adversos, por lo que su uso debe quedar bajo la supervisión de médicos experimentados; si es muy restringido puede retrasar el crecimiento; ello asume importancia particular, porque se ha demostrado el deterioro intelectual es mayor entre los niños que abandonaron sus dietas y que permitieron que la concentración de fenilalanina rebasara los 15 mg/100 ml, y mínimo en aquellos que durante el mayor tiempo conservaron el control alimentario ([Holtzman et al.](#)). Probablemente se necesite manejo dietético ininterrumpido, pero la restricción en el consumo de fenilalanina puede ser menor después que se ha desarrollado plenamente el sistema nervioso. No se sabe el grado exacto de restricción de fenilalanina en los alimentos, pero muchos niños, después de haber seguido una dieta con poco aminoácido, tendrán pocas o ninguna dificultad para mantener las restricciones en la vida adulta.

Esta enfermedad cerebral metabólica casi desapareció en el estado de Nueva Inglaterra gracias a la amplia detección para la PKU y al inicio del control dietético durante el principio de la vida posnatal. Las mujeres tratadas que alcanzan la edad reproductiva deben ser en particular cuidadosas respecto a la restricción dietética porque los niveles altos de fenilalanina son dañinos para el feto normal. Los casos leves de PKU se tratan con éxito mediante el cofactor tetrahidrobiopterina ([Muntau et al.](#)).

La forma tardía de la enfermedad de orina de jarabe de arce y la hidroxiprolinemia evolucionan de manera muy semejante a la PKU y plantean problemas diagnósticos y de tratamiento similares. La histidinemia puede identificarse mediante detección, pero ahora se considera una variante bioquímica benigna.

Un número pequeño de lactantes tiene una variante de la PKU en la que la dieta con restricción de PA no previene la afección neurológica. Algunos de estos pacientes presentan una rigidez extrapiramidal distónica (“síndrome del lactante rígido”) aun durante el periodo neonatal que, según [Allen et al.](#), responde a la biopterina. Estos lactantes tienen concentraciones normales de hidroxilasa de PA en el hígado. El defecto incluye la falta de síntesis de la tetrahidrobiopterina, cofactor activo, por insuficiencia de la reductasa de dihidropterina o imposibilidad de sintetizar la biopterina (consúltese “Deficiencia de biopterina”). Los metabolitos urinarios de catecolaminas y serotonina están reducidos, y no responden a las dietas bajas en PA. Se cuenta con ciertos indicios de que la deficiencia subyacente de neurotransmisor puede corregirse mediante L-dopa y 5-hidroxitriptófano ([Scriver y Clow](#)).

### Tirosinemia hereditaria (tirosinemia oculocutánea, enfermedad de Richner-Hanhart)

Es una aminoacidopatía rara de predominio dermatológico de la que hay tres tipos, cada uno con una mutación subyacente (*FAH*, *TAT* y *HPD*), y más de la mitad de los lactantes tienen un retraso en el desarrollo. El producto proteínico de estos genes participa en la degradación de la tirosina. Además, como en algunas otras aminoacidopatías, puede haber automutilación e incoordinación de los movimientos de las extremidades. Los defectos del lenguaje son marcados. Hacia el final del primer o segundo año de vida aparecen lagrimeo, fotofobia y enrojecimiento de los ojos (que se debe a erosiones corneales). Después sobreviene neovascularización u opacificación de las córneas. A menudo la queratosis palmar y plantar con hiperhidrosis y dolor se presenta como resultado de una reacción inflamatoria a los depósitos de tirosina cristalina (también la causa de los cambios corneales). Las elevaciones de tirosina en la sangre (>0.18 mM) y en la orina son diagnósticas. La forma más grave (tipo 1) se produce por una mutación en el gen (*FAH*) que codifica la fumarilacetato hidrolasa, la enzima del paso final en el metabolismo de la tirosina y cuya deficiencia produce acumulación de tirosina y sus metabolitos.

La dieta baja en tirosina y en fenilalanina, optimizada para permitir el crecimiento y el desarrollo, produce mejoría rápida de los síntomas, pero debe instituirse con oportunidad. Los retinoides administrados por vía oral mejoran las lesiones cutáneas. La tirosinemia neonatal puede causar insuficiencia hepática y muerte temprana. Esta enfermedad puede diferenciarse del síndrome de Cross (albinismo con retraso mental, deterioro del crecimiento, debilidad espástica y alcalosis) y del síndrome de albinismo ocular de Waardenberg (copete blanco, hipertelorismo, sordera). Para un comentario detallado de los síndromes de albinismo, véase el artículo de [Oetting y King](#).

### Deficiencia de tirosina hidroxilasa (mutación TH)

La enfermedad en cuestión origina encefalopatía infantil progresiva y es de interés especial porque la tirosina es la precursora de la L-dopa y de otras catecolaminas. Los valores de estas sustancias químicas en el encéfalo están muy reducidos. Como resultado la encefalopatía toma la forma principal de signos extrapiramidales fluctuantes combinados con síntomas oculares y vegetativos. La L-dopa proporciona cierta mejoría de los síntomas motores (consúltese [Hoffmann et al.](#)). El trastorno guarda semejanza con la distonía juvenil reactiva a dopa, que es muy sensible a la administración de

L-dopa (como se expone en el [cap. 38](#)), y a la deficiencia de L-aminodescarboxilasa, descrita después, que también origina concentraciones pequeñas de catecolaminas y una discinesia.

### Enfermedad de Hartnup (Mutación de SLC6A19)

Se trata de un trastorno de aminoácidos, llamado así por la familia en que se observó originalmente; probablemente se transmite por un mecanismo autosómico recesivo. Los bebés son normales al nacer. Los síntomas se inician en la infancia tardía o la niñez temprana. Las características clínicas consisten en un *exantema intermitente rojo descamativo en cara, cuello, manos y piernas*, que semeja al de la pelagra. Por lo general se combina con un trastorno episódico de la personalidad en forma de *labilidad emocional*, temperamento incontrolable y psicosis confusional-alucinatoria, *ataxia cerebelosa episódica* (marcha inestable, temblor intencional y disartria) y en ocasiones espasticidad, vértigo, nistagmo, ptosis y diplopía. Los ataques de la enfermedad se desencadenan por exposición a la luz solar, estrés emocional y fármacos de la sulfa, duran alrededor de dos semanas, seguidos de periodos variables de relativa normalidad. La frecuencia de los ataques disminuye con la maduración, pero algunos niños sufren retardo del crecimiento y el desarrollo con un retraso mental persistente leve.

Las deficiencias metabólicas son consecuencia de un error de transporte de aminoácidos neutros por los túbulos renales y hay una excreción mucho mayor de ellos por la orina y por las heces. En particular se excretan grandes cantidades de indicanos, sobre todo indoxilsulfato, en especial después de recibir una carga oral de L-triptófano y cantidades anormalmente elevadas de metabolitos no hidroxilados del indol. El deterioro del transporte intestinal de triptófano y su pérdida por la orina disminuyen su disponibilidad para la síntesis de niacina y explican las alteraciones pelagrosas de la piel. La base patológica de la enfermedad aún no se determina. Debe diferenciarse del gran número de ataxias cerebelosas intermitentes y progresivas de la niñez, que se describen más adelante.

El tratamiento consiste en evitar la exposición a la luz del sol y a las sulfonamidas. A causa de las semejanzas entre la pelagra y la enfermedad de Hartnup, el criterio usual consiste en administrar **nicotinamida** en dosis de 50 a 300 mg/día. Las lesiones cutáneas desaparecen y se cuenta con informes de supresión de la ataxia y la conducta psicótica. Sin embargo, los resultados del tratamiento son variables. Posiblemente se obtenga una mejor respuesta con la administración del éster etílico de L-triptófano en dosis de 20 mg/kg, tres veces al día.

### Otras metabolopatías con ataxia episódica o persistente, convulsiones y retraso mental

Además de la enfermedad de Hartnup, otras metabolopatías que originan episodios intermitentes de ataxia en los comienzos de la niñez son: 1) formas benignas de la enfermedad de orina en jarabe de arce y las hiperamoniaquemias congénitas (hiperamoniaquemia tipo II, citrulinemia, aciduria argininosuccínica e hiperornitinemia), descritas en los comienzos de este capítulo; 2) encefalomiopatía necrosante subaguda (enfermedad de Leigh), que luego será descrita; 3) hiperalaninemia y acidemia hiperpíruvica ([Lonsdale et al.](#); [Blass et al.](#)); 4) ataxia dominante autosómica que reacciona a la **acetazolamida**, de comienzo en la niñez, pero que por lo común surge en fecha ulterior, y 5) hipobetalipoproteinemia familiar, que es la enfermedad de Bassen Kornzweig.

De todos los trastornos mencionados, la ataxia, de tipo cerebeloso, varía de una etapa a otra y puede aparecer después de varias crisis convulsivas (como se observa en la aciduria argininosuccínica). Contra las convulsiones se administran antiepilépticos, que en el comienzo quizá sean los que ocasionaron la ataxia. Sin embargo, con el paso del tiempo se advierte que la ataxia dura una o dos semanas y que no guarda relación con los anticonvulsivos. Por lo comentado, las convulsiones y la ataxia son consecuencia de alguna anomalía bioquímica común. Entre uno y otro ataque y en todas las ataxias intermitentes, los movimientos del enfermo son relativamente normales, pero muchos de los niños afectados tienen discapacidad de aprendizaje variable.

### Ataxia cerebelosa progresiva de comienzos de la niñez

Es difícil la diferenciación entre las ataxias de la niñez. El problema es doble: en primer lugar, tener la certeza de que existe la ataxia, y en segundo lugar, diferenciar la ataxia cerebelosa respecto de la ataxia sensitiva de enfermedades de nervios periféricos y del temblor generalizado y del polimioclono. La ataxia cerebelosa es más bien un trastorno de movimientos voluntarios y no de los posturales, razón por la cual es imposible identificar con certeza su presencia hasta que los movimientos intencionales (planeados) se vuelven parte del repertorio de la actividad motora del niño. Como se indicó en el [capítulo 27](#), los primeros signos se manifiestan en los brazos cuando el niño alcanza un objeto y lo lleva a la boca o lo transfiere de una mano a la otra. A continuación, aparece un movimiento ondulante trémulo y a sacudidas; al sentarse pueden mostrar titubeo de la cabeza y temblor del tronco. Una vez que la marcha inicia, además de la torpeza ordinaria del niño de corta edad, se observa una incoordinación

similar de los movimientos. La ataxia sensorial siempre es difícil de distinguir, pero es rara a esta edad y casi siempre se acompaña de debilidad y ausencia de los reflejos tendinosos. Hacia el cuarto o quinto año, cuando las pruebas de la sensibilidad más detalladas pueden practicarse, es posible demostrar la presencia o la ausencia de un trastorno propioceptivo y el signo de Romberg.

El grupo de ataxias cerebelosas persistentes y progresivas es heterogéneo, y de etiología diversa; algunas de ellas se fusionan con la ataxia de Friedreich, la neuropatía de Levy-Roussy y otras ataxias hereditarias de la adolescencia y la vida adulta. Los trastornos en cuestión se exponen en el [capítulo 38](#). Hay muchas otras ataxias de la infancia que tal vez pertenezcan a la categoría de las enfermedades degenerativas, algunas en las que la ataxia cerebelosa es la anomalía más prominente y otras en las que lo son más las anomalías neurológicas. Describir cada entidad en detalle no sería práctico en un texto sobre los principios de la neurología; en consecuencia, solamente serán listadas las ataxias distintas de la de Friedreich.

1. Ataxia cerebelosa con diplejía, hipotonía y retraso mental (llamada también diplejía atónica de Foerster); es una forma de parálisis cerebral.
2. Agenesia del cerebelo: ataxia cerebelosa temprana (con retraso mental o sin él) e hiperventilación episódica; el grupo en cuestión incluye la agenesia selectiva del vermis o síndrome de Joubert.
3. Ataxia cerebelosa con cataratas y oligofrenia: inicio desde la infancia (sobre todo) hasta la parte tardía de la vida adulta (enfermedad de Marinesco-Sjögren).
4. Ataxia cerebelosa familiar y degeneración retiniana (enfermedad de Behr).
5. Ataxia cerebelosa familiar con cataratas y oftalmoplejía o con cataratas y retraso tanto mental como físico.
6. Ataxia cerebelosa familiar con midriasis.
7. Ataxia cerebelosa familiar con sordera y ceguera, y una combinación semejante, llamada degeneración retinococleodentada, que se refiere a la pérdida de neuronas en estas tres partes del sistema nervioso.
8. Ataxia cerebelosa familiar con coreoatetosis, signos de los fascículos corticoespinales y retraso mental y motor.

En ninguno de los síndromes mencionados se ha establecido una anomalía bioquímica, de modo que su naturaleza metabólica es motivo de especulaciones. Sin embargo, los trastornos de la cadena de transporte de electrones pueden presentarse a veces como el fenotipo de Marinesco-Sjögren, que se mencionó con anterioridad.

Las ataxias cerebelosas persistentes de la infancia en las que un problema metabólico o un gen defectuoso están demostrados son:

1. Enfermedad de Refsum
2. Abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig).
3. Ataxia-telangiectasia (véase [cap. 37](#)).
4. Galactosemia.
5. Ataxia de Friedreich.

El síndrome de Bassen-Kornzweig (que comienza en etapa más tardía y no en la niñez temprana) se describe en la sección siguiente; más adelante se incluye la ataxia-telangiectasia.

En términos generales, no es difícil diferenciar las enfermedades mencionadas respecto de la variedad posinfecciosa adquirida que aparece predominantemente en niños.

### Leucodistrofia metacromática (MLD, deficiencia de arilsulfatasa, mutación de ARSA)

La leucodistrofia metacromática (MLD *metachromatic leukodystrophy*) es otra de las enfermedades de depósito lisosómico (esfingolípidos) (véanse [cuadros 36-3 y 36-6](#)). La enfermedad depende de la mutación del gen de la enzima arilsulfatasa A, que impide la conversión de sulfátidos en cerebrósidos (componentes principales de la mielina), y con ello hace que los primeros se acumulen. La enfermedad se transmite como rasgo

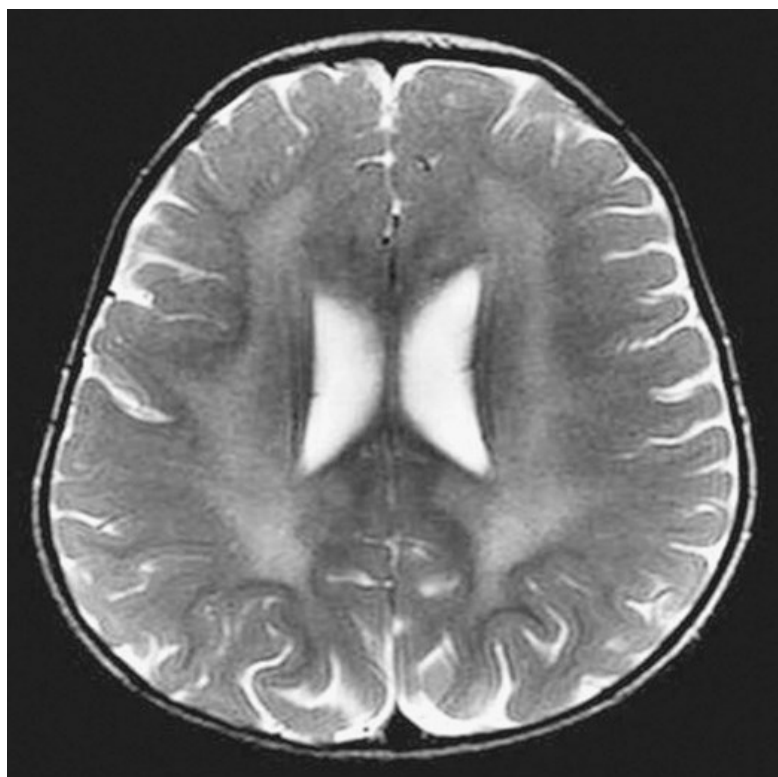
autosómico recesivo y por lo general se manifiesta entre el primero y el cuarto años de la vida (las variantes inician durante el periodo congénito, la infancia tardía y aun la vida adulta). La variabilidad de las mutaciones génicas explica las formas diferentes. Una forma menos frecuente se debe a una mutación en PSAP que también deriva en la incapacidad para degradar los sulfátidos.

La enfermedad en este grupo de edad se caracteriza clínicamente por deterioro progresivo de la función motora (trastorno de la marcha, espasticidad) en combinación con habla reducida y regresión mental. Al principio los reflejos tendinosos suelen ser vivos, pero más tarde, conforme los nervios periféricos se afectan más, disminuyen y acaban por perderse. En otros casos puede haber hipotonía y arreflexia variables desde el principio o la espasticidad está presente durante toda la enfermedad, pero con hiporreflexia y velocidades de conducción más lentas. Los signos de regresión mental pueden ser aparentes desde el inicio o aparecer después que el trastorno motor se establece. Más tarde se observan trastorno de la visión, a veces con estrabismo y nistagmo; temblor de intención de los brazos y disartria; disfagia y babeo, y atrofia óptica (una tercera parte de los pacientes), en ocasiones con *degeneración grisácea alrededor de las máculas*. Las convulsiones son raras y no se encuentran anomalías somáticas. El tamaño de la cabeza por lo general es normal, pero se observan casos raros de macrocefalia. El progreso hasta un estado cuadripléjico de reclusión absoluta en cama sin habla o comprensión ocurre durante un periodo de uno a tres años y a veces con mayor lentitud en los tipos de inicio tardío. La concentración de proteínas en el LCR está elevada.

Hay degeneración generalizada de las fibras mielínicas del cerebro (fig. 36-5), el cerebelo, la médula espinal y los nervios periféricos. La presencia de gránulos metacromáticos en las células gliales y de macrófagos ingurgitados es característica, y permite establecer el diagnóstico con base en una biopsia de nervio periférico. El material almacenado, *sulfátido*, se tiñe de color pardo anaranjado más que de color purpúreo con los colorantes de anilina. Además, los sulfátidos son positivos a la tinción PAS en cortes congelados.

Figura 36-5.

Leucodistrofia metacromática. MRI axial ponderada en T2 de una niña de dos años de edad con regresión del desarrollo y evidencia EMG de desmielinización motora y sensitiva difusa. Hay hiperintensidad anormal simétrica de la materia blanca central con respecto por las fibras arqueadas subcorticales. (Imagen por cortesía del Dr. Edward Yang y el Dr. Sanjay Prabhu.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor: Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los hallazgos diagnósticos de laboratorio, además de los del estudio de MRI y los cambios histológicos, consisten en *elevación de la concentración de proteínas del LCR* (75 a 250 mg/100 ml) y un *notable aumento de sulfátido en la orina, así como ausencia de arilsulfatasa A* en los leucocitos, el suero y

los fibroblastos cultivados. Las mediciones de la actividad de arilsulfatasa A en fibroblastos y amniocitos cultivados permiten identificar a los portadores y hacer el diagnóstico prenatal de la enfermedad, pero también se ha detectado una pseudodeficiencia de la enzima (la variante alélica *Pd*). Aunque la actividad enzimática medida es 10% de la normal en este trastorno, no causa manifestaciones clínicas.

Se efectúan pruebas terapéuticas con restitución enzimática o trasplante de médula ósea. Al parecer el trasplante de médula no es benéfico una vez que el paciente está sintomático, pero puede ser útil en el tratamiento de un hermano asintomático de un caso índice.

Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de dicha leucodistrofia están la distrofia neuroaxónica (véase adelante); casos de polineuropatía hereditaria de comienzo temprano; enfermedad de Krabbe de comienzo tardío y las formas infantiles de las enfermedades de Gaucher y Niemann-Pick. Austin en 1973 describió una *variante de la leucoencefalopatía metacromática* causada por una deficiencia de las isoenzimas de las arilsulfatasas A, B y C y la llamó *deficiencia múltiple de sulfatasas*. Las manifestaciones neurológicas se parecen a las de la leucodistrofia metacromática, pero se agregan cambios faciales y del esqueleto similares a los de una mucopolisacaridosis. Sordera, hepatomegalia, ictiosis y aparición de picos de loro en las vértebras lumbares son datos adicionales en algunos casos. Se encuentra material metacromático en el sedimento urinario. Desde el punto de vista patológico, además de la metacromasia de la sustancia blanca que se degenera en el cerebro y en los nervios periféricos, puede haber material de almacenamiento (glucolípidos sulfatados), como el que se observa en caso de gangliosidosis en las neuronas, así como en hígado, vesícula y riñón. Pueden demostrarse gránulos en los leucocitos neutrofílicos. También se describe un estado de “pseudodeficiencia de arilsulfatasa”, que se presenta como un polimorfismo en cerca de 7% de los europeos y determina que los niveles bajos de la enzima solos sean insuficientes para expresar un fenotipo de leucodistrofia metacromática.

Las formas de leucodistrofia metacromática que se desarrollan durante los años de la vida adulta se estudian más adelante.

### Distrofia neuroaxónica (degeneración, mutación PLA2G6)

Es una enfermedad rara que se hereda como rasgo autosómico recesivo. En el grupo más grande de casos (77 recopilados por Aicardi y Castelein) la presentación ocurrió cerca del principio del segundo año de la vida en 50 pacientes y antes del tercero en todos los casos. La constelación clínica consistió en deterioro psicomotor (pérdida de la capacidad para sentarse, erguirse y hablar), hipotonía marcada, reflejos vivos y signos de Babinski, así como ceguera progresiva con atrofia óptica, pero retinas normales. Las convulsiones, el mioclonos y los signos extrapiramidales fueron raros. Más tarde se encontró pérdida de la sensación en algunos casos. Con frecuencia durante la etapa terminal se observaron signos bulbares, espasticidad y rigidez de descerebración. La evolución siguió de manera irrefrenable, con terminación mortal en un estado de descorticación en tres a ocho años. No hubo anormalidades en el hígado y el bazo, ni cambios faciales o esqueléticos.

El examen de patología revela esferoides eosinofílicos del axoplasma tumefacto en las columnas (funículos) posteriores y los núcleos grácil (de Goll) y cuneiforme (de Burdach), y la columna de Clarke, la sustancia negra, los núcleos subtalámicos, los núcleos centrales del tronco del encéfalo y la corteza cerebral. Existe atrofia cerebelosa que afecta sobre todo la capa de células granulosas, además de aumento en el pigmento que contiene hierro en los ganglios basales (como lo observado en el tipo de mutación PANK2 del depósito de hierro descrita más adelante en esta sección).

La CT y el LCR son normales, y no existen anormalidades bioquímicas ni en las células sanguíneas. La MRI a veces muestra disminución en la intensidad de la señal del globo pálido en ambos lados, correspondiente al depósito de hierro. Algunos reportes son confusos, ya que señalan un área de necrosis alrededor de una señal intensa característica de la mutación PANK mencionada, con la cual tiene manifestaciones clínicas y patológicas superpuestas. Sin embargo, después de los dos años el EEG muestra ritmos rápidos de gran amplitud característicos (16 a 22 hertzios). Las reacciones provocadas pueden ser anormales. Las velocidades de conducción nerviosa son normales a pesar de los indicios electromiográficos de deservación. Es posible establecer el diagnóstico de manera confiable durante la vida mediante microscopía electrónica de los nervios cutáneos y conjuntivales, que revela los esferoides característicos dentro de los axones.

Existe una forma de inicio tardío de la enfermedad en la que la evolución es más prolongada y las manifestaciones neurológicas (rigidez, espasticidad, ataxia cerebelosa y mioclonos) más pronunciadas. En estos casos la regresión mental es lenta. La visión puede preservarse, pero la ocurrencia de degeneración retiniana está documentada. Algunos de los cuadros de comienzo tardío son idénticos a la enfermedad de Hallervorden-Spatz.

En las formas infantiles tempranas hay una mutación en una hidrolasa lisosómica. La mutación primaria en la forma infantil está en el gen *PLA2G6*.

### Enfermedad de Gaucher en la lactancia tardía y la infancia temprana

Como se señaló antes, la enfermedad de Gaucher por lo general se desarrolla al principio de la lactancia, pero algunos casos, los llamados de la enfermedad de Gaucher del tipo III, pueden iniciar durante la infancia, entre los tres y los ocho años. El cuadro clínico es variable y combina manifestaciones de la enfermedad infantil de Gaucher como parálisis del VI par craneal, disfagia, trismo, rigidez de las extremidades y demencia y también otras de finales de la niñez-forma adulta temprana, como las parálisis de la mirada horizontal, mioclonos difusos, convulsiones generalizadas y evolución crónica. El diagnóstico se establece mediante la identificación de esplenomegalia, células de Gaucher, almacenamiento de glucocerebrósido y actividad deficiente de glucocerebrosidasa en los leucocitos o los fibroblastos cultivados.

## Enfermedad de Niemann-Pick de la lactancia tardía y la infancia temprana

La enfermedad de Niemann-Pick es un trastorno de depósito neurovisceral subagudo o crónico con signos tempranos de hepatoesplenomegalia y tardíos de afección neurológica (dos a cuatro años). Los tipos de comienzo tardío han sido llamados C y D y anteriormente III y IV, para diferenciarlos de las formas infantiles expuestas en párrafos anteriores. El trastorno del sistema nervioso comprende demencia progresiva, disartria, ataxia, en raras ocasiones signos extrapiramidales (coreoatetosis) y *parálisis de las miradas horizontal y vertical* y esta última es un signo que lo diferencia de las variedades de comienzo tardío. Algunos de los pacientes, al intentar ver hacia un lado hacen movimientos de sacudimiento de la cabeza del mismo tipo que los observados en la ataxia-telangiectasia y en la apraxia oculomotora de Cogan. Los movimientos laterales de los ojos son completos si hay desplazamiento pasivo de la cabeza (maniobra oculocefálica). También es deficiente la convergencia ocular. El subtipo llamado *lipidosis distónica juvenil* se caracteriza por síntomas extrapiramidales y parálisis de los movimientos verticales de los ojos. Otra variante es el síndrome del “histiocito de color azul marino” (el hígado, el bazo y la médula ósea contienen histiocitos con gránulos que tienen dicha tonalidad), en la cual hay retraso del desarrollo mental y motor, degeneración macular grisácea y, en raros casos, degeneración de columnas posteriores y haces piramidales.

El diagnóstico se establece por la medición del defecto en la esterificación del colesterol en fibroblastos cultivados.

## Gangliosidosis G<sub>M1</sub> de la lactancia tardía y la infancia (mutación GLB1)

En la gangliosidosis de tipo 2 o también llamada G<sub>M1</sub> juvenil, el inicio se da entre los 12 y los 24 meses, con supervivencia de tres a 10 años. El primer signo por lo general es la *dificultad para caminar*, con caídas frecuentes, a lo que siguen torpeza de los movimientos de los brazos, pérdida del habla, regresión mental grave, desarrollo gradual de cuadriparesia espástica y parálisis pseudobulbar (disartria, disfagia, sialorrea), y convulsiones. Los cambios retinianos son variables, por lo general están ausentes, pero entre los 10 y los 12 años pueden verse manchas maculares de color rojo; la visión casi siempre se conserva, pero el estrabismo (concomitante) es frecuente. Se nota un dismorfismo facial que recuerda el del síndrome de Hurler y el hígado y el bazo están aumentados de tamaño. Los hallazgos de laboratorio importantes son hipoplasia de los cuerpos vertebrales toracolumbares, hipoplasia leve de los acetábulos y presencia en la médula ósea de histiocitos con vacuolas claras o citoplasma arrugado. Como fue señalado al exponer lo referente a la enfermedad de Tay-Sachs, los leucocitos y los fibroblastos cutáneos cultivados muestran deficiencia o ausencia de actividad de galactosidasa beta. En las neuronas cerebrales se acumula el gangliósido G<sub>M1</sub>.

## Síndrome de opsoclono-mioclono infantil

Aunque no es un trastorno metabólico en términos estrictos, Kinsbourne describió con este nombre una forma de mioclonos diseminado continuo (excepto durante el sueño profundo) que afecta a lactantes masculinos y femeninos cuyo desarrollo había sido normal hasta el inicio de la enfermedad a la edad de nueve a 20 meses. Por tanto, está relacionado con las otras formas de mioclonos pediátrico e infantil descritas en el [cap. 30](#) con los trastornos paraneoplásicos. El mioclonos evoluciona en una semana o menos, afecta todos los músculos del cuerpo e interfiere mucho con todas las actividades musculares naturales del niño. Los ojos presentan un compromiso notable por presencia de movimientos conjugados irregulares rápidos (hasta 8/s) (“ojos bailarines” de tipo opsoclónico). El niño se encuentra irritable y es probable que el habla cese. Todas las pruebas de laboratorio resultan normales.

### Tratamiento

La [dexametasona](#) en dosis de 1.5 a 4.0 mg/día suprime el mioclonos y permite que el desarrollo progrese. Algunos pacientes se han recuperado del mioclonos, pero quedan con lentitud mental y ataxia ligera. Otros han necesitado tratamiento con corticoesteroides por 5 a 10 años, con recaídas siempre que se suspende. Los anticonvulsivos ordinarios no parecen tener efecto. No se han identificado los rasgos patológicos.

Se ha observado un síndrome similar junto con el neuroblastoma en niños y como enfermedad transitoria de causa desconocida (tal vez viral o



posinfeciosa) en adultos jóvenes (Baringer et al.). También se conoce un trastorno similar en adultos como enfermedad paraneoplásica con carcinomas ovárico, mamario, gástrico y broncogénico, así como con otros tumores ocultos.

En una encuesta más amplia del síndrome de opsoclono-mioclono pediátrico, Pranzatelli et al. informaron su experiencia con 27 casos, algunos con tumores de la cresta neural, otros con infecciones vitales o lesión hipóxica (mioclono de intención). En casi todos sus pacientes había ataxia cerebelosa y trastorno mental, y el 10% tenía convulsiones. El LCR era normal. Los investigadores han subrayado la heterogeneidad patogénica y definieron un raro tipo serotoninérgico (concentraciones bajas de 5-hidroxitriptófano y ácido homovanílico en el LCR) que responde al ácido acético 5-hidroxiindol.

### Lipofuscinosis ceroides neuronales (enfermedad de Batten, mutaciones de *CLN*, *TPP1*, *PTT1*)

Se han identificado cuatro tipos de lipofuscinosis, que se definen en gran medida por la edad en que comienzan: el tipo infantil finlandés de Santavuori-Haltia; el tipo de Jansky-Bielschowsky, de la niñez temprana; el tipo juvenil de Vogt-Spielmeyer, y el tipo del adulto de Kufs. En conjunto se han llamado enfermedad de Batten, aunque ese término se ha aplicado hasta ahora a la forma juvenil. El material almacenado en el citoplasma neuronal consiste en dos lípidos pigmentados, tal vez ceroides y lipofuscina, que son polímeros de enlace cruzado de los ácidos grasos poliinsaturados y tienen la propiedad de autofluorescencia.

Las nuevas clasificaciones han confundido el cuadro y usan una nomenclatura numerada, NCL1 a NCL 10; la clasificación antigua habría tenido formas aproximadas 1 a 4, la mayoría debida a mutaciones en *CLN* o menos a menudo, en *TPP1* o *PPT1*. Salvo unos cuantos casos en adultos, todos son autosómicos recesivos y el diagnóstico puede hacerse por estudio genético. El tipo de mutación (finalizadora, de cambio de marco, de aminoácido) también influye en el síndrome clínico resultante (Wisniewski et al.). Todas las formas infantiles y una de las formas juveniles de la enfermedad se deben a mutaciones que afectan la enzima lisosómica palmitoil-proteína tioesterasa. Otras enzimas lisosómicas son anormales en el resto de las formas juveniles y en las formas adultas. Cada uno de los trastornos se describe con más detalle con los otros trastornos metabólicos que aparecen en cada etapa de la vida.

En la forma de Santavuori-Haltia (NCL 1, mutación de *PPT1*), los lactantes de 3 a 18 meses de vida, después de un periodo normal de desarrollo, presentan regresión psicomotora con ataxia, hipotonía y *mioclono generalizado*. Se producen cambios retinianos con extinción del electroretinograma, enlentecimiento del EEG con descargas de espigas y ondas lentas, y por último registro isoelectrico. En unos cuantos años estos pacientes se vuelven ciegos, desarrollan cuadriplejía espástica y microcefalia, y mueren.

En el tipo de Jansky-Bielschowsky infantil y juvenil (NCL 2, mutación de *TPP1*), los síntomas comienzan entre los dos y los cuatro años, después de un desarrollo temprano normal o con lentitud leve, y normalmente sobreviven hasta los cuatro a ocho años. Las primeras manifestaciones neurológicas casi siempre son convulsiones (pequeño mal o gran mal) y sacudidas mioclónicas provocadas por estímulos propioceptivos y sensoriales de otros tipos, incluso movimientos voluntarios y excitación emocional. Incoordinación, temblor, ataxia y debilidad espástica con reflejos tendinosos vivos y signos de Babinski, deterioro de las facultades mentales y disartria prosiguen hasta llegar a la demencia y, por último, el mutismo. La demencia es la manifestación cardinal en los pacientes con inicio hasta cierto punto tardío. En algunos casos puede ocurrir también falla visual temprana a causa de *degeneración retiniana* (de bastoncillos y conos) y depósitos pigmentarios, pero en otros la visión es normal. El electroretinograma se torna isoelectrico si la visión está afectada. Se observan inclusiones anormales (vacuolas translúcidas) en 10% a 30% de los linfocitos circulantes y los neutrófilos contienen gránulos azurófilos. Los estímulos fóticos inducen espigas de alto voltaje en el EEG. Sólo en los casos de inicio temprano hay microcefalia. Es en este tipo de enfermedad de Batten que el tratamiento de remplazo enzimático administrado por vía intraventricular (cerolipinasa  $\alpha$ ) por Schulz et al. ha tenido un éxito interesante para reducir el grado y la rapidez de deterioro cognitivo, en comparación con los controles históricos, al precio de eventos adversos graves, muchos por el catéter intraventricular.

En la forma juvenil (NCL 3, mutación de *CLN3*) predominan la pérdida visual, las convulsiones y la ataxia. El tipo Kuf del adulto (NCL 4, mutación de *CLN6* y otros) tiene manifestaciones variadas, incluida demencia, como se describe más adelante.

El examen patológico muestra pérdida neuronal en las cortezas cerebral y cerebelosa (células granulosas y de Purkinje) así como partículas de almacenamiento curvilíneas y gránulos osmófilos en las neuronas restantes. Se observan también inclusiones en los mechones nerviosos cutáneos y las células endoteliales, lo que permite el diagnóstico durante la vida mediante microscopia electrónica de biopsias de piel, conjuntiva o mucosa rectal.

En muchos pacientes con lipofuscinosis, el diagnóstico se confirma mediante la demostración de una de las diferentes mutaciones genéticas recién

identificadas. No existen marcadores definitivos para el grupo en la sangre o en la orina, pero algunos pacientes excretan en exceso un componente estructural de las mitocondrias (el llamado fragmento C).

En el *diagnóstico* diferencial deben considerarse gangliosidosis G<sub>M1</sub> de la lactancia tardía, epilepsia idiopática, enfermedad de Alpers y otras formas de lipofuscinosis ceroides neuronal.

## Mucopolisacaridosis

Es un grupo de enfermedades en el que el almacenamiento de lípidos en las neuronas se combina con el de polisacáridos en los tejidos conjuntivos (Cuadro 36-7). En consecuencia, se produce un conjunto casi único de anomalías neurológicas y del esqueleto. El sistema nervioso también puede afectarse de manera secundaria como resultado de deformidades esqueléticas y engrosamiento e hiperplasia del tejido conjuntivo en la base del encéfalo, lo que ocasiona obliteración del espacio subaracnoideo e hidrocefalia obstructiva o compresión de la médula espinal. Según Meikle et al., la prevalencia de mucopolisacáridos en conjunto se aproxima a 1 por 8 000 nacidos vivos. Se reconocen por lo menos siete subtipos clínicos definidos según el grado de los cambios viscerales-esqueléticos y neurológicos (véase cuadro 36-7).

Cuadro 36-7

CLASIFICACIÓN DE LAS MUCOPOLISACARIDOSIS

NÚMERO	EPÓNIMO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	GLUCOSAMINOGLUCANO
MPS Ia	Hurler	Empañamiento corneal, cambios esqueléticos y MR graves, organomegalia, cardiopatía	alfa-L-Iduronidasa	Sulfato de dermatán, sulfato de heparán
MPS II	Hunter	Disostosis, córneas normales, MR, rigidez articular, hidrocefalia, estatura corta, organomegalia	Sulfatasa de iduronato	Sulfato de dermatán, sulfato de heparán
MPS III	Sanfilippo	MR, cambios somáticos leves o ausentes, hiperactividad, hepatoesplenomegalia	N-Sulfatasa de heparán	Sulfato de heparán
MPS IV	Morquio	Anomalías esqueléticas distintivas, ligero empañamiento de la córnea, hipoplasia de la apófisis odontoides, inteligencia normal, hepatomegalia	Galactosa 6-sulfatasa	Sulfato de queratán, 6-sulfato de condroitina
MPS V	Ya no se emplea			
MPS VI	Maroteaux-Lamy	Disostosis, empañamiento de la córnea, inteligencia normal, compresión de médula espinal, organomegalia	N-Acetilgalactosamina, 4-sulfatasa (arilsulfatasa B)	Sulfato de dermatán
MPS VII	Sly	Disostosis, hepatoesplenomegalia, límites amplios de gravedad, empañamiento corneal	Glucuronidasa beta	Sulfato de dermatán, sulfato de heparán, 4-sulfato de condroitina

<sup>a</sup>Los fenotipos menos graves se conocen como síndromes de Scheie o de Hurler-Scheie.

MR, Retraso mental (*mental retardation*).

Fuente: Modificado de Neufeld y Muenzer, con autorización.

La anormalidad básica es un defecto enzimático que impide la degradación de los mucopolisacáridos ácidos (en la actualidad *glucosaminoglucanos*). Los leucocitos o los fibroblastos cultivados pueden encontrarse en exceso en el suero. De nuevo el almacenamiento ocurre dentro de los lisosomas en el encéfalo, la médula espinal, el corazón, las vísceras, el hueso y el tejido conjuntivo. Todas las formas de la enfermedad se heredan de manera recesiva autosómica, salvo el síndrome de Hunter, que está ligado al sexo. Los estudios durante un periodo de 50 años han establecido que cada tipo de mucopolisacaridosis se debe a un defecto en una enzima distinta y con el constante progreso en este campo, ya se identificó la mutación de cada trastorno.

### Enfermedad de Hurler (MPS I, mutación IDUA)

La forma clásica, que se conoce como mucopolisacaridosis I (MPS I), inicia clínicamente hacia el final del primer año de la vida. El *retraso mental* es grave y las *anomalías esqueléticas*, llamativas (enanismo, facies de gárgola, gran cabeza con sinostosis de la sutura longitudinal, cifosis, manos anchas con dedos cortos y regordetes, y contracturas en flexión en las rodillas y los codos). Por lo general se presenta sordera de conducción y signos corticoespiniales. Abdomen protuberante, hernias, *hepatomegalia* y *esplenomegalia*, valvulopatías cardíacas, rinitis crónica, infecciones respiratorias

recurrentes y opacidades corneales completan el cuadro. Las anomalías bioquímicas consisten en acumulación de sulfatos de dermatán y heparán (glucosaminoglucanos) en los tejidos y su excreción en la orina tal vez por ausencia de actividad de la  $\alpha$ -L-iduronidasa. Además, se observa aumento del contenido de gangliósidos en las células nerviosas de los encéfalos de estos pacientes. La inteligencia y la esperanza de vida son normales en la variante de Scheie (MPS V) de la enfermedad de Hurler. Unos cuantos programas de detección en Estados Unidos analizan la sangre del lactante en busca de MPS I.

#### Tratamiento

En la actualidad se dispone cada vez más del tratamiento de restitución enzimática ([laronidasa](#)). Las enzimas se producen con tecnología recombinante y tienen éxito cuando los intentos previos para llevar las enzimas mediante glóbulos blancos y otras infusiones no han sido eficaces. También se ha utilizado trasplante de los hemoblastos de médula ósea (sangre del cordón umbilical de donantes no emparentados) (consúltese [Staba et al.](#)). El tratamiento, para ser eficaz, debe comenzar antes de que se acumulen los glucosaminoglucanos y haya deterioro neurológico. El deterioro ocular y óseo relacionado con la enfermedad de Hurler no mejora. En niños con la *forma más leve de Scheie* y en quienes está afectado el SNC, no es útil el trasplante de médula ósea y se recomienda restituir la enzima. En los casos tempranos también se intenta el tratamiento enzimático concurrente con trasplante de médula ósea. Estos métodos aún no muestran eficacia en las enfermedades de Hunter o de Sanfilippo, que se estudian más adelante.

#### Enfermedad de Hunter (MPS II, mutación IDS)

A diferencia de los tipos de Hurler y otros, la forma de Hunter (MPS II) se transmite como *rasgo ligado a X*. Los síndromes de Hurler y de Hunter son semejantes desde el punto de vista clínico, excepto que la forma de Hunter es más leve: el retraso mental es de menor gravedad que en el tipo de Hurler, la sordera es menos frecuente y por lo general el empañamiento corneal está ausente. Es probable que existan dos formas del síndrome: una más grave, en la que los pacientes no sobreviven más allá de la mitad de la adolescencia, y una menos grave, con inteligencia hasta cierto punto normal y supervivencia hasta la edad madura. Cantidades excesivas de sulfatos de dermatán y heparán se excretan en la orina. La anomalía básica es *deficiencia de sulfatasa de iduronato*. El tratamiento de remplazo enzimático con [idursulfasa](#) administrada cada semana por vía intravenosa puede retrasar algunas de las manifestaciones del trastorno.

#### Enfermedad de Sanfilippo (MPS II, varios genes implicados)

Esta forma, o MPS III, se expresa clínicamente por sí misma entre los dos y los tres años, con deterioro intelectual progresivo. Los pacientes poseen estatura corta, pero por lo demás los cambios físicos son menores y menos graves que en los síndromes de Hunter y Hurler. Cuatro tipos de enfermedad de Sanfilippo, que se designan A, B, C y D, se distinguen con base en sus defectos enzimáticos. Todos los subtipos son similares desde el punto de vista fenotípico y en todos los casos se excretan cantidades excesivas de sulfato de heparán en la orina.

#### Enfermedad de Morquio (MPS IV, mutaciones GALNS y GLB1)

Esta forma de la enfermedad, MPS IV, se caracteriza por enanismo y osteoporosis notables. Deformaciones esqueléticas y compresión de la médula espinal y el bulbo raquídeo son amenazas constantes, a causa de la hipoplasia de las apófisis odontoides y de la luxación atlantoaxial y el engrosamiento de la duramadre alrededor de la médula espinal y la superficie basal del cerebelo. La inteligencia sólo se afecta de manera ligera en el peor de los casos. Pueden presentarse opacidades corneales. Los pacientes excretan grandes cantidades de sulfato de queratán en la orina; se identifican dos tipos de deficiencia enzimática. El remplazo con [elosulfasa](#) ha tenido efectividad parcial; se investigan el trasplante de células madre y la genoterapia.

#### Enfermedad de Maroteaux-Lamy (MPS VI, mutación ARSB)

Este síndrome, MPS VI, incluye deformidades esqueléticas graves (estatura corta, vértebras con un gancho anterior) pero *inteligencia normal*. Varios pacientes de los colegas de los autores tuvieron paquimeningitis cervical con compresión de médula espinal e hidrocefalia durante la vida adulta. La función de la médula espinal mejoró con la descompresión cervical y la hidrocefalia con la derivación ventriculoauricular ([Young et al.](#)). A menudo se presenta hepatoesplenomegalia. Se excretan grandes cantidades de sulfato de dermatán en la orina, como resultado de *deficiencia de arilsulfatasa B*. Ya se implementó el reemplazo enzimático con [galsulfasa](#).

## Deficiencia de $\beta$ -glucuronidasa (enfermedad de Sly, MPS VII, mutación GUSB)

Es un tipo raro de mucopolisacaridosis (MPS VII) cuyas características clínicas aún no se definen con precisión. Los aspectos clínicos principales son estatura corta, giba toracolumbar progresiva, hepatoesplenomegalia y cambios óseos de disostosis múltiple (como en el tipo de Hurler). Hay excreción excesiva de sulfatos de dermatán y heparán, resultante de deficiencia de  $\beta$ -glucuronidasa. Los estudios para el tratamiento de las mucopolisacaridosis mediante terapéutica de restitución de enzimas, trasplante de médula ósea y transferencia de genes están en progreso. Ya se usa vestronidasa como reemplazo enzimático.

## Mucolipidosis y otras enfermedades de los carbohidratos complejos (sialidosis; oligosacaridosis)

Se han descrito algunas enfermedades en que surge una acumulación anormal de mucopolisacáridos, esfingolípidos y glucolípidos en tejidos viscerales, mesenquimatosos y nerviosos, por un defecto en la  $\alpha$ -N-acetilneuraminidasa (Véase [cuadro 36-3](#)). En algunos tipos se observa una deficiencia adicional de  $\beta$ -galactosidasa. Son enfermedades recesivas autosómicas que manifiestan muchos de los aspectos clínicos de la enfermedad de Hurler, pero (en contraste con las mucopolisacaridosis) se excretan cantidades normales de mucopolisacáridos en la orina. A menudo la gangliosidosis  $G_{M1}$ , descrita con anterioridad, se clasifica también con las mucolipidosis. Los otros miembros de esta categoría se resumen a continuación y en el [cuadro 36-3](#). Aún no hay un tratamiento específico para estos trastornos.

### Mucolipidosis

Por lo menos son tres, y tal vez cuatro, las formas relacionadas descritas. En la *mucolipidosis I (lipomucopolisacaridosis)* las características morfológicas son las del gargolismo, con retraso mental de progreso lento. En algunos pacientes se observan puntos de color rojo cereza en las máculas, opacidades corneales y ataxia. Se describe también vacuolización de los linfocitos, de las células de la médula ósea, los hepatocitos y las células de Kupffer del hígado, así como cambios metacromáticos en el nervio safeno externo.

En la *mucolipidosis II (enfermedad de células I)* que es la más frecuente en enfermedades de este tipo, por lo común comienza tempranamente el retraso psicomotor, pero en algunos casos, tal problema surge en la segunda o la tercera década de la vida. *Facies anormal y engrosamiento perióstico (disostosis múltiple)* como en la gangliosidosis  $G_{M1}$  y la enfermedad de Hurler son característicos. La *hiperplasia gingival* es acentuada y el *hígado y el bazo están aumentados de tamaño*; pero no se encuentra sordera y las opacidades corneales se desarrollan con mayor lentitud. Las convulsiones tónico-clónicas son frecuentes en los pacientes de mayor edad. En la mayor parte de los casos la muerte por insuficiencia cardíaca ocurre entre el tercer y el octavo año de la vida. Hay una vacuolización típica de los linfocitos, las células de Kupffer y las células de los glomérulos renales. También se observan vacuolas dentro de las células de la médula ósea, que contienen gránulos citoplásmicos refringentes (de aquí la denominación *enfermedad de células con inclusiones o de células I*). Está descrita una deficiencia de varias enzimas lisosómicas necesarias para el catabolismo de los mucopolisacáridos, los glucolípidos y las glucoproteínas.

En la *mucolipidosis III (polidistrofia de pseudo-Hurler)* las anomalías bioquímicas son similares a las de la enfermedad de células I, pero existen diferencias clínicas. En el tipo pseudo-Hurler los síntomas aparecen sólo a partir de los dos años o más tarde y son hasta cierto punto leves. Las manifestaciones principales son retraso del crecimiento, opacidades corneales finas y cardiopatía valvular.

Se describe una variante más, la llamada mucolipidosis IV (consúltese [Tellez-Nagel et al.](#)). Se observa empañamiento corneal poco después del nacimiento y el retraso profundo es evidente al año. Resulta notable que no se presenten deformidades esqueléticas, aumento de tamaño del hígado o el bazo, convulsiones u otras anomalías neurológicas. El examen ultraestructural de los fibroblastos conjuntivales y cutáneos demuestra inclusiones lisosómicas de material semejante a los lípidos y los mucopolisacáridos, que aún no se caracterizan por completo.

### Manosidosis (mutación de MAN2B1)

Constituye otro trastorno hereditario poco común con síntomas indiferenciados, pero con rasgos dismórficos como nariz ancha, depresión del puente nasal, labios gruesos y lengua sobresaliente. Se inicia a los dos años de edad, con *deformidades faciales y esqueléticas del tipo de las de la enfermedad de Hurler, retraso mental e incapacidad motora ligera*. Pueden presentarse signos corticoespinales, pérdida de la audición, grados variables de hiperplasia gingival y opacidades a manera de rayos de los cristalinos (pero no empañamiento corneal difuso). El hígado y el bazo están aumentados de tamaño en algunos casos. Las radiografías muestran picos de loro en los cuerpos vertebrales y trabeculación deficiente de los huesos largos. Los linfocitos con vacuolas y los leucocitos granulocitos están presentes y son de utilidad en el diagnóstico. Los mucopolisacáridos urinarios

son normales. La *manosiduria es diagnóstica*, y se debe a un defecto en la  $\alpha$ -manosidasa. Los oligosacáridos que contienen manosa se acumulan en las células nerviosas, el bazo, el hígado y los leucocitos (consúltese [Kistler et al.](#)).

### Fucosidosis (mutación de FUCA 1)

También es un trastorno autosómico recesivo raro, con deterioro neurológico que por lo general comienza entre los 12 y los 15 meses de edad, y que progresa hasta cuadriplejía espástica, rigidez de descerebración, regresión psicomotora grave y muerte en cuatro a seis años. Los genes afectados codifican para la  $\alpha$ -L-fucosidasa. Las características principales son *hepatomegalia*, esplenomegalia, aumento de tamaño de las glándulas salivales, piel engrosada, transpiración excesiva, facies normal o típica del gargolismo, *aparición de picos de loro en los cuerpos vertebrales* y linfocitos vacuolados. Se describe una variante de esta enfermedad con progreso más lento y supervivencia hasta el final de la infancia y la adolescencia, e incluso hasta la vida adulta ([Ikeda et al.](#)). El último tipo se caracteriza por retraso mental y motor, junto con opacidades corneales, rasgos faciales burdos, deformidades esqueléticas del gargolismo y cambios dermatológicos de la enfermedad de Fabry (angioqueratoma corporal difuso), pero sin hepatoesplenomegalia. La anomalía básica en ambos tipos es la falta de L-fucosidasa lisosómica, que da por resultado acumulación de esfingolípidos ricos en fucosa, glucoproteínas y oligosacáridos en las células de piel, conjuntivas y mucosa rectal.

### Aspartilglucosaminuria (mutación de AGA)

Esta enfermedad se caracteriza por el inicio temprano de regresión psicomotora; habla inadecuada retrasada; anomalías graves de la conducta (*crisis de hiperactividad* mezcladas con apatía e hipoactividad o con manifestaciones psicóticas); demencia progresiva; movimientos torpes; signos corticoespiniales; empañamiento corneal (raro); anomalías retinianas y cataratas; facies burda con puente de la nariz bajo, epicantos, engrosamientos de los labios y la piel; aumento de tamaño del hígado, y hernias abdominales en algunos casos. Las radiografías muestran *picos de loro mínimos de los cuerpos vertebrales* y se observan linfocitos vacuolados en la sangre.

Es probable que el tipo de herencia de todo este grupo de enfermedades sea autosómico recesivo. Están en desarrollo métodos diagnósticos aplicables al líquido amniótico y a las células, de manera que el diagnóstico prenatal será posible, a menudo sugerido por la presencia de la enfermedad en un hermano previo. Las neuronas están vacuoladas en vez de tachonadas con gránulos, de forma muy semejante a los linfocitos y las células hepáticas. Las anomalías bioquímicas específicas, hasta donde se conocen, se señalan en el [cuadro 36-3](#). No hay un tratamiento específico, aunque se ha investigado el trasplante de médula ósea.

### Síndrome de Cockayne (mutación de ERCC)

Este trastorno tal vez se herede como rasgo autosómico recesivo. Su inicio ocurre en la lactancia tardía, después de un desarrollo inicial al parecer normal. Los principales datos clínicos son embotamiento del crecimiento, que se manifiesta entre el segundo y el tercer años de la vida; *fotosensibilidad de la piel*; microcefalia; *retinitis pigmentosa*, cataratas, ceguera y nistagmo pendular; sordera nerviosa; *desarrollo psicomotor* y del habla retrasado; debilidad espástica y *ataxia de las extremidades* y la marcha; atetosis ocasional; amiotrofia con abolición de los reflejos y reducción de las velocidades de conducción nerviosa; rostro marchito, ojos hundidos, nariz prominente, prognatismo, anhidrosis y lagrimeo deficiente (que recuerda la progeria y el enanismo de cabeza de pájaro). En algunos casos se encuentra calcificación de los núcleos basales. El LCR es normal y no se observan hallazgos bioquímicos diagnósticos.

El examen patológico revela encéfalo pequeño, calcificaciones estriatocerebelosas, leucodistrofia similar a la de la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher y atrofia cortical cerebelosa grave. Los cambios de los nervios periféricos son los de la desmielinización segmentaria primaria.

Hoy en día es aparente que, como la ataxia-talangiectasia, el síndrome de Cockayne es una consecuencia de mutaciones en los genes que median la reparación del DNA. Se identifican cuando menos tres formas diferentes del síndrome de Cockayne, cada una con un defecto génico subyacente.

### Otras metabolopatías de finales de lactancia y comienzos de la niñez

La leucodistrofia de células globoides (de Krabbe), la encefalomielopatía necrosante subaguda (de Leigh) y la enfermedad de Gaucher también pueden iniciar durante la lactancia tardía o el principio de la infancia. Se describieron en la sección precedente de este capítulo. Asimismo, la calcificación estriatocerebelosa familiar (enfermedad de Fahr) y la enfermedad de Lesch-Nyhan pueden manifestarse en este periodo de edad, pero por lo general se presenta a una edad más avanzada y por tanto se describen con las enfermedades de la lactancia tardía en la sección que sigue.



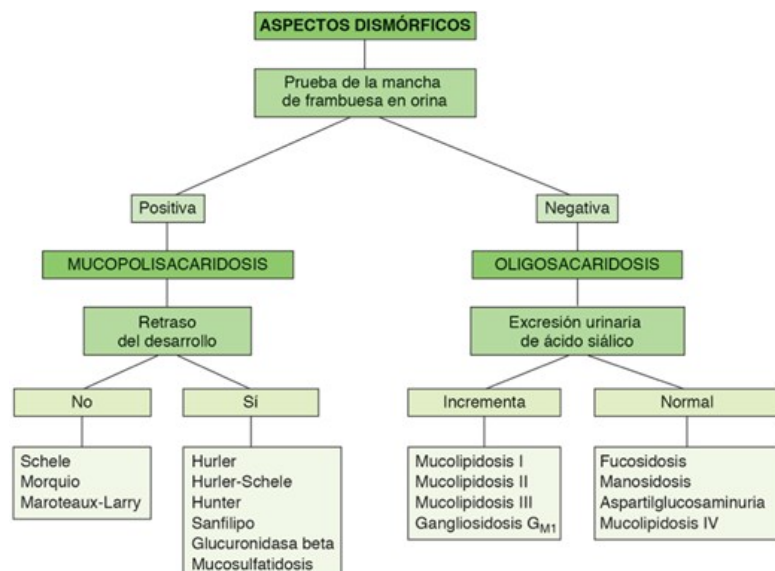
El cuadro inicial de este grupo de metabolopatías impone muchos de los problemas diagnósticos que se observan en los trastornos de los comienzos de la lactancia. El esquema de la [figura 36-6](#) que separa tales trastornos en los grupos dismórfico, visceromegálico y puramente neurológicos, es igualmente útil en el diagnóstico diferencial de ambos grupos de edad. Además, como en las enfermedades de la parte temprana de la lactancia, ciertos grupos de datos neurológicos, esqueléticos, dérmicos, oftalmológicos y de laboratorio son muy distintivos, y a menudo permiten la identificación de una enfermedad particular. Estos signos son los siguientes:

1. Evidencias de afección de nervios periféricos (debilidad, hipotonía, arreflexia, pérdida sensorial, reducción de las velocidades de conducción) en conjunto con lesiones del sistema nervioso central: leucodistrofia metacromática, leucodistrofia de Krabbe, distrofia neuroaxónica y enfermedad de Leigh (rara)
2. Signos oftálmicos
  - a. Empañamiento corneal: varias de las mucopolisacaridoses (de Hurler, Scheie, Morquio, Maroteaux-Lamy), mucopolipidosis, tirosinemia, aspartilglucosaminuria (rara)
  - b. Mancha macular de color rojo cereza: gangliosidosis  $G_{M2}$ , gangliosidosis  $G_{M1}$  (la mitad de los casos), lipomucopolisacaridosis, a veces enfermedad de Niemann-Pick
  - c. Degeneración retiniana con depósitos pigmentarios: enfermedad de Jansky-Bielschowsky del almacenamiento de lípidos, gangliosidosis  $G_{M1}$ , síndrome de histiocitos de color azul marino
  - d. Atrofia óptica y ceguera: leucodistrofia metacromática, distrofia neuroaxónica
  - e. Cataratas: síndrome de Marinesco-Sjögren, enfermedad de Fabry, mannosidosis
  - f. Apraxia óptica: ataxia-telangiectasia, enfermedad de Niemann-Pick
  - g. Trastorno de los movimientos oculares verticales: enfermedad de Niemann-Pick de la lactancia tardía, lipodosis distónica juvenil, síndrome de histiocitos de color azul marino, enfermedad de Wilson
  - h. Movimientos oculares en sacudidas, abducción limitada: enfermedad de Gaucher de la lactancia tardía
3. Signos extrapiramidales: enfermedad de Niemann-Pick de inicio tardío (rigidez, posturas anormales), lipodosis distónica juvenil (disonía, coreoatetosis), enfermedad de Rett, ataxia-telangiectasia (atetosis), mucopolisacaridosis de Sanfilippo, acidemia glutárica del tipo I, enfermedad de Wilson, distonía de Segawa que responde a la dopa
4. Dismorfismo facial: formas de Hurler, Scheie, Morquio y Maroteaux-Lamy de mucopolisacaridoses, aspartilglucosaminuria, mucopolipidosis, gangliosidosis  $G_{M1}$ , mannosidosis, fucosidosis (algunos casos), deficiencias múltiples de sulfatasa (Austin), algunos trastornos mitocondriales
5. Enanismo, deformidades de la columna vertebral, artropatías: formas de Hurler, de Morquio y otros tipos de mucopolisacaridoses, síndrome de Cockayne
6. Hepatoesplenomegalia: enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, todas las mucopolisacaridoses, fucosidosis, mucopolipidosis, gangliosidosis  $G_{M1}$
7. Alteraciones cutáneas: fotosensibilidad (síndrome de Cockayne y una forma de porfiria); nevos papulares y angioqueratoma (enfermedad de Fabry, fucosidosis); telangiectasias auditivas, conjuntivales y torácicas (ataxia-telangiectasia); ictiosis (enfermedad de Sjögren-Larsen causada por deficiencia de deshidrogenasa alcohólica grasa); lesiones del tipo de las placas en el síndrome de Hunter
8. Vértebras toracolumbares con picos de loro: todas las mucopolisacaridoses, mucopolipidosis, mannosidosis, fucosidosis; aspartilglucosaminuria, deficiencias múltiples de sulfatasa
9. Sordera: mucopolisacaridosis, mannosidosis, síndrome de Cockayne

10. Encías hipertróficas: mucopolidosis, mannosidosis
11. Linfocitos vacuolados: todas las mucopolisacaridos, mucopolidosis, mannosidosis, fucosidosis
12. Gránulos en los neutrófilos: todas las mucopolisacaridos, mucopolidosis, mannosidosis, fucosidosis, deficiencias múltiples de sulfatasa

Figura 36-6.

Diagnóstico diferencial de las mucopolisacaridos y las oligosacaridos. (Por cortesía del Dr. Ed Kolodny.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Uno de los problemas diagnósticos más difíciles en este periodo de edad es diferenciar la distrofia neuroaxónica, la leucodistrofia metacromática, la encefalomiopatía necrosante subaguda (enfermedad de Leigh), algunos casos de lipofuscinosis y la forma tardía de la gangliosidosis  $G_{M1}$ . En ninguna de las enfermedades mencionadas se observa un estereotipo del cuadro clínico. El médico es auxiliado en la identificación de la distrofia neuroaxónica, al observar que entre el primer y el segundo años de vida comienzan manifestaciones como hipotonía intensa y que no se pierden los reflejos ni los signos de Babinski; hay afección temprana de la vista sin cambios en la retina; no surgen convulsiones, el LCR es normal, hay signos funcionales de deservación de músculos, los trazos EEG muestran frecuencia rápida, la CT es normal, pero el diagnóstico definitivo se establece con la firma genética de cada trastorno. Es posible descartar la leucodistrofia metacromática si la concentración de proteínas del LCR es normal y si también lo son las velocidades de conducción nerviosa. Criterios similares permiten descartar la gangliosidosis  $G_{M1}$ . Los trastornos de la mitocondria (enfermedad de Leigh) pueden comenzar a la misma edad; en muchos casos, los defectos de la acidosis láctica y de piruvato descarboxilasa corroboran el diagnóstico. La práctica sucesiva de evaluaciones del genoma mitocondrial permitirá el diagnóstico definitivo en muchos casos como se describirá en una sección ulterior. También en la enfermedad de Leigh los estudios imagenológicos del cerebro pueden identificar lesiones hipodensas en ganglios basales y tronco del encéfalo, a diferencia de la imagen normal de la distrofia neuroaxónica en la CT. La sustancia blanca cerebral muestra atenuación disminuida de manera difusa y las MRI son impresionantes en la leucodistrofia metacromática. La lipofuscinosis nunca ha podido diagnosticarse con certeza; las mejores pruebas de laboratorio son los cuerpos curvilíneos en los mechones nerviosos, las células endoteliales en las biopsias cutáneas y las mutaciones de los genes.

## ENCEFALOPATÍAS METABÓLICAS HEREDITARIAS DE LA INFANCIA TARDÍA Y LA ADOLESCENCIA

Es inevitable referirse aquí a ciertas enfermedades metabólicas hereditarias ya descritas que permiten la supervivencia hasta la infancia tardía y la adolescencia, así como a las enfermedades que inician durante la adolescencia o la vida adulta después de una infancia normal. Tienden a ser menos graves y a progresar con menos rapidez, un atributo que comparten muchas enfermedades con un modo de herencia dominante. No obstante, existen enfermedades, como la de Wilson, en las que los síntomas neurológicos comienzan después del décimo año de la vida y, en casos raros, después de

los 30 años y cuyo modo de herencia es de tipo recesivo. Sin embargo, en el último caso la anomalía básica existe desde el principio de la infancia en forma de deficiencia de ceruloplasmina con cirrosis hepática y esplenomegalia tempranas; sólo el trastorno neurológico es de inicio tardío. Esto determina otro principio: que la patogénesis de la lesión cerebral puede abarcar uno o varios factores una vez retirados de la anomalía biológica subyacente.

La heterogeneidad genética plantea otro problema con respecto a los hallazgos tanto clínicos como bioquímicos. Está bien establecido que un solo fenotipo clínico, como el que se observa en la enfermedad de Hurler, puede ser la expresión de diferentes alelos de una mutación génica determinada. A la inversa, diversos fenotipos clínicos distintos pueden basarse en grados diferentes de la misma deficiencia enzimática. Por lo tanto, es indispensable no apoyarse sólo en las características clínicas para establecer el diagnóstico, sino combinarlas siempre con las pruebas bioquímicas y los estudios de genética molecular para lograr la confirmación.

Es probable que las enfermedades de esta categoría sean de mayor interés para los neurólogos que las precedentes, puesto que causan de manera más sostenida anomalías neurológicas como epilepsia, polimioclono, demencia, ataxia cerebelosa, coreoatetosis, distonía, temblor, paraparesia espástica y atáxica, ceguera, sordera y accidente vascular cerebral. Estas manifestaciones aparecen con la misma frecuencia al final de la infancia y durante la adolescencia que en la vida adulta, y el neurólogo que tiene experiencia particular con pacientes adultos está bastante familiarizado con ellas.

Las enfermedades de este periodo de la vida tienen una diversidad de manifestaciones, aunque cada una de ellas tiende a poseer determinada pauta característica de expresión neurológica, como si el mecanismo patogénico actuara de forma selectiva sobre sistemas de neuronas particulares. Estas afinidades entre el proceso patológico y ciertas estructuras anatómicas plantean la pregunta de la *patoclis*, es decir, la vulnerabilidad específica de sistemas neuronales particulares a ciertos agentes mórbidos. Dicho de otra manera, cada enfermedad se caracteriza por un síndrome clínico común y hasta cierto punto estereotípico, y un número pequeño de variantes; en cambio, determinados síntomas y síndromes rara vez se observan con una enfermedad determinada. Sin embargo, al mismo tiempo está claro que más de una enfermedad puede causar el mismo síndrome.

Con base en tales principios las enfermedades de esta sección se agrupan de acuerdo con su modo de expresión clínica más frecuente como sigue:

1. Ataxias cerebelosas progresivas de la infancia y la adolescencia.
2. Polimioclonías y epilepsias familiares.
3. Síndromes extrapiramidales del tipo parkinsoniano.
4. Síndrome de distonía y coreoatetosis generalizada.
5. Síndrome de hemiplejía bilateral, ceguera y sordera cerebrales, y otras manifestaciones de trastornos cerebrales focales.
6. *Accidentes cerebrovasculares* relacionados con enfermedades metabólicas hereditarias.
7. Polineuropatías metabólicas.
8. Cambios de la personalidad y trastornos de la conducta como manifestaciones de enfermedades metabólicas hereditarias.

Es una ventaja tener el conocimiento de dichos grupos. El esquema anterior facilita el diagnóstico clínico, de la misma forma que lo hace el conocimiento de la edad de comienzo y las diferencias entre las enfermedades de sustancia gris y blanca, de inicio más temprano. Sin embargo, hay que tener cautela: es un error suponer que las enfermedades de estas categorías afectan una parte particular y sólo una del sistema nervioso o que son exclusivamente del sistema nervioso. Una vez que se identifican las anomalías bioquímicas y genéticas, por lo común se descubre que también afecta células de algunos tejidos extraneurales; el hecho de que los efectos de la afección se manifiesten por síntomas por lo general es un asunto cuantitativo. Asimismo, se identifican síndromes neurológicos mixtos en que aparecen en combinaciones temblor, mioclono, ataxia cerebelosa, convulsiones y coreoatetosis y en esos casos es difícil decidir si una discinesia pertenece a uno u otro tipo.

## Ataxias cerebelosas progresivas de finales de la niñez y de la adolescencia

En la sección anterior se revisa que existe un gran número de enfermedades, algunas de origen metabólico conocido, en que en los comienzos de la niñez se manifiesta ataxia cerebelosa aguda, episódica o crónica. Aquí se continúa el estudio de las ataxias cerebelosas, con referencia a las formas

que inician en la infancia tardía y la adolescencia. En estos últimos periodos de edad el número de ataxias de tipo metabólico comprobado disminuye en grado notable. Casi todos los trastornos, de tipo progresivo crónico, forman parte de las enfermedades del almacenamiento de lípidos de inicio tardío. De las otras ataxias cerebelosas de finales de la niñez y de la adolescencia únicamente pertenecen a la categoría de metabopatías verdaderas la acantocitosis de Bassen-Kornzweig, la gangliosidosis  $G_{M2}$  de comienzo tardío, la enfermedad de Refsum, la ataxia-telangiectasia y la deficiencia genética en el metabolismo de la vitamina E. La enfermedad de Refsum es una polineuropatía tan clara (características cerebelosas sólo en casos excepcionales) que se presenta en el [capítulo 43](#). La ataxia-telangiectasia por lo general se encuentra en la infancia tardía, pero la ataxia puede comenzar durante el segundo año de vida; por ello se describió en la sección precedente con las ataxias del principio de la infancia.

Muchos otros padecimientos de tipo metabólico incluyen ataxia cerebelosa en el cuadro clínico. Algunas de ellas se acompañan de polimioclonos y manchas rojo cereza (en particular la sialidosis o deficiencia de  $\alpha$ -neuraminidasa; véase adelante). La ataxia cerebelosa es una manifestación notable de la enfermedad de Unverricht-Lundborg (Báltica) y la de cuerpos de Lafora ([cap. 15](#)). El síndrome de Cockayne y la enfermedad de Marinesco-Sjögren persisten hasta etapas finales de la niñez y la adolescencia e incluso pueden comenzar en ese lapso. En la xantomatosis cerebrotendinosa (véase adelante), la debilidad espástica y la parálisis pseudobulbar se combinan con la ataxia cerebelosa. Los niños con la enfermedad de Prader-Willi tienen bipedación y marcha de base ancha y son torpes, además de obesos, con deficiencia genita y diabéticos. Algunos trastornos que se acompañan de hiperuricemia comprenden defectos del metabolismo de purinas y pirimidinas y pertenecen a esta categoría; sin embargo, no se identifica el defecto enzimático propio de la enfermedad de Lesch-Nyhan. [Marsden et al. \(1982\)](#) han observado ataxia cerebelosa que comienza a finales de la niñez, como expresión de la adrenoleucodistrofia (véase adelante). El síndrome familiar de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentaria (NARP) causadas por mutación del genoma mitocondrial que impide la síntesis de ATP sintasa, puede causar ataxia y remedar íntimamente al síndrome de Marinesco-Sjögren.

Sin duda se demostrará que muchas de las formas progresivas de ataxia cerebelosa que ahora se clasifican como degenerativas y se describen en el [capítulo 38](#), tienen una patogénesis subcelular bioquímica o similar subyacente y lógicamente tendrán un sitio aquí, con las enfermedades metabólicas. En la actualidad, cuando se afronta una ataxia progresiva de tipo cerebeloso, aún en un adulto joven, el lector debe consultar tanto este capítulo como el [38](#).

Las *formas agudas de la ataxia cerebelosa* que aparecen a finales de la niñez y la adolescencia no son en esencia metabólicas y se pueden atribuir a encefalomielitis posinfecciosa (véase [cap. 35](#)) o a estados que son ulteriores a anoxia, meningitis o hipertermia o algunas intoxicaciones por medicamentos o drogas. En el diagnóstico diferencial de las ataxias cerebelosas hasta cierto punto puras de este periodo de edad debe considerarse la cerebelitis posinfecciosa y los tumores del cerebelo (meduloblastomas, astrocitomas, hemangioblastomas y ganglioneuromas de Lhermitte-Duclos). La MRI establece el diagnóstico correcto.

### Acantocitosis de Bassen-Kornzweig (abetalipoproteinemia, mutación de *MTTP*)

[Bassen y Kornzweig](#), en 1950, describieron por primera vez esta metabopatía rara de lipoproteínas que ocasiona ataxia, neuropatía sensitiva y deformidad acantocítica de los eritrocitos. La descripción generó enorme interés porque con ella se podían hacer grandes progresos dentro del grupo desconocido de trastornos “degenerativos”. Se hereda por un mecanismo autosómico recesivo y la mutación afecta una proteína de transferencia de la apolipoproteína, lo que altera la capacidad para sintetizar lipoproteína de muy baja densidad (VLDL, *very low-density lipoprotein*).

Los síntomas iniciales que surgen entre los 6 y 12 años de vida (límites: 2 a 20 años), son debilidad de las extremidades con arreflexia y ataxia de tipo sensitivo (tabética), a la que más adelante se incorpora el componente cerebeloso (los primeros dos aspectos que se vinculan con una neuropatía periférica se exponen en el [cap. 43](#)). Antes de que surjan debilidad e inestabilidad de la marcha aparece esteatorrea, que plantea la sospecha de una enfermedad celiaca (esprúe). Más tarde, en más de la mitad de los casos, ocurre falla visual a causa de degeneración retiniana (similar a la retinitis pigmentosa). Cifoescoliosis, pie cavo y signos de Babinski son otros elementos del cuadro clínico. El trastorno neurológico es de progreso más o menos lento; el paciente por lo general puede quedar recluido en cama entre la segunda y la tercera década de la vida.

El dato diagnóstico de estudios de laboratorio incluye los eritrocitos con espículas (acantocitos), la velocidad baja de eritrosedimentación y una disminución extraordinaria en lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins*) (son subnormales las concentraciones de colesterol de LDL, fosfolípidos y  $\beta$ -lipoproteína). La detección de los eritrocitos malformados característicos requiere manejo especial de una *preparación húmeda de sangre diluida en solución salina isotónica* y microscopistas experimentados. A pesar de los eritrocitos anormales, no hay anemia.

Los estudios patológicos revelan la presencia de células epiteliales vacuoladas espumosas en la mucosa intestinal (que causan bloqueo de la

absorción), cifras bajas de fibras nerviosas mielínicas en las biopsias del nervio ciático poplíteo externo, agotamiento de las células de Purkinje y las células granulosas en todas las partes del cerebelo, pérdida de fibras en las columnas (funículos) posteriores y los fascículos espinocerebelosos, pérdida de células del asta ventral y ganglionares retinianas, pérdida de fibras musculares y fibrosis del miocardio.

Se ha planteado que el defecto básico es la incapacidad del organismo para sintetizar las proteínas de las membranas celulares, por la menor absorción de grasa a través de la mucosa del intestino delgado. La hipovitaminosis E puede ser un factor patogénico porque la administración de alimentos con poca grasa y dosis grandes de **vitaminas A y E** puede evitar la evolución del trastorno neurológico, según **Illingworth et al.**, aunque el aspecto fisiopatológico al parecer es más complejo.

Dentro del contexto de la acantocitosis se menciona un trastorno afín pero raro, el síndrome de McLeod, en que se combinan en algunas configuraciones atrofia muscular progresiva, convulsiones, movimientos involuntarios y aumento del nivel sérico de creatina cinasa (CK, *creatine kinase*). La acantocitosis en dicha enfermedad es consecuencia de la anormalidad del antígeno de Kell de la superficie eritrocítica (Kx que codifica la proteína XK).

### Hipobetalipoproteinemia familiar

Se trata de otra enfermedad rara pero definida que se asemeja a la abetalipoproteinemia, en la cual surgen hipocolesterolemia, acantocitosis de eritrocitos, retinitis pigmentaria y atrofia del núcleo pálido (síndrome HARP). La herencia es dominante autosómica y los sujetos heterocigotos pueden manifestar alguna parte del síndrome. Muchos casos se deben a mutaciones en el gen que codifica la  $\beta$ -lipoproteína tipo B. Pueden verse gotitas de grasa en la mucosa del yeyuno, que indican malabsorción. Se informan casos en Europa, Asia y Estados Unidos. El tratamiento consiste en restringir las grasas dietéticas y administrar complementos de vitamina E. Se han implicado varios genes.

Una forma de acantocitosis del adulto sin vínculos con las enfermedades mencionadas se acompaña de corea hereditaria y distonía, pero no hay manifestaciones de malabsorción de lípidos. El trastorno se describe en el [capítulo 38](#).

### Polimioclono familiar

Como se estableció en el [capítulo 4](#), el término *mioclono* se aplica a muchos trastornos que no son del todo parecidos entre sí pero que comparten una sola característica clínica: una multitud de fasciculaciones muy breves, al azar y arrítmicas de porciones de los músculos, de los músculos enteros o de grupos de músculos. Las sacudidas mioclónicas se distinguen del corea por su brevedad (15 a 50 ms). Resulta notable que ambos fenómenos se consideren sintomáticos de enfermedades de la “sustancia gris” (“poliencefalopatías”).

En ciertas condiciones el mioclono o polimioclono puede mantenerse solo como un síndrome relativamente puro. En otros casos se mezcla con epilepsia o atetosis y distonía, y se revisa más adelante. Más a menudo el mioclono se relaciona con ataxia cerebelosa, razón por la que se considera en este lugar, con las ataxias cerebelosas progresivas. Las muchas formas adquiridas de polimioclono como la panencefalitis esclerosante subaguda se mencionan en el [capítulo 4](#). En el presente capítulo se hace referencia sólo a las que se sabe o presume tienen un origen metabólico.

Se han definido cinco categorías principales de polimioclono familiar de finales de la niñez y de la adolescencia: 1) el tipo de Lafora o por cuerpos amiloides; 2) la degeneración cerebrotretiniana juvenil; 3) el mioclono con manchas rojo cereza (sialidosis o deficiencia de neuraminidasa alfa); 4) encefalopatía mitocondrial, y 5) una enfermedad degenerativa más benigna (disinergia cerebelosa mioclónica de Hunt). El mioclono familiar también puede ser una característica principal de otras dos enfermedades (gangliosidosis  $G_{M2}$  y enfermedad de Gaucher) que a veces inician durante este periodo de edad.

### Polimioclono de cuerpos de Lafora con epilepsia

Esta enfermedad, que se hereda como rasgo autosómico recesivo, la describió por primera vez Lafora en 1911 con base en grandes cuerpos citoplásmicos basófilos que encontró en las neuronas dentadas del tallo cerebral y talámicas. **Yokoi et al.** demostraron que estos cuerpos están compuestos por un polímero de la glucosa (poliglucosano; moléculas de glucógeno de forma anormal.). Es posible que algunos de los casos de epilepsia mioclónica familiar informados por Unverricht y por Lundborg fueran de este tipo, pero como esos investigadores no ofrecieron datos patológicos, no puede asegurarse. La enfermedad es resultado de mutaciones en *EPM2A* o *NHLRC1*, que codifican la laforina y malina, reguladoras de la síntesis de glucógeno.

La enfermedad, que inicia durante la infancia tardía o la adolescencia (11 a 18 años) en un paciente hasta ese momento normal, se anuncia por sí misma en forma de un ataque convulsivo, una descarga de sacudidas mioclónicas o ambas cosas. Cerca de la mitad de los casos presenta convulsiones focales (a menudo occipitales). La enfermedad puede confundirse al principio con epilepsia ordinaria, pero en unos cuantos meses da señales de ser mucho más grave. El mioclono se vuelve generalizado y puede desencadenarse mediante un ruido, un susto, un estímulo táctil inesperado (incluso el golpe de un martillo de reflejos), la excitación o ciertas actividades motoras sostenidas. Una cadena provocada de sacudidas mioclónicas puede progresar hasta convulsiones generalizadas con pérdida del conocimiento. Conforme la enfermedad progresa el mioclono interfiere cada vez más con las actividades motoras del paciente, hasta que su funcionamiento se altera de manera grave. El habla puede trastornarse, de modo muy similar a lo que ocurre en la corea. Es posible que la exploración minuciosa revele también alteraciones del tono muscular y ataxia cerebelosa ligera. En este momento, o aun antes que el mioclono y las convulsiones inicien, el paciente puede experimentar alucinaciones visuales o manifestar irritabilidad, rasgos de carácter extraños, conducta no inhibida o impulsiva y por último falla progresiva de todas las funciones cognitivas. La sordera es un signo incipiente en algunos casos. Rigidez o hipotonía, trastorno de los reflejos tendinosos, acrocianosis y rara vez signos de las vías corticoespinales son hallazgos tardíos. Por último, el paciente se torna caquético, se ve obligado al confinamiento en la cama y muere tras una infección intercurrente. La mayoría no sobrevive más de 25 años. No obstante, hay informes aislados de enfermedad de cuerpos de Lafora en que los síntomas iniciaron a los 40 años y los pacientes fallecieron cuando tenían cerca de 50 años. Estos últimos casos pueden constituir un tipo genético distinto.

No se identifican anomalías en sangre, orina o LCR. Se ha mencionado la genética y pueden usarse pruebas para confirmar el diagnóstico. La biopsia cutánea, que muestra cuerpos de Lafora, puede ser útil para el diagnóstico, en particular si no se detecta ninguna de las mutaciones conocidas. El EEG muestra ondas lentas difusas y espigas, así como descargas focales o multifocales. En las etapas tanto presintomática como sintomática de la enfermedad se observan alteraciones de los hepatocitos con cuerpos homogéneos positivos a la tinción PAS que desplazan los núcleos. Estas inclusiones se observan en las biopsias de piel e hígado, aunque las pruebas de la función hepática sean normales. Los exámenes neuropatológicos identifican ligera pérdida de las células granulosas y de Purkinje, así como pérdida de las neuronas de los núcleos dentados, el segmento interior del globo pálido y la corteza cerebral además de los cuerpos de Lafora. Estos últimos pueden verse también en retina, corteza cerebral, miocardio y músculos estriados. Los anticonvulsivos, en especial metosuximida y ácido valproico, ayudan a controlar las convulsiones pero carecen de efecto sobre el proceso básico.

### **Lipofuscinosis ceroides juvenil (enfermedad de Batten, mutación de CLN3)**

Como se señaló antes, es una de las formas más variables de las lipodosis. Las características clínicas sobresalientes de los tipos de inicio tardío son mioclono grave, convulsiones y pérdida visual. En el tipo juvenil las primeras lesiones se observan en las máculas; aparecen como áreas de color amarillo grisáceo de degeneración, en contraste con la mancha de color rojo cereza y el anillo blanco circundante de la enfermedad de Tay-Sachs. Al principio las partículas de pigmento son finas y semejan polvo; más tarde se aglomeran y recuerdan más las formas corpusculares óseas de la retinitis pigmentosa. Ni el hígado ni el bazo están aumentados de tamaño y no hay cambios óseos. Sjögren definió el desarrollo usual de las manifestaciones de la enfermedad y otras más, después de estudiar un gran número de pacientes suecos con los tipos infantil tardío y juvenil. Clasificó la enfermedad en fases y de ellas la primera fue la deficiencia visual, seguida de manera seriada por convulsiones y mioclono generalizado, a menudo con irritabilidad, poco control de las emociones y balbuceos y habla espasmódica, a los dos años, y en la siguiente fase deterioro intelectual gradual, al cual se suma ataxia cerebelosa y temblor de intención, y en este sentido termina por parecerse a la enfermedad de Wilson. Por último, la persona está en el lecho en una posición que recuerda a la fetal, ciega y muda, con reflejos potentes extensores plantares y a veces asume posiciones distónicas. La muerte se presenta casi siempre entre los 10 y los 15 años de vida.

Como se mencionó antes, ya se conocen los fundamentos genéticos de este grupo de lipodosis para la mayoría de los subtipos de lipofuscinosis ceroides neuronales (véase [Mole y Cotman](#)). Estos genes se designaron CLN1 a CLN9 e incluyen más de 100 diferentes mutaciones. La enfermedad de Batten se debe a CLN3, que codifica la battenina, una proteína lisosómica transmembranaria, aunque por ahora se desconoce su función.

En las etapas incipientes el cuadro del EEG de ondas trifásicas de alto voltaje al azar es diagnóstico; más tarde, conforme las convulsiones y las sacudidas mioclónicas se hacen menos frecuentes y acaban por interrumpirse, sólo quedan ondas delta. Las ondas electroretinográficas se pierden una vez que la retina se afecta. Los ventrículos laterales están un poco dilatados en los estudios de CT y de MRI. El LCR es normal. El diagnóstico puede confirmarse por la muestra de una pauta curvilínea de “huella digital” del material de inclusión en el estudio microscópico electrónico del material de biopsia, en particular de las glándulas sudoríparas de la piel.

### **Lipofuscinosis ceroides juvenil tardía y del adulto (enfermedad de Kufs)**

Downloaded 2020-10-12 2:52 P Your IP is 190.106.205.238



El tipo de *lipofuscinosis ceroides* que aparece entre los 15 o 25 años o más, a menudo no se acompaña de cambios visuales ni retinianos y su evolución incluso es más lenta. Se incluyeron en este apartado por facilidad de exposición, pero asume importancia más bien por la relación que guarda con cuadros demenciales en adultos jóvenes. Los cambios de la personalidad o la demencia constituyen una constelación, y la otra son las convulsiones mioclónicas con demencia ulterior e, incluso más tarde, signos piramidales y extrapiramidales. Al evolucionar el trastorno, se combinan con la demencia ataxia cerebelosa, espasticidad, rigidez o atetosis o mezclas de tales componentes. Como reflejo de la variabilidad del cuadro inicial, un paciente atendido recientemente por los autores, a los 51 años, presentó problemas visuales vagos para evolucionar y llegar en el curso de cinco años a la cuadriparesia espástica y desinhibición del comportamiento. En el apartado (más adelante en este capítulo) “Formas de metabopatías hereditarias de adultos” se hacen más comentarios sobre los cuadros poco comunes de comienzo de la enfermedad. van Bogaert destacó a R.D. Adams, que los parientes de estos enfermos pueden tener cambios retinianos, sin acompañarse de trastornos neurológicos. A continuación, se mencionan las mutaciones que dan lugar a este y otros trastornos relacionados. Las dificultades para establecer el diagnóstico en adultos con demencia fueron descritas por [Berkovic et al. \(2016\)](#).

De todas las lipodosis, durante decenios no fue factible establecer una definición bioquímica unificadora de estas degeneraciones cerebrotretinianas. Es difícil comprender dichas enfermedades porque incluyen tanto defectos enzimáticos como disfunciones de proteínas estructurales. En algunos tipos de la niñez temprana ya se identificaron mutaciones en una de varias enzimas lisosómicas. [Zeman et al.](#) demostraron que las inclusiones citoplásmicas son autofluorescentes y dan una reacción histoquímica positiva a ceroides y lipofuscina, pero la composición bioquímica de este material no difiere de la sustancia lipídica que se acumula en las células en envejecimiento. Además de la presencia de cuerpos curvilíneos en el citoplasma de las neuronas y otros tejidos, algunos con una configuración de huella digital, ocurre una disminución de sinapsis tipo II en las partes distales del axón. Todas estas alteraciones preceden a la pérdida de células nerviosas. La genética (mutaciones de *CLN*) ya se describieron antes.

### Gangliosidosis de G<sub>M2</sub> infantil o juvenil

En raras ocasiones algunos casos del tipo recesivo de la gangliosidosis G<sub>M2</sub> han comenzado en el típico periodo de edad. [Meek y et al.](#) encontraron 24 de estos casos (de 20 genealogías) en la bibliografía médica. Con frecuencia los síntomas de presentación fueron ataxia y disartria, seguidas por demencia, disfagia, espasticidad, distonía, convulsiones y mioclono. La degeneración de las células del asta ventral con atrofia muscular progresiva puede ser característica, aunque es un rasgo más peculiar de la variedad de aparición adulta (véase más adelante). En algunos pacientes se observan manchas atípicas de color rojo cereza. La anomalía bioquímica, es decir, una deficiencia de hexosaminidasa A, es la misma que en la enfermedad de Tay-Sachs, pero no tan grave o tan extensa. El progreso de la enfermedad es lento, durante muchos años.

### Enfermedad de Gaucher tardía con polimioclono

En ocasiones se encuentra un tipo de enfermedad de Gaucher en el que las convulsiones, el mioclono difuso grave, los trastornos supranucleares de la mirada (sacudidas lentas, parálisis de la mirada horizontal sacádica y de búsqueda) y la ataxia cerebelosa inician al final de la infancia, durante la adolescencia o en la vida adulta. La evolución es muy lenta. El intelecto queda hasta cierto punto indemne. El bazo está aumentado de tamaño. Las anormalidades histopatológicas y bioquímicas son iguales a las de la enfermedad de Gaucher de comienzo más temprano.

### Síndrome de mioclono con manchas rojo cereza (sialidosis de tipo I, deficiencia de $\alpha$ neuraminidasa, mutación de *NEU1*)

Se trata de una categoría genéticamente diferente de enfermedad que se caracteriza por el depósito de glucopéptidos sialilados en el tejido nervioso. Es causada por deficiencia de neuraminidasa. En algunos de los pacientes el trastorno comenzó a finales de la niñez o la adolescencia; en otros, en fecha más tardía. Además de los casos de enfermos publicados inicialmente por [Rapin et al.](#), en las publicaciones médicas se han algunas docenas de casos similares.

Entre los pacientes descritos por [Rapin et al.](#), los primeros signos fueron deficiencia visual con manchas rojo cereza en la mácula, similares a los observados en la enfermedad de Tay-Sachs, aunque con menor frecuencia en la gangliosidosis de G<sub>M1</sub>, enfermedad de Niemann-Pick y leucodistrofia metacromática. En un paciente se observó dolor episódico intenso en manos, piernas y pies durante un clima cálido, lo cual recordó a las características de la enfermedad de Fabry. El polimioclono sobrevino en pocos años y, junto con la ataxia cerebelosa, dejó inválidos a los pacientes. La función mental se conservó hasta cierto punto normal. El hígado y el bazo no estaban aumentados de tamaño, pero se encontró material de almacenamiento en las células de Kupffer, las neuronas del plexo mientérico, las neuronas cerebrales y tal vez en las cerebelosas y las retinianas.

Los pacientes de [Thomas et al.](#) eran adultos jóvenes, todos miembros de una generación, que desarrollaron disartria, mioclonos intencionales, ataxia cerebelosa y lesiones maculares de color rojo cereza. Como los casos de [Rapin et al.](#), la herencia fue autosómica recesiva. Se observó excreción urinaria de oligosacáridos sialados y una deficiencia de sialidasa en los fibroblastos cultivados. Los dos pacientes descritos por [Tsuji et al. \(1982\)](#) destacan porque tuvieron 50 y 30 años de edad. Además de las lesiones en la mácula, la polimioclonia y la ataxia cerebelosa, tuvieron rasgos faciales a manera de gárgola, opacidades corneales y displasia vertebral. En ellos se identificó también deficiencia de neuraminidasa ( $\beta$ -galactosidasa parcial).

### Atrofia cerebelosa dentadorrúbrica con polimioclonos

Esta degeneración progresiva del sistema eferente cerebeloso-dentado fue descrito originalmente por Ramsay Hunt con el término de *disinergia cerebelosa mioclónica*, pero tiene un significado incierto. Se clasificó como síndrome de Ramsay Hunt tipo 1 para distinguirlo del síndrome más frecuente de herpes zoster ótico que también lleva su nombre. Es probable que deba considerarse una forma rara de ataxia espinocerebelosa. Comienza en la infancia tardía, son vulnerables las personas de ambos sexos y es probable que tenga más de una causa. En el caso de Hunt la ataxia progresiva se acompañó de un grado notable de mioclonos de acción. Las convulsiones son poco frecuentes y el intelecto está relativamente preservado. Las neuronas de los núcleos dentados y sus axones ascendentes y descendentes del tronco del encéfalo desaparecen de manera gradual. [Berkovic et al.](#) estudiaron 84 casos de polimioclonos, 13 de los cuales se ajustaron al síndrome de Hunt. Nueve de éstos resultaron tener una encefalomiopatía mitocondrial. Sin embargo, se conocen otros informes ([Tassinari et al.](#)) en los que se señala que las biopsias musculares no mostraban anomalías mitocondriales. En la serie de 30 pacientes cuyos casos fueron señalados por [Marsden et al. \(1990\)](#), el trastorno comenzó antes de los 21 años de edad. Antes de cada contracción mioclónica (mioclonos cortical) surgieron descargas electrográficas corticales. Prácticamente en la mitad de los pacientes no fue posible elaborar el diagnóstico, reforzado por datos bioquímicos.

Otro trastorno mitocondrial, la enfermedad de epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF, *myoclonic epilepsy ragged red fiber*), inicia en la segunda década de la vida, o más tarde, con mioclonos y ataxia, y entra en el diagnóstico diferencial de este grupo de enfermedades. Los padecimientos mitocondriales como grupo se estudian más adelante en este capítulo.

### Epilepsias de las enfermedades metabólicas hereditarias

Las crisis epilépticas pueden complicar casi todas las enfermedades metabólicas hereditarias (véase [cap. 15](#)). Se presentan en todas las edades, pero con más frecuencia en el recién nacido, el lactante o en el niño pequeño más que en el niño grande o adolescente. Como se revisa en el [capítulo 15](#), las crisis toman muchas formas. Más a menudo son generalizadas de gran mal o de tipos parciales; es probable que no ocurran crisis de ausencia típicas. Algunas enfermedades pueden causar crisis epilépticas focales, simples o parciales complejas, antes que se vuelvan generalizadas. La combinación de varias series de sacudidas polimioclónicas que progresan hasta una crisis motora generalizada debe despertar grandes sospechas de uno de los trastornos metabólicos hereditarios. Otra forma muy importante de presentación es con crisis epilépticas sensitivas provocadas.

## SÍNDROMES EXTRAPIRAMIDALES CON METABOLOPATÍAS HEREDITARIAS

### Síndromes parkinsonianos

En el típico síndrome parkinsoniano que incluye manifestaciones como rigidez, temblor y bradicinesia, queda relativamente intacta la potencia muscular y no aparecen signos corticoespinales, pero se deteriora la eficacia del movimiento porque el paciente evita utilizar las zonas afectadas (hipocinesia o acinesia); por la lentitud (bradicinesia) y por rigidez y temblor (véase [cap. 4](#)). Otros síndromes clínicos dentro de esta categoría comprenden coreoatetosis, distonía y espasmos de la mirada.

Cuando el síndrome parkinsoniano o algún componente del mismo comienzan en la etapa media o tardía de la vida adulta, por lo general denota que se trata de enfermedad idiopática de Parkinson o formas multisistémicas similares. En vez de ello, la aparición de un trastorno motor extrapiramidal de finales de la niñez y de la adolescencia sugiere enfermedades de Wilson, juvenil de Huntington, de Hallervorden-Spatz y el tipo Segawa de distonía que reacciona a L-dopa, así como otras también llamadas mutaciones de parkin (véase [cap. 38](#)).

### Degeneración hepatolenticular (enfermedad de Wilson, seudoesclerosis de Westphal-Strümpel, mutación ATP7B)

La descripción clásica de Wilson de “degeneración lenticular progresiva: una enfermedad nerviosa familiar relacionada con cirrosis hepática” apareció en 1912. Con anterioridad Gowers (1906) describió un trastorno neurológico similar bajo el término “corea tetanoide” y Westphal (1883) y

Strümpell (1898) lo hicieron como “seudoesclerosis”. Sin embargo, ninguno de esos autores reconoció la relación del trastorno con la cirrosis. Los estudios clínicos de Hall (1921) e histopatológicos de Spielmeyer (1920), quien examinó de nuevo los cortes del hígado y el encéfalo de los casos de Westphal y Strümpell, establecieron con claridad que la pseudoesclerosis descrita por estos últimos autores era la misma enfermedad que la descrita por Wilson. Tiene interés que ninguno de estos autores, incluido Wilson, observó el anillo corneal de color marrón dorado (de Kayser-Fleischer), signo patognomónico de la enfermedad. Rumpell demostró el enorme incremento del contenido de **cobre** en el hígado y el encéfalo en 1913, pero este descubrimiento se ignoró en general hasta que Mandelbrote (1948) encontró, casi por casualidad que la excreción urinaria de **cobre** estaba muy aumentada en los pacientes con enfermedad de Wilson y que lo estaba más aún después de la administración intramuscular del quelante **dimercaprol** (BAL, *British anti-Lewisite*). **Scheinberg y Gitlin** descubrieron en 1952 que la ceruloplasmina, enzima sérica que fija el **cobre**, se reduce mucho en esta enfermedad (para encontrar un relato histórico completo véanse las revisiones de **Scheinberg y Sternlieb**, y la bibliografía). Denny-Brown demostró por primera vez una recesión de los síntomas después del tratamiento prolongado con **dimercaprol**.

La prevalencia de la enfermedad no puede establecerse con precisión, pero es del orden de 1 por 50 000 a 1 por 100 000 de la población general. La enfermedad se transmite por un rasgo autosómico recesivo. El gen, llamado ATP7B (homólogo del gen ATP7A deficiente en la enfermedad de Menkes) codifica la ATPasa que fija **cobre** y que está en la membrana. Uno de los aspectos curiosos de la genética de la enfermedad es la multitud de mutaciones dentro del gen que dan origen a la enfermedad, pero ninguna explica más de 30% de los casos. La función inadecuada de la enzima ATPasa en alguna forma disminuye la excreción de **cobre** por la bilis. Como será señalado, el trasplante de hígado frena la evolución de la enfermedad, y ello denota que el efecto bioquímico primario de la mutación reside en el hígado y no en el sistema nervioso.

La mutación da surgimiento a dos alteraciones fundamentales del metabolismo del **cobre**: 1) disminución de la incorporación del **cobre** en la ceruloplasmina y 2) disminución de la excreción de dicho mineral por la bilis. El depósito del **cobre** en los tejidos es el origen de casi todas las manifestaciones de la enfermedad, como son cirrosis, anemia hemolítica, cambios tubulares renales, anillos de Kayser-Fleischer y, con gran probabilidad, el daño cerebral, según se expone más adelante.

## Manifestaciones clínicas

Los síntomas neurológicos aparecen por lo general en la segunda y menos a menudo en la tercera década de la vida, rara vez más allá de este tiempo. La mitad de los pacientes muestra síntomas hacia los 15 años de edad, pero casos excepcionales, incluso dos con los que los autores están muy relacionados, tuvieron su primera manifestación clínica muy tardíamente: a los 45 años. En todos los casos el suceso inicial es un depósito de **cobre** en el hígado, que causa hepatopatía aguda o crónica y con el tiempo cirrosis multilobulillar y esplenomegalia (**Scheinberg y Sternlieb**). En la infancia el trastorno hepático a menudo toma la forma de ataques de ictericia, hepatoesplenomegalia inexplicable o hiperesplenismo con trombocitopenia y hemorragia. Rara vez hay pruebas claras de cirrosis sola. Las anomalías hepáticas pueden ser asintomáticas (excepto transaminasas séricas altas), en cuyo caso la presentación clínica inicial es neurológica. En algunos casos una anemia hemolítica o, con menor frecuencia acidosis tubular renal, puede llamar la atención primero sobre la enfermedad.

Las primeras manifestaciones neurológicas casi siempre son extrapiramidales y con una tendencia a afectar la musculatura bucofaríngea. Las presentaciones típicas son temblor de una extremidad o de la cabeza y lentitud generalizada del movimiento (es decir, un síndrome parkinsoniano); o lentitud del movimiento de la lengua, los labios, la faringe, la laringe y la mandíbula, que causa disartria, disfagia y ronquera; o puede existir lentitud del movimiento de los dedos y a veces movimientos coreicos o posturas distónicas de las extremidades. A menudo la boca se mantiene un poco abierta en la etapa inicial de la enfermedad. Excepcionalmente una anomalía de la conducta (carácter argumentativo, impulsividad, emotividad excesiva, depresión, delirios) o un deterioro gradual de las facultades intelectuales preceden a otros signos neurológicos un año o más (consúltese **Starosta-Rubinstein et al.**).

Conforme la enfermedad progresa, evoluciona el “síndrome clásico”: disfagia y babeo, rigidez y lentitud de los movimientos de las extremidades; posturas fijas de los miembros; fijación de músculos faciales con la boca abierta de modo constante, que confiere un aspecto de mueca o “sonrisa vacía”; disartria o anartria virtual (síndrome extrapiramidal bulbar), y un temblor de reposo que aumenta cuando las extremidades se estiran hasta un movimiento grueso de “aleteo”. También son característicos movimientos oculares sacádicos lentos y limitación de la mirada hacia arriba. Una característica notable es la tendencia de los trastornos motores a concentrarse en la musculatura bulbar y diseminarse en dirección caudal. En consecuencia, el síndrome difiere del parkinsonismo clásico. Por lo general en alguna etapa de la enfermedad se añaden elementos de ataxia cerebelosa y temblor intencional de grado variable. Cerca de 6% de los pacientes desarrolla convulsiones (**Denning et al.**). La incapacidad aumenta de manera gradual por rigidez y temblor crecientes. El paciente se torna mudo, inmóvil, en extremo rígido, distónico y mentalmente lento; este último suele ser un efecto tardío y variable.

Con el progreso de la enfermedad neurológica los *anillos de Kayser-Fleischer* se vuelven más evidentes (fig. 36-7). Asumen la forma de un espacio semilunar de color pardo herrumbroso de la capa más profunda de la córnea (membrana de Descemet). En la fase totalmente hepática de la enfermedad quizá no se identifiquen los anillos (en 25% de los casos), pero prácticamente siempre están (si se les busca con detenimiento), una vez que se manifiestan los signos neurológicos. Quizá se requiera examen con lámpara de hendidura para su identificación, sobre todo en los individuos que tienen los ojos de color marrón, pero en la mayoría de los pacientes con signos neurológicos los anillos se visualizan a simple vista o con la ayuda de un oftalmoscopio indirecto enfocado en el limbo.

Figura 36-7.

Anillo corneal de Kayser-Fleischer en la enfermedad de Wilson. Se observa coloración parda cerca del limbo corneal que representa depósito de **cobre** en la membrana de Descmet. (Reproducida a partir de Mackay D, Miyawaki E: Hyperkinetic Movement Disorders. ACP medicine, Online S12C17, Topic IC 1271. © Decker Intellectual Properties. Por cortesía de los Dres. Edison Miyawaki y Donad Bienfang.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El diagnóstico es casi seguro cuando un hermano presenta un síndrome semejante o si un trastorno motor extrapiramidal de este tipo se une con hepatopatía y anillos corneales. Las variantes del síndrome mencionado vistas por los autores son coreoatetosis temprana (como corea de Sydenham); posturas distónicas marcadas; ataxia cerebelosa con rigidez mínima; un síndrome de acción burda o temblor de acción e intencional que se parece a la degeneración dentadorrúbrica; estado de mutismo inmóvil con rigidez profunda, y demencia, cambios del carácter o psicosis con pocos signos extrapiramidales. Se describe también mioclono de acción como manifestación temprana característica. Las características parkinsonianas no responden al tratamiento con L-dopa.

#### Datos de laboratorio

Aunque en la actualidad el diagnóstico se establece por secuenciación del gen *ATP7B* en busca de mutaciones específicas, tanto en las formas típica como variantes de la enfermedad, el hallazgo de una concentración sérica baja de ceruloplasmina (menos de 20 mg/100 ml en 80% a 90% de los pacientes), concentración sérica baja de **cobre** (3 a 10 mM/L; normal 11 a 24 mM/L) e incremento de la excreción cúprica urinaria (más de 100 mg/24 h) corrobora el diagnóstico. Ya que 90% del **cobre** es transportado por la ceruloplasmina y ésta por lo general se reduce en la enfermedad de Wilson, los valores serocúpricos solos pueden malinterpretarse como normales. En el pasado, los signos diagnósticos más fiables eran un gran contenido de **cobre** en el tejido hepático de biopsia (más de 200 mcg/g de peso seco) y la imposibilidad de incorporar  $^{64}\text{Cu}$  marcado en la ceruloplasmina. Sin embargo, con la última prueba no es posible diferenciar de manera confiable entre portadores asintomáticos e individuos afectados. La medición del incremento de la cupruresis después de la administración de **penicilamina** no demostró ser más sensible que la recolección de orina durante 24 h para la búsqueda de **cobre**.

La aminoaciduria persistente, que refleja una anomalía tubular renal, se presenta en la mayoría pero no en todos los pacientes. Las pruebas de la función hepática casi siempre son anormales; algunos pacientes presentan ictericia y otros signos de insuficiencia hepática pueden aparecer durante la evolución tardía de la enfermedad. En estos pacientes el **amoniaco** sérico puede estar elevado y la sintomatología empeora cuando la ingesta dietética de proteínas se incrementa. La cirrosis no siempre es palpable en una biopsia hepática (algunos nódulos regenerativos son grandes y la biopsia puede tomarse de alguno de ellos). Por otra parte, el diagnóstico en niños puede descubrirse cuando se obtiene una biopsia hepática para valorar cirrosis.

Se estableció que la alteración inicial es el depósito de **cobre** en el hígado; con el tiempo conduce a cirrosis de tal manera que, como se mencionó, la etapa hepática de la enfermedad precede a la afección neurológica. Las imágenes de CT del cráneo son anormales, aun durante la etapa hepática, y siempre lo son cuando el trastorno neurológico sobreviene. Los ventrículos laterales y a menudo el tercer ventrículo están un poco aumentados de tamaño, las cisuras cerebrales y cerebelosas se amplían, el tronco del encéfalo se enjuta y las partes posteriores de los núcleos lenticulares, los núcleos rojos y los núcleos dentados se tornan hipodensas ([Ropper et al.](#)). Estos cambios radiológicos son menos notables cuando se administra tratamiento ([Williams y Walshe](#)). Las imágenes por MRI son medios incluso más sensibles para visualizar los cambios estructurales, en particular los de la sustancia blanca subcortical, el mesencéfalo, el puente y el cerebelo ([Starosta-Rubinstein et al.](#)). En la revisión de MRI realizada por [Saatci et al.](#) el putamen estuvo comprometido con más frecuencia (aunque no siempre) y mostraba un cambio simétrico de la señal en T2 en una configuración laminar; también se observó un incremento en la señal T1 a través de todos los núcleos basales, en particular en el pálido. Se encontraron de manera casi universal cambios en la señal tanto en el claustró como en el mesencéfalo (porción compacta de la sustancia negra), el núcleo dentado del cerebelo, el puente y los tálamos. Nos ha impresionado las anomalías de señales difusas y confluyentes “empañadas” en las imágenes ponderadas en T2 y en la secuencia de recuperación de la inversión atenuada por líquido (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*), en la sustancia blanca hemisférica en algunos pacientes, signos que fueron considerados erróneamente como esclerosis múltiple.

### Cambios neuropatológicos

Varían con la velocidad de progreso en la enfermedad. Excepcionalmente en la forma de avance rápido y mortal hay una cavitación franca de los núcleos lenticulares (putamen y globo pálido), como se observó en los casos originales de Wilson. En la forma más crónica sólo ocurre retracción y coloración marrón clara de estas estructuras. La pérdida de células nerviosas y cierto grado de degeneración de las fibras miélicas en los núcleos lenticulares, la sustancia negra y los núcleos dentados por lo general son manifiestos. Se encuentra degeneración subcortical de la mielina en algunos casos. No obstante, un hecho más sorprendente es una hiperplasia notable de astrocitos protoplásmicos (células de Alzheimer tipo II) en la corteza cerebral, los núcleos basales, los núcleos del tronco del encéfalo y el cerebelo, casi con certeza una reacción a la insuficiencia hepática y la hiperamonemia.

### Tratamiento

En circunstancias óptimas habría que comenzar el tratamiento antes de que surjan los signos neurológicos, porque de esa manera se puede evitar en gran medida el deterioro de las funciones de sistema nervioso. El tratamiento consiste en: 1) reducción de la ingesta dietética de **cobre** a menos de 1 mg/día, lo que casi siempre se logra si se evitan los alimentos ricos en **cobre** (hígado, hongos, cacao, chocolate, nueces y mariscos) y 2) administración del agente quelante cúprico D-penicilamina (1 a 3 g/día) por vía oral en dosis divididas. Se añade **piridoxina** a la dosis de 25 mg/día con objeto de prevenir la anemia. El uso de D-penicilamina se relaciona con diferentes problemas. Las reacciones de sensibilidad al fármaco (erupción cutánea, artralgia, fiebre, leucopenia) se desarrollan en 20% de los pacientes y demandan la reducción temporal de la dosis o un curso de **prednisona** para controlarlas. Luego el tratamiento farmacológico se reinstituye con dosis bajas (250 mg/día) seguidas de pequeños incrementos muy espaciados entre sí. Si la persona es sensible a D-penicilamina o si surgen reacciones graves (síndrome similar al lupus o nefrótico o miastenia grave) habrá que interrumpir el uso del fármaco y sustituirlo por otro quelante como la trietilentetramina (trientina) o el tetratiomolibdato de amonio. El cinc, que bloquea la absorción intestinal de **cobre**, también es un sustituto adecuado, pero resulta ineficaz por sí solo. Se administra como acetato de cinc a la posología de 100 a 150 mg/día repartidos en tres a cuatro dosis, cada una de las cuales se administra por lo menos 1 h antes de las comidas ([Hoogenraad et al.](#)). El medicamento apropiado debe continuarse durante toda la vida del paciente. Algunas mujeres informan mejoría de los síntomas neurológicos durante el embarazo, aunque no ocurren cambios aparentes en el metabolismo del **cobre** durante la gestación. En la mayoría de los pacientes los signos neurológicos mejoran en respuesta a los agentes que eliminan el **cobre**. Los anillos de Kayser-Fleischer desaparecen y las pruebas funcionales hepáticas pueden normalizarse, aunque las anomalías del metabolismo del **cobre** se mantienen sin cambios. En los casos moderadamente graves y avanzados la mejoría clínica puede no iniciar durante varias semanas o meses a pesar de las dosis completas de D-penicilamina y es importante no interrumpir la administración del fármaco durante este periodo de latencia.



También es bien conocido que la instauración del tratamiento con [penicilamina](#) puede inducir un empeoramiento abrupto de los signos neurológicos y los autores atestiguan varios de dichos casos, incluso uno de culminación fatal por arritmia cardíaca. Además, en muchos de estos pacientes, la pérdida de la función nunca se recupera. Es posible que el deterioro en cuestión sea consecuencia de la movilización rápida de [cobre](#) desde el hígado y su redistribución en el cerebro. La introducción lenta de [penicilamina](#) puede evitar esta complicación. El uso adicional de cinc o uno de los más nuevos agentes que se mencionaron en las líneas anteriores debe establecerse tan pronto como el deterioro neurológico sobreviene. Por lo menos un caso informado desarrolló nuevas lesiones de la enfermedad de Wilson (como lo mostró el estudio de MRI) mientras el paciente recibía dosis completas de D-penicilamina y el [cobre](#) contenido en el hígado se había eliminado de manera excelente ([Brewer et al.](#)). En los pocos pacientes que mostraron crisis epilépticas, éstas se manifestaron poco después de comenzar el tratamiento.

Muchos pacientes con enfermedad de Wilson que presentan hepatopatía avanzada se someten a trasplante de hígado, que cura el defecto metabólico subyacente. El grado de mejoría neurológica varía; en algunos casos es notable y sostenida, lo que confirma que el defecto hepático es primario y que el encéfalo se afecta de manera secundaria. Según [Schilsky et al.](#), la indicación principal para el trasplante es la lesión hepática grave y progresiva, pero la operación se efectuó con muy buenos resultados en algunos pacientes que experimentaban deterioro neurológico resistente al tratamiento y sólo signos moderados de enfermedad hepática.

Un aspecto importante del tratamiento es la detección para anomalías de las concentraciones séricas de [cobre](#) y ceruloplasmina en parientes potencialmente afectados; si se encuentra un familiar con la enfermedad, se le administra [penicilamina](#) por tiempo indefinido para prevenir la aparición de síntomas neurológicos. Debe darse al paciente una explicación completa de los peligros de interrumpir la medicación y es necesario vigilar su apego al régimen prescrito.

### Deficiencia hereditaria de ceruloplasmina (aceruloplasminemia, mutación CP)

Esta es una enfermedad rara, bioquímicamente similar a la de Wilson, que afecta a personas con una deficiencia de ceruloplasmina heredada por mecanismos recesivos, y no constituye simplemente una forma heterocigótica de la enfermedad mencionada (la mutación afecta un gen diferente). La cirrosis y los anillos de Kayser-Fleischer no son característicos de la enfermedad, pero la diabetes es común y pueden o no originarse signos extrapiramidales. En vez de [cobre](#), se deposita hierro en el encéfalo y el hígado (véase la revisión de [Logan](#)). Los pocos casos que se han estudiado bien, en especial japoneses, muestran sobre todo un trastorno atáxico ([Miyajima et al.](#)).

### Mieloneuropatía hipocúprica

En este apartado es mencionada brevemente y sus características se exponen de manera más extensa en el [capítulo 42](#); se trata de una mielopatía de las columnas posterior y lateral, idiopática y progresiva, que simula íntimamente la degeneración combinada subaguda propia de la hipovitaminosis B<sub>12</sub>. Se acompaña de concentraciones bajas de [cobre](#) en suero, que por lo común no tiene origen conocido, pero a veces proviene de la malabsorción o de la ingestión de cinc como un complemento de productos que se adquieren sin receta, para evitar resfriados o mejorar el gusto y el olfato; el cinc inhibe la absorción de [cobre](#) en los intestinos.

### Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro (antes llamada enfermedad de Hallervorden-Spatz, mutación de PANK)

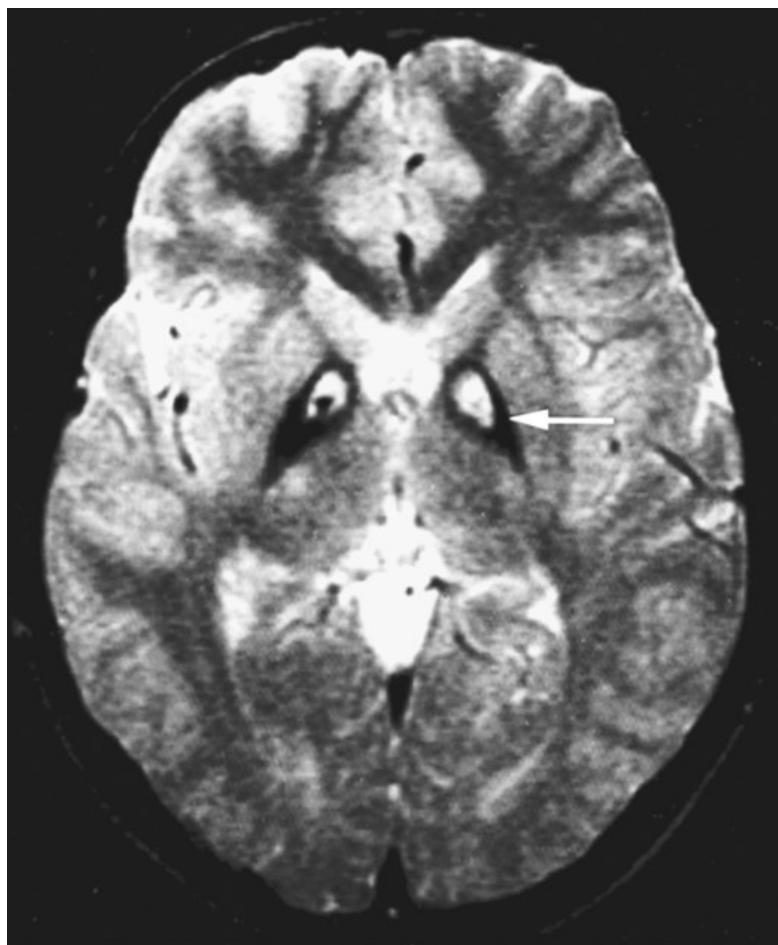
Esta enfermedad, recientemente recibió un nombre nuevo por el carácter peyorativo del epónimo de Hallervorden-Spatz, se conoce también como *degeneración pigmentaria del globo pálido*. Se hereda por un rasgo autosómico recesivo y es causado en todos los casos clásicos por un defecto en el gen que codifica la pantotenatocinasa 2 (PANK2, *pantothenate kinase 2*), por lo común en la forma de una mutación con sentido falso. Los síntomas inician a finales de la niñez o comienzos de la adolescencia y evolucionan de manera lenta en un lapso de 10 años o más. Los signos incipientes son muy variables, pero predominantemente motores, tanto corticoespinales (espasticidad, hiperreflexia, signos de Babinski) como extrapiramidales (rigidez, distonía y coreoatetosis). El deterioro general del intelecto se une al cuadro. En casos individuales aparecen ataxia y mioclonos en alguna etapa de la enfermedad. La espasticidad y la rigidez son más acentuadas en las piernas, pero en algunos casos inician en los músculos bulbares e interfieren con el habla y la deglución, como sucede en la enfermedad de Wilson. Se ha observado a pacientes que, durante un periodo de años, exhibieron sólo distonía de la lengua o blefaroespasmos, o arqueamiento de la espalda. Las relaciones de la forma restringida con el síndrome completo aún no se esclarecen. Por último, el paciente se vuelve casi por completo mudo e incapaz de caminar o de usar sus brazos. [Hayflick et al.](#) observaron que sólo 33% de los enfermos con las formas atípicas del trastorno tenían mutaciones del gen PANK2. Aún más, las variantes a menudo no mostraron los cambios característicos en la MRI que luego será descrita.



Las menores concentraciones de PANK2 en la sangre corroboran el diagnóstico, pero tal cuantificación se realiza solamente en laboratorios de investigación que muestran interés por la enfermedad. Los depósitos característicos de hierro en los ganglios basales no se han vinculado con alguna anomalía demostrable en el nivel de ese mineral en el suero o de su metabolismo. Sin embargo, se ha comentado que aumenta la captación de hierro radiactivo en la región de los ganglios basales después de la inyección endovenosa de citrato ferroso marcado con isótopo (Vakili et al.; Szanto y Gallyas). En la CT se identifican zonas hipodensas en los núcleos lenticulares, similares a las de la degeneración hepatolenticular (y también de la deficiencia de sulfito oxidasa, la acidemia glutárica y la enfermedad de Leigh), aunque en un sujeto con la enfermedad que fue sometido a necropsia se han descrito lesiones de alta densidad (Tennison et al.). Los signos en la MRI son extraordinarios (fig. 36-8). En las imágenes T2, el borde del globo pálido se ve color negro intenso (depósito de hierro), con una pequeña área blanca en su parte medial que representa una zona de necrosis (signo de “ojo de tigre”; véase también Savoirdo et al.).

Figura 36-8.

Neurodegeneración relacionada con pantotenato cinasa (enfermedad de Hallervorden-Spatz). MRI ponderada en T2 que muestra áreas con menor intensidad de la señal del globo pálido en ambos lados (correspondiente al depósito de hierro) y una zona central con señal alta por necrosis (signo de “ojo de tigre”). (Reproducida de Lyon et al. Por cortesía del Dr. C. Gillain, con autorización.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los signos neuropatológicos resultan ser los más característicos y propios de la enfermedad. Se encuentra pigmentación marrón intensa del globo pálido, la sustancia negra (en especial las porciones anteromediales) y el núcleo rojo. Gránulos y depósitos amorfos más grandes de hierro mezclado con calcio tapan las paredes de los vasos sanguíneos pequeños o se quedan libres en los tejidos. Ocurre pérdida de neuronas y fibras mielínicas en la mayor parte de las regiones afectadas. Otro signo peculiar es la presencia de fragmentos axónicos tumefactos que se asemejan a los de la distrofia neuroaxónica. Es difícil juzgar la importancia de los depósitos de hierro. En otras enfermedades degenerativas se observa cierto grado de aumento del hierro en los núcleos basales. En la enfermedad de Parkinson y la degeneración estriatonigral, por ejemplo, los depósitos de hierro son dos a tres

veces más abundantes que en condiciones normales, tal vez como resultado de degeneración de los tejidos que se sabe son ricos en hierro.

No se conoce un tratamiento efectivo para el trastorno subyacente, pero existe tratamiento para aminorar la distonía y el temblor. Algunos de nuestros pacientes respondieron por un tiempo a la administración de L-dopa, pero el efecto fue ligero. El empleo de quelantes para reducir el almacenamiento del hierro no ayuda.

### Síndrome de Lesch-Nyhan (mutación HPRT1)

Esta es una enfermedad metabólica rara que se hereda por un rasgo recesivo ligado al X. Aunque lleva los nombres de [Lesch y Nyhan](#), Cateland Schmidt describió antes la uricemia acompañada de espasticidad y coreoatetosis en los comienzos de la niñez; es en esencia una coreoatetosis hereditaria con automutilación e hiperuricemia. Los niños afectados parecen normales al nacer y por lo general se desarrollan de la manera esperada durante tres a seis meses. El retraso de la maduración aparece luego, al principio con hipotonía que más tarde cede el camino a la hipertonía. Además, la conducta de los pacientes se vuelve anormal, con agresividad y acciones compulsivas. La automutilación, incontrolable, sobre todo de los labios, es un fenómeno temprano (durante el segundo y el tercer año), y más tarde sobrevienen espasticidad, coreoatetosis y temblor. La mayoría de estos niños aprende a caminar. El habla se retrasa y, una vez que se obtiene, es disártrica durante el tiempo de vida restante. El retraso mental que experimentan es moderadamente grave. En los pacientes que tienen más de 10 años de edad aparecen tofos gotosos en las orejas y el riesgo de nefropatía gotosa se incrementa. Las concentraciones séricas de ácido úrico se encuentran en los límites de 7 a 10 mg/100 ml.

En todos los casos típicos de esta enfermedad se encuentra deficiencia de la enzima fosforribosiltransferasa de hipoxantina y guanina (HPRT, *hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transferase*). El gen de la HPRT se encuentra en el cromosoma X (Xq 26-q 27) y el diagnóstico preciso de los varones afectados y los portadores puede establecerse mediante análisis del DNA. Como resultado de esta deficiencia la hipoxantina se secreta o cataboliza en xantina y ácido úrico. Los detalles de la anomalía bioquímica que produce la disfunción del sistema nervioso central aún no se aclaran.

En el diagnóstico diferencial debe considerarse retraso mental inespecífico o bien autismo con mordeduras de las manos y otras automutilaciones, atetosis por traumatismos del nacimiento y encefalopatías con enfermedad renal crónica. También se informó hiperuricemia en una familia con ataxia espinocerebelosa y sordera, y en otra con autismo y retraso mental, ninguna de ellas con el defecto enzimático de la enfermedad de Lesch-Nyhan. Como se mencionó, existen otros trastornos diversos del metabolismo de la purina y pirimidina, algunos de ellos con hiperuricemia, que se presentan como un síndrome neurológico similar al de Lesch-Nyhan.

### Tratamiento

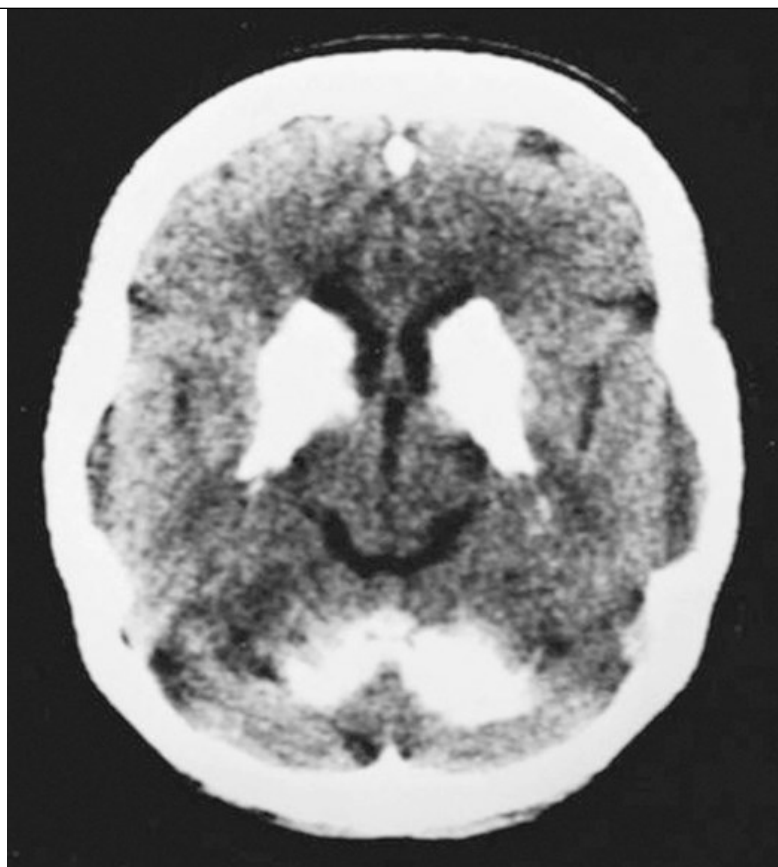
El tratamiento con el inhibidor de la oxidasa de la xantina [alopurinol](#), que bloquea las últimas etapas de la síntesis de ácido úrico, reduce la concentración de éste en la enfermedad de [Lesch-Nyhan](#) y previene la nefropatía uricosúrica, pero al parecer carece de efecto sobre los síntomas del SNC. El 5-monofosfato de guanosina y el 5-monofosfato de inosina, ambos deficientes en la enfermedad de Lesch-Nyhan, se reemplazaron sin beneficios para el paciente. Se logran buenos resultados transitorios con la administración de 5-hidroxitriptófano en combinación con L-dopa. Se informa que la [flufenazina](#) eliminó la automutilación después que el [haloperidol](#) fracasó para tal efecto. Los programas de modificación de la conducta pueden ser de cierta utilidad. Existe tratamiento sintomático para la distonía.

### Calcificación de vasos en ganglios basales y encéfalo

Cierto grado de ferruginización y calcificación de los vasos sanguíneos de los núcleos basales ocurre en muchas personas ancianas (y en otros mamíferos) por lo demás normales. El empleo generalizado de CT y MRI pone el trastorno a la luz cada vez con más frecuencia ([fig. 36-9](#)). Por lo general puede descartarse como un fenómeno del envejecimiento sin importancia clínica. Siempre debe considerarse anormal cuando se presenta de manera temprana o tardía durante la vida, con síntomas extrapiramidales y su grado lo torna visible en las radiografías simples del cráneo.

Figura 36-9.

Calcificación nuclear basal y cerebelosa idiopática descubierta cinco años después del inicio de un síndrome de Parkinson de progreso lento en una mujer de 54 años.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

### Enfermedad de Fahr (calcificación familiar idiopática de ganglios basales)

La primera descripción realizada por Fahr del caso de un paciente adulto con el trastorno es la razón de que a veces se nombra a dicha enfermedad con su epónimo. Se trata de una variante idiopática de calcificación de los ganglios basales y del cerebelo en que dos de los signos adquiridos más notables son la coreoatetosis y la rigidez. El cuadro puede asumir la forma de un síndrome parkinsoniano o de una atetosis bilateral. En dos de los pacientes atendidos por los autores se observó coreoatetosis unilateral, sustituida poco a poco por el síndrome parkinsoniano, y en otro de los casos esporádicos, la anormalidad inicial incluyó la distonía unilateral que mejoró con L-dopa. Algunos pacientes muestran retraso mental, pero muchos tienen sus funciones intelectuales intactas. Las concentraciones de calcio en suero en las enfermedades comentadas son casi siempre normales, y no se ha podido explicar la calcificación. Una mutación de *SLC20A2*, que codifica una proteína participante en el transporte del fosfato, es la causa de la mitad de los casos y un número menor se debe a mutaciones en *PDGFRB*. Ambos se heredan de forma autosómica dominante. Se han identificado otras mutaciones menos frecuentes en grupos pequeños.

### Hipoparatiroidismo

En este trastorno por deficiencia (idiopático o adquirido) y en el seudohipoparatiroidismo (enfermedad familiar rara causada por insensibilidad del órgano efector a la [hormona paratiroidea](#), con anomalías esqueléticas y propias del desarrollo peculiares), la disminución del calcio sérico ionizado, además de inducir tetania y convulsiones, también causa coreoatetosis y esta última probablemente es consecuencia de calcificación de los ganglios basales, que se observa en promedio en 50% de los enfermos, pero por un mecanismo desconocido. Asimismo, en algunos sujetos hay signos de lesión cerebelosa. El seudoseudohipoparatiroidismo es un cuadro que simula las anomalías óseas del seudohipoparatiroidismo, pero en él el metabolismo de calcio es normal y no hay trastornos neurológicos.

### Osteopetrosis

[Sly et al.](#) describieron la ocurrencia familiar (21 casos en 12 familias) de calcificación en los núcleos caudado y lenticular, los tálamos y la sustancia

blanca del lóbulo frontal acompañada de osteopetrosis (“huesos marmóreos”) y acidosis tubular renal. Clínicamente se observaron parálisis múltiples de pares craneales (incluso atrofia óptica y retraso psicomotor e incapacidades del aprendizaje), pero no signos extrapiramidales. Las parálisis de pares craneales, como consecuencia de la compresión de huesos en los agujeros nerviosos, fueron menos intensas que en la forma letal de la osteopetrosis. El patrón de herencia de esta enfermedad es autosómico recesivo (raras veces ligado a X) y la anomalía básica es la deficiencia de la anhidrasa carbónica II en los corpúsculos eritrocíticos y quizá en riñones y cerebro. Varios tipos de la enfermedad se han relacionado con mutaciones correspondientes, en particular en CLCN7.

### Otros trastornos metabólicos relacionados con coreoatetosis y distonía

Se hace énfasis en que aquellos trastornos extrapiramidales adquiridos son mucho más frecuentes que los metabólicos. Por ejemplo, la atetosis puede surgir después de encefalopatía hipóxica del recién nacido o después de la encefalopatía bilirrubínica por incompatibilidades de Rh y tipos sanguíneos ABO y eritroblastosis fetal. La misma situación se observa en la forma de Crigler-Najjar de hiperbilirrubinemia hereditaria en que rara vez surge encefalopatía bilirrubínica (con ataxia o atetosis) a finales de la niñez o la adolescencia, y el defecto reside en la conjugación de glucurónido-bilirrubina. En etapas posteriores de la vida, las causas más frecuentes son fármacos, consumo de drogas ilícitas, lesiones cerebrales focales, estado no cetósico hiperosmolar, y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, entre otros cuadros que se exponen en el [capítulo 4](#). Además, en el diagnóstico diferencial de síndromes coreoatetóticos o distónicos se incluyen otras enfermedades raras que se pueden clasificar solamente como degeneraciones heredo-familiares y se exponen en el [capítulo 39](#). El mejor ejemplo es la distonía por torsión.

En lo que toca a causas metabólicas más raras, pueden aparecer con un síndrome en que uno de los componentes importantes sea la distonía o la atetosis, entidades como la lipofuscinosis ceroides del tipo de Kufs, la gangliosidosis  $G_{M1}$ , la leucodistrofia metacromática de comienzo tardío, la enfermedad de Niemann-Pick (tipo C), y la enfermedad de Wilson. Por lo general se identifican otros elementos en el cuadro clínico, de modo que rara vez hay dudas persistentes respecto al diagnóstico correcto. [Dal Canto et al.](#) describieron una variante de la lipofuscinosis ceroides neuronal en la que un niño y una niña de padres no judíos sin relación desarrollaron coreoatetosis y distonía graves a los seis o siete años de edad. Deterioro intelectual, anomalías de la marcha y convulsiones fueron otras características clínicas. La biopsia cerebral mostró inclusiones intraneuronales consistentes en cuerpos curvilíneos. Estas observaciones se inclinan en favor de la heterogeneidad nosológica entre los trastornos del almacenamiento neuronal que no es de glucolípidos.

La *acidemia glutárica* (del tipo I) es otro trastorno metabólico raro en el que coreoatetosis progresiva y distonía se añaden a la acidemia intermitente. En algunos casos también se presenta ataxia de los movimientos y un grado variable de retraso mental. Aparecen en la orina ácido glutárico y también sus metabolitos 3-hidroxiglutarato y glutamato. El defecto básico reside en la glutaril-CoA deshidrogenasa, que se identifica en leucocitos, hepatocitos y fibroblastos. Desde el punto de vista neuropatológico hay pérdida de neuronas con gliosis en los núcleos caudados, el putamen y los globos pálidos. Se dice que ocurre un cambio esponjoso que afecta la sustancia blanca.

Los lactantes con acidemia glutárica por lo general presentan episodios súbitos de acidosis, estado de coma y flacidez. Hay alteraciones iniciales en la MRI, que corresponden a la necrosis aguda de células nerviosas en los núcleos basales. Estas crisis pueden prevenirse y es posible que los lactantes tengan un desarrollo normal si el diagnóstico se establece antes de la aparición de signos neurológicos, por ejemplo, en un hermano de un niño afectado más grande, y el tratamiento se instituye con una dieta baja en proteínas, sobre todo en triptófano y licina ([Cho et al.](#)).

## LEUCODISTROFIAS: SÍNDROMES DE HEMIPLEJÍA BILATERAL, CEGUERA Y NEUROPATÍA

En el apartado presente son descritas las manifestaciones tardías de las leucodistrofias familiares. En las variedades de la leucodistrofia de comienzo tardío algunas tienen origen metabólico irrefutable. Los términos *metacromática*, *sudanófila*, *ortocrómica* y otros señalan los productos característicos de la degeneración de mielina y las características de tinción (o su ausencia) propias de la sustancia blanca en las leucodistrofias individuales. Como se señala en párrafos anteriores, son diferentes de las enfermedades de la sustancia gris cerebral (poliodistrofias) que tienen un cuadro distinto inicial y en el cual son más notables las convulsiones, el mioclonos, la corea, la coreoatetosis y el temblor. En vez de ello, la identificación del grupo de leucodistrofias se basa en síntomas y signos atribuibles a la interrupción de los fascículos (corticoespinal, corticobulbar, peduncular cerebeloso y sensitivo) y de las vías visuales (nervio óptico, vía óptica, fascículo geniculocalcarino), y la poca frecuencia o ausencia de convulsiones, mioclonos y anomalías de espiga y onda en el EEG. A pesar de todo, la diferenciación mencionada no es infalible, particularmente en etapas finales de la enfermedad.

El síndrome de espasticidad y rigidez progresivas con disartria espástica y parálisis pseudobulbar constituye un difícil problema en el diagnóstico. El

primer impulso del clínico es suponer la presencia de un trastorno corticoespinal, en particular si hay hiperreflexia tendinosa, pero a menudo los reflejos plantares son flexores y no hay intensificación de los faciales (“parálisis pseudobulbar”, término que se atribuye a Marsden). Además, se observan a veces posturas poco comunes y un tipo de rigidez más plástica, compatibles con un cuadro extrapiramidal. La adrenomieloneuropatía es otro síndrome que combina la hiporreflexia o la arreflexia tendinosa con signos de Babinski y traduce una combinación de lesiones corticoespinales y de nervios periféricos, que son muy características de la leucoencefalopatía metacromática.

Las leucodistrofias que se manifiestan sólo en etapas posteriores de la vida imponen otro problema: su diferenciación clínica y radiológica respecto de las formas cerebrales de la esclerosis múltiple. La simetría relativa y la progresión estable de los signos clínicos, la aparición tardía de alteraciones cognitivas (que no es característica de la esclerosis múltiple) y la degeneración simétrica y masiva de la sustancia blanca cerebral (a diferencia de las lesiones asimétricas y a menudo múltiples de la enfermedad desmielinizante) pueden ayudar a identificar las enfermedades metabólicas de la mielina. En varias etapas de la vida y en particular en sujetos jóvenes, en el diagnóstico diferencial hay que incluir el cuadro CADASIL (arteriopatía dominante autosómica cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía [*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*]) (véase [cap. 33](#)). En etapas posteriores de la vida puede constituir un problema diferenciar entre un trastorno metabólico de la mielina y los infartos múltiples subcorticales de la enfermedad de Binswanger y de la rarefacción muy diseminada de las regiones periventriculares del cerebro. La diferenciación con entidades como gliomatosis cerebral, linfoma cerebral, formas tóxicas de leucodistrofia y la leucoencefalopatía multifocal progresiva que afecta estructuras cerebrales o de sustancia blanca profundas es casi siempre menos difícil.

### Adrenoleucodistrofia (mutación ABCD1)

Esta combinación de leucodistrofia y enfermedad de Addison, que antes se incluía bajo el término enfermedad de Schilder, ahora se considera una encefalopatía metabólica independiente con etiología genética específica. Se transmite como rasgo ligado a X recesivo con una incidencia de 1 por cada 20 000 varones recién nacidos. El defecto básico es un trastorno de la oxidación de los peroxisomas de los ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA, *very-long-chain fatty acids*), que produce su acumulación en el encéfalo y las glándulas suprarrenales (véanse las publicaciones de [H.W. Moser](#) y de [Igarashi et al.](#)). La proteína de membrana deficiente, codificada por un gen que se mapea en el cromosoma X28, es un transportador de membrana peroxisómico (ABCD1). El gen se localiza cerca del de la visión de colores. En la adrenoleucodistrofia (ALD) típica ligada al X hay una incapacidad para metabolizar VLCFA, pero fue una sorpresa que la afección no se debiera a una deficiencia enzimática. La clasificación actual de la enfermedad la considera como un trastorno de peroxisomas, organelos subcelulares que contienen innumerables enzimas, pero de ellas ninguna es afectada; dicha asignación peroxisómica vincula la adrenoleucodistrofia con las enfermedades de Zellweger y Refsum.

El trastorno por lo general comienza entre los cuatro y ocho años de vida y a veces más tarde; en la forma más frecuente de la enfermedad, solamente los varones son afectados por el síndrome en su totalidad (las portadoras femeninas pueden presentar una mielopatía especial que se describe más adelante). Algunos de los primeros signos en aparecer son la insuficiencia suprarrenal o una lesión cerebral. En el caso del paciente descrito por [Siemerling y Creutzfeldt](#), que fue el primer ejemplo publicado de este trastorno, a los cuatro años de vida, la piel de las manos asumió un color bronceado; a los siete años surgieron cuadriparesia, disartria y disfagia (p. ej., parálisis pseudobulbar); a los ocho años apareció una crisis epiléptica aislada y a los nueve años, poco antes de morir el niño estaba *descerebrado* y sin reflejos. En los casos observados personalmente, las primeras anormalidades surgieron entre los 9 y los 10 años y asumieron la forma de vómitos episódicos, disminución del aprovechamiento escolar y cambios de la personalidad, con risas inapropiadas y llanto. Después de un tiempo surgieron vómitos intensos y un episodio de colapso circulatorio, y más adelante la marcha se tornó insegura y apareció ataxia de los brazos, con temblor intencional. Sólo entonces se hizo palpable el incremento de la pigmentación addisoniana de la mucosa bucal y de la piel alrededor de los pezones y sobre codos, rodillas y escroto. En algunos casos fue observada *ceguera cortical* después. Las etapas tardías se caracterizaron por hemiplejía bilateral (al principio asimétrica), parálisis pseudobulbar, ceguera, sordera y trastorno de todas las funciones cerebrales superiores.

La gravedad de la enfermedad varía. Los autores cuidaron a dos adultos masculinos en quienes los síntomas cerebrales eran ligeros, lo que permitía un alto nivel de las funciones cognitivas; las principales manifestaciones consistieron en manías de la personalidad, marcha espástica, dificultad urinaria, insuficiencia testicular y calvicie. En cada familia hubo un hermano varón que murió en la niñez, ostensiblemente de insuficiencia suprarrenal.

[Griffin et al.](#) describieron una forma espinal neuropática de la enfermedad (adrenomieloneuropatía [AMN, *adrenomyeloneuropathy*]). En sus pacientes las pruebas de insuficiencia suprarrenal estuvieron presentes desde el principio de la infancia, pero sólo durante el tercer decenio desarrollaron paraparesia espástica progresiva y polineuropatía hasta cierto punto leve. Debe hacerse notar que en ocasiones la espasticidad es asimétrica y la marcha puede tener un componente atáxico. Este cuadro neurológico, de tipo ligero y sin insuficiencia suprarrenal, es la forma en la

que la enfermedad se presenta en las *portadoras femeninas de la anormalidad genética* (véase más adelante). Como la adrenoleucodistrofia, la adrenomieloneuropatía por lo general se hereda con un carácter específico de varones ligado a X. Sin embargo, los autores encontraron una familia grande con adrenomieloneuropatía en la que están afectados varones y mujeres en una pauta que sugiere herencia dominante. En los individuos afectados los VLCFA muestran una elevación moderada y no hay pruebas de afección cerebral.

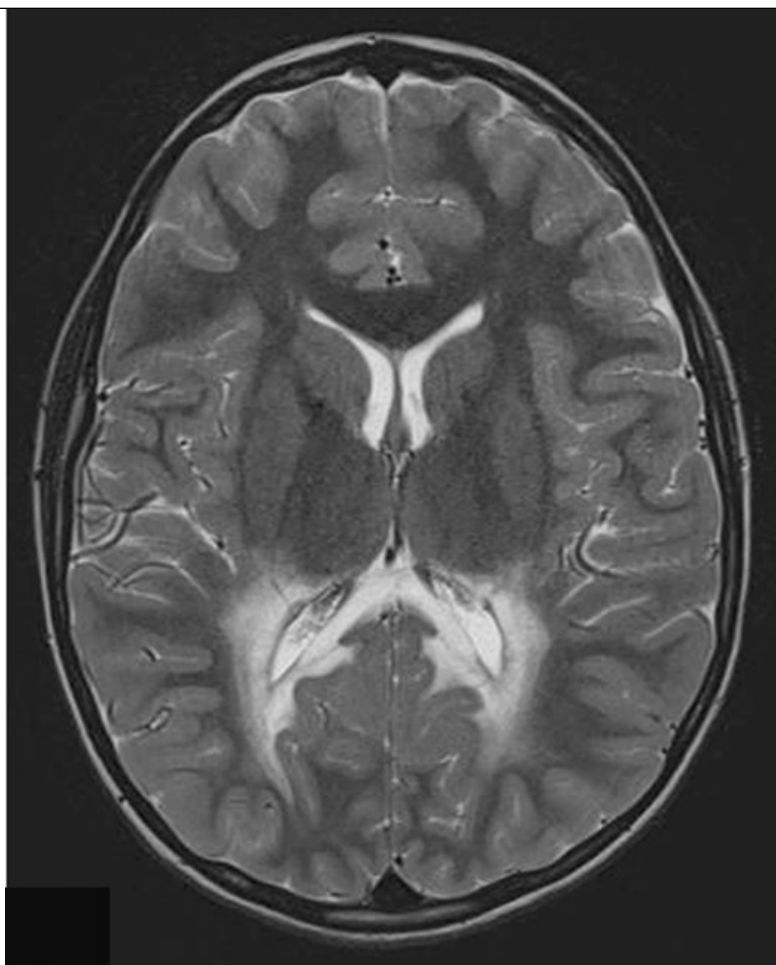
Moser et al. (1980), usando criterios clínicos y bioquímicos, identificaron los subtipos siguientes de adrenoleucodistrofias, todas derivadas de mutaciones similares:

1. Una degeneración progresiva de la sustancia blanca cerebral en varones jóvenes, a menudo con ceguera cortical, el tipo clásico, que corresponde a la mitad de todos los casos (fig. 36-10)
2. Una forma intermedia en varones o adultos jóvenes con afección cerebral y raquídea (5% de los casos)
3. Una degeneración progresiva de haces de la médula espinal en varones adultos (25% de los casos)
4. Una paraparesia espástica crónica leve, no progresiva, en mujeres heterocigotas portadoras (10% de casos)
5. Casos familiares de enfermedad de Addison sin afección neurológica en varones (10% de casos)
6. Quizá, en lactantes varones, una forma que se origina al nacer (p. ej., enfermedad de Zellweger)

Figura 36-10.

Adrenoleucodistrofia. MRI axial ponderada en T2 de un niño de ocho años de edad con cefalea. Se observa hiperintensidad anormal de la sustancia blanca periventricular posterior que se extiende a través del esplenio del cuerpo calloso. Los análisis de laboratorio confirmaron insuficiencia suprarrenal. (Imagen por cortesía de los Dres. Edward Yang y Sanjay Prabhu.)





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Marsden et al. (1982) y después Kobayashi et al., describieron un síndrome espinocerebeloso de tipo familiar, lo cual denota la variabilidad del cuadro entre grupos familiares, y Ohno et al. señalaron un caso esporádico de adrenoleucodistrofia cuya manifestación inicial fue de atrofia olivopontocerebelosa. Moser identificó formas cerebrales solas en 30%; adrenomieloneuropatía sola en 20%, y las formas cerebrales y mielopáticas combinadas de la niñez, en la mitad restante de los enfermos.

### Heterocigotas

Hasta en 50% de las mujeres portadoras surgen manifestaciones neurológicas, pero en la experiencia de los autores con hermanos de pacientes afectados la cifra ha sido menor. El comienzo de la *paraparesia espástica* tiende a tener efecto en etapas posteriores de la vida, por lo común en la tercera o cuarta década y la evolución tiende a ser lenta, pero se ha señalado un comienzo repentino explosivo (véase cap. 42 y Engelen et al.). Como se mencionó, una de las entidades principales por considerar en el diagnóstico diferencial es la esclerosis múltiple, porque en particular 20% de los heterocigotos tiene cambios en la sustancia blanca detectados en la MRI de cerebro. En mujeres portadoras rara vez surge insuficiencia suprarrenal manifiesta, pero el cabello puede ser escaso como manifestación sutil de la hipofunción suprarrenal.

La imagen histopatológica en los cuadros clásicos ligados a X, que es la degeneración masiva de la mielina, por lo general es asimétrica en algunas zonas del cerebro, tronco del encéfalo, pares craneales ópticos y a veces médula espinal (véase fig. 36–10). En lesiones recientes, en los macrófagos se identifican productos de degradación de la mielina (es decir, la desmielinización sudanófila). Hay gliosis astrocítica extensa. Los axones están dañados, pero en menor grado. La corteza de las glándulas suprarrenales está atrofiada y las células y los histiocitos invasores contienen un material lípido anormal. Los testículos muestran fibrosis intersticial notable y atrofia de los túbulos seminíferos. En la microscopia electrónica los macrófagos del cerebro y las suprarrenales y las células de Leydig de los testículos muestran inclusiones citoplásmicas laminares características.

### Diagnóstico por estudios de laboratorio

El marcador específico de estudios de laboratorio en esta enfermedad es el exceso de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA), y en particular es útil medir tres sustancias: la concentración absoluta de ácido hexacosanoico (C26), la proporción entre los ácidos C26 y C22 (ácido docosahexanoico; C26:C22), y de C24 (ácido tetracosanoico) con ácido docosahexanoico (C24:C22) en plasma, eritrocitos, leucocitos o fibroblastos cultivados, como han señalado en detalle A.B. Moser et al (1999). Ello indica la falla bioquímica básica en esta enfermedad, o sea, oxidación defectuosa de ácidos grasos dentro de los peroxisomas. Si se llevan a cabo pruebas en fibroblastos de la piel y en plasma, 93% de las mujeres portadoras mostrará VLCFA anormales. La MRI del cerebro es anormal en la mayoría de los pacientes con síntomas cerebrales y en una proporción de otros.

Otros laboratorios encontraron concentraciones séricas bajas de sodio y cloruro, y elevación de las de potasio, que reflejan atrofia de las glándulas suprarrenales. Esta última resulta en excreción reducida de corticoesteroides, concentraciones séricas de cortisol bajas y falta de incremento de los 17-hidroxicoesteroides tras la estimulación con hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La concentración de proteínas del LCR puede estar elevada. Öz et al., han indicado que la espectroscopia por MRI que mide las concentraciones de algunos metabolitos, puede utilizarse para orientar en la evolución de la enfermedad y valorar los efectos de nuevas terapias conforme se les introduzca en clínica.

### Tratamiento

El tratamiento de restitución suprarrenal prolonga la vida y en ocasiones logra una remisión neurológica parcial. Se dice que una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados y sin ácidos grasos de cadena larga retrasa el progreso de la enfermedad cuando se administra antes de los seis años de edad. El trasplante de médula ósea, hasta la fecha practicado en más de 50 niños, es el único tratamiento comprobado que estabiliza la enfermedad y revierte algunas de las alteraciones en la MRI. Sin embargo, la genoterapia con células CD34+ autólogas transducidas (se realiza *ex vivo* con un vector lentiviral) que contienen DNA complementario de *ABCD1* previene la aparición de síntomas, si se instituye en una etapa temprana de la enfermedad, como indica un informe preliminar de Eichler et al.

### Leucodistrofia metacromática juvenil y del adulto

La forma de leucodistrofia señalada se describió en una sección anterior en relación con metabolopatías hereditarias de finales de la lactancia y comienzos de la niñez. En este apartado es incluida para destacar que la enfermedad comienza casi en cualquier edad. Las formas juveniles pueden aparecer entre los cuatro y los 12 años de vida y las del adulto después de los 16 años, hasta la séptima década de la vida. Las mutaciones en el gen de la arilsulfatasa que dan origen a estas diversas formas se describen en la sección previa sobre leucodistrofia metacromática (MLD, *metachromatic leukodystrophy*). Es probable que algunos de los casos esporádicos publicados en adultos sean ejemplos de esclerosis múltiple cerebral, pero los autores, como otros, han visto pacientes de MLD que se presentaron hasta la madurez. Casi en todos los casos, como los de Turpin y Baumann, el cuadro clínico fue de declinación intelectual o anormalidad conductual de evolución lenta, seguida de debilidad espástica, hiperreflexia, signos de Babinski y marcha rígida de pasos cortos, con polineuropatía o sin ella. El diagnóstico erróneo de enfermedad psiquiátrica es frecuente en ausencia de signos neurológicos francos. Conforme la enfermedad progresa durante un periodo de tres a cinco años, puede haber pérdida de la visión y el habla, luego de la audición y por último un estado de descerebración virtual.

En algunos de estos casos es imposible distinguir la enfermedad de la sustancia blanca de la de Pelizaeus-Merzbacher y de Cockayne, descritas en la sección previa.

### Leucodistrofias ortocromáticas

Se refiere a un grupo heterogéneo de trastornos, también llamados leucodistrofia no metacromática, en los que aún no se identifica un defecto enzimático o característica de tinción especiales ni sustancia blanca degenerada. Más aún, casi todos han sido esporádicos, lo que oculta la nosología del proceso. Un tipo se vincula con ataxia cerebelosa y demencia; se describen otros casos en adultos en los que la epilepsia se acompañó de un tipo de demencia del lóbulo frontal. Una característica sorprendente, como en los casos de Letournel et al., es una MRI normal aun con secuencias de FLAIR más sensibles. Con la secuenciación completa del exoma ha sido posible identificar mutaciones en más de un tercio de estos casos, como describen por ejemplo Vanderver et al. No resulta inesperado que conformen un grupo heterogéneo de trastornos, casi siempre aislados a una sola familia en la que el mecanismo de destrucción de la materia blanca o de desmielinización se desconoce, en mayor medida.

### Xantomatosis cerebrotendinosa (mutación CYP27A)

Esta rara enfermedad se transmite con un patrón autosómico recesivo como resultado de la mutación de *CYP27A*, que codifica una hidroxilasa

participante en la vía metabólica del colesterol y que genera un exceso de colestanol. Por lo general comienza en la infancia tardía, con cataratas y xantomas de las vainas tendinosas y pulmones. Conforme progresa, la dificultad para aprender, el trastorno de la memoria de retención y los déficits de la atención y de la percepción visuoespacial (primeras manifestaciones neurológicas) dan paso a demencia, marcha atáxica o atáxica-espástica, disartria y disfagia, y polineuropatía. En las etapas tardías (después de 5 a 15 años) el paciente queda recluido en cama y por completo inerte; la muerte sobreviene entre los 20 y los 30 años. En otros casos la evolución clínica es mucho más benigna. En el estudio neuropatológico se identifican masas de colesterol cristalino en el tronco del encéfalo y el encéfalo y a veces en la médula espinal, con destrucción simétrica de mielina en las zonas afectadas. Las lesiones en la sustancia blanca se detectan por CT y por MRI.

El defecto básico incluye la síntesis de ácidos biliares primarios, con lo cual aumenta la producción de colesterol y colestanol por el hígado, que se acumulan en el cerebro y los tendones. En muchos enfermos las concentraciones séricas de colesterol son normales, pero pueden llegar a 450 mg/100 ml en otros más. Los xantomas tendinosos contienen colesterol y de él 4 a 9% es colestanol (dihidrocolesterol), según los estudios de [Moser et al. \(1984\)](#). Se observa aumento de las concentraciones de colestanol en suero y eritrocitos, y también dicho aumento se identifica en los heterocigotos. La mutación causal está en CYP27A.

#### Tratamiento

Tanto los signos corticoespinales y cerebelosos como la demencia remitieron en respuesta al tratamiento prolongado con ácido quenodesoxicólico, 750 mg/día, en 10 de los 17 pacientes vigilados por [Berginer et al.](#) Este fármaco corrige la síntesis defectuosa de ácidos biliares y restaura la concentración baja de ácido quenodesoxicólico. El tratamiento debe iniciarse idealmente antes que los síntomas neurológicos aparezcan ([Meiner et al.](#)). A menudo se agregan estatinas.

## ACCIDENTES CEREBROVASCULARES EN RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

En el [capítulo 33](#) se revisa que ocurren ocasionalmente accidentes cerebrovasculares en niños y adultos jóvenes como consecuencia de trastornos hereditarios del sistema de coagulación, ejemplificado por la deficiencia de [proteína C](#), pero también se advierten otros trastornos metabólicos que incluyen el trastorno mitocondrial MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes vasculares). Entre las muchas causas habrá que considerar en el diagnóstico diferencial, tres metabolopatías: *homocistinuria*, *enfermedad de Fabry* y *deficiencia de sulfito oxidasa*. Otras menos frecuentes son la *enfermedad de Tangier* e *hipercolesterolemia familiar*. El accidente cerebrovascular en jóvenes también constituye un elemento fundamental del trastorno mitocondrial MELAS que se describe en párrafos anteriores, y de CADASIL, microvasculopatía regida por mecanismos genéticos (véase “[Infarto subcortical de tipo familiar](#)”, [cap. 33](#)).

### Homocistinuria (mutación de CBS)

Esta aminoaciduria se hereda como rasgo autosómico recesivo y simula enfermedad de Marfan. Las características esqueléticas típicas son complexión alta y delgada, gran longitud de las extremidades, en ocasiones escoliosis y aracnodactilia (dedos de las manos y los pies largos a manera de patas de araña), músculos delgados pero no débiles, choque de las rodillas, arco del pie muy alto y cifosis. Son manifestaciones dérmicas frecuentes pelo escaso, rubio y quebradizo, enrojecimiento malar y *livedo reticularis* y puede presentarse luxación de uno a ambos cristalinios (por lo general hacia abajo), que imparte un aspecto trémulo a los iris (iridodonesis). La única anomalía neurológica es retraso mental, casi siempre de grado leve, que distingue este síndrome respecto de la enfermedad de Marfan, en la que el intelecto no se trastorna. Se han implicado varias mutaciones en distintos genes, la más frecuente está en CBS, que codifica la sintasa beta de cistationina, pero otras mutaciones afectan la conversión de metionina en [cisteína](#), o menos a menudo, la de homocistina en metionina.

Los cambios vasculares de engrosamiento y fibrosis en las arterias coronarias, cerebrales y renales tienden a aparecer en la enfermedad avanzada. Se ha observado una anormalidad plaquetaria que favorece la formación de coágulos y trombosis de las arterias cerebrales. Algunos pacientes han muerto por oclusiones coronarias durante la adolescencia y una lesión miocárdica puede ser la fuente de émbolos a las arterias cerebrales.

La homocisteína está elevada en sangre y LCR, además de encontrarse en la orina. Esto se debe a una deficiencia hereditaria en la síntesis de cistationina, una sustancia esencial para muchos tejidos, incluido el cerebro. Esta podría ser la explicación del retraso en el desarrollo. También aumentan las concentraciones plasmáticas de metionina. Los infartos cerebrales guardan un vínculo neto con las oclusiones arteriales trombóticas y embólicas. La administración de dosis grandes de [piridoxina](#) (coenzima de la cistationina sintasa), a razón de 50 a 500 mg; de 5 mg/día de ácido fólico y

de 1 000 mcg/día de cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) disminuye la excreción de homocistina. De haber surgido las lesiones vasculares, es probable que los anticoagulantes eviten nuevas oclusiones.

La homocisteinemia y la homocistinuria también pueden ser expresiones de la deficiencia de reductasa de 5,10-metilenotetrahidrofolato. Una vez más, las manifestaciones clínicas comprenden múltiples lesiones cerebrovasculares, demencia, epilepsia y polineuropatía. Esta última es causada por la deficiencia coexistente de ácido fólico, pero en algunos casos puede provenir de la administración de fenilhidantoína por largo tiempo (Nishimura et al.).

Se ha identificado que incrementos mucho menores de la concentración de homocistina sérica contribuyen al riesgo de trastornos coronarios y accidentes vasculares en personas por lo demás normales.

### Enfermedad de Fabry (enfermedad de Anderson-Fabry, mutación GLA)

Esta enfermedad, conocida también como *angioqueratoma corporal difuso*, se hereda como rasgo recesivo ligado al X (véanse también [cap. 33](#) y [43](#)). Se observa de forma completa en varones e incompleta en mujeres portadoras. El déficit primario se encuentra en la enzima  $\alpha$ -galactosidasa tipo A, el resultado de la acumulación de trihexosidasa de ceramida en las células endoteliales, periteliales y de músculo liso de los vasos sanguíneos, así como en las células tubulares y glomerulares renales y otras vísceras, y en las neuronas de muchas partes del sistema nervioso (núcleos hipotalámicos y amigdaloides, sustancia negra, núcleos reticulares y otros núcleos del tronco del encéfalo, las astas anterior e intermediolateral de la médula espinal, los ganglios simpáticos y de la raíz dorsal).

La enfermedad se manifiesta clínicamente durante la infancia o la adolescencia, con dolores lancinantes y disestesias intermitentes de las extremidades. Una característica notable de esos dolores es su aparición ante la fiebre, el clima cálido y el ejercicio enérgico. Por lo general no hay pérdidas sensoriales, pero en una serie de nuestros casos se registraron trastornos vegetativos. Muchos años después la afección vascular difusa produce hipertensión, lesión renal, cardiomegalia e isquemia miocárdica. Ocurren infartos trombóticos en el encéfalo durante los primeros años de la vida adulta. Se descubren casos aislados en la vida adulta con alteraciones confluentes de la sustancia blanca cerebral en la MRI y problemas progresivos como disartria.

Los angioqueratomas característicos tienden a ser más notables periumbilicalmente y semejan angiomas pequeños que se obliteran un poco con la presión. [Desnick et al.](#) revisaron las manifestaciones neurológicas, neuropatológicas y bioquímicas de la enfermedad y [Cable et al.](#) hicieron publicaciones informativas sobre los aspectos autónomos.

### Tratamiento

En la actualidad se dispone de restitución enzimática administrada por venoclisis. Los dos estudios clínicos principales de este tratamiento, resumidos en un editorial por [Pastores y Thadhani](#), se condujeron de forma muy diferente. Ambos mostraron una mejoría de la función renal y de otros órganos, pero sólo uno mostró una disminución del dolor neuropático y en ninguno se estudió el riesgo de accidente vascular cerebral. Como el tratamiento de restitución enzimática para la enfermedad de Gaucher, el tratamiento prolongado es costoso; no obstante, algunas pruebas de los estudios clínicos citados indican que ciertos aspectos de la enfermedad son reversibles.

En el apartado de polineuropatías en el [capítulo 43](#) se señalan los signos neuropáticos dolorosos de algunos de los pacientes.

### Deficiencia de sulfito oxidasa

Entre las metabolopatías de neonatos se señala someramente este problema. [Shih et al. \(1977\)](#) mencionaron la aparición de accidente cerebrovascular como complicación de dicho cuadro. Un niño de cuatro años y medio, cuyo desarrollo se retrasó desde el nacimiento (experimentó convulsiones y opistótonos), se volvió hemipléjico. Otro niño sin relación alguna con el primero, al parecer normal hasta los dos años, ingresó al hospital con fiebre, confusión, convulsiones generalizadas, hemiplejía derecha y afasia (hemiplejía infantil); más tarde se descubrió subluxación de los cristalinos (hacia arriba). Se observó una concentración elevada de sulfito y tiosulfato, y un aminoácido anormal, S-sulfocisteína, en la sangre. Un niño pareció responder a la dieta baja en aminoácidos sulfurados.

## CAMBIOS EN LA CONDUCTA Y EL INTELECTO COMO MANIFESTACIONES DE ENFERMEDAD

## METABÓLICA HEREDITARIA

Algunas metabolopatías pueden causar graves perturbaciones de la función cognitiva y el comportamiento incluso en la adolescencia y los comienzos de la vida adulta. El diagnóstico y el tratamiento de dichos trastornos son tan poco comunes que conviene hacer algunos señalamientos especiales al respecto. Cuando surgen a finales de la adolescencia y en los comienzos de la vida adulta, evolucionan con mayor lentitud que las formas infantiles. Las perturbaciones más manifiestas y de detección fácil se localizan en la esfera cognitiva, es decir, en la memoria, el cálculo, la solución de problemas y las habilidades verbales. Las anormalidades conductuales más difíciles son impulsividad, pérdida de autocontrol y comportamiento antisocial. Cada uno de los fenómenos mencionados tiene un asiento anatómico en el cerebro, como se destaca en el [capítulo 21](#), y el cuadro de demencia comprende combinaciones y grados diversos de tales anormalidades.

En los comienzos de la niñez es difícil evaluar con precisión las funciones intelectuales. La lentitud en el aprendizaje, en la adquisición de funciones del lenguaje y en otros aspectos puede interpretarse como retraso mental. Hasta la edad escolar, estas funciones intelectuales aún no se desarrollan lo suficiente para permitir el reconocimiento de este curso regresivo. Sólo en la niñez tardía se distinguen con claridad el retraso mental y la demencia, y es factible medirlos mediante pruebas estandarizadas. Son mucho menos tangibles los cambios sutiles en la personalidad y la conducta.

Un principio útil para identificar a los adolescentes con la encefalopatía metabólica es que tarde o temprano el trastorno causará *regresión en las funciones cognitivas e intelectuales*. La enfermedad bipolar, las sociopatías y los trastornos del carácter no originan pérdida de la función neurológica. La identificación de que el deterioro mental tiene una causa metabólica depende de demostrar deficiencias en la memoria y de los mecanismos de ideación, imposibilidad de aprender, y pérdida de las capacidades verbales y aritméticas, de las cuales muchas son medidas por las pruebas de inteligencia. Las diferencian algunas manifestaciones, como la aparición de signos piramidales, afasia, apraxia, ataxia y arreflexia.

Si uno revisa todas las enfermedades descritas en este capítulo y selecciona las que pueden mostrar *regresión de la función cognitiva, acompañadas de cambio de la personalidad y alteraciones del comportamiento en los adultos*, enfermedades que en algún momento no se acompañan de otros trastornos neurológicos, podrá identificar las siguientes metabolopatías a las que se justificaría prestar atención en orden relativo de importancia:

1. Enfermedad de Wilson
2. Adrenoleucodistrofia
3. Leucodistrofia metacromática
4. Degeneración pigmentaria de PKAN
5. Lipofuscinosis neuronal ceroid de inicio tardío (forma de Kufs)
6. Enfermedad de Gaucher juvenil y del adulto (del tipo III)
7. Algunas de las mucopolisacaridososis
8. Gangliosidosis G<sub>M2</sub> del adulto
9. Mucopolipidosis I (sialidosis del tipo I)
10. Epilepsia mioclónica de cuerpos de Lafora
11. Trastorno del [cobre](#) no wilsoniano (deficiencia hereditaria de ceruloplasmina)

En cada uno de los cuadros mencionados pueden surgir poco a poco y persistir durante meses, incluso un año o dos, la demencia y los trastornos de la personalidad, antes de que aparezcan otros signos neurológicos. El especialista debe prestar enorme atención a los signos incipientes de discinesias y otras anormalidades neurológicas, porque cada una puede esclarecer enormemente el problema diagnóstico. Un obstáculo para identificar si existen signos neurológicos en estos cuadros manifiestamente psiquiátricos es el uso frecuente de neurolépticos que originan discinesia tardía y signos parkinsonianos.

## FORMAS DE METABOLOPATÍAS HEREDITARIAS EN ADULTOS

El número y la precisión cada vez mayores de métodos bioquímicos y citológicos han permitido identificar metabolopatías hereditarias que comienzan a veces en la vida adulta. Los trastornos en cuestión, a pesar de ser raros, son importantes porque es necesario incluirlos entre las entidades del diagnóstico diferencial de enfermedades degenerativas. En ese diagnóstico también hay que incluir diversos trastornos de mitocondrias, que serán señalados adelante.

En los últimos 30 años los autores han observado personalmente o sabido de ejemplos de las metabolopatías siguientes que comenzaron en la vida adulta:

1. Leucoencefalopatía metacromática
2. Adrenoleucodistrofia
3. Leucodistrofia de cuerpos globoides (enfermedad de Krabbe)
4. Forma de Kufs de la lipofuscinosis neuronal ceroid
5. Gangliosidosis G<sub>M2</sub>
6. Enfermedad de Wilson
7. Enfermedad de Gaucher
8. Enfermedad de Niemann-Pick
9. Deficiencia de palmitiltransferasa de carnitina
10. Encefalopatía mucopolisacárida
11. Mucopolidosis del tipo I
12. Polineuropatías (enfermedad de Andrade, enfermedad de Fabry, porfiria, enfermedad de Refsum)
13. Enfermedades mitocondriales, en particular oftalmoplejía progresiva externa y enfermedad de Leigh

En las formas encefalopáticas de las enfermedades metabólicas y mitocondriales, el diagnóstico por lo general se establece sólo después que los síntomas están presentes durante meses o años, y que la enfermedad se confundió con otros trastornos, en particular depresión o una demencia degenerativa. Es posible que ocurriera incluso una psicosis franca en relación con alguno de estos trastornos, pero se acepta que esas ocurrencias son raras. Por ejemplo, un de nuestros pacientes con leucodistrofia metacromática, varón de 30 años de edad, empezó a fracasar en los años universitarios y más tarde no pudo conservar su trabajo a causa de descuidos y errores durante su desempeño e indiferencia, irritabilidad y terquedad (fenómenos que pudieron conducir al diagnóstico de demencia leve). Sólo cuando se identificaron signos de Babinski y pérdida de los reflejos tendinosos en las piernas se pensó en el diagnóstico por primera vez. Para entonces había estado enfermo durante casi 10 años. Bosch y Hart describieron el caso de un paciente en quien la demencia inició a los 62 años y llamaron la atención sobre otros 27 casos de leucoencefalopatía metacromática de inicio en la vida adulta (véanse también los siete casos de Turpin y Baumann). En los casos de presentación en la vida adulta por lo general no hay signos tangibles de neuropatía, pero el EMG y las biopsias del nervio ciático poplíteo externo revelan las anomalías características.

Uno de nuestros pacientes adultos con enfermedad de Wilson ingresó a un hospital psiquiátrico a causa de sus tendencias paranoides y sus peleas con los miembros de la familia; al principio la presencia de temblor y rigidez leve de las extremidades se atribuyó a los fármacos del grupo de la fenotiazina. En algunos de los casos de Griffin de adrenomieloneuropatía las principales manifestaciones clínicas fueron debilidad espástica de las piernas y ataxia sensorial que progresaron durante varios años; se sospechó degeneración espinocerebelosa. Otro paciente con enfermedad del almacenamiento de lípidos del tipo de Kufs empezó a deteriorarse mentalmente al principio de la edad adulta y más tarde mostró rigidez creciente con posturas atetósicas de las extremidades y dificultades para caminar; murió a causa de su enfermedad al cabo de más de 10 años. Otro paciente reciente con enfermedad de Kufs presentó a los 51 años dificultad visual vaga, seguida por espasticidad de las piernas, desinhibición conductual y



demencia que abarcó seis años. [Josephs et al.](#) describieron dos pacientes de cinco con enfermedad de Niemann-Pick tipo C de inicio en la vida adulta que tenían una psicosis que se inició a los 61 y 27 años, respectivamente (véase [Sevin et al.](#)).

Se ha observado ataxia cerebelosa, polimioclono y ceguera progresiva en adolescentes y adultos con una variante de gangliosidosis  $G_{M2}$ ; el indicio para el diagnóstico lo proporcionaron puntos maculares color rojo cereza. Nueve casos de ataxia espinocerebelosa con demencia o psicosis de comienzo en la vida adulta fueron descritos por [Wilner et al.](#) También en nuestro servicio fueron atendidos dos adultos con atrofia espinal muscular progresiva que al final resultó ser la misma deficiencia de hexosaminidasa de  $G_{M2}$ ; el cuadro era prácticamente idéntico al de la forma de enfermedad de motoneurona inferior de evolución muy lenta, pero no incluía cambios maculares, y mostró signos adicionales de ataxia y de psicosis intermitente y atípica. En una de las pacientes de enfermedad de Krabbe, el síndrome corticoespinal asimétrico con arreflexia evolucionó con tanta lentitud, que terminó por mostrar incapacidad después de los 60 años de vida.

Otro paciente, un adolescente con mioclono difuso grave y convulsiones y deterioro intelectual ligero, después de varios años resultó tener una de las variantes raras de la enfermedad de Gaucher. Otro que experimentaba demencia, rigidez, coreoatetosis, ataxia cerebelosa ligera y signos de Babinski presentó una variante de la enfermedad de Niemann-Pick. La enfermedad de Gaucher rara vez puede relacionarse con un síndrome parkinsoniano temprano y grave. [Kalimo et al.](#) han descrito casos de enfermedad de Leigh familiar de comienzo en la vida adulta. Ya se mencionó la adrenoleucodistrofia que apareció en la vida adulta en la forma de un síndrome espinocerebeloso u olivopontocerebeloso.

Estas formas raras de enfermedad metabólica hereditaria son notables por su cronicidad y por la prominencia temprana de un síntoma o un síndrome neurológico particular. Sin embargo, una vez que la enfermedad se establece, casi siempre hay pruebas de afección de múltiples sistemas neuronales, que se reflejan en demencia sutil o manifiesta, trastornos del carácter o signos que pueden referirse a estructuras corticoespinales, cerebelosas, extrapiramidales, visuales y de nervios periféricos. *Dicha multiplicidad de afección del sistema neuronal es con mucho una característica de las enfermedades metabólicas hereditarias que de las enfermedades degenerativas y su identificación siempre debe desencadenar la búsqueda de un trastorno metabólico hereditario.*

Para repetir los aspectos clínicos, la afirmación mencionada de que la afectación de haces (corticoespinal, cerebelar, peduncular, sensitivo, nervio óptico) indica una leucodistrofia y que los signos de “sustancia gris” (convulsiones, mioclono, demencia, lesiones retinianas) indican una polidistrofia, es útil sobre todo en las etapas iniciales de una enfermedad. Algunas de estas enfermedades por almacenamiento lisosómico afectan tanto a los galactolípidos (galactocerebrósidos y sulfatidas) como a los gangliósidos; de ahí que haya afectación de las sustancias blanca y gris. El documento de [Turpin y Baumann](#) tiene interés cuando este grupo de enfermedades se considera desde el estricto punto de vista psiquiátrico.

Ciertos síntomas clínicos sobresalientes que más a menudo son atribuibles a enfermedades comunes del sistema nervioso adulto, como la esclerosis múltiple y la aterosclerosis, a veces son resultado de un error congénito en el metabolismo. Estos casos poco frecuentes se clasifican según sus características principales en el [cuadro 36-8](#), que se adaptó a partir del documento de [Grey et al.](#)

Cuadro 36-8

**PRINCIPALES SÍNDROMES DE ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS DE INICIO EN EDAD ADULTA**

Demencia y psicosis
Enfermedad de Kufs
Enfermedad de Niemann-Pick tipo C
Enfermedad de Wilson
Adrenoleucodistrofia
Leucodistrofia metacromática
Aceruloplasminemia

<i>Enfermedad de neurona motora</i>
Gangliosidosis G <sub>M2</sub>
Enfermedad de poliglucosano
<i>Coreoatetosis</i>
Enfermedad de Wilson
Gangliosidosis G <sub>M1</sub>
Enfermedad de Niemann-Pick tipo C
Enfermedad de Fahr
<i>Ataxia</i>
Aceruloplasminemia
Abetalipoproteinemia
Gangliosidosis G <sub>M2</sub>
Enfermedad de Hartnup
Sialidosis
Enfermedad de Niemann-Pick tipo C
<i>Leucodistrofia</i>
Enfermedad de Krabbe
Leucodistrofia metacromática
Adrenoleucodistrofia
Leucodistrofia ortocromática
<i>Accidentes cerebrovasculares</i>
Enfermedad de Fabry
Homocistinuria
<i>MELAS</i>

MELAS, Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidente vascular cerebral.

Vistos desde otra perspectiva, los pacientes a veces se refieren para la evaluación de enfermedad difusa de la sustancia blanca del cerebro identificada

en estudios de puntería. La esclerosis múltiple y sus variantes vienen a la mente de inmediato, pero como se explicó en el [capítulo 35](#), es más probable que enfermedades distintas a la esclerosis múltiple *causen cambios difusos, simétricos y bilaterales en la profundidad de los hemisferios*. Éstas incluyen CADASIL, síndrome de Susac, tumores infiltrativos como el linfoma y la gliomatosis cerebral, así como trastornos autoinmunitarios sistémicos que afectan luego la sustancia blanca, quizá por microvasculitis. Sin embargo, las leucodistrofias desmielinizantes descritas en este capítulo pueden manifestarse más adelante en la vida y son parte del diagnóstico diferencial de esta forma de anomalía en las imágenes. Como guía para evaluar tales casos, [Schiffmann y van der Knaap](#) presentaron una lista extensa de enfermedades y las clasificaron según la presencia de rasgos en la MRI, sobre todo la presencia de *hipomielinización*, en la que la sustancia blanca se observa hiperintensa o isointensa con la corteza en las imágenes ponderadas en T1 (y casi siempre menos hiperintensas en T2 que en otros cambios patológicos de la sustancia blanca). Además, dividieron el grupo que no tiene hipomielinización con base en la presencia de confluencia de distribución multifocal. El algoritmo que presentan puede guiar al médico para elegir el plan de laboratorio adecuado.

Para concluir este comentario, en que se clasifican las metabolopatías monogénicas hereditarias con arreglo a sus características clínicas, el lector podrá advertir su carácter artificial. Casi todas las enfermedades de cada una de las categorías pueden presentar alguna anomalía neurológica distinta a las que se enfatizaron, de modo que el número potencial de variaciones es casi ilimitado. Sin embargo, cabe esperar que el plan que aquí se presenta (considerar estas enfermedades con respecto a los periodos de edad y las relaciones sindrómicas) será de valor heurístico y facilitará el estudio clínico de esta parte en extremo difícil de la medicina neurológica.

## TRASTORNOS MITOCONDRIALES

Como en el caso de los trastornos metabólicos del sistema nervioso, las enfermedades que se incluyen bajo este encabezado son tan diversas y abarcan tantas partes del sistema nervioso, que las entidades clínicas mediante las que se identifican no pueden asignarse con facilidad a cualquier otra parte de este libro. Sin embargo, las relaciones sobrepuestas complejas de estas enfermedades son diferentes a las entidades clínicas definidas más frecuentes que se deben a mutaciones genéticas nucleares. Su diversidad es obvia no sólo en ciertos detalles de sus presentaciones clínicas, sino también en la edad a la que se tornan aparentes por primera vez los síntomas y (lo más intrigante) en ocasiones en el inicio repentino de sus manifestaciones neurológicas. Gran parte de la variación del cuadro inicial se entiende con base en los principios de la genética mitocondrial descrita en la sección introductoria de este capítulo. Tiene particular importancia el mosaicismo de las mitocondrias intracelular e intercelular y la participación crucial que los organelos tienen en el metabolismo energético oxidativo que apoya la función de las células en todos los órganos. Aunque un trastorno metabólico ubicuo parecería ofrecer una explicación para la disfunción de varios tejidos dispares en los trastornos mitocondriales, no existe una explicación así. Por fortuna para los médicos, las más importantes de estas enfermedades se expresan en varios síndromes centrales reconocibles y unas cuantas variantes de ellos son trastornos monogénicos. Los principales síndromes mitocondriales se califican con acrónimos elaborados de las primeras letras de sus manifestaciones clínicas: MERRF, MELAS, PEO, NARP, y otros, como se resumen en el [cuadro 36–9](#). El diagnóstico de esta categoría de trastorno se facilita con la adición de algunos signos dismórficos sutiles que incluyen talla corta, endocrinopatías y, en particular, diabetes y otras anormalidades sistémicas como la acidosis láctica (que se describen con detalle más adelante).

Cuadro 36-9

CATEGORÍAS PRINCIPALES DE LOS TRASTORNOS MITOCONDRIALES

SÍNDROME	MUTACIÓN FRECUENTE DEL GEN MITOCONDRIAL	FIBRAS ROJAS RASGADAS	ACIDOSIS LÁCTICA
Polimiopatía de fibras rojas rasgadas	Mutación de punto en 3 250	+	-
Oftalmoplejía externa progresiva (PEO) y variantes de Kearns-Sayre	Supresiones heteroplásmicas o mutación de punto en 3 243	-	-
Síndrome de Leigh, acidosis láctica letal y neuropatía con debilidad en músculos proximales, ataxia y retinitis pigmentaria (NARP)	Mutación puntual en 8 993	-	+
Epilepsia-mioclónica y fibras rojas rasgadas en músculos (MERRF)	Mutación puntual en 8 344	+ (por lo común)	±
Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes vasculares (MELAS)	Mutación puntual en 3 243	+	+
Neuropatía óptica de Leber	Mutación puntual en 3 460, 4 160 o bien en 11 778	-	-
Encefalopatía mioneuronal y gastrointestinal	Se desconoce (herencia materna)	+	-

+ = presente; - = ausente.

Las enfermedades de esta categoría son consecuencia de las mutaciones en el genoma mitocondrial, un DNA anular con 16 569 pares de bases y 37 genes dentro del organelo, o de mutaciones de unos pocos genes nucleares que codifican el componente de la mitocondria. Hasta la fecha se han identificado más de 100 mutaciones puntuales y 200 eliminaciones, inserciones y rearrreglos. Se estima que dos tercios de las mutaciones de punto afectan el RNA de transferencia del mitocondrion, un tercio, unidades polipeptídicas de la cadena respiratoria y un número pequeño, RNA ribosómico mitocondrial. Esto corresponde aproximadamente a la proporción de genes dedicados a cada una de estas funciones. DiMauro y Schon, y Koopman et al. publicaron una revisión amplia de genómica mitocondrial y las enfermedades importantes que los lectores interesados pueden consultar.

El primer miembro de este grupo de enfermedades descrito y mejor caracterizado es una miopatía proximal simétrica que puede ocurrir como un fenómeno aislado o combinado con cualquiera de los principales síndromes mitocondriales. En 1966, Shy et al. describieron las anomalías histoquímicas y de microscopía electrónica de las mitocondrias musculares en una miopatía infantil, que denominaron *megaconial* (que significa incremento notable del tamaño de las mitocondrias) o *pleoconial* (que denota abundantes mitocondrias). Más tarde este cambio se conoció como “fibras rojas rasgadas”, llamado así por las colecciones subsarcólemicas e intermiofibrilares de material membranoso (mitocondrial) en las fibras del tipo 1 (rojas) visualizadas en la tinción tricrómica de Gomori de cortes de tejido muscular congelado. Esta alteración morfológica puede acompañar a los trastornos mitocondriales sin causar síntomas o, por el contrario, existir una enfermedad mitocondrial del SNC sin anomalías musculares histológicas o ultraestructurales.

Un segundo signo unificador de las enfermedades en cuestión es el incremento de la concentración de lactato o de la proporción de lactato-piruvato en la sangre y el LCR, que es consecuencia de anomalías en la cadena respiratoria. Los incrementos en cuestión son más notables después del ejercicio, infecciones, fiebre o ingestión de alcohol y en algunas situaciones pueden inducir estado de coma cetoacidótico recurrente que puede ser una de las primeras manifestaciones de enfermedad de mitocondria. El síndrome de Leigh y MELAS muestran particularmente la tendencia a incluir incrementos de la concentración de lactato; sin embargo, es imposible descartar el diagnóstico de cualquiera de las dos entidades si los niveles de dicha sustancia son normales, incluso después de una etapa de estimulación por ejercicio (consúltese en párrafos siguientes la descripción de métodos para evaluar el incremento de lactato). Las concentraciones de fosfato inorgánico pueden compararse con las de fosfocreatina en el músculo con el uso de estudios de MRI con [fósforo](#); esta relación se incrementa en enfermedades genéticas musculares de diversos tipos, pero es más alta en

las de origen en las mitocondrias.

Aunque las enfermedades mitocondriales se consideran aquí como grupo, las individuales se mencionan por necesidad en otros capítulos a causa de sus notables características. Por lo tanto, el síndrome que combina epilepsia, sordera y retraso del desarrollo con fibras musculares rojas rasgadas (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas, o MERRF) se describe en el [capítulo 15](#), bajo epilepsia. El síndrome de oftalmoplejía progresiva externa (PEO, *progressive external ophthalmoplegia*) se incluye con algunas anomalías de los movimientos oculares ([cap. 45](#)); la acidosis láctica y las crisis del tipo del accidente vascular cerebral (MELAS) se consideraron en el [capítulo 33](#) con las enfermedades vasculares cerebrales, y la neuropatía óptica hereditaria de Leber se estudia con otras causas de pérdida de la visión ([caps. 13 y 38](#)). El síndrome de Leigh, una encefalomiopatía necrosante subaguda y simétrica acompañada de acidosis láctica, incluye cuadros iniciales complejos y se le menciona entre las entidades del diagnóstico diferencial de algunos trastornos. En lo que se refiere a cada uno de los cuadros mencionados, la experiencia clínica amplia terminará por identificar a un individuo o a una familia en la que algún síndrome raro sea vinculado con un trastorno mitocondrial. Además, en una sola persona a veces coexisten dos síndromes importantes y también se sabe que aparecen subsíndromes fragmentados que pueden comenzar desde la niñez hasta los inicios de la vida adulta. En consecuencia, es poco útil hacer una enumeración de tales vínculos y coincidencias. En este capítulo sólo se describen las entidades mejor caracterizadas, que se incluyen en el [cuadro 36–9](#). Las combinaciones más frecuentes de síndromes mitocondriales son síndrome de Kearns-Sayre con MELAS o MERRF, oftalmoplejía progresiva con MERRF, y MERRF con MELAS.

Los autores prefieren evitar el tema de lo que define mejor el “trastorno mitocondrial”: su defecto genético, el trastorno bioquímico o el síndrome clínico. El médico asigna el término en cuestión a la combinación de una mutación del DNA mitocondrial y algunas manifestaciones clínicas que integran un síndrome reconocible; los cambios bioquímicos son considerados marcadores de mecanismos trastornados de producción de energía de la maquinaria mitocondrial. La insuficiencia de tales mecanismos ha terminado por ser el punto de interés en algunos cuadros neurológicos degenerativos como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, pero en ellas no hay una participación neta de algunas de las mutaciones del genoma mitocondrial conocidas hasta la fecha.

## Miopatías mitocondriales

La forma más leve de miopatía mitocondrial puede causar sólo una debilidad proximal benigna que tiende a ser más grave en los brazos. Se informa intolerancia al ejercicio en la mitad o más de estos pacientes. Existen variantes de inicio en la edad adulta, pero la anamnesis cuidadosa por lo general revela síntomas que han estado presentes toda la vida (debilidad, baja resistencia, incomodidad, disnea y taquicardia de esfuerzo), que progresó con tanta lentitud que el paciente pudo llevar una vida hasta cierto punto normal durante décadas. Las pautas menos frecuentes de enfermedad muscular incluyen un modelo de debilidad fascioescapulohumeral o cinturón de la extremidad y episodios ocasionales de mioglobulinuria de esfuerzo. Algunos pacientes desarrollan oftalmoplejía progresiva externa varios años después que la debilidad se hace patente. Diversas mutaciones se relacionan con un síndrome miopático puro o predominante y la más común se localizó en la posición 3 250 del genoma mitocondrial. Variantes raras, como la debilidad esquelética y la miocardiopatía combinadas se refieren a otros loci.

En el extremo opuesto del espectro se halla una miopatía de la lactancia, en la que la debilidad y la acidosis láctica se presentan durante la primera semana de vida y son letales dentro del primer año de edad. Muchos de estos pacientes y algunos de sus familiares tienen antecedentes de disfunción renal combinada con debilidad de inicio temprano. El tejido muscular muestra numerosas fibras rojas rasgadas y la actividad de la oxidasa de citocromo es casi ausente. [DiMauro \(1983\)](#) y otros autores han descrito una forma notable reversible parcialmente, que en sus comienzos necesita apoyo ventilatorio y alimentación con sonda nasogástrica pero que mejora clínicamente conforme tiene más años el niño; la acidosis láctica desaparece entre los dos y tres años de vida. En estos casos graves de la niñez, las deficiencias en la citocromooxidasa sugieren un defecto en los genes mitocondriales, aunque no se ha identificado el sitio.

Como ya se dijo, la característica histológica que une las miopatías mitocondriales es la presencia de las llamadas fibras rojas rasgadas. Este dato incrementa la credibilidad del diagnóstico de trastorno mitocondrial en cualquier caso en el que la debilidad se acompaña de intolerancia al ejercicio, exceso de lactato y en particular antecedentes familiares de problemas similares. Además, la presencia de fibras rojas rasgadas distingue las miopatías mitocondriales de las glucogenosis, pero debe enfatizarse que las fibras en cuestión son raras en los lactantes y niños pequeños, aun en quienes la enfermedad mitocondrial se confirmó.

## Oftalmoplejía externa progresiva (PEO) y síndrome de Kearns-Sayre

La combinación de ptosis progresiva y oftalmoplejía es una manifestación frecuente de las enfermedades mitocondriales (Véase [cap. 45](#)). Por lo

general no hay diplopía o estrabismo, o sólo se observa diplopía transitoria a pesar de la mirada un poco desconjugada. En los músculos extraoculares de estos pacientes se encuentran anomalías mitocondriales. Nos impresiona el tiempo tan prolongado en que la enfermedad puede existir antes que el paciente acuda a un médico. Debe diferenciarse la miastenia grave, que se caracteriza por debilidad con la fatiga y respuesta a colinérgicos, ninguno de los cuales es una característica de los trastornos mitocondriales. En nuestra experiencia, prácticamente todos los casos de PEO provienen de trastornos mitocondriales, pero en raras ocasiones la entidad patológica puede ser simulada por alguna de las distrofias musculares que dependen de mecanismos genéticos, incluida la distrofia oculofaríngea y un tipo en que no se incluyen debilidades, aunque está vinculada con la distrofia facioescapulohumeral (FSH, *facioscapulohumeral dystrophy*; [cap. 45](#)).

La PEO guarda una relación neta con el síndrome de Kearns-Sayre de retinitis pigmentaria (que comienza antes de los 20 años), ataxia, bloqueo cardíaco y otros defectos de conducción, así como aumento de las proteínas en LCR; a todo ello se puede agregar sordera neurosensorial, convulsiones y signos piramidales (en el [cap. 45](#) se muestra una descripción clínica). Los síndromes de MELAS o MERRF del sistema nervioso central pueden combinarse con PEO (véase adelante).

## Encefalomiopatía necrosante subaguda (enfermedad de Leigh)

Es un trastorno mitocondrial familiar o esporádico con gran número de manifestaciones clínicas. Sólo algunos casos muestran herencia materna. En más de la mitad de los pacientes el inicio ocurre durante el primer año de vida, sobre todo antes del sexto mes, pero también se conocen variedades de inicio tardío, con una heterogeneidad de presentación aún mayor en la edad adulta temprana. Los síntomas neurológicos pueden presentarse de manera subaguda o súbita, en ocasiones precipitados por una enfermedad febril o una operación. Los autores piensan que el comienzo rápido es más característico de la enfermedad de Leigh que de otros trastornos mitocondriales, y que podría ser calificada razonablemente la enfermedad como “encefalomiopatía necrosante aguda” (ANE, *acute necrotizing encephalomyelopathy*), término aplicado a un cuadro similar identificado en Japón y en China.

El cuadro clínico usual en los lactantes está constituido por pérdida del control de la cabeza y de otras adquisiciones motoras recientes, hipotonía, succión débil, anorexia y vómitos, irritabilidad y llanto continuo, convulsiones muy generalizadas y sacudidas mioclónicas. Si la presentación ocurre durante el segundo año, se observan dificultades para caminar, ataxia, disartria, regresión psicomotora, espasmos **tónicos**, trastornos respiratorios característicos (crisis de hiperventilación, en especial durante las infecciones, y periodos de apnea, ahogamiento inminente y sollozos tranquilos), oftalmoplejía externa, nistagmo y trastornos de la mirada (como los de la enfermedad de Wernicke), parálisis de la deglución y movimientos anormales de las extremidades (sobre todo distonía, pero también movimientos coreiformes y de sacudidas). Los casos leves que se caracterizan por retraso del desarrollo pueden confundirse con parálisis cerebral. Los nervios periféricos están afectados en algunos individuos (arreflexia, debilidad, atrofia y velocidades de conducción lentas de nervios periféricos); la insuficiencia autónoma es el rasgo más notorio en unos pocos. En algunos niños la enfermedad se manifiesta en crisis; en otros la evolución es intermitente y muy prolongada, con exacerbación de los síntomas neurológicos relacionada con infecciones inespecíficas. El LCR por lo general es normal, pero el contenido de proteínas puede estar incrementado.

Los cambios patológicos toman la forma de focos simétricos bilaterales de necrosis esponjosa con degeneración de la mielina, proliferación vascular y gliosis en tálamo, mesencéfalo, puente, bulbo raquídeo y médula espinal. En casos de comienzo agudo puede haber pequeños cambios hemorrágicos. Los ganglios basales son afectados de manera característica, aunque no invariable. Así mismo, puede haber un tipo desmielinizante de neuropatía periférica. Las lesiones del SNC en su distribución e imagen histológica se asemejan a las de la enfermedad de Wernicke (causada por deficiencia de **tiamina**), excepto que las lesiones en la enfermedad de Leigh (que abarcan a veces el cuerpo estriado), no afectan los cuerpos mamilares. Las lesiones, sobre todo las de los núcleos lenticulares y el tallo cerebral, pueden observarse en la CT y son sobresalientes en las MRI. La apariencia histoquímica del músculo es normal, aunque la microscopia electrónica puede mostrar incremento del número de mitocondrias.

Los límites clínicos de la enfermedad de Leigh aún no se definen con precisión. Un trastorno familiar de la lactancia y la infancia temprana (que se refiere como *necrosis bilateral del cuerpo estriado* y se relaciona con distonía, deficiencia visual y otros defectos neurológicos) tal vez sea una variante de la enfermedad de Leigh. Podría aceptarse la misma afirmación respecto a un síndrome poco definido del adulto de demencia progresiva, causado por lesiones talámicas en la forma de necrosis, proliferación vascular y gliosis. En párrafos anteriores fueron señaladas las semejanzas por las que en la actualidad ha sido llamada encefalomiopatía necrosante aguda, que aparece en niños después de cuadros infecciosos.

La mutación 8 993 de mitocondrias vinculada con la enfermedad de Leigh, que explica 20% de los casos, también se expone en párrafos siguientes en relación con el síndrome NARP. La íntima relación entre los dos cuadros destaca una vez más la situación de que algunas mutaciones mitocondriales causan el cuadro clínico y patológico de una encefalopatía necrosante. Sin embargo, en fecha reciente se ha insistido en que en muchos casos de



enfermedad de Leigh también se identifican mutaciones nucleares que incluyen RANBP2, que codifica un componente del poro nuclear.

## Síndrome de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP)

Como se revisa antes, el síndrome de Leigh ejemplifica en grado extraordinario la heterogeneidad de anomalías que pueden surgir con una deficiencia de citocromooxidasa causada por la mutación de un solo gen mitocondrial. Un pequeño error de transversión, consistente en la sustitución de un nucleótido de DNA mitocondrial en la posición 8 993, que es el mismo sitio afectado en el síndrome de Leigh, causa un síndrome de NARP sensitivo, que se hereda de la madre. La mutación crea defectos en ATPasa-6 del complejo V en la cadena respiratoria de la mitocondria; en algunos casos de NARP se incluyen retraso del desarrollo, crisis epilépticas y debilidad de músculos proximales.

La intensidad del síndrome NARP guarda correspondencia con el grado de DNA aberrante en el genoma mitocondrial; las mutaciones que abarcan más de 90% de dicho ácido nucleico originan el fenotipo más grave de la encefalopatía necrosante.

Santorelli et al. encontraron que 12 de 50 pacientes con síndrome de Leigh de 10 familias manifestaban mutación del punto 8 993. Dentro de una misma genealogía la alteración mitocondrial puede presentarse por sí misma como retraso leve del desarrollo, NARP, síndrome de Leigh completo o muerte temprana con acidosis láctica. Se cree que estas diferencias en la gravedad son resultado de los efectos protectores del mosaicismo mitocondrial genético y específicamente para cantidades aun pequeñas del genoma mitocondrial normal. Las primeras manifestaciones de la enfermedad pueden no aparecer hasta la edad adulta, aunque la alteración sólo rara vez inicia después de los 20 años.

La comprensión de este complejo patológico se confunde aún más por la observación de que muchos pacientes con síndrome de Leigh tienen una deficiencia de piruvato deshidrogenasa (por lo general ligada al cromosoma X) o de piruvato descarboxilasa, en tanto que otros poseen una deficiencia de oxidasa de citocromo, que ocurre en común con otros trastornos mitocondriales y por lo general se hereda como rasgo autosómico recesivo. No obstante, los pacientes con síndrome de Leigh con la mutación 8 993 no tienden a experimentar ninguna de estas deficiencias enzimáticas. A manera de puentes entre estos casos complejos se encuentran los niños con deficiencia de oxidasa de citocromo que tienen retraso psicomotor, crecimiento lento y acidosis láctica, muchos sin las necrosis estriales o de tallo cerebral espinal del síndrome de Leigh.

## Acidosis láctica congénita y cetoacidosis recurrente

En párrafos anteriores fueron mencionados algunos tipos de acidemia orgánica que aparecen en los comienzos de la lactancia y que no tienen un origen genético probado. En este apartado serán descritos los escasos pacientes cuyo problema se vincula con eliminaciones en el DNA mitocondrial. El síndrome comprende *regresión psicomotora* e *hiperventilación episódica*, *hipotonía* y *convulsiones* con periodos normales intercalados. En algunos enfermos se han observado coreoatetosis u oftalmoplejía progresiva. Es probable que muchos de los casos de este trastorno provengan de alteraciones de la cadena respiratoria de la mitocondria, en particular el complejo de piruvato-descarboxilasa. Algunos menores son dismórficos, y tienen ancho el puente nasal, micrognatia, orejas rotadas hacia atrás, brazo y dedos cortos y otros signos dismórficos semejantes, aunque de menor intensidad. De Vivo et al. han elaborado una sinopsis de este trastorno. La muerte ocurre por lo general antes del tercer año de vida. Los hallazgos de laboratorio importantes son acidosis con concentraciones elevadas de lactato e hiperalaninemia. Los pocos casos de necropsia muestran necrosis y cavitación del globo pálido y la sustancia blanca cerebral, como ocurre en la encefalomielopatía necrosante subaguda (SNE, *subacute necrotizing encephalomyelopathy*). El diagnóstico puede establecerse al encontrar fibras rojas rasgadas en el músculo o mediante la medición de la actividad enzimática. Debe distinguirse de las diversas enfermedades de la lactancia que se complican con acidosis láctica.

## Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)

El cuadro inicial en estos casos es el de epilepsia o ataxia mioclónica progresiva, como se indicó en el capítulo 5. Es importante diferenciar el cuadro comentado de otras entidades similares como la epilepsia mioclónica juvenil, la enfermedad de Unverricht-Lundborg, la enfermedad de cuerpos de Lafora, el mioclono báltico y la lipofuscinosis ceroides neuronal descrita en párrafos iniciales de este capítulo. Tsairis et al. fueron los primeros en describir la relación entre la epilepsia mioclónica familiar y los cambios mitocondriales en el músculo y desde su publicación se han identificado innumerables variantes.

El signo típico es el mioclono en un niño o un adulto joven, desencadenado por estímulos de despertamiento o por movimientos voluntarios de las extremidades. La naturaleza de las convulsiones varía, pero incluye ataques de caída, epilepsia focal o tipos tonicoclónicos, algunos de los cuales son fotosensibles. La ataxia tiende a empeorar de forma progresiva; reemplaza al mioclono y a las convulsiones en algunos casos, y se mantiene como un aspecto menor en otros. La miopatía por lo general no es evidente o en todo caso es leve, pero la presencia de anomalías mitocondriales del músculo

es necesaria para establecer el diagnóstico clínico. A esta constelación deben añadirse todas las otras características de las enfermedades mitocondriales que se citaron antes, entre ellas sordera (presente en los casos que los autores han visto), deterioro mental, atrofia óptica, oftalmoplejía, lipomas cervicales, estatura corta o neuropatía.

Casi todos los casos son familiares y manifiestan herencia materna, pero la edad de inicio puede variar y se informan individuos afectados con síntomas que comenzaron hasta el sexto decenio de la vida. Casi siempre representan los casos más leves, con sólo epilepsia mioclónica. A la inversa, aquellos en quienes la presentación ocurrió durante el primer decenio tienden a afectarse con mayor gravedad y a morir antes del tercer decenio de la vida. Como sucede con otros procesos mitocondriales, la carga cuantitativa del DNA mutante se relaciona con el momento de inicio y con la gravedad de la enfermedad. Ochenta por ciento de los pacientes con MERRF tiene una mutación de punto del genoma mitocondrial en el locus 8 344, que codifica para un RNA de transferencia y, a la inversa, la mayoría de los pacientes con esta mutación experimentará MERRF, incluso los que tienen rasgos cruzados del síndrome de Leigh.

## Encefalomielopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares (MELAS)

En los pacientes con este síndrome el desarrollo temprano normal va seguido por crecimiento deficiente, crisis epilépticas focales o generalizadas y crisis agudas recurrentes que parecen *accidentes cerebrovasculares* o ataques isquémicos transitorios prolongados. A menudo los déficits del ataque mejoran, pero en algunos casos conducen a encefalopatía progresiva. Algunos pacientes experimentan cefaleas hemisféricas que no pueden distinguirse de la migraña y otros sufren vómitos repetitivos o crisis de acidosis láctica. Si existe alguna manifestación característica, sería el perfil clínico poco común de crisis focales, a veces duraderas, que anticipan un accidente vascular (véase [Pavlakis et al.](#)) y originan una imagen radiográfica poco común de infarto que afecta la corteza y la sustancia blanca subcortical inmediata. La CT puede mostrar numerosas regiones de densidad baja carentes de correlaciones clínicas. La mayoría de los pacientes tiene fibras musculares rojas rasgadas, pero sólo rara vez experimenta debilidad o intolerancia al ejercicio.

Cerca de 80% de los casos de MELAS se relaciona con una mutación mitocondrial que se produce en el sitio 3 243 o, en unos cuantos casos, en un locus alternativo que codifica también para un segmento de RNA de transferencia. La herencia materna es frecuente, pero sólo casos esporádicos se conocen bien. En la investigación efectuada por [Hammans et al.](#) apenas la mitad de los casos con la mutación 3 243 se relacionó con el síndrome MELAS. El hallazgo de un genoma mitocondrial anormal en el endotelio y el músculo liso de los vasos cerebrales se sugiere como base de los accidentes cerebrovasculares y las cefaleas migrañosas.

## Diagnóstico de los trastornos mitocondriales

Los signos neurológicos típicos de un trastorno mitocondrial pertenecen a algunos grupos generales: 1) combinaciones de ataxia, crisis epilépticas y mioclonos, ejemplificados por el síndrome MERRF; 2) cefaleas de tipo migraña, pequeños accidentes cerebrovasculares repetitivos y convulsiones previas, representados por el síndrome MELAS; 3) combinaciones de oftalmoplejía (oftalmoplejía externa progresiva), retinitis pigmentaria, polineuropatía o sordera (síndrome de Kearns-Sayre); 4) atrofia del nervio óptico (tipo de Leber), y 5) una miopatía de intensidad fluctuante o de evolución lenta. Los cuadros anteriores se pueden combinar con demencia, acidosis láctica, talla corta, diabetes, ptosis y defectos de conducción cardiacos y también con múltiples lipomas simétricos. La afección de los nervios periféricos, aunque común en estos trastornos, por lo general es asintomática; la deficiencia autónoma puede ser una manifestación. Un conjunto de disfunciones viscerales puede relacionarse con los trastornos neurológicos, incluidos cambios en la médula ósea de anemia sideroblástica, defectos tubulares renales, endocrinopatías (principalmente diabetes mellitus, pero también hipotiroidismo o deficiencia de la hormona de crecimiento), hepatopatía, miocardiopatía y vómito recurrente con pseudoobstrucción intestinal. La diabetes es un marcador de diferentes casos de aparición temprana de MELAS y MERRF que los autores han visto, pero se observa con menos frecuencia cuando las primeras manifestaciones aparecen en la vida adulta.

La investigación en un caso sospechado de enfermedad mitocondrial comienza con la exploración de los antecedentes familiares, en busca de enfermedades poco comunes de la niñez, como óbito neonatal, cuadros convulsivos no explicados y déficit neurológicos progresivos de los tipos descritos. La sordera o la diabetes no explicada en parientes también deben despertar sospecha de un trastorno mitocondrial. Hay que entrever el diagnóstico si un trastorno con tales características aparece dentro de un perfil que denota herencia materna. Sin embargo, el clínico a veces se topa con familias que tienen perfiles de herencia mendeliana por defectos en genes nucleares, como se describieron en la sección introductoria de este capítulo. En el comercio se dispone de métodos para identificar los sitios más frecuentes de mutación puntual en mitocondrias (3 243, 8 993 y 8 344) en leucocitos. La detección de eliminaciones obliga al análisis de tejido muscular; son útiles para realizar el diagnóstico, pero sólo detectan un corto número de anomalías que, según cálculos, es de aproximadamente 15% de los casos, que han tenido el signo principal de este grupo de

enfermedades, es decir, las fibras rojas rasgadas de músculo; la frecuencia es mayor en situaciones en que hay fenotipos identificables como MERRF y MELAS. Las determinaciones de lactato y piruvato en reposo y después de ejercicio son útiles, pero esta prueba de capacidad aeróbica tiene limitaciones. El trabajo más reciente de [Taivassalo et al.](#), que demostró una gama amplia de valores, sugiere que aún puede ser útil la medición de la presión parcial de [oxígeno](#) en sangre venosa del antebrazo después del ejercicio isquémico (prueba del antebrazo isquémico) para diferenciar a los pacientes con enfermedad mitocondrial respecto de sujetos normales. En los primeros se observa un incremento paradójico de la  $PO_2$  de un promedio de 27 a 38 mmHg, en tanto que los normales muestran una declinación de este valor.

Una biopsia muscular puede descubrir varias anormalidades básicas; en material congelado es posible reconocer fibras rojas rasgadas mediante la tinción de Gomori modificada y la ausencia de deshidrogenasa de succinato y de oxidasa del citocromo con la tinción bioquímica apropiada. En los casos en que se sospecha síndrome de Leigh o MELAS, la CT o la MRI pueden mostrar algunas de las lesiones cerebrales características; en los otros trastornos mitocondriales casi siempre hay hiperintensidades focales no descritas en la MRI ponderada en T2, así como atrofia, luminisidades o calcificación. El muestreo de vellosidades coriónicas para diagnóstico prenatal puede revelar DNA mitocondrial mutante, pero esta información no es del todo segura.

Con base en todo lo que se ha dicho hasta ahora debe destacarse que los hallazgos normales en cualquiera de estas pruebas, aun la biopsia muscular, no excluyen la presencia de enfermedad mitocondrial. En el análisis final los aspectos diagnósticos son el síndrome clínico, los antecedentes familiares y cualquier evidencia que corrobore el trastorno mitocondrial o su representación genética. La revisión de [Jackson et al.](#) sugiere que los fenómenos aislados como demencia, debilidad muscular, epilepsia, sordera nerviosa, migraña con *accidentes cerebrovasculares*, estatura corta, epilepsia mioclónica y miocardiopatía deben obligar a considerar con prontitud la posibilidad de un trastorno mitocondrial cuando no se cuenta con una explicación clara.

## REFERENCIAS

Adachi M, Torii J, Schneck L, Volk BW: Electron microscopic and enzyme histochemical studies of the cerebellum in spongy degeneration. *Acta Neuropathol* 20:22, 1972. [[PubMed: 4112017](#)]

Aicardi J: Early myoclonic encephalopathy. In: Roger J, Dravet C, Bureau M, et al (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood, and Adolescence*. New York, Demos, 1985, pp 13–23.

Aicardi J, Castelein P: Infantile neuroaxonal dystrophy. *Brain* 102:727, 1979. [[PubMed: 509195](#)]

Allen RJ, Young W, Bonacci J, et al: Neonatal dystonic parkinsonism, a “stiff-baby syndrome,” in bipterin deficiency with hyperprolactinemia detected by newborn screening for hyperphenylalaninemia, and responsiveness to treatment. *Ann Neurol* 28:434, 1990.

Alpers BJ: Diffuse progressive degeneration of cerebral gray matter. *Arch Neurol Psychiatry* 25:469, 1931.

Austin J: Studies in metachromatic leukodystrophy: XII. Multiple sulfatase deficiency. *Arch Neurol* 28:258, 1973. [[PubMed: 4265903](#)]

Banker BQ, Victor M: Spongy degeneration of infancy. In: Goodman RM, Motulsky AG (eds): *Genetic Diseases Among Ashkenazi Jews*. New York, Raven Press, 1979, pp 210–216.

Baringer JR, Sweeney VP, Winkler GF: An acute syndrome of ocular oscillations and truncal myoclonus. *Brain* 91:473, 1968. [[PubMed: 5723017](#)]

Bassen FA, Kornzweig AL: Malformation of the erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa. *Blood* 5:381, 1950. [[PubMed: 15411425](#)]

Berginer VM, Salen G, Shefer S: Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 311:1649, 1984. [[PubMed: 6504105](#)]

Berkovic SF, Andermann F, Carpenter S, et al: Progressive myoclonus epilepsies and specific causes and diagnosis. *N Engl J Med* 315:296, 1986. [[PubMed: 3088452](#)]

Berkovic SF, Staropoli JF, Carpenter S, et al: Diagnosis and misdiagnosis of adult neuronal ceroid lipofuscinosis (Kufs disease). *Neurology* 87:579, 2016. [PubMed: 27412140]

Blass JP, Avigan J, Uhlenhuth BW: A defect in pyruvate decarboxylase in a child with intermittent movement disorder. *J Clin Invest* 49:423, 1970. [PubMed: 4313434]

Bosch EP, Hart MN: Late adult onset metachromatic leukodystrophy. *Arch Neurol* 35:475, 1978. [PubMed: 208495]

Brady RO: The sphingolipidoses. *N Engl J Med* 275:312, 1966. [PubMed: 5940695]

Brett EM (ed): *Pediatric Neurology*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1997.

Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM: Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 44:490, 1987. [PubMed: 3579660]

Brusilow SW, Danney M, Waber LJ, et al: Treatment of episodic hyperammonemia in children with inborn errors of urea synthesis. *N Engl J Med* 310:1630, 1984. [PubMed: 6427608]

Brusilow SW, Horwich AL: Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS (eds): *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 1909–1963.

Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD: Fabry disease: Impaired autonomic function. *Neurology* 32:498, 1982. [PubMed: 6803189]

Catell W, Schmidt J: On familial gouty diathesis associated with cerebral and renal symptoms in a small child. *Dtsch Med Wochenschr* 84:2145, 1959. [PubMed: 13808396]

Cho CH, Mamourian AC, Filiano J, Nordgren RE: Glutaric aciduria: Improved MR appearance after aggressive therapy. *Pediatr Radiol* 25:484, 1995. [PubMed: 7491211]

Crome L: A case of galactosaemia with the pathological and neuropathological findings. *Arch Dis Child* 37:415, 1962. [PubMed: 13882316]

dal Canto MC, Rapin I, Suzuki K: Neuronal storage disorder with chorea and curvilinear bodies. *Neurology* 24:1026, 1974. [PubMed: 4371401]

Danks DM, Cartwright E, Stevens BJ, Townley RRW: Menkes' kinky-hair disease: Further definition of the defect in copper transport. *Science* 179:1140, 1973. [PubMed: 4120259]

Dening TR, Berrios GE, Walshe JM: Wilson's disease and epilepsy. *Brain* 111:1139, 1988. [PubMed: 3052696]

Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM:  $\alpha$ -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 3733–3774.

De Vivo DC, Haymond MW, Obert KA, et al: Defective activation of the pyruvate dehydrogenase complex in subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh disease). *Ann Neurol* 6:483, 1979. [PubMed: 119480]

DiMagno EP, Lowe JL, Snodgrass PJ, et al: Ornithine transcarbamylase deficiency: A cause of bizarre behavior in a man. *N Engl J Med* 315:744, 1986. [PubMed: 3748082]

DiMauro S, Nicholson JF, Hays A, et al: Benign infantile mitochondrial myopathy due to reversible cytochrome c oxidase deficiency. *Ann Neurol* 14:226, 1983. [PubMed: 6312869]

DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 348:2656, 2003. [PubMed: 12826641]

- Eichler F, Duncan C, Musolino P, et al: Hematopoietic stem-cell gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 377:1630, 2017. [PubMed: 28976817]
- Eldridge R, Anayiotos CP, Schlesinger S, et al: Hereditary adult-onset leukodystrophy simulating chronic progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 311:948, 1984. [PubMed: 6472420]
- Engelen M, Barbier M, Dijkstra EM, et al: X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study. *Brain* 137:693, 2014. [PubMed: 24480483]
- Enns GE, Berry SA, Berry GT, et al: Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *New Engl J Med* 356:2282, 2007. [PubMed: 17538087]
- Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, et al: Transplantation of umbilical cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med* 352:2069, 2005. [PubMed: 15901860]
- Fahr T: Idiopathische Verkalkung der Hirngefasse. *Zentralbl Allg Pathol* 50:129, 1930-1931.
- Farrell DF, Swedberg K: Clinical and biochemical heterogeneity of globoid cell leukodystrophy. *Ann Neurol* 10:364, 1981. [PubMed: 7316489]
- Følling A: Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezilitat. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 227:169, 1934.
- Friedman JH, Levy HL, Boustany R-M: Late onset of distinct neurologic syndromes in galactosemic siblings. *Neurology* 39:741, 1989. [PubMed: 2710367]
- Goldfischer S, Moore CL, Johnson AB, et al: Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepato-renal syndrome. *Science* 182:62, 1973. [PubMed: 4730055]
- Goldman JE, Katz O, Rapur I, et al: Chronic GM1 gangliosidosis presenting as dystonia: Clinical and pathological features. *Ann Neurol* 9:465, 1981. [PubMed: 6791574]
- Gorospe JR, Naidu S, Johnson AB, et al: Molecular findings in symptomatic and presymptomatic Alexander disease patients. *Neurology* 58:1494, 2002. [PubMed: 12034785]
- Gould SJ, Valle D: Peroxisome biogenesis disorders: Genetics and cell biology. *Trends Genet* 16:340, 2000. [PubMed: 10904262]
- Grey RGF, Preece MA, Green SH, et al: Inborn errors of metabolism as a cause of neurological disease in adults: An approach to investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:5, 2000. [PubMed: 10864596]
- Griffin JW, Goren E, Schaumburg H, et al: Adrenomyeloneuropathy: A probable variant of adrenoleukodystrophy. *Neurology* 27:1107, 1977. [PubMed: 200861]
- Griggs RC, Moxley RT, LaFrance RA, McQuillen J: Hereditary paroxysmal ataxia: Response to acetazolamide. *Neurology* 28:1259, 1978. [PubMed: 366453]
- Hammans SR, Sweeny MG, Hanna MG, et al: The mitochondrial DNA transfer RNA Leu (44R) A G (3243) mutation: A clinical and genetic study. *Brain* 118:721, 1995. [PubMed: 7600089]
- Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, et al: Genetic, clinical and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 348:33, 2003. [PubMed: 12510040]

Hers HG: Inborn lysosomal diseases. *Gastroenterology* 48:625, 1965. [[PubMed: 14280390](#)]

Hoffmann GF, Assmann B, Bräutigam C, et al: Tyrosine hydroxylase deficiency causes progressive encephalopathy and dopa-nonresponsive dystonia. *Ann Neurol* 54(Suppl 6):S56, 2003. [[PubMed: 12891655](#)]

Holtzman NA, Kronmal RA, van Doorninck W, et al: Effect of age and loss of dietary control on intellectual performance and behavior of children with phenylketonuria. *N Engl J Med* 314:593, 1986. [[PubMed: 3945244](#)]

Hoogenraad TU, Van Hattum J, Van Den Hamer CSA: Management of Wilson's disease with zinc sulfate: Experience in a series of 27 patients. *J Neurol Sci* 77:137, 1987. [[PubMed: 3819764](#)]

Hunt JR: Dyssynergia cerebellaris myoclonica. *Brain* 44:490, 1921.

Igarashi M, Schaumburg HH, Powers J, et al: Fatty acid abnormality in adrenoleukodystrophy. *J Neurochem* 26:851, 1976. [[PubMed: 965973](#)]

Ikeda S, Kondo K, Oguchi K, et al: Adult fucosidosis: Histochemical and ultrastructural studies of rectal mucosa biopsy. *Neurology* 34:451, 1984. [[PubMed: 6538300](#)]

Illingworth DR, Connor WE, Miller RG: Abetalipoproteinemia: Report of two cases and review of therapy. *Arch Neurol* 37:659, 1980. [[PubMed: 7425890](#)]

Ishiyama G, Lopez I, Baloh R, Ishiyama A: Canavan's leukodystrophy is associated with defects in cochlear neurodevelopment and deafness. *Neurology* 60:1702, 2003. [[PubMed: 12771274](#)]

Jackson MJ, Schaefer A, Johnson MA: Presentation and clinical investigation of mitochondrial respiratory chain disease. *Brain* 118:339, 1995. [[PubMed: 7735877](#)]

Johns DR: Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med* 333:638, 1995. [[PubMed: 7637726](#)]

Josephs KA, Van Gerpen MW, Van Gerpen JA: Adult onset Niemann-Pick disease type C presenting with psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:528, 2003. [[PubMed: 12640083](#)]

Kaler SG, Goldstein DS, Holmes C, et al: Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med* 358:605, 2008. [[PubMed: 18256395](#)]

Kalimo H, Lundberg PO, Olsson Y: Familial subacute necrotizing encephalomyelopathy of the adult form (adult Leigh syndrome). *Ann Neurol* 6:200, 1979. [[PubMed: 230781](#)]

Kasim S, Moo LR, Zschocke J, et al: Phenylketonuria presenting in adulthood as progressive spastic paraparesis with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:795, 2001. [[PubMed: 11723206](#)]

Kinsbourne M: Myoclonic encephalopathy in infants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 25:271, 1962. [[PubMed: 21610907](#)]

Kistler JP, Lott IT, Kolodny EH, et al: Mannosidosis. *Arch Neurol* 34:45, 1977. [[PubMed: 12732](#)]

Kobayashi T, Noda S, Umezaki H, et al: Familial spinocerebellar degeneration as an expression of adrenoleukodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:1438, 1986. [[PubMed: 3468205](#)]

Koeppen AH, Robitaille Y: Pelizaeus-Merzbacher disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 61:747, 2002. [[PubMed: 12230321](#)]

Koeppen AH, Ronca NA, Greenfield EA, Hans MB: Defective biosynthesis of proteolipid protein in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Ann Neurol* 21:159, 1987. [[PubMed: 3827224](#)]



- Koivisto M, Blenco-Sequiros M, Krause U: Neonatal symptomatic hypoglycemia: A follow-up of 151 children. *Dev Med Child Neurol* 14:603, 1972. [\[PubMed: 4124641\]](#)
- Kolodny EH, Cable WJL: Inborn errors of metabolism. *Ann Neurol* 11:221, 1982. [\[PubMed: 6807191\]](#)
- Kolodny EH, Raghavan SS, Krivit W: Late-onset Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): Clinical and biochemical features in 15 cases. *Dev Neurosci* 13:232, 1991. [\[PubMed: 1817026\]](#)
- Koopman WJH, Willems PHG, Smeitink JAM: Monogenic mitochondrial disorders. *N Engl J Med* 366:1132, 2012. [\[PubMed: 22435372\]](#)
- Leegwater PA, Pronk JC, van der Knaap MS: Leukoencephalopathy with vanishing white matter: From magnetic resonance imaging pattern to five genes. *J Child Neurol* 18:639, 2003. [\[PubMed: 14572143\]](#)
- Leonard JV, Schapira AHV: Mitochondrial respiratory chain disorders I and II. *Lancet* 355:299, 389, 2000. [\[PubMed: 10675086\]](#)
- Lesch M, Nyhan WL: A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 36:561, 1964. [\[PubMed: 14142409\]](#)
- Letournel F, Etcharry-Bouyx F, Verny C, et al: Two clinicopathologic cases of a dominantly inherited adult onset orthochromatic leucodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:671, 2003. [\[PubMed: 12700318\]](#)
- Levy HL: Screening of the newborn. In: Tausch HW, Ballard RA, Avery ME (eds): *Diseases of the Newborn*. Philadelphia, Saunders, 1991, pp 111–119.
- Logan JI: Hereditary deficiency of ferroxidase (aka ceruloplasmin). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:431, 1996. [\[PubMed: 8937333\]](#)
- Lonsdale D, Faulkner WR, Price JW, Smeby RR: Intermittent cerebellar ataxia associated with hyperpyruvic acidemia, hyperalaninemia and hyperalaninuria. *Pediatrics* 43:1025, 1969. [\[PubMed: 5786203\]](#)
- Lott IT, Coulombe T, DiPaolo RV, et al: Vitamin B<sub>6</sub>-dependent seizures: Pathology and chemical findings in brain. *Neurology* 28:47, 1978. [\[PubMed: 563538\]](#)
- Lundborg H: *Die progressive Myoklonus-epilepsie (Unverricht's Myoklonie)*. Uppsala, Sweden, Almqvist and Wiksell, 1903.
- Lyon G, Kolodny EH, Pastores GM: *Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2006.
- Marsden CD, Harding AE, Obeso JA, Lu C-S: Progressive myoclonic ataxia (the Ramsay Hunt syndrome). *Arch Neurol* 47:1121, 1990. [\[PubMed: 2121121\]](#)
- Marsden CD, Obeso JA, Lang AE: Adrenoleukomyeloneuropathy presenting as spinocerebellar degeneration. *Neurology* 32:1031, 1982. [\[PubMed: 7202153\]](#)
- Matalon R, Michals K, Sebesta D, et al: Aspartoacylase deficiency and N-acetylaspatic aciduria in patients with Canavan disease. *Am J Med Genet* 29:463, 1988. [\[PubMed: 3354621\]](#)
- Meek D, Wolfe LS, Andermann E, Andermann F: Juvenile progressive dystonia: A new phenotype of G<sub>M2</sub> gangliosidosis. *Ann Neurol* 15:348, 1984. [\[PubMed: 6430210\]](#)
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF: Prevalence of lysosomal storage diseases. *JAMA* 281:249, 1999. [\[PubMed: 9918480\]](#)
- Meiner V, Meiner Z, Reshef A, et al: Cerebrotendinous xanthomatosis: Molecular diagnosis enables presymptomatic detection of a treatable disease. *Neurology* 44:288, 1994. [\[PubMed: 8309576\]](#)

Miyajima H, Kono S, Takahashi Y, et al: Cerebellar ataxia associated with heteroallelic ceruloplasmin gene mutation. *Neurology* 57:2205, 2001. [PubMed: 11756598]

Miyatake T, Atsumi T, Obayashi T, et al: Adult type neuronal storage disease with neuraminidase deficiency. *Ann Neurol* 6:232, 1979. [PubMed: 534422]

Mole SE, Cotman SL: Genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). *Biochim Biophys Acta* 1852:2237, 2015. [PubMed: 26026925]

Moser AB, Kreiter N, Benzman L, et al: Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. *Ann Neurol* 45:100, 1999. [PubMed: 9894883]

Moser AB, Singh I, Brown FR III, et al: The cerebrohepatorenal (Zellweger) syndrome. *N Engl J Med* 310:1141, 1984. [PubMed: 6709009]

Moser HW: Adrenoleukodystrophy: Phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 120:1485, 1997. [PubMed: 9278636]

Moser HW, Moser AB, Kawamura N, et al: Adrenoleukodystrophy: Elevated C26 fatty acid in cultured skin fibroblasts. *Ann Neurol* 7:542, 1980. [PubMed: 7436359]

Mount LA, Reback S: Familial paroxysmal choreoathetosis: Preliminary report on a hitherto undescribed clinical syndrome. *Arch Neurol Psychiatry* 44:841, 1940.

Msall M, Batshaw ML, Suss R, et al: Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. *N Engl J Med* 310:1500, 1984. [PubMed: 6717540]

Muntau AC, Röschinger W, Habich M, et al: Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 347:2122, 2002. [PubMed: 12501224]

Nishimura M, Yoshimo K, Tomita Y: Central and peripheral nervous system pathology due to methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Pediatr Neurol* 1:375, 1985. [PubMed: 2854737]

Oetting WS, King RA: Molecular basis of albinism: Mutations and polymorphisms of pigmentation genes associated with albinism. *Hum Mutat* 13:99, 1999. [PubMed: 10094567]

Ohno T, Tsuchida H, Fukuhara N, et al: Adrenoleukodystrophy: A clinical variant presenting as olivopontocerebellar atrophy. *J Neurol* 231:167, 1984. [PubMed: 6096516]

Ohtahara S: Seizure disorders in infancy and childhood. *Brain Dev* 6:509, 1984. [PubMed: 6534199]

Öz G, Tkáč I, Charnas LR, et al: Assessment of adrenoleukodystrophy lesions by high field MRS in non-sedated pediatric patients. *Neurology* 64:434, 2005. [PubMed: 15699371]

Pastores GM, Thadhani R: Enzyme-replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Lancet* 358:601, 2001. [PubMed: 11530143]

Pavakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: A distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 16:481, 1984. [PubMed: 6093682]

Pranzatelli MR, Huang Y, Tate E, et al: Cerebrospinal fluid 5-hydroxy indoleacetic acid in the pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *Ann Neurol* 37:189, 1995. [PubMed: 7531417]

Prechtl H, Beintema D: *The Neurological Examination of the Full-Term Newborn Infant*. London, Spastics Society, 1964.

- Prensky AL, Moser HW: Brain lipids, proteo-lipids and free amino acids in maple syrup urine disease. *J Neurochem* 13:863, 1966. [PubMed: 5928229]
- Rapin I, Goldfischer S, Katzman R, et al: The cherry-red spot-myoclonus syndrome. *Ann Neurol* 3:234, 1978. [PubMed: 208452]
- Ropper AH, Hatten HP, Davis KR: Computed tomography in Wilson disease: Report of two cases. *Ann Neurol* 5:102, 1979. [PubMed: 426461]
- Rosenberg LE, Scriver CR: Disorders of amino acid metabolism. In: Bondy PK, Rosenberg LE (eds): *Metabolic Control and Disease*, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 1980, pp 583–776.
- Rowe PC, Newman SL, Brusilow SW: Natural history of symptomatic partial ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 314:541, 1986. [PubMed: 3945292]
- Saatci I, Topcu M, Baltaoglu FF, et al: Cranial MRI findings in Wilson's disease. *Acta Radiol* 38:250, 1997. [PubMed: 9093161]
- Santorelli F, Shanske S, Macay A, et al: The mutation at nt 8993 of mitochondrial DNA is a common cause of Leigh's syndrome. *Ann Neurol* 34:827, 1994.
- Savoioardo M, Halliday WC, Nardocci N, et al: Hallervorden-Spatz disease: MR and pathologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 14:155, 1993. [PubMed: 8427079]
- Scheinberg IH, Gitlin D: Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Science* 116:484, 1952. [PubMed: 12994898]
- Scheinberg IH, Sternlieb I: *Wilson's Disease: Major Problems in Internal Medicine*. Vol 23. Philadelphia, Saunders, 1984.
- Schiffmann R, van der Knaap MS: An MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology* 72:750, 2009. [PubMed: 19237705]
- Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I: Liver transplantation for Wilson's disease: Indications and outcome. *Hepatology* 19:583, 2001.
- Schulz A, Ajayi T, Specchio N, et al: Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease. *N Engl J Med* 378:1898, 2018. [PubMed: 29688815]
- Scriver CR, Clow CL: Phenylketonuria: Epitome of human biochemical genetics. *N Engl J Med* 303:1335, 1980.
- Seitelberger F: Pelizaeus-Merzbacher disease. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 10. Amsterdam, North-Holland, 1970, pp 150–202.
- Sevin M, Lesca G, Baumann N, et al: The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain* 130:120, 2007.
- Shih VE, Abrams IF, Johnson JL, et al: Sulfite oxidase deficiency. *N Engl J Med* 297:1022, 1977. [PubMed: 302914]
- Shih VE, Safran AP, Ropper AH, Tuchman M: Ornithine carbamoyl transferase deficiency: Unusual clinical findings and novel mutation. *J Inher Metab Dis* 22:672, 1999. [PubMed: 10399103]
- Shuman RM, Leech RW, Scott CR: The neuropathology of the nonketotic and ketotic hyperglycinemias: Three cases. *Neurology* 28:139, 1978. [PubMed: 563996]
- Shy GM, Gonatas NK, Perez M: Two childhood myopathies with abnormal mitochondria: I. Megaconial myopathy. II. Pleoconial myopathy. *Brain* 89:133, 1966. [PubMed: 5910899]
- Siemerling E, Creutzfeldt HG: Bronzekrankheit und sklerosierende encephalomyelitis (diffuse sklerose). *Arch Psychiatr Nervenkr* 68:217, 1923.
- Sjögren T: Die juvenile amaurotische Idiotie: Klinische und erblichkeitsmedizinische Untersuchungen. *Hereditas* 14:197, 1931.

Sly WS, Whyte MP, Sunderam V: Carbonic anhydrase II deficiency in 12 families with the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis with cerebral calcification. *N Engl J Med* 313:139, 1985. [PubMed: 3925334]

Staba SL, Escolar ML, Poe M, et al: Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med* 350:1960, 2004. [PubMed: 15128896]

Starosta-Rubinstein S, Young AB, Kluin K, et al: Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease. *Arch Neurol* 44:365, 1987. [PubMed: 3827691]

Swoboda KJ, Saul JP, McKenna CE, et al: Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Overview of clinical features and outcomes. *Ann Neurol* 54(Suppl 6):S49, 2000.

Szanto J, Gallyas F: A study of iron metabolism in neuropsychiatric patients: Hallervorden-Spatz disease. *Arch Neurol* 14:438, 1966. [PubMed: 5948398]

Taivassalo T, Abbott A, Wyrick P, et al: Venous oxygen levels during aerobic exercise: An index of impaired oxidative metabolism in mitochondrial myopathy. *Ann Neurol* 51:38, 2002. [PubMed: 11782982]

Tassinari CA, Michelucci R, Genton P, et al: Dyssynergia cerebellaris myoclonica (Ramsay Hunt syndrome): A condition unrelated to mitochondrial encephalomyopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:262, 1989. [PubMed: 2703843]

Tellez-Nagel I, Rapin I, Iwamoto T, et al: Mucopolidosis IV. *Arch Neurol* 33:828, 1976. [PubMed: 187156]

Tennison MB, Bouldin TW, Whaley RA: Mineralization of the basal ganglia detected by CT in Hallervorden-Spatz syndrome. *Neurology* 38:155, 1988.

Thomas PK, Abrams JD, Swallow D, Stewart G: Sialidosis type I: Cherry-red spot-myoclonus syndrome with sialidase deficiency and altered electrophoretic mobilities of some enzymes known to be glycoproteins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:873, 1979. [PubMed: 512662]

Trobe JD, Sharpe JA, Hirsch DK, Gebarski SS: Nystagmus of Pelizaeus-Merzbacher disease: A magnetic search-coil study. *Arch Neurol* 48:87, 1991. [PubMed: 1986731]

Tsairis P, Engel WK, Kark P: Familial myoclonic epilepsy syndrome associated with skeletal muscle abnormalities. *Neurology* 23:408, 1973.

Tsuji S, Choudary PV, Martin BM, et al: A mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher's disease. *N Engl J Med* 316:570, 1987. [PubMed: 2880291]

Tsuji S, Yamada T, Tsutsumi A, Miyatake T: Neuraminidase deficiency and accumulation of sialic acid in lymphocytes in adult type sialidosis with partial  $\beta$ -galactosidase deficiency. *Ann Neurol* 11:541, 1982. [PubMed: 6808893]

Turpin JC, Baumann N: Manifestations psychiatriques ou cognitives inaugurales dans les neurolipidoses de l'adulte. *Rev Neurol* 159:637, 2003. [PubMed: 12910071]

Vakili S, Drew AL, von Schuching S, et al: Hallervorden-Spatz syndrome. *Arch Neurol* 34:729, 1977. [PubMed: 201232]

van Bogaert L: Contribution clinique et anatomique a l'etude de la paralysie agitante juvenile primitive. *Rev Neurol* 2:315, 1930.

van Bogaert L: Le cadre des xanthomatoses et leurs differents types: Xanthomatoses secondaires. *Rev Med (Paris)* 17:433, 1962.

van Bogaert L, Bertrand I: Sur une idiotie famaliale avec dégénérescence spongieuse du neuraxe. *Acta Neurol Belg* 49:572, 1949.

Vanderver A, Simons C, Helman G, et al: Whole exome sequencing in patients with white matter abnormalities. *Ann Neurol* 79:1031, 2016. [PubMed: 2703843]

Downloaded 2020-10-12 2:52 P Your IP is 190.106.205.238

27159321]

Williams FJB, Walshe JM: Wilson's disease: An analysis of the cranial computerized tomographic experiences found in 60 patients and the changes in response to treatment with chelating agents. *Brain* 104:735, 1981. [PubMed: 7326565]

Williams RS, Marshall PC, Lott IT, et al: The cellular pathology of Menkes steely hair syndrome. *Neurology* 28:575, 1978. [PubMed: 565889]

Wilner JP, Grabowski GA, Gordon RF, et al: Chronic G<sub>M2</sub> gangliosidosis masquerading as atypical Friedreich's ataxia: Clinical, morphologic, and biochemical studies of nine cases. *Neurology* 31:787, 1981. [PubMed: 6454083]

Wilson SAK: Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 34:295, 1912.

Wisniewski KE, Zhong N, Phillipart M: Pheno/genotypic correlations of neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology* 57:576, 2001. [PubMed: 11548735]

Yang Y, Muzni DM, Reid JG, et al: Clinical and whole-exome sequencing for the diagnosis of medelian disorders. *New Engl J Med* 369:1502, 2013. [PubMed: 24088041]

Yokoi S, Nakayama H, Negeshi T: Biochemical studies on tissues from a patient with Lafora disease. *Clin Chim Acta* 62:415, 1975. [PubMed: 170019]

Young RR, Kleinman G, Ojemann RG, et al: Compressive myelopathy in Maroteaux-Lamy syndrome: Clinical and pathological findings. *Ann Neurol* 8:336, 1980. [PubMed: 6776877]

Zeman W, Donahue S, Dyken P, Green J: The neuronal ceroid-lipofuscinoses (Batten-Vogt syndrome). In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 10. Amsterdam, North-Holland, 1970, pp 588-679.

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 37: Enfermedades del desarrollo del sistema nervioso

### INTRODUCCIÓN

Este amplio título abarca un gran número de malformaciones del desarrollo del sistema nervioso por causa genética o por enfermedades adquiridas durante los periodos intrauterino o neonatal temprano. Se trata de cientos de trastornos, según la tabulación de [Dyken y Krawiecki](#), aunque muchos, si no la mayoría, son poco comunes. Desde el punto de vista taxonómico conforman dos categorías amplias. La primera incluye defectos génicos específicos, ya sean mutaciones, deleciones o duplicaciones de segmentos de genes (variación en el número de copias), o polimorfismos de un nucleótido que dan origen a alteraciones o retraso del desarrollo. La segunda categoría incluye diversos agentes ambientales e infecciosos que actúan en distintos momentos en el sistema nervioso inmaduro, durante los periodos embrionario, fetal y perinatal.

### PRINCIPIOS GENERALES

Hay que señalar varios puntos sobre la frecuencia de malformaciones. En la monografía [Smith, Jones](#) señaló que existe una sola malformación menor, casi siempre sin relevancia clínica, en el 14% de los recién nacidos. En el 0.8% de los recién nacidos aparecen dos malformaciones y de ese grupo, la frecuencia de un defecto mayor es cinco veces más frecuente que en la población general. Se identifican tres o más malformaciones en 0.5% de los recién nacidos, y en ese grupo, más de 90% tendrá una o varias anormalidades que interfieren, de modo decisivo, en la viabilidad o en el bienestar físico. Las tasas de malformaciones congénitas mayores reunidas por [Kalter y Warkany](#) son similares, pero todavía de mayor magnitud. Un aspecto de máxima importancia para el neurólogo es que hay afección del sistema nervioso en casi todos los lactantes con malformaciones mayores; sobre tal base, en promedio, en el primer año posnatal se observa que el 40% de los fallecimientos de alguna manera están vinculados con malformaciones prenatales del sistema nervioso central.

Es factible aplicar algunos principios a todo el grupo de malformaciones. En primer lugar, la anormalidad del sistema nervioso por lo general se acompaña de otra en una estructura u órgano fuera de dicho sistema (ojos, vías nasales, cráneo, columna vertebral, oídos y corazón), que guarda relación cronológica con algún periodo particular de la embriogénesis. A la inversa, la presencia de estas malformaciones en tejidos no nerviosos sugiere que el defecto acompañante del sistema nervioso es de una falla en su desarrollo. Así, la combinación de anormalidades del corazón, extremidades, intestinos y vejiga, con un trastorno neurológico, señala la fecha en que actuó el elemento lesivo: las anormalidades del corazón aparecen entre la quinta y la sexta semanas; la extrofia vesical, antes de los 30 días; la atresia duodenal antes de los 30 días; la sindactilia, antes de las seis semanas; el meningomielocelo, antes de los 28 días; la anencefalia, antes de los 28 días; el labio leporino antes de los 36 días; la sindactilia, la ciclopía y la holoprosencefalia antes de los 23 días. En este capítulo se revisa cada una de las entidades comentadas. El principio anterior no es inviolable, y en algunas de las deficiencias del desarrollo del cerebro que seguramente surgieron en el periodo embrionario, todos los demás órganos son normales. Lo que cabría suponer en tales casos es que el encéfalo es más vulnerable que otros órganos a influencias prenatales y natales. Quizá esto ocurre porque el sistema nervioso, de todos los sistemas orgánicos, requiere el tiempo más prolongado para su desarrollo y maduración, durante el cual es susceptible a las enfermedades. El peso bajo al nacer y la edad gestacional, indicativos de parto prematuro, aumentan el riesgo de retraso en el desarrollo cognitivo o sensorial, de convulsiones y de parálisis cerebral.

El error en el desarrollo por cualquier causa está presente desde el nacimiento y se mantiene estable, o sea que no progresa, a diferencia de la mayoría de las enfermedades metabólicas de la lactancia, descritas en el capítulo previo. Sin embargo, estos principios requieren calificación: es posible que la anomalía haya afectado partes del cerebro que no maduraron al nacer, por lo que debe pasar cierto tiempo después del nacimiento para que el defecto se exprese.

Muchos de los trastornos teratológicos que causan defectos congénitos pasan desapercibidos, porque terminan en abortos espontáneos. Por ejemplo, los defectos causados por anomalías cromosómicas ocurren en cerca del 0.6% de los nacidos vivos, pero estos defectos se encuentran en más del 5% de los abortos espontáneos de cinco a 12 semanas de gestación.



En la última década se aprendió mucho sobre las causas genéticas de malformaciones y retraso en el desarrollo, pero aún está incompleto el cuadro de influencias genéticas en estos trastornos. Durante medio siglo, la cariotipificación cromosómica completa permitió detectar anomalías como el síndrome de Down y su relación con la triplicación del cromosoma 21 completo. Conforme se dispuso de técnicas más refinadas, como la determinación de bandas de alta resolución, se volvieron aparentes los cambios sutiles como las pequeñas deleciones en la morfología cromosómica, como sucede en los síndromes de Angelman, de Prader-Willi y de X frágil. Gracias al uso del análisis por acoplamiento y otras técnicas genéticas, lo que siguió fue la aclaración de mutaciones génicas individuales, que se relacionaron de manera obligada con malformaciones o retrasos en el desarrollo; la mayoría de los trastornos metabólicos de la lactancia y la infancia descritos en el [capítulo 36](#) son de este tipo, pero también lo son ciertas malformaciones macroscópicas del cerebro, como la lisencefalia, que se describe más adelante.

Estas fueron las primeras de una categoría totalmente distinta de innovaciones técnicas, unidas por el método original de secuenciación de segmentos cortos de una parte del gen mediante el método de Sanger y sus derivaciones. Con el desarrollo de la reacción en cadena de la polimerasa y los métodos automáticos, fue posible estudiar secuencias cada vez más largas de genes. Esto ha permitido estudios poblacionales grandes, unidos con técnicas estadísticas que revelan los genes en personas afectadas, que podrían ser la causa de la enfermedad y que no se encuentran con gran frecuencia en las poblaciones generales. A partir de ahí, la rápida evolución de la tecnología capaz de analizar miles de porciones de DNA en paralelo y comparar numerosas secuencias con un acervo de DNA de referencia, reveló variantes con un nivel de resolución de pares individuales de bases, *polimorfismos de nucleótidos únicos* (SNP, *single nucleotide polymorphisms*). Hasta hace poco, la mayor parte de la exploración de la enfermedad humana se basaba en el modelo de “enfermedad común-variante común”, en el que una enfermedad se atribuye a un número limitado de variantes que existen en más del 1 al 5% de la población. Por ejemplo, cinco polimorfismos son causantes de duplicar o triplicar el riesgo de degeneración macular. Sin embargo, es probable que la mayoría de estas variantes no sean causantes por sí mismas de la enfermedad.

Estos tipos de cambios genéticos no parecen explicar la mayor parte de las diversas enfermedades del desarrollo. Un nuevo concepto de duplicación o deleción de porciones de genes, “*variación en el número de copias*”, surge como posible explicación de cierto porcentaje de enfermedades, como el autismo, que se explica más adelante. Lo que resulta interesante sobre la variación en el número de copias, es que pueden dar lugar a varios fenotipos de trastorno similar, muy distinto a lo que ocurre con las mutaciones mendelianas. Esto indica que las variantes en el número de copias, como los SNP, quizá no sean la causa directa de una alteración, sino que modulan otras funciones que expresan las proteínas. Este es el caso de muchas de las formas de alteraciones del desarrollo, como el retraso en el desarrollo cognitivo, autismo y ciertas enfermedades psiquiátricas.

Los continuos avances en las técnicas diagnósticas moleculares han permitido la secuenciación del exoma completo como una forma para valorar el código genético en busca de mutaciones u otras irregularidades relacionadas con los trastornos del neurodesarrollo. Estas técnicas y su utilidad en la práctica clínica son revisadas por [Sherr et al.](#), [Srivastava et al.](#) y por [Fogel](#). En paralelo, las investigaciones de los fenómenos epigenéticos, es decir, las alteraciones hereditarias del DNA o el RNA que no afectan el código genético mismo (es decir, metilación del DNA, modificaciones de la histona, RNA no codificante de proteínas), arrojan nueva luz sobre los mecanismos de diversos trastornos del neurodesarrollo y neurodegenerativos (véanse [Klein y Benarroch](#)).

Un libro sobre principios de neurología no puede catalogar todas las anomalías del desarrollo hereditarias y congénitas que afectan al sistema nervioso. Para conocer tales detalles, se remite al lector interesado a varias monografías excelentes. Tres que consultan los autores son *Pediatric Neurology* de [Brett](#), *Principles of Child Neurology* de [Berg](#) y *Neuropediatric* de [Lyon y Evrads](#). Estas obras se complementan con atlas especiales de malformaciones congénitas que se mencionan más adelante. En este capítulo, sólo se esbozan los principales grupos y se describen con detalle unas cuantas de las entidades más frecuentes. La clasificación del [cuadro 37-1](#) se apeg a una *agrupación con base en la principal anomalía presente*. Aquí se representan los problemas frecuentes que llevan a las familias a buscar una consulta con el neurólogo pediatra: 1) defectos estructurales del cráneo, columna vertebral y extremidades, y de ojos, nariz, orejas, maxilares y piel; 2) trastorno de la función motora que adquiere la forma de retraso en el desarrollo o movimientos anormales; 3) epilepsia; y 4) retraso en el desarrollo, retraso mental. La siguiente discusión se enfoca en cada una de estas situaciones clínicas.

Cuadro 37-1

#### CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS NEUROLÓGICOS CONGÉNITOS

- I. Trastornos neurológicos acompañados de deformidades craneoespinales
  - A. Aumento de tamaño de la cabeza (véase también [cuadro 37-2](#))
    1. Hidrocefalia

- 2. Hidranencefalia
- 3. Macrocefalia
- B. Craneoestenosis
  - 1. Turricefalia
  - 2. Escafocefalia
  - 3. Braquicefalia
- C. Trastornos de la formación y migración neuronales
  - 1. Anencefalia
  - 2. Liencefalia, holoprosencefalia y malformaciones de las circunvoluciones (giros)
- D. Microcefalia
  - 1. Primaria (verdadera)
  - 2. Secundaria a enfermedad cerebral
- E. Combinaciones de anomalías cerebrales, craneales y de otros tipos
  - 1. Anomalías craneocerebrales sindactílicas
  - 2. Otras anomalías craneofaciales
  - 3. Defectos oculoencefálicos
  - 4. Anomalías oculoauriculocefálicas
  - 5. Enanismo
  - 6. Anomalías dermatocefálicas
- F. Raquisquisis
  - 1. Meningocele cefálico y raquídeo, meningoencefalocelo, síndrome de Dandy-Walker, meningomielocelo
  - 2. Malformación de Chiari
  - 3. Platibasia y anomalías cervicales raquídeas ([cap. 42](#))
- G. Anomalías cromosómicas
- II. Facomatosis (véase [cuadro 37-4](#))
  - A. Esclerosis tuberosa
  - B. Neurofibromatosis
  - C. Angiomatosis cutánea con anomalías del sistema nervioso
- III. Anomalías restringidas del desarrollo del sistema nervioso
  - A. Disgenesia cortical focal
  - B. Síndrome de Möbius
  - C. Apraxia congénita de la mirada
  - D. Otras anomalías congénitas restringidas (síndrome de Horner, ptosis unilateral, anisocoria, etc.)
- IV. Anomalías congénitas de la función motora (parálisis cerebral)
  - A. Hemorragia subependimaria (de la matriz germinal)
  - B. Diplejía espástica cerebral
  - C. Hemiplejía infantil, hemiplejía doble y cuadriplejía
  - D. Trastornos extrapiramidales congénitos (atetosis doble; eritroblastosis fetal e ictericia nuclear)
  - E. Ataxias congénitas
  - F. Parálisis flácidas
- V. Infecciones prenatales y paranatales
  - A. Rubéola
  - B. Enfermedad de inclusión citomegálica
  - C. Neurosífilis congénita
  - D. Infección por VIH
  - E. Toxoplasmosis
  - F. Infección congénita por Zika
  - G. Otras infecciones víricas y bacterianas
- VI. Epilepsias de la lactancia y la infancia

## TRASTORNOS NEUROLÓGICOS RELACIONADOS CON DEFORMIDADES CRANEOESPINALES

La mayoría de los trastornos en este grupo es resultado de un error genético, incluidas las anomalías cromosómicas específicas. Basta con caminar por una institución para personas con retraso en el desarrollo, para apreciar el gran número y diversidad de los dismorfismos que implican las anomalías del sistema nervioso. En la tercera edición de su monografía sobre los patrones de malformaciones humanas, Smith enlistó 345 síndromes distintos; en la cuarta edición (editada por [K. L. Jones](#) [1988]) se agregaron muchos nuevos. En realidad, una persona con apariencia normal y daño cognitivo grave sobresale en tal multitud y a menudo se descubrirá que tiene un defecto metabólico hereditario o que sufrió una lesión al nacer.

La relación íntima entre el crecimiento y el desarrollo del cráneo y del cerebro, posiblemente explica muchas de las asociaciones en cuadros de desarrollo defectuosos. En la etapa embrionaria, las partes de crecimiento más rápido del tubo neural inducen modificaciones peculiares en el mesodermo suprayacente, y al mismo tiempo reciben la influencia de ellas (proceso llamado *inducción*); por esa razón, las anomalías en la formación del cráneo, las órbitas, la nariz y la columna, por lo común se acompañan de anomalías del cerebro y la médula espinal. Durante el principio de la vida fetal los huesos del cráneo y los arcos vertebrales encierran y protegen el encéfalo y la médula espinal en desarrollo. Durante el periodo del crecimiento rápido del cerebro, conforme se ejerce presión sobre la tabla interna de la bóveda craneal, esta última se adecua al tamaño creciente del encéfalo. Esta adaptación se facilita gracias a las fontanelas membranosas, que se conservan abiertas hasta que se logra el crecimiento máximo del encéfalo; sólo entonces se osifican (o cierran). Además, la talla al parecer es controlada por el sistema nervioso, como lo demuestra el hecho de que la mayor parte de individuos con retraso mental también muestran deficiencias físicas de grado variable. Por esa razón, las perturbaciones del desarrollo craneovertebral asumen importancia no sólo por la desfiguración física, sino también porque por lo general reflejan alguna anomalía en el cerebro y la médula subyacentes, y se tornan los signos diagnósticos principales del desarrollo defectuoso.

### Malformaciones craneales al momento del nacimiento y principios de la lactancia

Hay ciertas alteraciones del tamaño y la forma de la cabeza en el lactante, el niño o incluso el adulto, que indican siempre un proceso patológico que afectó al encéfalo antes del nacimiento o al principio de la lactancia. El tamaño del cráneo refleja el del encéfalo; por ello, la medición con cinta métrica es el instrumento de mayor utilidad de la neurología pediátrica; ninguna exploración de un niño con afección neurológica es completa si no se mide el perímetro cefálico. [Nellhaus](#) reunió las gráficas de la circunferencia cefálica de varones y mujeres desde su nacimiento hasta los 18 años de vida, que usan frecuentemente los pediatras. El recién nacido cuyo perímetro cefálico se encuentra por debajo del tercer percentil para la edad y el sexo, y que presenta las fontanelas cerradas, se puede considerar un caso de anomalía del desarrollo encefálico. La cabeza que es de tamaño normal al término, pero que no crece al ritmo adecuado con respecto a la estatura del cuerpo (microcefalia), refleja una falla ulterior del crecimiento y de la maduración de los hemisferios cerebrales (microencefalia).

### Aumento de tamaño de la cabeza (macrocefalia)

El trastorno en cuestión puede ser causado por factores que no son propios del tejido cerebral, como hidrocefalia e hidranencefalia (que serán definidas luego), o por crecimiento excesivo del cerebro (megaloencefalia o macroencefalia; [cuadro 37-2](#)). La condición *hidrocefálica* se distingue por diversas características, como protuberancia o abombamiento frontal, tendencia de los ojos a volverse hacia abajo al grado de que son visibles las escleróticas entre los párpados superiores y los iris (signo de la puesta del sol o crepuscular), adelgazamiento de la piel cabelluda y prominencia de sus venas, separación de las suturas craneales, y ruido de “cazuela rota” al percutir el cráneo. La hidrocefalia infantil por lo general recibe asistencia médica a causa del cráneo que aumenta de tamaño hasta rebasar las dimensiones normales para la edad. Las causas ordinarias son malformación del tipo II de Chiari, estenosis hereditaria del acueducto e infecciones prenatales, por ejemplo, toxoplasmosis. Más adelante se analizan con más amplitud estos trastornos.

## Cuadro 37-2

## CAUSAS DE MACROCEFALIA

1. Hidrocefalia
2. Hidranencefalia
3. Macroencefalia (encéfalo crecido)
  - a. Enfermedad de Alexander
  - b. Enfermedad de Canavan
  - c. Enfermedad de Tay-Sachs
4. Agenesia del cuerpo calloso
5. Hematoma subdural
6. Macrocefalia constitucional (familiar)
7. Hemimegalencefalia

La *hidranencefalia*, definida como hidrocefalia y destrucción o falta de desarrollo de partes del cerebro, por lo general se acompaña de agrandamiento del cráneo. Si con una luz potente de centelleo en una estancia oscura se transilumina el cráneo, se detectan las regiones llenas de líquido en su interior en un efecto de linterna mágica. Puede provenir de infarto cerebral causado por oclusión intrauterina vascular o por ataque infeccioso como la toxoplasmosis o por citomegalovirus (CMV), que destruye parte de cada hemisferio cerebral. La ausencia de tejido encefálico disminuye la resistencia a la presión intraventricular y ello permite que se agranden enormemente ambos ventrículos laterales, situación que se intensifica si se agrega un estado de hidrocefalia por interferencia en la circulación de líquido cefalorraquídeo (LCR). La destrucción comentada del manto cerebral en el periodo embrionario puede hacer que se formen enormes defectos cerebrales con aposición de las superficies ventriculares y de la piamadre (*porencefalia*) y como consecuencia, falta de desarrollo de esa zona del cerebro. [Yakovlev y Wadsworth](#) se refirieron a la falla localizada de evaginación como *esquizencefalia*, y postularon que era resultado de un defecto focal del desarrollo en la pared del manto cerebral. La interpretación se basó en el descubrimiento de una corteza malformada en los bordes del defecto (a diferencia de la *porencefalia*), pero esto podría indicar sólo que la lesión precedió a la migración neuronal. [Levine et al.](#) atribuyen el problema a una lesión destructiva, tal vez isquémica, que se produce durante las primeras semanas de la gestación, época en la cual la migración neuronal era incompleta. Sin embargo, es posible que algunas formas provengan de defectos genéticos, que serán detallados más adelante.

La condición *macrocefálica* (una cabeza grande con ventrículos normales o un poco crecidos), puede indicar una enfermedad metabólica en progresión que agranda el cerebro, como en la *enfermedad de Alexander*, en la *degeneración espongiiforme de la infancia de Canavan*, y en las *fases tardías de la enfermedad de Tay-Sachs*, que se describen en el [capítulo 36](#). La *agenesia del cuerpo calloso*, una anomalía congénita común, se puede vincular con macrocefalia o diversos grados de alteración mental, defectos ópticos y crisis epilépticas. En una serie de 56 pacientes con agenesia del cuerpo calloso, [Taylor y David](#) informaron la presencia de epilepsia en 32 y grados variables de retraso del desarrollo en 28; sólo nueve carecían de defectos neurológicos identificables. También se advirtió una alta incidencia de trastornos psiquiátricos en estos individuos. En dichos casos, los estudios de tomografía computarizada (CT, *computed tomography*), e imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), revelaron la deformidad característica de los ventrículos en “alas de murciélago”. Asimismo, existe asincronía de la actividad eléctrica de los dos hemisferios cerebrales en el estudio electroencefalográfico (EEG). En algunos de los sujetos se identifica un tipo de herencia autosómica dominante ([Lynn et al.](#)). La agenesia del cuerpo calloso también es parte de los síndromes de Aicardi (véase adelante) y Andermann, y se le ha identificado, sin explicación, en algunos casos de hiperglicinemia no cetósica.

Los *hematomas subdurales* también agrandan la cabeza del niño y hacen que las fontanelas se abomben, y se separen las suturas craneales. El paciente por lo común está irritable e inquieto, y se alimenta mal. Los lactantes y los niños con neurofibromatosis, osteogénesis imperfecta y acondroplasia, muestran agrandamiento cefálico; cuando menos en la última condición, el cuadro parece provenir de diversos grados de hidrocefalia. La ecografía, que se puede efectuar durante los periodos prenatal y neonatal, suele ser diagnóstica de todos estos aumentos craneales. Además, las MRI y la CT precisan el tamaño de los ventrículos y la presencia de sangre o líquido subdural (*higroma*).

Aparte de los pacientes que experimentan estas patologías, en algunos sujetos se agrandan la cabeza y el encéfalo, aunque son normales en todos los otros aspectos. Algunos de ellos provienen de familias que tienen la cabeza grande. [Schreier et al.](#), que rastrearon el problema en tres generaciones

de varias familias, afirmaron que se heredaba por un rasgo autosómico dominante. De acuerdo con [Lorber y Priestley](#), los individuos de este grupo constituyeron un 20% de 557 niños enviados a una clínica a causa de aumento del tamaño de la cabeza.

### Hemimegalencefalia

Este término se refiere a un agrandamiento notable de un hemisferio cerebral como resultado de una anomalía del desarrollo. La sustancia gris cortical y algunas veces los núcleos basales presentan un notable incremento del volumen y peso. El cerebelo, el tronco del encéfalo y la médula espinal mantienen sus dimensiones normales. El cráneo está malformado o dilatado, pero en algunos casos su tamaño es normal. Rara vez la cara y cuerpo se agrandan en el lado del hemisferio de mayor tamaño. La corteza cerebral del hemisferio gigante es gruesa y desorganizada. Las neuronas están desordenadas y algunas veces son de mayor tamaño; en determinados lugares desaparece la laminación natural de la corteza. Se desconoce su causa, pero sin duda se perturba la embriogénesis en la fase de formación del neuroblasto.

Desde el punto de vista clínico, estos individuos tienen retraso cognitivo y algunos, epilepsia. Puede haber hemiparesia moderada, pero por lo común no se han señalado graves déficits neurológicos en los hemisferios. A pesar de ello, en la necropsia de unas cuantas personas sin déficit mental ni neurológico se ha identificado hemimegalencefalia.

### Craneoostenosis

Algunas de las deformidades craneales más alarmantes para el desarrollo del sistema nervioso central se deben al cierre prematuro de las suturas craneales (uniones membranosas entre los huesos de la bóveda craneal). Se estima que estos trastornos ocurren en uno de cada 1 000 recién nacidos vivos, con predominio en los varones ([Lyon y Evrard](#)). El crecimiento del cráneo se inhibe en dirección perpendicular a la sutura o suturas afectadas y así se produce un agrandamiento compensatorio en otras dimensiones, tal como lo permiten las suturas abiertas y funcionales. Por ejemplo, cuando están afectadas las suturas lambdoidea y coronal, el empujón del cerebro en crecimiento aumenta el tamaño de la cabeza en dirección vertical (*cráneo en torre* u *oxicefalia*, que también se ha llamado *turricéfalia* y *acrocefalia*). Las órbitas son superficiales, los ojos están saltados y las radiografías de cráneo evidencian islotes de adelgazamiento óseo (*lückenschädel*). Cuando sólo se lesiona la sutura sagital, la cabeza es larga y estrecha (*escafocefálica*) y la sutura cerrada se proyecta a manera de quilla en la línea media. En caso de cierre prematuro de la sutura coronal, la cabeza es excesivamente ancha y corta (*braquicefálica*). El sistema nervioso por lo general es normal en estas craneoostenosis restringidas. Si el trastorno se reconoce antes de los tres meses de edad, el cirujano puede elaborar suturas artificiales que permitan que la forma de la cabeza se acerque más a lo normal ([Shillito y Matson](#)). Una vez que el desarrollo del encéfalo concluye, es muy poco lo que puede hacerse además de cirugía reconstructiva compleja. Si se cierran varias suturas (por lo común la coronal y la sagital), al grado de disminuir la capacidad craneal, puede aumentar la tensión intracraneal y ocasionar cefalea, vómito y papiledema. En esta situación se necesita una intervención quirúrgica para ampliar la capacidad intracraneal.

Si por cualquier motivo un lactante se encuentra acostado con la cabeza vuelta siempre hacia el mismo lado (p. ej., a causa del acortamiento de un músculo esternocleidomastoideo o hemianopsia), el occipucio de ese lado se aplana, al igual que el hueso frontal opuesto. Las otras porciones de los huesos occipital y frontal se abomban, de modo que la longitud máxima del cráneo no ocurre en el plano sagital sino en el diagonal. Este trastorno se denomina *plagiocefalia* o *cabeza torcida*. La craneoostenosis de la mitad de una sutura coronal puede deformar también el cráneo de esta manera.

En la acrocefalosindactilia, craneosinostosis combinada con sindactilia (dedos de las manos o los pies fusionados o con membranas), por lo general hay complicaciones adicionales, como retraso mental, sordera, convulsiones y pérdida de la visión secundaria a papiledema. El llamado cráneo con forma de trébol es la más grave y mortal de las craneoostenosis, dadas las anomalías acompañantes del desarrollo del encéfalo (véase más adelante).

Diversas mutaciones del complejo génico *FGFR* (receptor para el factor de crecimiento de los fibroblastos) se han vinculado con síndromes de craneosinostosis con malformaciones variables de manos y pies. Por ejemplo, el síndrome de Apert, un trastorno autosómico dominante, en la mayoría de los casos se debe a la mutación de un solo nucleótido en el gen *FGFR2*.

### Trastornos de la migración neuronal y del desarrollo cortical

Los procedimientos neuroembriológicos han identificado varios aspectos clave de la formación de neuroblastos, migración, organización cortical, diferenciación neuronal y conectividad. Se han investigado ciertas anomalías del desarrollo en una de estas etapas de la citogénesis y la histogénesis durante el primer trimestre de la gestación, así como el crecimiento y la diferenciación que ocurren durante el segundo y tercer trimestres. En el primer trimestre del embarazo, surgen en la zona ventricular adyacente a los ventrículos neuronas posmitóticas que han de residir de manera

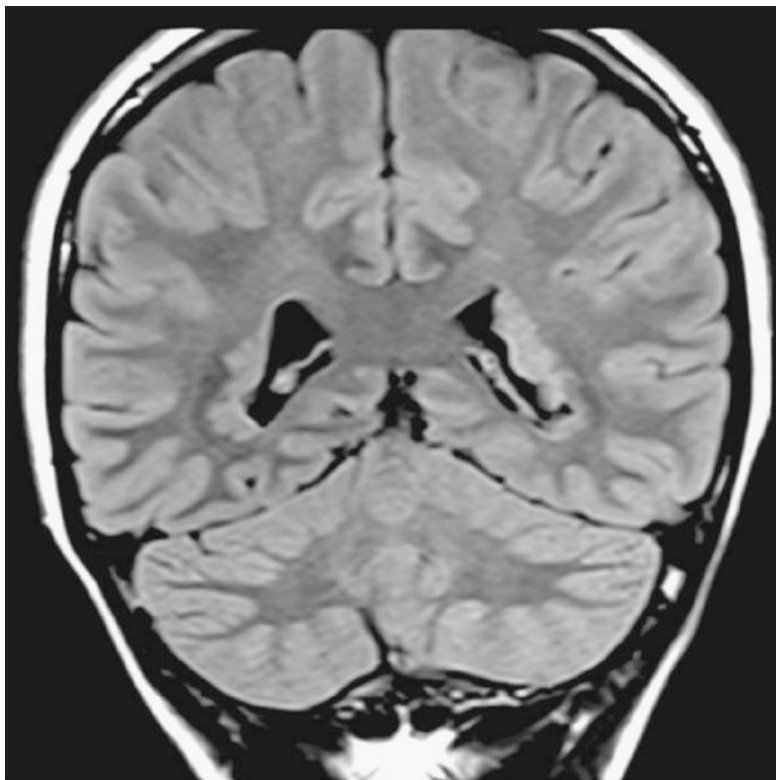
definitiva en la corteza. Migran a lo largo del entramado de la glia radial para formar la corteza de múltiples capas. Es interesante observar que las neuronas que ascienden en el entramado deben pasar por otras que están ya colocadas en la corteza, lo cual ocasiona la laminación de “adentro hacia afuera”, en la cual las neuronas que tienen poco de haberse formado y desplazado residen en la superficie más externa de la corteza en formación. La compleja regulación genética y epigenética de este proceso es un área en investigación activa, como resumen [Shibata et al.](#)

Originalmente hay exceso de neuronas, de ellas muchas se degeneran en el desarrollo, fenómeno llamado adecuadamente *apoptosis*. Se sabe de situaciones registradas en que no aparece el número total de neuroblastos y de neuronas. En un extremo, tal vez no aparezcan los dos hemisferios cerebrales independientes (*holoprosencefalia*) o el cerebro con ambos hemisferios puede ser pequeño permanentemente (*microcefalia*). En otros casos descritos, no es tan notorio el número menor de neuronas, pero falta la migración a la superficie cortical, permanecen dispersas en la zona del manto en láminas y agregados heterotópicos. [Desikan y Barkovich](#) revisan la base genética de diversas malformaciones en el desarrollo cortical; no es sorprendente que muchos de los genes implicados participen en vías que regulan la neurogénesis, la replicación celular y la formación de microtúbulos.

El término *polimicrogiria* se refiere a un número excesivo de giros más pequeños de lo normal. Se expresa como un síndrome de retraso mental, convulsiones, retraso del habla y anomalías motoras. Es probable que la corteza no tenga surcos (*liscencefalia*) o que tenga circunvoluciones defectuosas, con patrones de microgiros y *paquigiros* (giros amplios). En otros casos, la migración neuronal es normal en gran medida, pero pequeños grupos de neuronas en regiones particulares se retrasan o se localizan en *heterotopias* regionales (disgenesias focales, [fig. 37-1](#)). Estos trastornos en la migración, sobre todo las heterotopias, ahora se identifican más a menudo mediante MRI y se sabe que tienen relevancia funcional en la epilepsia, aunque también es posible que en tales estados haya retraso inespecífico en el desarrollo y dislexia. Por último, la formación y la estructura de la corteza pueden ser normales, pero no hay diferenciación de las conexiones intracorticales, intercorticales ni interhemisféricas, y la más sobresaliente es la agenesia del cuerpo calloso.

Figura 37-1.

Displasia cortical focal. MRI del plano coronal en un paciente con convulsiones. En la profundidad de la materia blanca, adyacente a los ventrículos laterales, existen agregados heterotópicos de materia gris, más evidentes en el hemisferio izquierdo.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En la introducción fue señalado un esquema cronológico de la embriogénesis de las principales vísceras y órganos y las fases coincidentes del cierre

Downloaded 2020-10-12 2:54 P Your IP is 190.106.205.238



del tubo neural. Si se recuerdan estos hechos elementales de la neuroembriología, es posible concebir fácilmente las bases de los estados clínicos siguientes: anencefalia, liencefalia, holoprosencefalia, polimicrogiria y paquigiria, microcefalia y combinaciones especiales de anomalías craneales y somáticas que se describen más adelante.

En lo referente a los trastornos del desarrollo cerebral, se conocen también tipos especiales de tumores que son consecuencia de anomalías en el desarrollo neuronal o glial. Su nomenclatura varía: gangliomas o gangliocitomas, neuroepiteliomas disembrionarios (DNET, *dysembryoplastic neuroepitheliomas*) y astrocitomas de baja graduación. A veces se manifiestan en el primer año de vida o incluso antes del nacimiento. Su crecimiento relativamente lento y su carácter benigno sugieren que algunos de ellos son hamartomas y no neoplasias verdaderas (véase [cap. 30](#)). Entre las neuroformaciones que los autores han identificado en los adultos está el tipo de Lhermitte-Duclos de gangliocitoma cerebeloso que se caracteriza por una imagen “atigrada” en la MRI (véase [fig. 30-16](#)).

#### Aspectos genéticos de trastornos cerebrales por defectos de la migración neuronal

Cada fase del desarrollo cerebral está bajo control genético, y por ello no es sorprendente que las aberraciones del desarrollo tengan una base genética ([Cuadro 37-3](#)). Un progreso singular en este terreno ha sido la identificación reciente de gran número de defectos genéticos de los que surgen trastornos de la migración neuronal. Las mutaciones en cuestión y lo que se sabe de sus efectos en el sistema nervioso en desarrollo, han sido revisados extensamente por varios autores, entre ellos [Mochida y Walsh](#), [Kato y Dobyn](#) y [Barkovich et al.](#); en el [cuadro 37-3](#) se incluye un resumen de sus trabajos. Es fácil advertir que diversas mutaciones muy diferentes pueden ocasionar el mismo tipo de desarrollo defectuoso y que cualquier gen particular puede originar malformaciones de intensidad diversa, pero en la mayoría de los casos, el gen afectado actúa en una fase del desarrollo cerebral que permite entender la naturaleza de la malformación.

Cuadro 37-3

**MUTACIONES VINCULADAS CON TRASTORNOS DE MIGRACIÓN NEURONAL Y MALDESARROLLO CORTICAL**

ENFERMEDAD	GEN	FUNCIÓN GÉNÉTICA
<b>Lisencefalia</b>		
Lisencefalia con hipoplasia del cerebelo	<i>RELN</i> (reelin)	Proteína de matriz extracelular
Lisencefalia (Miller-Dieker) o lisencefalia aislada	<i>LIS1</i>	Regulador de microtúbulos
Lisencefalia ligada a X con hipogonadismo (síndrome de Partington)	<i>ARX</i> (sin arista)	Factor de transcripción
Enfermedad músculo-ojo-cerebro	<i>POMGNT1</i>	Glucosiltransferasa
Walker-Warburg	<i>POMT1</i>	Glucosiltransferasa
Holoprosencefalia	<i>SHH</i> (el erizo <i>Sonic</i> )	Factor de transcripción
<b>Doble corteza</b>		
Doble corteza o lisencefalia ligada a X	<i>DCX</i> (doblecortina)	Proteína asociada con microtúbulos
<b>Heterotopias</b>		
Heterotopia nodular periventricular	<i>FLNA</i> (filamina A)	Proteína de unión de actina
Esclerosis tuberosa	<i>TSC1</i> (hamartina)	Supresor de tumor
Esclerosis tuberosa	<i>TSC2</i> (tuberina)	Supresor de tumor
Distrofia muscular de Fukuyama	<i>FCMD</i> (fukutina)	Posible glucosiltransferasa
<b>Esquicefalia</b>		
Esquicefalia	<i>EMX2</i>	Factor de transcripción
<b>Microcefalia</b>		
Microcefalia	<i>MCPH1</i> (microcefalina)	
Microcefalia	<i>MCPH5 ASPM</i>	Progresión celular a la mitosis

Así mismo, cabe señalar que las alteraciones metabólicas pueden dar lugar a malformaciones del desarrollo cerebral. Por ejemplo, [Nissenkorn et al.](#), en su revisión de los errores innatos del metabolismo vinculados con disgenesias cerebrales, insisten en que los trastornos como el síndrome de Zellweger y alteraciones de la oxidación de los lípidos, la fenilketonuria (PKU, *phenylketonuria*), la hiperglucemia y la deficiencia de piruvato deshidrogenasa originan migración neuronal aberrante y disgenesia del cuerpo calloso.

## Anencefalia

La anencefalia constituye una de las malformaciones congénitas del cerebro más frecuentes e impresionantes. Su incidencia es de 0.1 a 0.7 casos por 1 000 recién nacidos, y hay predominio del padecimiento en mujeres, en proporciones que varían de 3:1 y 7:1 en series diferentes. El índice de concordancia es pequeño, tanto en gemelos idénticos como en fraternos, pero a pesar de ello, la incidencia de la malformación aumenta varias veces la cifra esperada, si hay ataque de uno de los hijos dentro de la familia. La anencefalia ha sido más frecuente en algunas zonas geográficas, como en Irlanda; al respecto se han planteado algunas explicaciones de la genética poblacional o de exposición ambiental.

En esta entidad patológica faltan grandes partes de la piel cabelluda de huesos del cráneo y del cerebro, que abarcan la corteza y la sustancia blanca. Todo lo que queda es una mezcla hemorrágica de nervios, glia y tejido conjuntivo. Se identifican tronco del encéfalo, cerebelo y médula espinal, pero a menudo muestran malformación, también la presentan el corazón y otros órganos (15% a 40% de los casos). En los anencefálicos que sobreviven unos cuantos días (65% muere durante la vida intrauterina y casi 100% lo hace antes de terminar la primera semana de la vida posnatal), se puede observar reacción de sobresalto, así como movimiento de las extremidades, respiraciones espontáneas, reacciones pupilares a la luz, movimientos oculares y reflejos corneales. En algunos casos es posible despertar reacciones de evitación, llanto y reflejos de alimentación, lo que indica que para estas funciones sólo se requieren las estructuras rudimentarias del encéfalo.

Es posible anticipar la aparición de este trastorno, o uno similar, si los niveles séricos de  $\alpha$  fetoproteína, y acetilcolinesterasa del suero de la madre aumentan, suposición con mayores bases si también se observa incremento de ambos en el líquido amniótico. La positividad de tales mediciones debe hacer que se practique una ecografía del feto. Es frecuente identificar polihidramnios.

Las causas de la anencefalia son muchas, y se incluyen anormalidades cromosómicas, hipertermia de la madre y, al parecer, deficiencias de ácido fólico, cinc y [cobal](#) (consúltese el *Medical Task Force on Anencephaly*). De ellas hay pruebas bastante firmes de que la complementación con ácido fólico durante el primer trimestre del embarazo (desde la fecha de la concepción), disminuye la incidencia de anencefalia y de mielomeningocele. En la sección de “Disrafia o raquisquisis” (falta de fusión del tubo neural) en este capítulo se harán más comentarios sobre la anencefalia.

### Lisencefalia (agiria), holoprosencefalia y malformaciones de circunvoluciones

En esta categoría se incluyen numerosas formas de defectos de los surcos cerebrales. En las lisencefalias pueden faltar totalmente las circunvoluciones corticales y hay signos morfológicos de algunos tipos de deficiencias de neuroblastos. Estos casos tienen interés particular para los neonatólogos por sus anomalías físicas acompañantes, aunque el grado lesivo de la función neurológica rara vez permite la longevidad. Las convulsiones, mala regulación de la temperatura, rechazo de los alimentos y ataques apnéicos, se combinan para acortar la vida del individuo.

La falta de surcos tiene intensidad variable. Las neuronas posiblemente no se formen, o no migran en las proyecciones gliales para alcanzar las capas más superficiales de la corteza (cuadro que se llamó de tipo [Bielschowsky](#)); o no hay diferenciación normal de la corteza, las meninges y los ojos, salvo la circunvolución dentada y el hipocampo (de tipo Walker-Warburg); o puede haber otras perturbaciones pequeñas focales de las migraciones y laminaciones corticales, con heterotopias de neuronas en la sustancia blanca.

En las lisencefalias completas se agrandan los ventrículos laterales y el tercero, porque no hay cantidades normales del tejido cerebral vecino (p. ej., la hidranencefalia mencionada). La corteza cerebelosa es también anormal. En algunos encéfalos lisencefálicos se encuentran surcos superficiales, como circunvoluciones anormales anchas o estrechas, con corteza gruesa mal laminada; éstos son los llamados casos de *paquigiria* o *microgiria*, respectivamente, pero la anomalía migratoria es en esencia la misma. El cerebelo también es anormal y en él se observa hipoplasia o aplasia del vermis o del neocerebelo.

En defectos graves desde el nacimiento el cráneo es pequeño. En un tipo, que se hereda por un rasgo autosómico recesivo, se observan rasgos craneofaciales sutiles (nariz corta, maxilar inferior pequeño y anormalidades de los oídos), y también cardiopatía congénita. En otro grupo surgen, así mismo, distrofia muscular congénita familiar, de modo que podría clasificarse a cada paciente dentro de los síndromes de Fukuyama y Walker-Warburg (consúltese “Distrofia muscular congénita” en el [capítulo 45](#)).

Otros ejemplos de defectos en la aparición de surcos junto con anormalidades craneofaciales, en que se perturba el desarrollo en la quinta y la sexta semanas de gestación (véase [Volpe](#), 1995), son las *holoprosencefalias* alobular y lobular. En ambos subtipos, los dos hemisferios cerebrales, en parte o en su totalidad, forman una sola masa telencefálica. En casi todos los casos, el defecto cerebral se refleja por un solo ojo (ciclopía) y la ausencia de la nariz, de tal forma que la cara tiene un aspecto característico y perturbador.

Muchos de los trastornos graves son esporádicos y los lactantes pocas veces viven lapsos duraderos. En algunas de las malformaciones se ha dicho

que participa la infección congénita por citomegalovirus o virus de rubeola ([Hayward et al.](#)).

El *síndrome de Dandy-Walker* representa una variante más restringida de migración y defecto del tubo neural. Existe hipoplasia del vermis cerebelar, con o sin hidrocefalia, y en algunos casos hay además agenesia del cuerpo calloso con disgenesias corticales cerebrales ([Landrieu](#)). Este defecto, que se identifica por el crecimiento quístico del cuarto ventrículo, se comenta más adelante con los defectos disráficos del tubo neural.

Ya se mencionó que algunos casos de lisencefalia presentan una base genética (véase [cuadro 37-3](#)). Se han identificado dos genes que modifican la función microtubular: *LIS1* y “doblecortina” o *DCX*. Las grandes eliminaciones cromosómicas del gen *LIS1* originan síndrome de Miller-Dieker, en el cual la lisencefalia se acompaña de anomalías faciales características; defectos pequeños del mismo gen pueden ocasionar sólo lisencefalia. La lisencefalia con hipoplasia del cerebelo se debe a mutaciones en el gen humano “reelin” (*RELN*), el análogo del gen defectuoso del mismo nombre en ratones (que presentan una marcha tambaleante [*reeling gait*] y laminación neuronal cortical anormal). Los defectos en el factor de transcripción ARX se acompañan de lisencefalia ligada a X, agenesia del cuerpo calloso e hipogonadismo. La heterotopia nodular periventricular es causada por otro defecto génico, el gen de filamina A en el cromosoma X. Algunos casos de holoprosencefalia han sido atribuidos a mutaciones en el gen del factor SHH (*sonic hedgehog*).

### Microcefalia

En la mayoría de las displasias cerebrales mencionadas antes, el cráneo y el encéfalo son pequeños, pero hay también una forma primaria de microcefalia hereditaria, llamada *microcefalia verdadera*, en la cual la cabeza se reduce de tamaño de manera impresionante (perímetro menor de 45 cm en la vida adulta, es decir, cinco desviaciones estándar por debajo de la media). En cambio, la cara es de tamaño normal, la frente es estrecha y se inclina agudamente hacia atrás, y el occipucio es plano. El cerebro por lo general pesa menos de 300 g (límites normales del adulto de 1 100 a 1 500 g) y posee sólo unas cuantas cisuras primarias y secundarias. La corteza cerebral es gruesa, sin laminar y carece notoriamente de neuronas. Por supuesto, existe interés actual en la infección materna por Zika como la causa.

En unos cuantos casos se identificó, como acompañante, hipoplasia cerebelosa o atrofia muscular infantil. La estatura se reduce sólo en grado moderado; estos individuos se pueden reconocer al nacer por su aspecto antropoide y, más tarde, por su marcha pesada, su inteligencia en extremo baja y su falta de comunicación verbal. La visión, audición y sensación cutánea están intactas. En uno de los pacientes estudiados por colegas de los autores, los intentos realizados por medio de condicionamiento operativo, permitieron enseñar a la persona las formas de figuras simples. Las radiografías de cráneo indicaron que existían las suturas, y también había marcas de circunvoluciones en la tabla interna.

Grados menores de microencefalia se han vinculado con enfermedad progresiva de motoneurona y degeneración de la sustancia negra ([Halperin et al.](#)). [Evrard et al.](#) han descrito otro tipo raro de microcefalia, que llamaron “microcefalia radial”. La disposición de los surcos es normal y también lo es la disposición neuronal de la corteza cerebral. Al parecer el defecto reside en la escasez de neuronas generadas, pero no en su migración.

### Trastornos de la superficie de la piamadre

Esta categoría de maldesarrollo se caracteriza por migración inapropiada de neuronas a la superficie de la piamadre; ello conduce a nodularidad de la misma, que se describe como de aspecto en *adoquines*. En los tres trastornos con este hallazgo patológico, el cuadro clínico incluye retraso del desarrollo, junto con distrofia muscular congénita. Se piensa que tres defectos génicos identificados alteran la glucosilación de proteínas críticas en el encéfalo y en el músculo esquelético. Los genes en cuestión comprenden el de fukutina en la distrofia muscular de Fukuyama (consultar “Distrofia muscular congénita” en el [capítulo 45](#)), el *POMGNT1* en la enfermedad musculoculocerebral y el *POMT1* en el síndrome de Walker-Warburg, que se resume en el [cuadro 37-3](#).

### Anomalías cerebrales, craneales y somáticas combinadas

Existen tantas anomalías cerebrosomáticas que es difícil que el médico retenga las imágenes de ellas y aún más difícil que recuerde todos los epónimos con que son conocidas. Es útil agruparlas con base en el hecho de si las extremidades, la cara, los ojos, los oídos y la piel, están asociadas con un defecto cerebral. El número y variedades asombrosas de estas anomalías permiten sólo enumerar las más frecuentes y sus características físicas más manifiestas. Por desgracia, salvo algunos vínculos genéticos, no se conocen datos útiles de su origen. Por necesidad hay que recurrir a los atlas, y uno de los más completos fue el preparado por [Holmes et al.](#), basado en el material clínico obtenido en gran parte de la Escuela Fernald y del Centro Eunice K. Shriver en Massachusetts. También son útiles los textos de [Gorlin et al.](#) y de [Jones](#) en cuanto a datos específicos. Los textos de *Diseases of the nervous system in infancy, Childhood and adolescence* de [Ford](#) y el *Dictionary of syndromes and eponymic diseases* de [Jablonski](#),

continúan siendo una referencia valiosa.

### Anomalías sindactílicas-craneocerebrales (acrocefalosindactilia)

La fusión de dos dedos de la mano o del pie o la presencia de un apéndice cutáneo que representa un dedo adicional, se identifica a veces desde que nace una persona por lo demás normal. Sin embargo, si la sindactilia es más intensa y se acompaña de cierre prematuro de suturas craneales, generalmente coexisten anomalías del sistema nervioso. El término general *acrocefalosindactilia* se usa para describir varias combinaciones de deformidades craneoestenóticas y faciales y la fusión de los dedos. Varios de estos trastornos son una consecuencia de mutaciones en genes que codifican uno de dos factores de crecimiento de fibroblastos o proteínas relacionadas con ellos. Las siguientes descripciones incluyen solamente las principales características; en casi todos los casos se identifican, además, malformaciones distintivas de las órbitas, las orejas y del paladar.

1. *Acrocefalosindactilia de los tipos I y II (síndrome de Apert típico y atípico)*: cráneo turribraquicefálico, sindactilia de las manos y los pies (“manos en mitón”, “pies en calcetín”), retraso mental moderado a grave.
2. *Acrocefalosindactilia III (síndrome de Saethre-Chotzen)*: diversos tipos de craneoestenosis, dedos de las manos fusionados en sentido proximal y acortados, grado moderado de retraso mental; transmisión autosómica dominante.
3. *Acrocefalosindactilia IV (síndrome de Pfeiffer)*: turribraquicefalia, pulgares y dedos gordos de los pies anchos y aumentados de tamaño, codos en flexión parcial (sinostosis radiohumerales o radiocubitales), retraso mental leve y variable; herencia autosómica dominante.
4. *Acrocefalopolisindactilia V (síndrome de Carpenter)*: fusión prematura de todas las suturas craneales con acrocefalia, puente nasal plano, cantos mediales desplazados en sentido lateral, dedos en exceso y sindactilia, inteligencia subnormal.
5. *Acrocefalosindactilia sin dedos*: cabeza alta y aplanada en sentido bitemporal, ausencia de dedos de los pies y sindactilia de los dedos de las manos, retraso mental moderado.
6. *Acrocefalia con labio y paladar hendidos, aplasia radial y sin dedos*. Existe microbraquicefalia por craneoestenosis, labio y paladar hendidos, agenesia de huesos radiales y retraso mental grave.
7. *Discondroplasia, anomalías faciales y polisindactilia*: cráneo en quilla y reborde a través del centro de la frente (sutura metópica), brazos y piernas cortos, polidactilia posaxial y dedos cortos, retraso mental moderado.

En todos los tipos mencionados de sindactilia y anomalías craneales, que se pueden considerar como variantes de un síndrome en común, el diagnóstico se puede establecer a simple vista a causa de la deformidad de la cabeza, los ojos protuberantes y las manos y los pies anormales. El grado de retraso cognitivo es variable, casi siempre de moderado a grave, aunque en ocasiones la inteligencia es casi normal o normal. Se ha examinado el encéfalo sólo en unos cuantos casos y no de una manera que permita poner de manifiesto por completo la afección del desarrollo.

### Otras anomalías craneoencefálicas y esqueléticas

Los miembros de este grupo padecen anomalías distintivas de cráneo, cara y otras partes, pero la craneoestenosis no es un rasgo constante.

1. *Disostosis craneofacial (síndrome de Crouzon)*. Grados variables de craneosinostosis; frente amplia con saliente en la región fontanelar anterior; órbitas superficiales con proptosis; hipoplasia de la línea media facial y labio superior corto; meatos auditivos y orejas malformados; paladar alto, estrecho; retraso mental moderado. Como se comentó, un defecto genético en uno de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos causa alrededor de una tercera parte de los casos que no se acompañan de otras deformaciones ([Moloney et al.](#)). En la mayoría de los casos se observa una herencia autosómica dominante.
2. *Síndrome de surco facial mediano (displasia frontonasal; hipertelorismo de Greig)*. Es reconocible por ojos muy espaciados, raíz nasal amplia, nariz y premaxilares hendidos, línea del pelo frontal en forma de V, fontanela frontal anterior heterotópica (defecto craneal de la línea media) y retraso mental leve a grave.
3. *Condrodistrofia calcificante congénita (condrodisplasia punteada, síndrome de Conradi-Hünermann)*. Se identifica por frente prominente, nariz plana, ojos muy separados, cuello y tronco cortos con cifoescoliosis, piel seca, descamativa y atrófica, alopecia cicatrizal, cuerpos vertebrales

deformados de maneras irregulares y retraso mental poco frecuente; en algunos casos hay acortamiento grave de las extremidades.

4. *Síndrome bucofaciodigital*. Sólo se da en mujeres; tienen pseudohendiduras que afectan el maxilar inferior y el superior, la lengua y el paladar; hipertrofia de frenillo en la boca; hamartomas de la lengua; escasez del cabello pericraneal y en la mitad de los casos, inteligencia subnormal.
5. *Picnodisostosis*. Se reconoce por cabeza alargada y extremos frontooccipitales abombados, huesos faciales hipodesarrollados, micrognatia, dientes no erupcionados y deformados, huesos largos densos y deficientes con extremidades cortas, porciones terminales de los dedos cortas y amplias en las manos y los pies; retraso mental en 25% de los casos.
6. *Displasias óseas craneotubulares e hiperostosis*. Se incluyen bajo este título diversos trastornos genéticos del hueso, que se caracterizan por errores de la modelación de los huesos tubulares y craneales. Se encuentran hiperostosis frontal y occipital, crecimiento excesivo de los huesos de la cara y ensanchamiento de los huesos largos en diversas combinaciones. Los aspectos principales son hipertelorismo, raíz nasal amplia, obstrucción nasal, convulsiones, insuficiencia visual, sordera, prognatismo y retraso del crecimiento.

### Defectos oculoencefálicos (oculocraneales)

En esta categoría de anomalías hay falla simultánea del desarrollo o desarrollo imperfecto de ojos y encéfalo. En otros puntos ya fue mencionado un miembro de esta categoría, el síndrome oculocerebrorenal de [Lowe](#) y, por supuesto, muchas de las mucopolisacaridosis que se caracterizan por opacidades de la córnea, cambios del esqueleto y regresión psicomotora; se exponen por separado en el [capítulo 36](#). Además, sífilis congénita, rubeola, toxoplasmosis y enfermedad por inclusión de CMV pueden afectar la retina y el encéfalo; la hipoxia en el momento del nacimiento que requiere tratamiento con [oxígeno](#) puede lesionar al encéfalo y producir *fibrodisplasia retrolenticular*. Los defectos del desarrollo verdaderos en este grupo son los siguientes:

1. *Anoftalmía con retraso mental*. Defecto recesivo ligado al sexo. Ausencia de los ojos; las órbitas y los maxilares permanecen subdesarrollados, pero están intactos los tejidos anexiales de los ojos (párpados); inteligencia subnormal. Algunos casos de anoftalmía se atribuyen a genes que codifican factores de transcripción que actúan en el desarrollo del neuroeje (SOX2, RAX, RAX6).
2. *Enfermedad de Norrie*. También recesivo ligado al sexo; al nacer puede existir cierta capacidad de ver; más tarde hay encogimiento y recesión de los ojos (*ftisis bulbar*); algunos tienen dedos cortos, brotes de ira, alucinaciones y posiblemente regresión de la función psicomotora. Se ha relacionado con el gen NDP en el cromosoma X.
3. *Síndrome oculocerebral con hipopigmentación*. Es autosómico recesivo con ausencia de pigmento del pelo y la piel; córneas pequeñas, empañadas y vascularizadas y globos oculares pequeños (microftalmía); retraso mental notable; movimientos atetósicos de las extremidades.
4. *Microftalmía con opacidades corneales, pupilas excéntricas, espasticidad y retraso mental grave*.
5. *Síndrome de Aicardi* (véase [Aicardi et al.](#)). Se identifica por coriorretinopatía, lagunas retinianas, estafiloma, coloboma del nervio óptico, microftalmía, retraso mental, espasmos infantiles y otras formas de epilepsia, agenesia del cuerpo caloso y heterotopias corticales. Son diagnósticas la deformidad en “ala de murciélago” de los ventrículos tercero y laterales que se muestran en las MRI, así como las descargas asincrónicas de supresión y los husos del sueño. El trastorno se encuentra sólo en mujeres y es probable que su base radique en la regulación anómala del interferón.
6. *Lisencefalia del tipo de Walker-Warburg*. Ya se mencionó esta anomalía, así como su asociación con distrofia muscular congénita. El mecanismo de herencia es recesivo autosómico. Lesiones oculares constantes pero de tipo variable (displasia retiniana, microftalmía, coloboma, cataratas, opacidades corneales). Puede haber hidrocefalia y los exámenes de CT y MRI revelan la ausencia de surcos cerebrales (lisencefalia). Las características que confirman el diagnóstico son los ojos y las órbitas anormales, así como ausencia de vermis del cerebelo (véase [cuadro 37-3](#)).
7. *Degeneración tapetoretiniana congénita (amaurosis de Leber)*. Pérdida visual desde el nacimiento, retraso mental moderado o intenso y microcefalia. Ceguera de inicio temprano y ausencia de potenciales eléctricos en el electroretinograma (ERG), que la diferencian de la atrofia óptica de Leber de comienzo tardío, que es un trastorno mitocondrial ([caps. 12 y 36](#)).
8. *Displasia septoóptica (síndrome de Morsier)*. Es reconocible por disminución de la agudeza visual, discos ópticos pequeños, ausencia del *septum pellucidum* y pubertad precoz. Pueden presentarse diferentes grados de insuficiencia hipofisaria y se requieren complementos endocrinos.



## Anomalías oculoauriculocefálicas

Desde el punto de vista neurológico son menos importantes y el retraso mental se presenta sólo en algunos casos.

1. *Disostosis maxilofacial (síndrome de Treacher-Collins, síndrome de Franceschetti-Zwahlen-Klein)*
2. *Displasia oculoauriculovertebral (síndrome de Goldenhar)*
3. *Oculomaxilodiscefalia con hipotricosis (síndrome de Hallermann-Streiff)*

## Enanismo

El enanismo puede referirse a la talla baja *proporcional* o *no proporcional*. En la talla baja proporcional en adultos (casi siempre menos de 147 cm, o 4 pies y 10 pulgadas) hay una reducción uniforme del tamaño corporal que es resultado de un rasgo hereditario (talla baja de los padres), de una endocrinopatía como la deficiencia de hormona del crecimiento o de desnutrición durante el desarrollo. En la talla baja no proporcional, el tronco o las extremidades muestran acortamiento selectivo y la causa es la acondroplasia (resultado de una mutación en *FGFR3* y la causa de casi 70% de los casos de enanismo) u otro trastorno del tejido conectivo. En el enanismo proporcionado, la función cognitiva es normal, mientras que en el desproporcionado, la capacidad cognitiva puede variar mucho. Hay que comentar que la mayoría de los pacientes con retraso cognitivo grave están por debajo del promedio en talla y peso, pero existe un pequeño grupo cuya talla final es menor a 135 cm (4.5 pies) y se agrupan aparte sólo con base en esta característica (véase Jones respecto a la clasificación de Smith de los enanos). Los principales tipos de enanismo son los siguientes:

1. *Enanismo nanocefálico (enanismo con cabeza de pájaro, de Seckel)*. El término poco halagador *cabeza de pájaro* se ha aplicado a personas con cabeza pequeña, globos oculares de apariencia grande, nariz picuda y mentón poco desarrollado. Esta fisonomía no es única de alguna enfermedad, pero cuando se combina con enanismo incluye unos cuantos síndromes más o menos específicos. Hasta 1976 se habían informado cerca de 25 casos, algunos con otras anomalías esqueléticas y urogenitales, como curvatura medial de los dedos medios; sindactilia ocasional en los pies; luxaciones de codo, cadera y rodilla; cierre prematuro de suturas craneales; y deformación en pie equino. Estas personas son pequeñas desde el nacimiento y así permanecen, viven hasta la adolescencia o adultez. El retraso mental es grave. La causa es una mutación homocigótica o heterocigótica compleja en la proteína relacionada con RAD3, que también está implicada en la ataxia-telangiectasia. En la necropsia el encéfalo muestra un tipo simplificado de las circunvoluciones; uno de los pacientes de los autores padecía un tipo de degeneración de la mielina, semejante al observado en la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher.
2. *Síndrome de Russell-Silver*. Quizá posea un tipo de herencia autosómico dominante, con estatura corta de inicio prenatal, disostosis craneofacial, brazos cortos, hemihipertrofia congénita (brazo y pierna de un lado son de mayor tamaño y más largos), cabeza pseudohidrocefálica (cráneo de tamaño normal con huesos faciales pequeños), anomalías del desarrollo genital en una tercera parte de los casos, retraso del cierre de las fontanelas y en la maduración de las epífisis y elevación de las gonadotropinas urinarias. Algunos casos al parecer provienen de la modificación no mutacional de genes, que, a pesar de todo, se transmiten de un progenitor a su descendencia (sello genómico).
3. *Síndrome de Smith-Lemli-Opitz*. Tiene herencia autosómica recesiva con microcefalia, punta de la nariz ancha y ventanas nasales en anteversión, ojos muy separados, pliegues epicánticos, ptosis, barbilla pequeña, orejas bajas, aumento del tamaño del reborde alveolomaxilar, sindactilia cutánea, hipospadias en los varones, estatura corta, actividad neonatal subnormal, y aminoácidos e inmunoglobulinas séricas normales. Los que sobreviven cierto tiempo carecen de lenguaje y son paraparéuticos, con incremento de los reflejos y signo de Babinski. Las caderas por lo general están luxadas. La mutación causante está en *DHCR7*. El encéfalo es pequeño pero no se ha examinado a fondo. Dos de los casos atendidos por los autores fueron hermanas.
4. *Síndrome de Rubinstein-Taybi*. Se reconoce por microcefalia pero no craneoestenosis, inclinación de los párpados hacia abajo, cejas densas, nariz en pico de ave con tabique nasal que se extiende por debajo de las alas nasales, retrognatia leve, "sonrisa gesticulante", estrabismo, cataratas, obstrucción de los conductos nasolagrimal, dedos pulgares de las manos y dedos gordos de los pies anchos, clinodactilia, dedos de las manos sobrepuestos, crecimiento excesivo del pelo, hipotonía, ligamentos laxos, marcha rígida, convulsiones, reflejos tendinosos hiperactivos, ausencia de cuerpo calloso, retraso mental y estatura corta. La enfermedad anterior, que es hereditaria, dominante, surge como consecuencia de perturbación de la proteína que se liga a CREB, que es una proteína del núcleo necesaria para la expresión génica y que es modulada por el monofosfato de **adenosina** cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*).

5. *Síndrome de Pierre Robin*. Tal vez tenga un tipo de herencia autosómica recesiva con microcefalia pero sin craneostenosis, barbilla pequeña y hundida de manera simétrica, glosptosis (la lengua cae en sentido retrógrado hacia la faringe), paladar hendido, puente nasal plano, orejas bajas, deficiencia mental y en la mitad de los casos cardiopatía congénita. Son frecuentes camptomelia (huesos doblados) y enanismo distrófico (extremidades cortas).
6. *Síndrome de DeLange (síndrome de Cornelia DeLange)*. El fenotipo mencionado muestra alguna variabilidad, pero las manifestaciones diagnósticas esenciales son retraso del crecimiento intrauterino y de la talla, que no alcanza el tercer centil en todas las edades; microbraquicefalia, hirsutismo generalizado y sinofris (cejas que se unen en la línea media), fosas nasales en anteversión, labio superior largo y anomalías del esqueleto (flexión de codos, membrana entre el segundo y el tercer dedos de los pies, clinodactilia de los quintos dedos y pliegue palmar transversal). Todos los pacientes sufren de retraso mental moderado, pero, a menudo grave, lo que unido a las anomalías craneofaciales antes mencionadas, es diagnóstico. Se dice, lo cual está de acuerdo con la experiencia de los autores, que estos individuos son proclives a tener una mala disposición, la cual se manifiesta por morder y escupir. Más de la mitad de los casos se deben a mutaciones en el gen *NAPBL*; en los demás *SMC1A* o *SMC3* están afectados.
7. *Síndrome de Smith-Magenis*. El trastorno es causado por deleciones en el cromosoma 17, y comprende discapacidad para el aprendizaje, problemas graves de conducta (violencia y lesión autoinfligida), hiperactividad, hipoacusia y anomalías oculares.

## Anomalías neurocutáneas con retraso mental

No es sorprendente que piel y sistema nervioso compartan los estados patológicos que trastornan el desarrollo, puesto que ambos derivan del ectodermo. Sin embargo, es difícil encontrar un aspecto común en las enfermedades que afectan ambos órganos. En algunos casos está claro que el ectodermo se ha deformado durante la parte inicial de la vida intrauterina; en otros es posible una superposición de diversas enfermedades adquiridas de la piel. Por razones que serán expuestas luego, trastornos como neurofibromatosis, esclerosis tuberosa y angiomas encefalofaciales de Sturge-Weber son agrupados en una categoría especial llamada *facomatosis*.

Sin duda los hemangiomas cutáneos son las anomalías más frecuentes en la piel desde el nacimiento y por lo común son inocuas. En los primeros meses de la vida muchos pueden disminuir su tamaño. Sin embargo, el nevo vascular extenso dentro del territorio del nervio trigémino (y a veces en otras partes del cuerpo), ocasiona desfiguración permanente y por lo regular denota que también hay una lesión cerebral asociada y oculta topográficamente (síndrome de Sturge-Weber).

En párrafos posteriores son descritas otras enfermedades neurocutáneas. En la monografía de [Gomez](#), escrita en 1987, se hace una revisión más completa de tales enfermedades. La importancia de reconocer las anomalías cutáneas se vincula con el hecho de que el sistema nervioso por lo general es anormal, y muchas veces la lesión cutánea se manifiesta antes que puedan identificarse los síntomas neurológicos. En consecuencia, la lesión cutánea se convierte en una predicción de afección neurológica potencial.

*Síndrome de nevo de células basales*. Este padecimiento se transmite como rasgo autosómico dominante y se caracteriza por hoyuelos superficiales en las palmas de las manos y las plantas de los pies, tumores sólidos o quísticos múltiples sobre cabeza, cara y cuello que aparecen durante la lactancia o el principio de la infancia, retraso mental en algunos casos, abombamiento frontoparietal, hipertelorismo y cifoescoliosis.

*Ictiosis congénita, hipogonadismo y retraso mental*. Este trastorno se hereda como rasgo recesivo ligado al sexo. Además de la tríada típica de defectos, no se encuentran otros aspectos especiales.

*Xeroderma pigmentosa*. El tipo de herencia de esta afección es autosómico recesivo. Aparecen lesiones cutáneas durante la lactancia que adoptan la forma de eritema, ampollas, descamación, retracción al cicatrizar y pigmentación al exponer la piel a la luz solar; las lesiones antiguas son telangiectásicas, similares a parches, y están cubiertas con escamas finas; puede desarrollarse cáncer cutáneo más adelante; se observa pérdida de pestañas, conjuntivas bulbosas secas, además de microcefalia, hipogonadismo y retraso mental (50% de los casos). [Kanda et al.](#) clasifican a la enfermedad con la que en el pasado DeSanctis-Cacchione la llamaron síndrome de "idiocia xerodérmica" y piensan que el mecanismo fundamental es la deficiente reparación del DNA. Estos autores describieron los casos de dos adultos jóvenes con inteligencia baja, pruebas de degeneración de la médula espinal y neuropatía periférica. Las lesiones de los nervios periféricos se asemejaban a las de amiloidosis, los del síndrome de Riley-Day y los de la enfermedad de Fabry, porque había pérdida predominante de las fibras pequeñas. Se han descrito otras variantes. Se sabe que mutaciones en los genes reparadores del DNA son la causa de la xeroderma pigmentosa.

*Síndrome de Sjögren-Larsson.* Es un trastorno autosómico recesivo con eritrodermia ictiosiforme congénita, cabello normal o delgado, algunas veces esmalte dental defectuoso, degeneración pigmentaria de las retinas, piernas espásticas y retraso mental.

*Poikiloderma congénita (síndrome de Rothmund-Thompson).* Es un padecimiento con herencia autosómica recesiva; aparecen cambios cutáneos entre el tercer y sexto meses de la vida; la coloración sonrosada de las mejillas se extiende a las orejas y a las regiones glúteas y más tarde es sustituida por una pauta macular y reticular de atrofia cutánea entremezclada con estrías, telangiectasias y pigmentación; en la mitad de los casos, el cabello es escaso; se desarrollan cataratas, los genitales son pequeños, los pies y manos son anormales, la estatura es corta y hay retraso mental.

*Síndrome de nevo sebáceo lineal.* En el síndrome se advierte un nevo lineal en un lado de la cara y el tronco; lipodermoides en las conjuntivas bulbares; vascularización de las córneas, retraso mental, convulsiones focales y ondas ahusadas y lentas en el EEG. Se producen mutaciones causales en los oncogenes *HRAS*, *KRAS* y *NRAS*, y un hecho interesante es que estas mutaciones ocurren después de la fecundación (es decir, no son heredadas) y sólo se encuentran en algunas células (mosaicismo).

*Incontinencia pigmentaria (síndrome de Bloch-Sulzberger).* Sólo afecta a mujeres; aparecen lesiones dérmicas durante las primeras semanas de vida; las vesículas y las ampollas van seguidas por hiperqueratosis y bandas de pigmentación, retracción de la piel cabelluda y alopecia; hay anomalías de la dentición; otras características son hemiparesia, cuadriparesia, convulsiones y retraso mental; hay hasta 50% de eosinófilos en la sangre. Ahora se sabe que esta enfermedad se debe a mutaciones en el gen *NEMO* (modulador esencial de NF-κB).

*Hipoplasia dérmica focal.* Es también una afección limitada a las mujeres. Se producen áreas de hipoplasia dérmica con protrusiones de la grasa subcutánea, hipopigmentación e hiperpigmentación, escoliosis, sindactilia en algunos casos, estatura corta, complexión delgada y algunas veces inteligencia subnormal.

Otras entidades patológicas raras son melanosis neurocutánea, enfermedad melanolisosómica neuroectodérmica con retraso mental, progeria, síndrome de Cockayne y ataxia telangiectásica (véase más adelante; consúltese también [Gomez, 1987](#)).

## Disrafia o raquisquisis: meningocele, encefalocelos y espina bífida

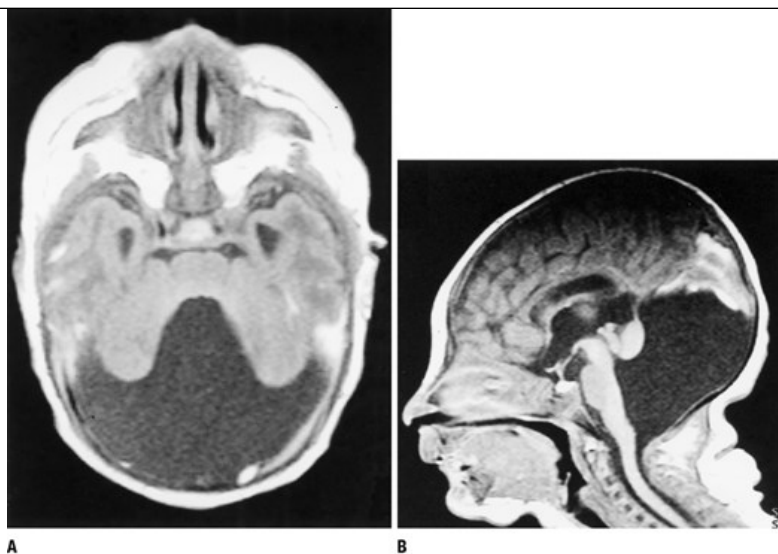
La categoría mencionada incluye un gran número de trastornos de la fusión de estructuras de la línea media dorsal del tubo neural primitivo, un proceso que tiene lugar las primeras tres semanas de vida. Se supone que en muchos casos intervienen factores exógenos, pero se conocen formas genéticas. El cuadro extremo es la anencefalia ya descrita en párrafos anteriores, y se caracteriza por la falta de todo el cráneo en el recién nacido y el cerebro no desarrollado, que está en la base de la estructura ósea, es una pequeña masa vascular sin estructuras nerviosas identificables.

Se otorga el nombre de *encefalocelo* a una eventración del tejido cerebral y sus cubiertas a través de un defecto por la falta de fusión de la línea media del cráneo. Los encefalocelos frontales pueden deformar la frente o conservarse ocultos. Existe el riesgo de meningitis por los defectos acompañantes de la corteza frontal, de la porción anterior del cuerpo caloso y de las estructuras opticohipotalámicas, así como la fuga del LCR hacia los senos frontales o etmoidales. Algunos de los niños con este defecto son relativamente normales desde el punto de vista cognitivo. Mucho más graves son los encefalocelos posteriores, y algunos de ellos son enormes y se acompañan de graves déficit neurológicos como ceguera, ataxia y retraso mental. No obstante, se identifican con claridad grados menores del defecto y éste puede ser pequeño u oculto, como en el caso del *meningoencefalocelo* conectado con el resto del encéfalo a través de una pequeña abertura en el cráneo. Es posible que los encefalocelos nasales pequeños no muestren signos neurológicos, pero si se confunden con pólipos nasales y si se resecan existe el peligro de provocar fístulas de LCR.

La base del *síndrome de Dandy-Walker* ([fig. 37-2](#)), como se dijo antes, es una falla del desarrollo de la porción de la línea media del cerebelo. Es una estructura de tipo quístico que representa un cuarto ventrículo muy dilatado, que se amplía en la línea media y determina que el hueso occipital se abombe hacia atrás y desplace el tentorio y la prensa de Herófilo hacia arriba. Por añadidura, el vermis cerebeloso es aplásico, el cuerpo caloso puede ser deficiente o no existir, y hay dilatación del acueducto y los ventrículos tercero y laterales.

Figura 37-2.

Síndrome de Dandy-Walker. Imagen por MRI que muestra agenesia de la porción media del cerebelo y un quiste grande de la línea media, que corresponde al cuarto ventrículo muy dilatado, el cual ocupa la fosa posterior completa. A, Vista axial. B, Vista sagital.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 13e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Son aún más frecuentes las anomalías del cierre de los arcos vertebrales; adoptan la forma de *espina bífida oculta*, *meningocele* y *meningomielocelo* de las regiones lumbosacras u otras. En caso de *espina bífida oculta*, la médula se conserva dentro del conducto y no hay saco externo, aunque pueden marcar el sitio de la lesión un lipoma subcutáneo, un hoyuelo o un mechón de pelo en la piel suprayacente. En caso de *meningocele*, sólo hay protrusión de la duramadre y la aracnoides a través del defecto en las láminas vertebrales, que forma una tumefacción quística habitualmente a la altura de la región lumbosacra; sin embargo, la médula se conserva dentro del conducto. En caso de *meningomielocelo*, que es 10 veces más frecuente que el meningocele, la médula experimenta extrusión (más a menudo la cola de caballo) en conjunto con las meninges y se aplica estrechamente contra el fondo de la tumefacción quística.

La incidencia de disrafismo espinal (mielosquisis), al igual que la de anencefalia, varía con amplitud de una localidad a otra, y el trastorno es más probable en un segundo hijo si alguno anterior fue afectado (la incidencia aumenta desde uno por cada 1 000 hasta 40 a 50 por cada 1 000).

### Etiología

En algún momento se atribuyó la mayor cifra de mielosquisis y anencefalia a factores exógenos (como el añublo de la papa en Irlanda), pero nunca se ha podido separar los efectos de la inanición y las hipovitaminosis respecto del posible efecto de un factor tóxico. En la actualidad se ha confirmado gracias a innumerables estudios con casos-testigos y asignación al azar de tratamiento, que el consumo inadecuado de ácido fólico en los comienzos del embarazo conlleva un mayor peligro de que surjan las malformaciones mencionadas. Tiene efecto protector el ácido fólico administrado antes del día 28 del embarazo, en tanto que la vitamina A brinda un pequeño beneficio en este sentido. Se han identificado vínculos similares aunque con menor certeza, con la exposición de la embarazada a algunos antiepilépticos, en particular ácido valproico y [carbamazepina](#). En algunos estudios epidemiológicos resumidos por [Mitchell et al.](#), se han considerado como factores de riesgo a la diabetes de la gestante y posiblemente a la obesidad. Sin embargo, el máximo riesgo que, en promedio, es 30 veces mayor, lo conlleva otro embarazo anterior en que el feto en particular mostró espina bífida.

### Diagnóstico

Al igual que sucede con la anencefalia, es posible anticipar el diagnóstico con base en la presencia de  $\alpha$ -fetoproteína en el líquido amniótico (la muestra se obtiene entre las semanas 15 y 16 del embarazo), y se confirma la presencia de la deformidad por ecografía fetal. En la identificación de la fetoproteína, una causa de error es la contaminación con sangre ([Milunsky](#)). Otro método fiable para confirmar la presencia de defectos del tubo neural es el inmunoanálisis para detectar acetilcolinesterasa, que se practica en el líquido amniótico.

En caso de haber meningomielocelo el producto nace con un gran saco lumbosacro en el exterior, cubierto por una fina capa de piel húmeda. Es posible que se haya roto el defecto en el útero o durante el nacimiento, pero muy a menudo el saco está intacto. Se advierte disfunción profunda de las raíces de la cola de caballo o del cono medular que está en el saco. La percusión de este último puede desencadenar movimientos involuntarios de las extremidades pélvicas. Por norma, hay parálisis de extremidades inferiores, expulsión de orina en gotas, de modo que el pequeño siempre está

húmedo, y no hay reacción al pinchazo de alfiler en los dermatomas lumbosacros, ni reflejos tendinosos. A diferencia de ello, las estructuras craneocervicales son normales, salvo que también coexista la malformación de Chiari, como a menudo sucede (véase adelante). El cuadro neurológico muestra diferencias con base en el nivel en que está la lesión. Si ésta es totalmente sacra, hay afección de los esfínteres vesical y anal, pero no hay ataque de extremidades inferiores; si el trastorno abarca la zona lumbar inferior y la sacra, hay deficiencia de la función de glúteos, piernas y pies en mayor grado que la de los flexores de la cadera y el cuádriceps; en caso de la zona superior lumbar, por lo común están indemnes los pies y las piernas, se conservan los reflejos del tendón de aquiles y puede haber signos de Babinski. Las dos complicaciones más frecuentes de estos defectos espinales graves son meningitis e hidrocefalia progresiva, por una malformación de Chiari (véase adelante). Botto et al. y Mitchell et al. revisaron el tema de la espina bífida y de los defectos del tubo neural.

### Tratamiento

La prevención por la administración de ácido fólico en el embarazo asume importancia decisiva. Hay gran variación en las opiniones sobre el tratamiento adecuado de la lesión establecida. Conviene extirpar y cerrar las capas del meningocele en los primeros días de vida, si se busca evitar meningitis letal. Después de semanas o meses, la hidrocefalia se manifiesta por el agrandamiento rápido del diámetro de la cabeza y la ventriculomegalia (cerebral) en la CT, y en estos casos se necesita colocar una derivación ventriculoperitoneal. Menos de 30% de los pequeños con tales características viven más de un año y no han sido alentadores los resultados a largo plazo del tratamiento de tales enfermos. Lorber et al. indican que 80% a 90% de los enfermos que sobreviven tienen retraso del desarrollo en algún nivel y son parapléjicos. A menudo se ha cuestionado la decisión de emprender métodos quirúrgicos formidables. En casos excepcionales, los pacientes con meningocele y los que tienen meningocele lumbar son psíquicamente normales.

### Otros defectos espinales del desarrollo que incluyen compresión medular

Los problemas del meningocele y sus complicaciones en gran medida pertenecen al terreno de la pediatría y la cirugía, por lo que rara vez interviene el neurólogo (excepto quizá en la valoración inicial del paciente), en el tratamiento de la infección meníngea o en el caso de ineficacia de la derivación con descompensación de la hidrocefalia. De mayor interés para neurólogos son las anomalías muy similares que se manifiestan por primera vez a finales de la niñez, en la adolescencia o incluso en la vida adulta. Ellas incluyen trayectos fistulosos con infecciones meníngeas repetitivas, lipomas lumbosacros con baja compresión de la médula espinal que origina un síndrome radicular o medular en los comienzos de la niñez o en fase tardía; diastematomielia, quistes o tumores con la espina bífida y una mielorradiculopatía progresiva, y por último la malformación de Chiari y la siringomielia, que se manifiestan por primera vez en la adolescencia o en la vida adulta. Más adelante serán descritas dichas anomalías.

Otra categoría de trastornos abarca la disrafia lumbosacra oculta, que no es hereditaria sino consecuencia del deficiente desarrollo de masas neuronales localizadas en el sentido caudal al neuroporo posterior (normalmente tal estructura se cierra en el día 28 de la vida embrionaria). La disrafia espinal oculta de este tipo se acompaña también de meningoceles, lipomas y teratomas sacrococcígeos. Otra anomalía claramente reconocida es la agenesia del sacro y, en ocasiones, de las últimas vértebras lumbares (*síndrome de regresión caudal*). Tiene interés que, en 15% de estos casos, la madre es diabética (Lyon y Evrard). En tales sujetos se produce parálisis flácida de las piernas, a menudo con contracturas artrogripósicas e incontinencia urinaria. La pérdida sensitiva es menos marcada, la función mental se desarrolla con normalidad y no hay hidrocefalia.

Los *trayectos sinusales* de las regiones lumbosacra u occipital tienen importancia porque pueden originar meningitis bacteriana a cualquier edad. Con frecuencia indica su existencia un pequeño hoyuelo en la piel o un mechón de pelo a lo largo de la superficie posterior del cuerpo en la línea media. (No debe incluirse el seno pilonidal en este grupo). El trayecto sinusal puede producir mielocistocele terminal y acompañarse de quistes dermoides o fibrolipomas en su parte central. Los meningoceles anteriores se pueden combinar con defectos cloacales (falta de pared abdominal y separación entre vejiga y recto). En todo caso de meningitis inexplicable es necesario buscar pruebas de trayectos de senos, en especial en casos de infecciones recurrentes o cuando el microorganismo que se cultiva es de origen dérmico nosocomial.

Los *quistes y tumores congénitos* son de gran interés, en particular el lipoma y el quiste dermoide que surgen en el *filum terminal* y fijan y comprimen la médula al sacro. Conforme la columna se alarga durante el desarrollo, surgen síntomas y signos progresivos, con distensión de la zona medular fija en sentido caudal (fig. 37-3). Algunos de los menores afectados mostrarán debilidad vesical y de miembros inferiores poco después de nacer. Otros muestran deterioro neurológico por lo común entre los dos y los 16 años y a veces más tarde (véase adelante). Es posible que la única manifestación sean las perturbaciones complejas de la función vesical que producen urgencia e incontinencia miccionales que comienzan en el segundo o tercer decenio, o los síntomas de la vejiga se combinen con impotencia (en el varón) y entumecimiento de pies y piernas o pie péndulo (Pang y Wilberger). Algunos de los adultos atendidos por los autores presentaron reacciones viscerales reflejas poco comunes, como defecación involuntaria o priapismo



al estimular el abdomen o el perineo. Según casi todos los cirujanos, los síntomas no provienen del mielolipoma, sino de la compresión medular; la eliminación de dicho tumor genera poco beneficio, salvo que, al mismo tiempo se separe la médula del sacro. Esto puede ser difícil porque el lipoma puede fusionarse con la cara dorsal de la médula espinal.

Figura 37-3.

Imagen por MRI ponderada en T2 de médula espinal anclada y el lipoma típico en su extensión caudal en un adulto. No se presenta disrafismo. Las principales características fueron flacidez vesical, debilidad asimétrica y atrofia de los músculos y cierta espasticidad en las piernas.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La *diastematomyelia* es otra anomalía poco común de la médula espinal que se observa con la espina bífida. En este caso una espícula ósea o una banda fibrosa sobresalen dentro del conducto raquídeo, desde el cuerpo de alguna de las vértebras torácicas o lumbares superiores y dividen la



médula en mitades por un tramo vertical variable. En casos extremos, la división de la médula puede ser completa y cada mitad posee su propio saco dural y grupo de raíces nerviosas. Esta separación longitudinal y duplicación de la médula se conoce como *diplomielia*. Al crecer el cuerpo, la restricción generada por la espícula ósea origina una *mielopatía por tracción*, que incluye como cuadro inicial el dolor y síntomas sensitivos, motores y vesicales progresivos, a veces ya en la vida adulta. En algunos pacientes se obtienen beneficios de la eliminación de la espícula fibroósea y la liberación de la médula espinal.

*Siringomielia* (véase también [cap. 42](#)). Se denomina así a una cavidad surgida durante el desarrollo en la médula cervical, que abarca un tramo variable en sentido caudal o rostral y que generalmente aparece junto con la malformación de Arnold-Chiari que se describirá más adelante. Se conocen otras anomalías raquídeas propias del desarrollo del sistema nervioso en la región cervical alta, como la fusión del atlas y el occipital o de vértebras cervicales (síndrome de Klippel-Feil), luxación congénita de la apófisis odontoides y del atlas, platibasia e impresión basilar. Las anomalías en cuestión se señalan en el [capítulo 42](#), junto con otras enfermedades de la médula espinal.

## Malformación de Chiari

El término mencionado engloba un conjunto de anomalías congénitas relacionadas en la base del cerebro; las más constantes son: 1) una lengüeta de tejido cerebelar por detrás del bulbo y la médula que se extiende al conducto raquídeo cervical; 2) desplazamiento del bulbo y la porción inferior del cuarto ventrículo al conducto cervical, y 3) un vínculo frecuente aunque no invariable con la siringomielia o alguna anomalía raquídea propia del desarrollo. [Chiari](#) (1891) fue el primero en describir con nitidez las anomalías anteriores y otras relacionadas. Se han hecho numerosas traducciones del material original pero se las ha criticado como inexactas. El síndrome también lleva el nombre de Arnold, pero fue muy pequeña su contribución a los conocimientos de tales malformaciones. El empleo del epónimo doble *malformación de Arnold-Chiari* está tan arraigado que no tiene mayor utilidad entrar en disputa. Chiari identificó cuatro tipos de anomalías. En años recientes, tal designación se ha limitado a los tipos I y II de ese autor, es decir, al descenso cerebelobulbar sin meningomielocelo o con este último, respectivamente. La malformación tipo III de Chiari comprende sólo un meningomielocelo cervical alto u occipitocervical con hernia cerebelosa, y el tipo IV, abarca sólo hipoplasia cerebelosa que probablemente no guarde relación con los demás tipos.

La incidencia entre adultos, obtenida de series de necropsias y en fecha más reciente del descenso de las amígdalas cerebelares descubierto de manera incidental por imagenología, es cercana al 0.6% de la población. Hay que subrayar que una proporción de personas normales tienen una pequeña lengüeta de la parte posterior del cerebelo, que sobresale unos cuantos milímetros debajo del labio inferior del agujero magno; por lo general, esto carece de relevancia y no justifica el diagnóstico de malformación de Chiari. Bejjani publicó un relato histórico de los aspectos clínicos, patológicos e imagenológicos de esta malformación, así como de la evolución de las ideas referentes a ésta.

Otros signos morfológicos son característicos de la anomalía verdadera de Chiari. Están alargados el bulbo raquídeo y el puente; el acueducto estrechado. El tejido desplazado (bulbo y cerebelo) ocluye el agujero magno; el resto del cerebelo, que es pequeño, también se desplaza al grado que oblitera la cisterna magna. Los agujeros de Luschka y Magendie a menudo se abren hacia el conducto cervical y es fibrótico el tejido aracnoideo que rodea al tronco del encéfalo herniado y el cerebelo. Todos estos factores entran quizá en operación para producir hidrocefalia, que siempre acompaña a este trastorno. Justamente por debajo de la cola herniada del tejido cerebeloso se crea un doblez o un espolón en la médula espinal, que se desplaza hacia atrás por el extremo inferior del cuarto ventrículo. En esta forma expresada plenamente de la malformación, casi siempre se identifica un meningomielocelo. Se insistirá de nuevo que *la hidromielia o la siringomielia en la médula cervical son alteraciones acompañantes frecuentes*, y que las principales teorías causales de estas últimas se basan en el cambio en la dinámica del LCR por la malformación de Chiari.

Las anomalías en el desarrollo del cerebro, en particular la polimicrogiria, coexisten pocas veces y el extremo inferior de la médula espinal puede prolongarse hasta el sacro (o sea, médula fijada). Por lo regular hay también defectos óseos. La fosa posterior es pequeña: el agujero magno está aumentado de tamaño y escotado hacia atrás. [Nishikawa et al.](#) sugieren que la pequeñez de la fosa posterior, con aglomeración, es la anomalía primaria, lo que causa la malformación cerebral. Con frecuencia, la base del cráneo está aplanada o indentada por la columna cervical (impronta basilar).

## Manifestaciones clínicas

En la malformación de Chiari del tipo II (con meningomielocelo), que es menos común pero conlleva consecuencias más importantes, el problema es la hidrocefalia progresiva. No se pueden discernir signos cerebelosos durante los primeros meses de la vida. No obstante, puede haber combinaciones variables de anomalías de los nervios craneales más bajos, que se manifiestan como estridor laríngeo, fasciculaciones de la lengua, parálisis de los

músculos esternocleidomastoideos (que causan retraso del desplazamiento de la cabeza cuando el niño es levantado de la postura tendida a la sedente), debilidad facial, hipoacusia y parálisis de ambos nervios abductores. Si la persona vive después de la etapa final de la niñez o llega a la adolescencia, pueden manifestarse algunos de los síntomas que son más típicos de la malformación de tipo I.

En la malformación de tipo I de Chiari, que es más frecuente (sin meningocele ni otros signos de disrafia espinal), es posible que los síntomas neurológicos surjan después de la adolescencia o en la vida adulta. Las manifestaciones son: 1) hipertensión intracraneal, y en particular cefalea; 2) ataxia cerebelosa progresiva; 3) cuadriparesia espástica progresiva; 4) nistagmo descendente, o 5) el síndrome de siringomielia cervical (amiotrofia segmentaria e hipoestesia de manos y brazos, con dolor o sin él). El paciente puede mostrar una combinación de trastornos de los pares craneales más bajos, el cerebelo, el bulbo y la médula espinal (trastornos de haces sensitivos y motores), generalmente con cefalea, predominantemente occipital. Esta combinación de síntomas se puede confundir fácilmente con esclerosis múltiple o un tumor en el agujero magno. Los síntomas por lo común duran largo tiempo, pero pueden tener un comienzo agudo después de la extensión sostenida o forzada del cuello, como ocurría después de una larga sesión odontológica, peinado del cabello en las mujeres, o una manipulación quiropráctica. La complexión de estas personas puede ser normal, pero cerca de 25% tiene signos de hidrocefalia detenida o “cuello de toro” corto. Cuando coexisten la impronta basilar (la anomalía congénita del hueso occipital que invagina el atlas posterior en la cavidad craneal) y una malformación de Chiari, puede ser imposible decidir cuál de los dos trastornos es el causante de los datos clínicos.

No hay certeza en cuanto a la naturaleza y la intensidad de la cefalea, que podría atribuirse razonablemente a una malformación de Chiari. La combinación más fiable sería el dolor occipitounal con la tos, los cambios de posición, o la maniobra de Valsalva, pero incluso en tales situaciones, es posible que la descompresión no alivie los síntomas. Una combinación cuestionable sería la cefalea sola por ejercicio. Solamente malformaciones grandes y genuinas deben ser consideradas como factores causales y no descensos pequeños de las amígdalas cerebelosas. Las cefaleas más generalizadas quizá se expliquen por el hallazgo de una malformación de Chiari y la conveniencia de tratamiento operatorio en tal situación, dependería del grado de discapacidad generado por otros aspectos de la malformación. En el capítulo 9 se hace un comentario más detallado del tema.

La lengüeta de tejido cerebeloso y el acodamiento de la médula cervical obstruyen la corriente ascendente del LCR y pueden generar una imagen muy característica, particularmente en la MRI sagital (fig. 37-4). La revisión de los cortes axiales de dicha técnica a nivel del agujero occipital demuestra “apiñamiento” de la porción superior del conducto cervical, por el desplazamiento descendente de tejido cerebeloso, pero es necesario ser conscientes de la existencia de las variaciones de la posición normal de las amígdalas cerebelosas a ese nivel. El descenso leve de dichas estructuras, que es reversible, también se observa con una menor tensión del LCR y no denota la existencia de una malformación de Chiari. Los progresos recientes en la MRI con contraste de fase, permiten estudiar el flujo del LCR en la región del agujero occipital, pero no se ha dilucidado su trascendencia para seleccionar a los pacientes para practicar descompresión operatoria (consúltese el resumen de Menick). El LCR en la malformación de Chiari por lo común es normal pero, por razones no explicadas, en algunos casos puede tener mayor tensión y nivel proteínico.

Figura 37-4.

Malformación tipo Chiari y siringomielia del desarrollo. La imagen por MRI ponderada en T2 muestra las amígdalas cerebelosas, que yacen en una posición inferior al agujero magno y por detrás de la médula espinal cervical alta y la cavidad de la siringomielia en la porción superior de la médula espinal.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad, Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Tratamiento

El tratamiento de la malformación de **Chiari** y cualquier impresión basilar acompañante son insatisfactorios. Si la evolución clínica es leve o incierta, quizá lo mejor será no suspenderlo. Si la discapacidad causada por espasticidad, ataxia, dolor en hombros o brazos, o compromiso de nervios craneales inferiores va en aumento, está indicada la laminectomía cervical superior y la ampliación del agujero magno. Se desconoce la estrategia apropiada para pacientes que sólo tienen cefalea, pero muchos de estos pacientes se operan si el dolor craneal es progresivo o si se agrava de manera intensa y consistente por la tos o maniobras semejantes de Valsalva, también si existen desmayos u otros síntomas relacionados que pudieran tener un vínculo razonable con la anomalía de Chiari. En la experiencia de los autores, el resultado de la operación es menos satisfactorio cuando la descompresión se realiza sobre todo por cefalea intratable, pero hay excepciones, en particular cuando los síntomas se desencadenan por esfuerzo o maniobra de Valsalva.

El procedimiento básico es la descompresión suboccipital y de C-1; pueden agregarse varias formas de derivación si hay siringomielia (la derivación se hace al espacio subaracnoideo adyacente), o si hay hidrocefalia. El procedimiento quirúrgico debe hacerse con cautela. La abertura de la duramadre y la manipulación extensa de la malformación o la excisión del cerebelo herniado pueden agravar los síntomas, pero algunos neurocirujanos lo hacen para descomprimir la parte inferior del tronco del encéfalo. A menudo la cirugía impide la progresión de la enfermedad neurológica, detiene la hidrocefalia o logra alguna otra mejoría clínica. Las series quirúrgicas publicadas por [Alzate et al.](#) son representativas. Se pone énfasis en la selección correcta de pacientes, pero como en la mayoría de los otros reportes, el análisis de 66 casos fue retrospectivo. (Esta referencia es parte de una monografía muy informativa). La mayoría de las series informan que en cerca del 5% de los pacientes ocurre fuga de LCR después de la operación. La

evolución de la siringomielia relacionada es incierta, pero la mayoría de las series publican resultados optimistas.

Como se indicó antes, se desconoce la función de la MRI con contraste por fase del flujo de LCR alrededor del agujero magno en la selección de los pacientes para la descompresión. El tratamiento de la siringomielia relacionada y otras alteraciones del desarrollo en esta región se describe con más detalle en el [capítulo 42](#) en la sección “síndrome siringomiélico intrabulbar”. Los autores no pueden comentar sobre el uso que hacen unos pocos neurocirujanos de la descompresión de la fosa posterior para el tratamiento del síndrome de fatiga crónica y todos los demás síntomas, salvo decir que es del todo ilógico, incluso cuando se detecta una malformación de Chiari.

## ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS (DISGENESIA CROMOSÓMICA CARIOTÍPICA)

Como se mencionó en la introducción, el descubrimiento a mediados del siglo XX de relevancia sobresaliente fue la identificación de un grupo de anomalías del desarrollo del cerebro y otros órganos, relacionado con una anomalía demostrable en el cariotipo de cromosomas autosómicos y sexuales. En 1959, Jacobs y Lejeune fueron los primeros en notar, casi de manera simultánea, una triplicación del cromosoma 21 en el síndrome de Down; a esto le siguió el descubrimiento de varias trisomías más, así como deleciones o traslocaciones de otros autosomas y la falta o exceso de uno de los cromosomas sexuales. Este suceso debe ocurrir en algún momento después de la formación del oocito, durante un periodo prolongado en estado latente en el ovario que envejece o durante el proceso de la concepción o la germinación y las primeras divisiones celulares. Por tal razón, todas las células del embrión pueden portar el cromosoma alterado o solamente algunas, situación última que se ha llamado *mosaicismo*.

No se ha dilucidado la forma exacta en la cual la triplicación u otra imperfección de un cromosoma perturban las vías de la ontogénesis. En algunos casos, la imperfección de una de esas estructuras puede ser efecto de la ausencia de un gen, o de la distorsión o de la fragmentación de un gen inestable, como ocurre en el síndrome X frágil. Las alteraciones de la línea germinal deben diferenciarse de las duplicaciones parciales adquiridas y de deleciones de partes de genes que aparecen en la forma de mutaciones somáticas adquiridas en muchos tumores, y de variaciones en el número de copias de segmentos de genes, y han surgido como posibles explicaciones de diversas enfermedades como el autismo.

Algunas anomalías cromosómicas no son compatibles con la vida, y las células de muchos productos abortados y mortinatos presentan cariotipos anormales. En otros casos, la persona puede vivir y mostrar sólo uno de muchos síndromes, y de ellos los más frecuentes son: 1) síndrome de Down (mongolismo, trisomía 21); 2) un tipo de arrinencefalia (trisomía 13, síndrome de Patau); 3) trisomía 18 (síndrome de Edwards); 4) síndrome del maullido de gato (eliminación del brazo corto del cromosoma 5); 5) monosomía 21; 6) cromosomas anulares; 7) síndrome de Klinefelter (XXY); 8) síndrome de Turner (XO); 9) otros (XXXX, XXX, XYY, YY, XYY); 10) síndrome de X frágil, que es la forma más común de retraso del desarrollo hereditario; 11) síndrome de [Williams](#), y 12) síndromes de Prader-Willi y Angelman. Se han detectado numerosos tipos menos frecuentes, y serán señalados algunos en párrafos siguientes, porque tienen algún interés neurológico especial. La frecuencia global de anomalías cromosómicas en recién nacidos vivos es de 0.6% (consultar la revisión de [Kalter y Warkany](#)). Convendrá que el lector consulte el artículo de [Lemieux](#) para una descripción integral en los trastornos vinculados con cromosomas; las especulaciones de la naturaleza de los retrasos mentales genéticos se incluyen en el artículo de [Nokelainen y Flint](#).

### Síndrome de Down (trisomía 21)

Este síndrome fue descrito originalmente en 1866 por Langdon Down, es la más conocida de las disgenesias cromosómicas. Su frecuencia es de un caso por 600 a 700 recién nacidos y explica, en promedio, 10% de todos los casos en todas las grandes series de pacientes con retraso mental severo. No es posible distinguir el síndrome de Down con la frecuente triplicación del cromosoma 21 del causado por una traslocación y consecuente duplicación de un brazo, en particular la parte distal del brazo largo, que parece contener la región causante del síndrome. En esa región hay dos genes que han despertado gran interés: *DYRK1A* y *DSCR1*.

El conocimiento detallado del problema permite identificarlo en el neonato, pero las características somáticas son más obvias conforme pasa el tiempo. La cabeza redonda, boca abierta, manos cortas y regordetas, fisuras palpebrales inclinadas y estatura corta, crean un aspecto inconfundible. Las orejas son bajas y ovales con lóbulos pequeños. Las fisuras palpebrales se inclinan ligeramente hacia arriba y afuera a causa de la presencia de pliegues epicánticos mediales que cubren en parte a los cantos internos (de ahí el viejo término *mongolismo*, que se considera peyorativo y ya no se utiliza). El puente de la nariz está mal desarrollado y la cara aplanada (hipoplasia de los maxilares). La lengua por lo general es más grande, con grandes fisuras y en protrusión. En los iris se observan manchas de color gris blanquecino de despigmentación (manchas de Brushfield). Los dedos meñiques son casi siempre cortos (falange media hipoplásica) e incurvados (clinodactilia). Las fontanelas son evidentes y cierran con mucha lentitud. Las manos son anchas, con un surco palmar transversal único (surco simiesco) y otras marcas dérmicas típicas. Son frecuentes las opacidades del

crystalino y las lesiones cardíacas congénitas (defectos septales y de otros tipos), lo mismo que las anomalías digestivas (estenosis duodenal). El paciente con síndrome de Down está ligeramente por debajo del tamaño promedio al nacer y es de manera característica de estatura corta durante los periodos posteriores de la vida. La estatura alcanzada en la edad adulta rara vez sobrepasa la de un niño de 10 años.

Un hallazgo notable lo representa la hipotonía de las extremidades. Al principio no existe o está reducida la respuesta de Moro y se dificulta la alimentación. La mayoría de los individuos afectados no camina sino hasta los tres o cuatro años de edad; la adquisición del habla es retrasada, pero cerca de 90% habla hacia los cinco años. El coeficiente intelectual (IQ, *intelligence quotient*) es variable y el de un gran grupo sigue una curva gaussiana; el IQ mediano es de 40 a 50 y los límites se encuentran entre 20 y 70. La mayor parte de los pacientes con síndrome de Down se caracteriza por una personalidad plácida, dócil y afectuosa. Una incidencia elevada de inestabilidad atlantoaxial los pone en riesgo de experimentar compresión de la médula espinal en las actividades deportivas.

La mayor incidencia de leucemia mielocítica y linfocítica impone un alto precio. Algunos pacientes han tenido accidentes cerebrovasculares y abscesos cerebrales como consecuencia de anomalías cardíacas y hay una frecuencia desproporcionadamente mayor de un trastorno cerebrovascular raro conocido como moyamoya ([cap. 33](#)). La esperanza de vida se acorta más tarde por el desarrollo casi universal de la enfermedad de Alzheimer, después de los 40 años de edad. Esto se explica por la presencia de la copia duplicada del cromosoma 21 del gen del precursor de la proteína amiloide, que es un elemento fundamental en la génesis de la enfermedad de Alzheimer; conforme surge esta última, el cuadro clínico se caracteriza por desatención, disminución del habla, perturbación de la orientación visuoespacial, pérdida de la memoria y del juicio, y convulsiones.

La triplicación afecta, principalmente a hijos de madres de edad avanzada, en tanto que la traslocación menos frecuente surge por igual en la descendencia de mujeres jóvenes y la de las mayores. En otros subtipos del síndrome de Down, referidos como *mosaico*, algunas células comparten la anormalidad cromosómica y otras son normales. Las personas afectadas muestran las formas atípicas del síndrome y algunas tienen inteligencia normal.

Apenas se están comprendiendo las alteraciones genéticas que conducen al mal desarrollo cerebral y las características físicas dismórficas. Se sugirió una relación con los genes que codifican enzimas del folato (entre otros mecanismos). [Roizen y Patterson](#) resumieron los aspectos genéticos y asimismo las características relacionadas con el cuidado médico de estos pacientes. Destacan la frecuencia alta de esprúe entérico (enfermedad celiaca) e hipotiroidismo y la necesidad de llevar a cabo detección para estos trastornos.

#### Datos de laboratorio e histopatológicos

El peso del encéfalo es cerca de 10% menor que el promedio. El tipo de las circunvoluciones es anormal. Los lóbulos frontales son menores que lo normal y las circunvoluciones temporales superiores son delgadas. Se ha afirmado retraso de la mielinización de la sustancia blanca cerebral y también de neuronas corticales inmaduras y mal diferenciadas. Prácticamente en todos los pacientes de síndrome de Down que tienen más de 40 años de edad, como se mencionó antes, se identifican los cambios de neurofibrillas propios de la enfermedad de Alzheimer y las placas neuríticas.

Es posible establecer el diagnóstico de síndrome de Down si se demuestran las anomalías cromosómicas en células del líquido amniótico. Alrededor de un tercio de las madres embarazadas también tiene un aumento anormal de  $\alpha$ -fetoproteína sérica en el segundo trimestre del embarazo. Otros indicadores de predicción independientes de síndrome de Down fetal son aumento de gonadotropinas coriónicas y disminución del [estriol](#) sérico ([Haddow et al.](#)). Es posible descubrir una proporción considerable de la población con Down mediante detección prenatal para estos marcadores séricos y amniocentesis en mujeres con pruebas positivas, a fin de buscar la anormalidad cromosómica. La detección temprana se apoya por la ausencia de un hueso nasal en las imágenes entre las 11 y 14 semanas, en cuya época se detecta de manera habitual ([Cicero et al.](#)).

#### Otras disgenesias cromosómicas

De nuevo se proporciona una lista con descripciones breves de sus características principales.

1. **Trisomía 13 (síndrome de Patau).** Su frecuencia es de 1:2 000 recién nacidos vivos, afecta a más mujeres que varones, la edad materna promedio es de 31 años; otros signos son microcefalia y frente inclinada, microftalmía, coloboma del iris, opacidades corneales, anosmia, orejas de ubicación baja, labio y paladar hendidos, hemangiomas capilares, polidactilia, dedos de las manos en flexión, prominencia de los talones hacia atrás, dextrocardia, hernia umbilical, trastornos de la audición, hipertensión, retraso mental grave y muerte durante la etapa temprana de la infancia.
2. **Trisomía 18.** Su frecuencia es de 1:4 000 recién nacidos vivos y posee mayor prevalencia en mujeres, con edad materna promedio de 34 años; se

reconoce por crecimiento lento, convulsiones ocasionales, retraso mental grave, hipertonía, ptosis y anomalías de los párpados, orejas de ubicación baja, boca pequeña, piel moteada, manos empuñadas con los dedos índices por arriba de los dedos medios, sindactilia, pies en mecedora, dedos gordos cortos, defecto del tabique ventricular, hernias umbilical e inguinal, esternón corto, pelvis pequeña, maxilar inferior pequeño y muerte al principio de la lactancia.

3. *Síndrome del maullido de gato* (deleción del brazo corto del cromosoma 5). Es identificable por llanto anormal, como el maullido de gato, retraso mental grave, hipertelorismo, pliegues epicánticos, braquicefalia, cara de luna llena, inclinación antimongoloide de las fisuras palpebrales, micrognatia, hipotonía, estrabismo.
4. *Cromosomas anulares*. Retraso mental con anomalías físicas variables.
5. *Síndrome de Klinefelter (XXY)*. Sólo afecta a los varones. Apariencia eunucoide, brazada amplia, escaso pelo facial y corporal, voz aguda, ginecomastia, testículos pequeños; casi siempre hay retraso del desarrollo, pero no grave; elevada incidencia de psicosis, asma y diabetes.
6. *Síndrome de Turner (XO)*. Sólo afecta mujeres. Cara triangular, mentón pequeño, a veces hay hipertelorismo y epicanto, distancia aumentada entre los pezones, clinodactilia, cúbito valgo, uñas hipoplásicas, talla baja, cuello membranoso, retraso en el desarrollo sexual, retraso ligero en el desarrollo. Es probable que la forma de herencia del cromosoma X influya en la personalidad de la paciente y el nivel de funcionamiento, como se indica en el [capítulo 20](#).
7. *Colpocefalia*. Es un raro tipo de malformación cerebral que consiste en dilatación marcada de las astas occipitales de los ventrículos laterales, engrosamiento del reborde suprayacente de materia gris cortical y adelgazamiento de la sustancia blanca. El cuadro clínico incluye retraso del desarrollo, espasticidad, convulsiones y anomalías visuales (por hipoplasia del nervio óptico). Este trastorno tiene probablemente orígenes diversos, pero se incluye entre las anomalías cromosómicas porque algunos casos se relacionan con el mosaicismo de la trisomía 8 ([Herskowitz et al.](#)). Se emplea a menudo el término *colpocefalia* de manera incorrecta para todas las formas de aumento de tamaño de los ventrículos (incluida hidrocefalia) que acompaña al desarrollo anormal del encéfalo.
8. *Síndrome de cromosoma X frágil* (consúltase la sección de retraso del desarrollo para mayores detalles clínicos). Es una *de las formas hereditarias más comunes de retraso mental*; se estima que ocurre en uno de cada 1 500 varones nacidos vivos; causa 10% del retraso del desarrollo grave en dicho sexo. Las mujeres, con dos cromosomas X, sufren la afección en una frecuencia de casi el 50% y sólo de manera leve. Con el advenimiento de nuevos marcadores para la estructura detallada de cromosomas, [Lubs](#) observó un sitio raro de rotura frecuente (“fragilidad”) en el cromosoma X y lo relacionó con un síndrome que incluye retraso del desarrollo, orejas salientes, facies alargada, perímetro craneal ligeramente reducido, estatura normal y testículos crecidos. En fecha más reciente se ha señalado la *ataxia progresiva* rara, en adultos que poseen la anomalía cromosómica, y han presentado escasa o nula deficiencia cognitiva.  
  
Al parecer, la fragilidad cromosómica se debe a una secuencia hereditaria repetida de CGG inestable en el cromosoma X. Los individuos afectados tienen más de 230 repeticiones y los portadores de 60 a 230. La secuencia prolongada inactiva un gen (*FMR1*) que codifica una proteína de unión de RNA con una relación desconocida aún con la función cerebral. [Nokelainen y Flint](#) revisaron extensamente la genética de este y de otros retrasos. [Rousseau et al.](#) describieron una prueba simple y sensible, utilizando análisis de DNA para el diagnóstico del síndrome de forma prenatal y después del nacimiento. Debido al mosaicismo, la longitud de la repetición del triplete no se relaciona directamente con el grado de expresión del retraso y en ocasiones la alteración de X frágil se presenta en varones con funcionamiento mental normal; en algunos casos, los niños varones de sus hijas padecen la enfermedad. De los pacientes observados por los autores, hubo casos en que el déficit intelectual fue leve y las principales anomalías fueron conducta difícil, logorrea, un tipo autista de aversión de la mirada y actitud asocial. Las manifestaciones neuroconductuales mencionadas del síndrome y otras más y su perfil peculiar de herencia (no es recesivo ni dominante) han sido expuestas por [Shapiro](#).
9. *Síndrome de Williams*. Descrito por J.C.P. Williams *et al.*, de Australia, desde la perspectiva de la estenosis aórtica supravalvular y un año más tarde por [Beuren et al.](#), constituye una combinación peculiar de desarrollo defectuoso del cerebro y anomalías cardiovasculares, que se ha atribuido en muchos enfermos a una microdeleción del cromosoma 7 en la región del gen que codifica la proteína elastina. Su frecuencia es de 1 caso por 20 000 recién nacidos. En párrafos siguientes se revisa de manera más detallada las manifestaciones clínicas de este síndrome.
10. *Síndromes de Prader-Willi y de Angelman*. El primer síndrome se ha mencionado en relación con la hiperfagia de trastornos hipotalámicos (distrofia adiposogenital o síndrome de Froehlich). No es un síndrome raro (uno en 20 000 nacimientos) y afecta a ambos sexos por igual. Son evidentes la hipotonía (recién nacido hipotónico), arreflexia, estatura pequeña, facies dismórfica y genitales hipoplásicos, mientras que la



artrogriposis se puede presentar al nacimiento. Después del primer año, el retraso mental es obvio así como notoria la obesidad debida a la hiperfagia. Los pacientes se pueden identificar por la nemotecnia “H3O”, que se refiere a hipomentalidad, hipotonía, hipogonadismo y obesidad. El trastorno se vincula a una delección en 15q11-q13 (una llamada microdelección, como en el síndrome de Williams), que puede identificarse mediante una combinación de análisis citogenéticos y de DNA. En 70% de los enfermos la enfermedad es originada por una delección no hereditaria del cromosoma X del padre.

11. El síndrome de Angelman, otra causa de retraso grave del desarrollo se relaciona con la anormalidad cromosómica idéntica que se encuentra en el síndrome de Prader-Willi, pero existe casi siempre un solo defecto genético hereditario materno. La diferencia en el fenotipo deriva de un fenómeno genético complejo llamado *impronta de restricción espacial*. El fenotipo incluye retraso del desarrollo grave, microcefalia, convulsiones resistentes, falta de habla, ataxia, risa inadecuada, mandíbula prominente, labio superior delgado y lengua prolongada. Son notables una postura poco común parecida a una marioneta, aunada a una tendencia persistente a reír y sonreír (de ahí el nombre antiguo de “síndrome de marioneta feliz”).
12. *Síndrome de Rett*, que se expone más adelante con mayor detalle; se menciona en este punto porque es consecuencia de un defecto dominante en el cromosoma X que ataca a una de cada 10 000 a 15 000 niñas. Después de seis a 18 meses de desarrollo normal, las habilidades motoras y capacidades mentales muestran una regresión lenta. Son características, conforme progresa la enfermedad, ciertas torceduras de la mano y otros movimientos estereotípicos de ella. Este trastorno se describe con más detalle más adelante en este capítulo.

Se pueden hacer diversas generalizaciones acerca de estas disgenesias cromosómicas. En primer lugar, las autosómicas son a menudo mortales (el síndrome de Rett es una excepción) y casi siempre tienen un efecto devastador sobre el crecimiento y el desarrollo cerebrales, sea que el lactante sobreviva o no. Por lo común aparecen anomalías de estructuras extraneurales y surge un grado de dismorfismo visible externamente (conjunto tan constante que el clínico puede anticipar con certidumbre que un pequeño con formación por lo demás normal, no tendrá un defecto cromosómico detectable). Sin embargo, sólo en el síndrome de Down y en la trisomía 13 (y tal vez la trisomía 18), la fisonomía y la configuración corporal son muy características. Es sorprendente que algunas de las desfiguraciones más grotescas, como la anencefalia y las anomalías congénitas múltiples, no se relacionen con una anormalidad morfológica de los cromosomas. En cambio, la insuficiencia de los cromosomas sexuales ejerce sólo los efectos más sutiles sobre el encéfalo, que afectan el intelecto y la personalidad, y en cierto grado sucede así en los casos de cromosomas sexuales supernumerarios (p. ej., XYY).

En muchas de las disgenesias cromosómicas comentadas no se ha identificado a la anormalidad básica del cerebro que origina el retraso del desarrollo. El volumen cerebral es un poco menor, pero se identifican sólo cambios pequeños en la conformación de las circunvoluciones y en la arquitectura cortical en las preparaciones microscópicas corrientes. Los métodos neurocelulares todavía no tienen el refinamiento suficiente para identificar la anormalidad cerebral fundamental.

## Deformidades teratológicas del sistema nervioso

Una serie de observaciones han rechazado la idea antigua de que el embrión humano está protegido naturalmente contra causas exógenas de mal desarrollo. Entre otros muchísimos agentes se ha observado que la radiación en el primer trimestre del embarazo, la rubeola y las infecciones por virus citomegálico, el hipotiroidismo intenso en la madre en el mismo lapso y la acción de alcohol, vitamina A y **talidomida** originan graves trastornos del desarrollo. Para el neurólogo, un dato muy importante es que los hijos de mujeres que reciben anticonvulsivos en los primeros meses de la gestación muestran un riesgo levemente mayor de presentar defectos congénitos (en promedio 5% en comparación con 3% de lo observado en la población general; consúltese “Efectos teratogénos de los antiepilépticos”, en el [cap. 15](#)). A ese tipo de fármacos se atribuyen anomalías comunes como son labio y paladar hendidos; también en estas situaciones se ha señalado una cifra un poco mayor de otros defectos craneofaciales, espina bífida, defectos cardíacos menores y disrafias. Se han hecho demandas y contrademandas centradas en la patogenia de otras sustancias o fármacos. Principalmente los datos se obtuvieron de animales que recibieron dosis mucho mayores de cualquier dosis terapéutica posible en los seres humanos. La información de pacientes es tan escasa respecto a muchas de tales sustancias o fármacos, que no se distraerá tiempo en exponerla y para mayor información consulte el artículo de [Kalter y Warkany](#).

## FACOMATOSIS (NEUROECTODERMOSIS CONGÉNITAS)

Según comentarios previos se han definido dos grandes categorías de enfermedades neurocutáneas. En la primera, el producto nace con un tipo de dermatosis especial o la presenta en las primeras semanas de vida; en las otras formas, la anomalía cutánea, a pesar de que existe ya en pequeño

grado en el recién nacido, evoluciona en la forma de cuadros casi neoplásicos; a ese tipo de alteraciones [van der Hoeve](#) en 1920 aplicó el término de *facomatosis* (del término griego *facos* que significa “mancha original, lunar o peca”) y comprende la esclerosis tuberosa, la neurofibromatosis y la angiomasia cutánea con anomalías del sistema nervioso central (SNC), que poseen muchas características en común: transmisión hereditaria, participación de órganos de origen ectodérmico (sistema nervioso, globo ocular, retina y piel), evolución lenta de lesiones en la niñez y la adolescencia, tendencia a formar hamartomas (masas tumoriformes benignas producidas por desarrollo defectuoso), y una predisposición a la transformación cancerosa letal. Los trastornos en cuestión se exponen más adelante y se incluyen en el [cuadro 37-4](#).

Cuadro 37-4

#### NEUROECTODERMOSIS CONGÉNITAS

##### Facomatosis verdaderas

1. Esclerosis tuberosa
2. Neurofibromatosis

##### Angiomasia cutánea con anomalías del sistema nervioso central

1. Síndrome de Sturge-Weber
2. Hemangiomas dermatómicos y malformaciones vasculares espinales
3. Síndrome de nevo epidérmico (nevo sebáceo lineal)
4. Enfermedad de Osler-Weber-Rendu
5. Enfermedad de von Hippel-Lindau
6. Ataxia-telangiectasia (enfermedad de [Louis-Bar](#))
7. Enfermedad de Fabry

## Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville)

La esclerosis tuberosa es una enfermedad congénita de tipo hereditario en la cual aparecen diversas lesiones causadas por hiperplasia limitada de las células ectodérmicas y mesodérmicas en la piel, sistema nervioso, corazón, riñón y otros órganos. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por la tríada constituida por *adenoma sebáceo*, *epilepsia* y *retraso del desarrollo*. Los signos diagnósticos son máculas cutáneas hipomelanóticas (lesiones en “hoja de fresno”) y fibróticas subepidérmicas “manchas chagrin” (piel de zapa).

Se ha señalado que Virchow reconoció los escleromas del cerebro en la década de 1860 y que von Recklinghausen informó una lesión semejante, combinada con miomas múltiples del corazón, en 1862, pero los artículos de Bourneville, que aparecieron entre 1880 y 1900, ofrecieron la primera descripción sistemática de la enfermedad y relacionaron las lesiones cerebrales con las de la piel facial. Vogt (1890) se percató por completo de la importancia de las relaciones neurocutáneas y delineó de manera formal la tríada constituida por adenoma facial sebáceo, epilepsia y retraso del desarrollo. El término “epiloia”, creado por Sherlock para la enfermedad en 1911, nunca consiguió aceptación general. En su monografía, Gomez revisa éstos y otros aspectos históricos.

## Epidemiología

Esta enfermedad se ha descrito en todas partes del mundo y es igual de frecuente en todas las razas y sexos. La herencia es manifiesta sólo en una minoría de los casos: 50% en algunas series y tan sólo 14% en la serie de Bundag y [Evans](#) (citada por [Brett](#)). La aparición de la enfermedad es regida por dos genes dominantes autosómicos (véase adelante), pero su frecuencia se ha calculado en un caso en 20 000 a 300 000 personas. Se hereda por un mecanismo autosómico dominante, aunque con penetrancia variable. El gen anormal puede estar en uno de dos sitios que son el brazo largo del cromosoma 9, llamado *TSC 1* (hamartina) o en el brazo corto del cromosoma 16 *TSC 2* (tuberina), que es frecuente. Se han descrito mutaciones muy diversas y los dos alelos deben estar afectados para que se exprese la enfermedad (“pérdida de la heterocigosidad”). En aproximadamente 15% de los casos esporádicos no se identifica mutación alguna y sus manifestaciones tienden a ser menos intensas, tal vez por el mosaicismo presente. La hamartina y la tuberina actúan como proteínas oncosupresoras e interactúan para suprimir la proliferación celular; ello en parte explicaría la propensión a que surjan diversas neoformaciones y hamartomas. Pertenecen a esta categoría las lesiones cerebrales y dos de las tres lesiones

cutáneas que coexisten en la esclerosis tuberosa. Para explicar la inactivación de estos genes se han planteado hipótesis que vinculan la migración neuronal o la secreción excesiva de factores de crecimiento, con la patogenia de las lesiones características. Muchas de las investigaciones para conocer las funciones de las dos proteínas mencionadas y su participación en la tumorigénesis, se realizaron en *Drosophila* y se resumen en el trabajo extenso de [Crino et al.](#)

La enfermedad afecta muchos órganos además de la piel y el cerebro, y puede asumir formas muy diversas; es difícil diagnosticar las menos intensas (conocidas como forma atenuada o incompleta) y por ello es imposible definir su incidencia. La esclerosis tuberosa explica cerca de 0.66% del retraso del desarrollo y 0.32% de los casos de epilepsia en pacientes en instituciones. La bibliografía médica publicada contiene diversos informes de pacientes cuyo funcionamiento cognitivo se preservó y que nunca sufrieron convulsiones.

### Etiología y patogénia

Los elementos celulares dentro de las lesiones nodulares cerebrales (llamadas tuberosidades, véase adelante), muestran anomalías en su número, tamaño y orientación. Las masas tumoriformes en órganos diversos pueden incluir células de varios tipos (como fibroblastos, mioblastos cardiacos, angioblastos, glioblastos y neuroblastos) y su número es excesivo localmente. Al parecer, ocurre una alteración del proceso proliferativo durante el desarrollo embriológico, que aún así se conserva bajo control, en el sentido de que sólo rara vez estos crecimientos experimentan transformación maligna. Pueden alcanzar un tamaño gigantesco las células muy especializadas contenidas en las lesiones; en las esclerosis cerebrales se observan a menudo neuronas que tienen tres a cuatro veces el tamaño normal. Estos hechos ponen de relieve el carácter potencialmente blastomatoso del proceso.

Las tuberosidades extirpadas en cirugía muestran activación de una vía de control del tamaño celular (sitio de acción de la rapamicina en mamíferos [mTOR, *mammalian target of rapamycin*,]); situación que concuerda con los efectos de las mutaciones *TSC* en esta cascada y probablemente explica la presencia de neuronas gigantes, como exponen [Kwiatkowski y Manning](#).

### Manifestaciones clínicas

La enfermedad puede encontrarse en el momento del nacimiento (se ha establecido el diagnóstico mediante CT y MRI en recién nacidos), pero con más frecuencia el lactante se considera normal ([cuadro 37-5](#)). En cerca de 75% de los casos se concede atención a la posibilidad de esta enfermedad, por la ocurrencia de convulsiones locales o generalizadas o por el desarrollo psicomotor retrasado. Como sucede con cualquier trastorno que provoca retraso del desarrollo, la primera sospecha surge al observar retraso del progreso normal de la maduración. Cualquiera que sea el síntoma inicial, el trastorno convulsivo y el retraso del desarrollo se acentúan dentro de los dos a tres primeros años de la vida. La anomalía cutánea facial, el llamado adenoma sebáceo, aparece más tarde durante la infancia, por lo regular entre el cuarto y décimo años de la vida y es progresivo.

Cuadro 37-5

## MANIFESTACIONES DE LA ESCLEROSIS TUBEROSA

**Cutáneas y ectodérmicas**

- Piel de zapa (manchas chagrín)
- Angiofibromas faciales (adenoma sebáceo)
- Fibromas ungueales y subungueales
- Manchas hipomelanóticas de la piel (más de 3)
- Depresiones múltiples en el esmalte dentario
- Quistes óseos
- Pólipos rectales hamartomatosos
- Fibromas en encías
- Manchas acromáticas en retina
- Quistes renales múltiples
- Rabdomiomas cardíacos
- Angiomiolipomas renales
- Linfangiomatosis

**Sistema nervioso**

- Convulsiones
- Retraso del desarrollo
- Tuberosidades corticales
- Nódulos subependimarios
- “Astrocitoma” subependimario de células gigantes
- Hamartoma retiniano

A medida que transcurren los años, el tipo de las convulsiones cambia. En el primer o segundo año toma la forma de espasmos de flexión masiva con hipsarritmia (descargas disrítmicas irregulares de husos de alto voltaje y ondas lentas en el EEG). Hasta 25% de los pacientes con tales tipos de convulsiones han mostrado padecer esclerosis tuberosa. Más tarde las convulsiones se presentan como ataques motores y psicomotores generalizados más típicos o como pequeño mal atípico. Pueden ser breves cualesquiera de los tipos de convulsiones, en especial si el sujeto recibe medicación anticonvulsiva. Son totalmente infrecuentes las anomalías neurológicas focales, cuya aparición podría anticiparse con base en el tamaño y el sitio de algunas de las lesiones.

La función mental continúa su deterioro con lentitud. De modo excepcional se observa debilidad espástica o coreoatetosis leve de las extremidades y en unos cuantos casos hidrocefalia obstructiva. Como sucede en cualquier estado de retraso del desarrollo grave, pueden observarse diversas peculiaridades motoras inespecíficas, como llanto constante, murmullos, movimientos de balanceo estereotípicos y manierismos digitales. En casi la mitad de los casos se añaden a la deficiencia intelectual alteraciones afectivas y conductuales, muchas veces de tipo hiperactivo y agresivo.

Todos los clínicos que han tenido amplia experiencia con esta enfermedad advierten la falta de paralelismo entre la gravedad de la epilepsia, el déficit mental y las anomalías cutáneas. Algunos pacientes muestran convulsiones recurrentes, aunque su función mental sigue siendo relativamente normal; en otros casos las lesiones cutáneas insignificantes o un facoma retiniano (véase adelante) pueden sugerir la identidad del trastorno en una persona con mente normal y escasas convulsiones. En estos casos, el reconocimiento puede eludir a los neurólogos y los dermatólogos competentes. Como regla general, el inicio temprano de las convulsiones es un factor de predicción de retraso del desarrollo. [Gomez et al.](#) sugieren que las convulsiones lesionan el encéfalo, aspecto con el que concuerdan en parte los autores. No obstante, parece probable que tanto la epilepsia como el retraso del desarrollo, sean producto de la afección grave del encéfalo por las lesiones de la esclerosis tuberosa.

Las limitaciones de espacio permiten hacer sólo un informe de las demás anomalías viscerales en la esclerosis tuberosa. En cerca de la mitad de los casos se encuentran placas grises o amarillentas (en realidad, tumores gliomatosos) en la retina a nivel del disco óptico o cerca de éste o a cierta distancia de él. Fue a partir de esta lesión, llamada *facoma*, que derivó [van der Hoeve](#) el término aplicado a todas las enfermedades neurocutáneas de esta clase. Cerca de la mitad de todos los rabdomiomas benignos del corazón se acompaña de esclerosis tuberosa y, si se localizan en la pared

auricular, pueden causar defectos de la conducción. Se han reconocido otros tumores benignos de tipo celular mixto (angiomolipomas) en riñones, hígado, pulmones, glándula tiroides, testículos y tubo digestivo. Algunas de las anomalías menos frecuentes son quistes de pleura o pulmones, quistes óseos en los dedos de las manos y zonas de aspecto mármoleo o de aumento de la densidad de los huesos.

En cerca de 90% de los pacientes las lesiones con forma de hoja de fresno con esclerosis tuberosa aparecen máculas hipomelanóticas congénitas (confundidas antes con “albinismo parcial” o “vitiligo”), antes que cualquier otra lesión cutánea (Fitzpatrick et al.). Gold y Freeman, lo mismo que Fitzpatrick et al., insisten en la frecuencia de estas lesiones leucodérmicas y en su valor para el diagnóstico de la esclerosis tuberosa durante la lactancia, antes que aparezcan las otras lesiones cutáneas características. Las zonas hipomelanóticas se distribuyen de manera lineal sobre el tronco o las extremidades y son de tamaño variable, desde unos cuantos milímetros hasta varios centímetros; su configuración es oval, con un extremo redondo y el otro puntiagudo, en forma de hoja de fresno. La lámpara de Wood, que emite sólo rayos ultravioleta, facilita la demostración de estas lesiones a causa de la ausencia de melanoblastos, que absorben en condiciones normales la luz dentro de los límites del espectro ultravioleta (longitud de onda de 360 nm). Estas lesiones asumen color rosa si se frota y contienen glándulas sudoríparas; por lo regular no están en la cara ni en la cabeza. A veces hay un penacho cano en el cabello (poliosis). Los exámenes de microscopía electrónica de las lesiones hipomelanóticas revelan un número normal o reducido de melanocitos, pero su reacción de la dopa está disminuida y los melanosomas son pequeños.

En cerca de 90% de los pacientes de más de cuatro años de edad se identifican defectos faciales bien desarrollados (adenomas de Pringle), que son patognomónicos de la esclerosis tuberosa. Aunque se les denomina “adenomas sebáceos”, estos nódulos son en realidad angiofibromas; las glándulas sebáceas participan sólo de manera pasiva (fig. 37-5). De forma típica, son nódulos rojos o rosas con una superficie lisa brillante y tienden a estar circunscritos a pliegues nasolabiales, carrillos y mentón; en ocasiones también se presentan en la frente y la piel cabelluda. La manifestación más temprana de la angiofibromatosis facial puede ser un eritema leve sobre las mejillas y la frente, que se intensifica con el llanto. La aparición de grandes placas de tejido conjuntivo sobre la frente por lo general denota una forma grave de la enfermedad.

Figura 37-5.

Adenoma sebáceo de la esclerosis tuberosa.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Sobre el tronco, la lesión diagnóstica es la “mancha de piel de zapa” (en realidad una placa de fibrosis subepidérmica), que se encuentra más a menudo en la región lumbosacra. Se manifiesta como un área de piel de coloración carnosa, plana y ligeramente elevada, de 1 a 10 cm de diámetro, con aspecto de “piel de cerdo”, “cuero de elefante” o “cáscara de naranja” (fig. 37-6). Otro sitio frecuente de afección fibromatosa es el lecho ungueal; por lo general aparecen fibromas subungueales durante la pubertad y prosiguen su desarrollo con el paso de la edad. Otros cambios cutáneos

frecuentes, no diagnósticos por sí mismos, son carnosidades fibroepiteliales (fibromas blandos), manchas de color café con leche y hemangiomas color vino tinto.

Figura 37-6.

Mancha de piel de zapa (chagrín) de la parte baja de la espalda en un paciente joven con esclerosis tuberosa.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

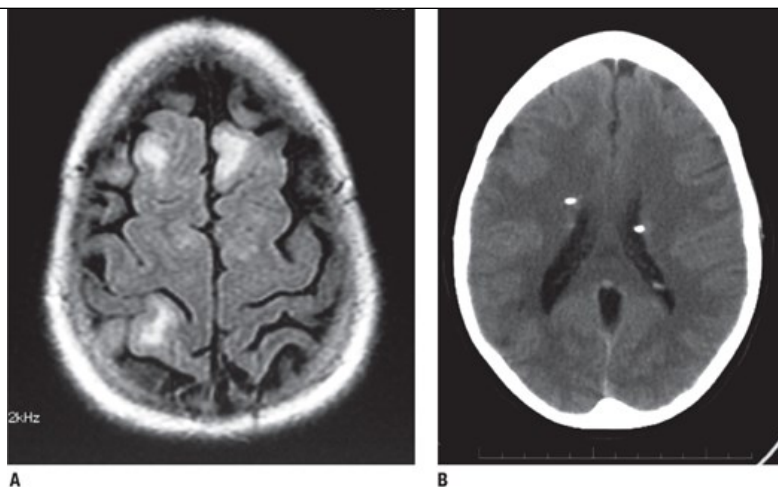
## Histopatología

El encéfalo evidencia diversas anomalías diagnósticas. Ninguna otra afección se distingue por el ensanchamiento, la blancura poco natural y la firmeza de partes de algunas de las circunvoluciones cerebrales. Éstas son las *tuberosidades* que dan su nombre a la enfermedad. Sobre la superficie del encéfalo su anchura varía, desde 5 mm hasta 2 ó 3 cm. Su superficie de corte revela falta de límites entre la corteza y la sustancia blanca y presencia de pequeños depósitos blancos de calcio; estos últimos, que se observan con facilidad en los estudios de CT y MRI, se denominan *cálculos encefálicos* (véase más adelante y [fig. 37-7](#)). Las paredes de los ventrículos laterales pueden hallarse incrustadas con pequeñas partículas blancas o de color blanco sonrosado que parecen goteras de vela. Cuando se calcifican, se advierten en las radiografías como opacidades curvilíneas que siguen el contorno del ventrículo. Rara vez se encuentran nódulos de tejido anormal en los núcleos basales, tálamo, cerebelo, tronco del encéfalo y médula espinal.

Figura 37-7.

Esclerosis tuberosa. *A*, En la MRI se identifican múltiples hamartomas. *B*, En la CT se observan nódulos subependimarios, y su naturaleza cálcica ha hecho que se les denomine “cálculos cerebrales”.





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Bajo el microscopio se observa que las tuberosidades están compuestas por filas entrelazadas de astrocitos fibrosos pesados (de manera muy semejante a lo que ocurre en caso de astrocitoma, aunque falta la proteína fibrilar glial). En la corteza cerebral y los núcleos de la base, los trastornos estructurales son resultado de la presencia de células de aspecto anormal; contribuyen a la fisonomía histológica caótica neuronas y células gliales “monstruosas” o “en globo” muy agrandadas, muchas veces difíciles de distinguir entre sí, y neuronas de tamaño normal desplazadas. Los depósitos gliomatosos pueden obstruir los agujeros de Monro o el acueducto o bien el suelo del cuarto ventrículo, lo que ocasiona hidrocefalia. La transformación neoplásica de las células gliales anormales, fenómeno nada raro, adopta en ocasiones la forma de astrocitoma de células gigantes y, con menor frecuencia, de glioblastoma o meningioma. En fecha reciente se han detectado algunas relaciones entre las células globosas de la enfermedad y células similares en las displasias corticales focales (consultar el trabajo de [Crino et al.](#) respecto a detalles).

Los facomas de la retina están integrados sobre todo por componentes neuronales y gliales, pero algunas veces se comprueba una mezcla de tejido fibroso.

## Diagnóstico

Cuando se encuentra la combinación completa de convulsiones y anomalías mentales y dérmicas, el diagnóstico es manifiesto. Las que representan problemas son la etapa temprana de la enfermedad y la *forma atenuada* de ésta, y en tal caso, un dermatólogo con experiencia puede ser de gran utilidad. De ninguna manera son diagnósticos de esclerosis tuberosa la epilepsia, es decir, espasmos de flexión de la lactancia, y el retraso del desarrollo psicomotor, puesto que se presentan en muchos padecimientos. Es en estos casos y en cualquier población considerable de pacientes con epilepsia o retraso del desarrollo, en particular cuando los antecedentes familiares son irrelevantes, cuando resulta gratificante la búsqueda de equivalentes dérmicos de la enfermedad: manchas hipomelanóticas en forma de hoja de arce, adenomas sebáceos, parches cutáneos colagenosos, facoma de la retina y fibromas subungueales o gingivales. El descubrimiento de cualquiera de estas lesiones suministra la confirmación del caso parcial y atípico. En ocasiones se presenta adenoma sebáceo de manera aislada y se confunde con facilidad con acné vulgar del adolescente. Datos útiles son el antecedente de epilepsia o la demostración de retraso del desarrollo, pero ninguno es requisito para el diagnóstico de esclerosis tuberosa (consúltese la monografía de Gomez).

Las técnicas de investigación más útiles para corroborar la presencia de la enfermedad son la CT y la MRI ([fig. 37-7](#)). Las lesiones tuberosas calcificadas tienden a ser periventriculares y se identifican con bastante nitidez en la CT, en tanto que la MRI es más sensible para detectar las lesiones hamartomatosas subependimarias y subcorticales de células gigantes. En el tejido vecino no se identifica edema. [Roach et al.](#) han señalado que el número creciente de lesiones corticales demostradas en la MRI, al parecer guarda correspondencia con una mayor deficiencia de las funciones neurológicas. Las clínicas que atienden a gran número de los pacientes con tales características recomiendan los procedimientos imagenológicos de los riñones y los pulmones y, en los niños, la ecocardiografía. En personas menores de 21 años se recomienda practicar anualmente estudios seriados para detectar agrandamiento de los tumores subependimarios y, a partir de esa edad, cada dos a tres años, pero no se ha definido el mejor plan de acción en caso de surgir un glioma.

## Tratamiento

Salvo el asesoramiento genético, no se puede ofrecer ninguna medida de prevención. El tratamiento con antiepilépticos de uso corriente suprime con mayor o menor eficacia la tendencia convulsiva y hay que cumplirla asiduamente. La hormona adrenocorticotrópica (ACTH) suprime los espasmos flexores en los lactantes y durante un tiempo tiende a normalizar los resultados del EEG

No se obtiene beneficio alguno en los intentos de extirpar los tumores, en particular en personas gravemente afectadas (con la excepción de los hamartomas que deterioran la función de los riñones). Sin embargo, el [sirolimus](#), que suprime la vía de señalización de mTOR, induce una regresión ligera de los angioliomas corporales ([Bissler et al.](#)); lo que tiene mayor interés para el neurólogo y neurocirujano es que un reporte de [Franz et al.](#) sugiere que la rapamicina, un fármaco relacionado, reduce el tamaño de astrocitomas subependimarios de células gigantes en algunos pacientes. Varios estudios recientes han constatado este hallazgo. El [everolimus](#), otro inhibidor de mTOR, es útil para suprimir el estado epiléptico en algunos casos de esclerosis tuberosa ([Krueger et al.](#)).

Algunos pacientes se someten a dermoabrasión de las lesiones faciales por razones estéticas, a sabiendas de que crecerán despacio otra vez. Los neurocirujanos, con frecuencia cada vez mayor, buscan extirpar las tuberósidades corticales epileptógenas aisladas en niños por lo demás relativamente normales. En Estados Unidos se conocen unos 15 centros especializados, y también en otros países, que tienen experiencia para atender a tales pacientes y establecer un régimen de vigilancia radiológica. (Véase <http://www.tsalliance.org>, así como el *International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group* para obtener más información, incluidas guías para pruebas, monitorización y tratamiento.)

## Evolución y pronóstico

En general, la enfermedad avanza con tanta lentitud que deben transcurrir muchos años antes de advertir su progreso. De los casos graves, cerca de 30% fallece antes del quinto año de la vida y 50% a 75% lo hace antes de alcanzar la edad adulta. El empeoramiento ocurre de manera primordial en la esfera mental. En épocas pasadas el estado epiléptico originaba muchos fallecimientos, pero el tratamiento con medicamentos ha mejorado y ha disminuido tal peligro. Las neoplasias cobran también su tributo; los autores han atendido a varios pacientes de esta clase que fallecieron por gliomas malignos originados en las regiones estriatotalámicas.

## Neurofibromatosis de von Recklinghausen (NF1 y NF2)

La neurofibromatosis (NF) es una enfermedad hereditaria relativamente frecuente en la cual, los sitios de las diversas anomalías congénitas que adoptan a menudo la forma de tumores benignos, son piel, sistema nervioso, huesos, glándulas endocrinas y en ocasiones otros órganos. El cuadro clínico típico, que por lo general se identifica a simple vista, consiste en múltiples áreas circunscritas con aumento de la pigmentación cutánea, acompañadas de tumores dérmicos y nerviosos de diversos tipos.

Este trastorno, conocido como neuromatosis idiopática múltiple, fue motivo de una monografía de R.W. Smith en 1849; incluso en esa época se refirió a ejemplos registrados por otros autores. Sin embargo, fue von Recklinghausen quien publicó en 1882 la descripción definitiva de sus aspectos clínicos y patológicos. Referencias informativas que incluyen un análisis completo de los datos clínicos, patológicos y genéticos sobre la enfermedad, son los estudios hechos por [Yakovlev y Guthrie](#); [Lichtenstein](#); [Riccardi y Martuza](#) y [Eldridge](#), y en fecha más reciente, los de [Créange et al.](#), así como las monografías integrales de [Crowe et al.](#) y [Riccardi y Mulvihill](#).

## Epidemiología

[Crowe et al.](#) calcularon que la prevalencia de enfermedad era de 30 a 40 casos por 100 000 personas, y la esperanza de vida era de un caso por cada 2 500 a 3 300 recién nacidos, en un lapso de 50 años, cifras que concuerdan en todas las series de la época actual. Cerca de la mitad de sus casos tenía parientes afectados y en todos ellos la distribución dentro de una familia era consistente con una transmisión de tipo autosómico dominante. La enfermedad se observa en todas las razas, en diferentes partes del mundo, y varones y mujeres se afectan prácticamente por igual.

## Etiología y patogenia

Desde hace más de 100 años se ha identificado el carácter hereditario de la neurofibromatosis, y en fecha reciente se ha definido que la NF abarca en realidad dos trastornos diferentes, cuyos genes están en cromosomas distintos. Los dos se heredan por un mecanismo autosómico dominante con elevada penetrancia, pero la mitad de los casos son consecuencia de mutaciones espontáneas. La forma clásica de la enfermedad con múltiples neurofibromas, que se describirá más adelante, depende de una mutación cerca del centrómero del cromosoma 17 del gen llamado de neurofibromina ([Barker et al.](#)). El segundo tipo, cuya característica principal son los neuromas bilaterales del nervio acústico y que será descrito luego,

proviene de una mutación en el gen de *merlina* (llamado también *schwannomina*). Aunque sin mucha precisión, estas dos formas de NF se denominan periférica y central, respectivamente, pero suscita menos confusiones el término *neurofibromatosis de los tipos 1 y 2 (NF1 y NF2)* (Martuza y Eldridge), las que se usan a continuación.

El gran tamaño del gen *NF1* (60 exones) y las mutaciones ampliamente dispersas, han hecho que los métodos de estudio genético sean complejos, pero se cuenta con ellos en la práctica. Virtualmente todas las familias presentan mutaciones diferentes y no hay vínculos claros entre tales mutaciones específicas y las características fenotípicas, salvo que la rara delección completa produce la aparición temprana de neurofibromas múltiples, retraso del desarrollo y dismorfia facial.

La patogenia es más clara ahora que se identificaron los genes relacionados con ambas enfermedades. Ambos incluyen supresión tumoral. Igual que en la esclerosis tuberosa, se sugiere un trastorno que permite una proliferación de grado bajo de células ectodérmicas sin transformación tumoral. Se verifica una proliferación excesiva de elementos celulares derivados de la cresta neural (células de Schwann, melanocitos y fibroblastos endoneurales, los componentes naturales de piel y nervios), en múltiples focos y los melanocitos funcionan de manera anormal. Igual que en la esclerosis tuberosa, se desconocen las hormonas y los factores de crecimiento que participan en este proceso proliferativo y el mecanismo por el que éste ocurre. Sin embargo, se sabe que muchas de las innumerables mutaciones en el gen *NF1* conducen a la terminación prematura de la síntesis de proteína y como consecuencia “pérdida de la función”, situación que concuerda con las características oncosupresoras del gen y la aparición de neoplasias en presencia de mutaciones homocigóticas.

### Neurofibromatosis de tipo 1 (NF clásica o periférica)

En la mayor parte de los enfermos el diagnóstico clínico se basa en las manchas hiperpigmentadas (lesiones de color café con leche) y en los tumores neurofibromatosos cutáneos y subcutáneos (Cuadro 37-6). Casi siempre se identifican al nacer cambios pigmentarios en la piel, pero los neurofibromas son poco frecuentes en esa edad. Ambas lesiones aumentan en número y tamaño durante la parte tardía de la infancia y adolescencia. Es posible la aparición rápida de nuevas lesiones en la pubertad o durante el embarazo. En situaciones excepcionales, un neurofibroma de un nervio craneal o una raíz espinal (a veces con compresión medular), identificado durante el estudio de imagen de la columna o en una intervención neuroquirúrgica, puede ser la manifestación inicial de la enfermedad. En una gran serie de pacientes de neurofibromatosis (Crowe et al.), en promedio 33% tuvieron sólo las manifestaciones cutáneas, identificadas cuando se les exploraba en busca de síntomas de otra enfermedad, es decir, la neurofibromatosis era asintomática. Por lo común constituyen el grupo con el grado mínimo de anormalidad cutánea. De los 66% restantes, muchos consultaron a un médico por la desfiguración producida por los tumores de la piel o porque alguno de los neurofibromas ocasionaba síntomas neurológicos.

Cuadro 37-6

## MANIFESTACIONES DE LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

**Cutáneas y ectodérmicas**

Manchas café con leche (por lo común 6 o más que tienen más de 5 mm de diámetro en fase prepuberal y más de 15 mm en fase pospuberal)<sup>a</sup>

Eférides axilares e integumentarias (signo de Crowe)<sup>a</sup>

Nódulos de Lisch (hamartomas del iris)<sup>a</sup>

Lesiones en huesos, que incluyen displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de huesos largos, pseudoartrosis<sup>a</sup>

Mayor incidencia de cuadros como leucemia mieloide crónica, neurofibrosarcoma (transformación maligna de un neurofibroma), rabdomiosarcoma, feocromocitoma

Talla corta

**Sistema nervioso**

Neurofibromas<sup>a</sup>

Cutáneos (más comunes)

Subcutáneos

Plexiformes nodulares

Plexiformes difusos

Convulsiones

Glioma en la vía óptica<sup>a</sup>

Riesgo de astrocitoma cerebral y glioma del tronco del encéfalo

Hipertensión

<sup>a</sup>Incluye los principales criterios diagnósticos, además de la enfermedad de un pariente en primer grado.

Las manchas de hiperpigmentación cutánea que aparecen poco después del nacimiento y que se presentan en cualquier parte del cuerpo, constituyen la expresión clínica más sobresaliente de la enfermedad. Su forma es aproximadamente oval y su tamaño varía de 1 a 2 mm a varios centímetros; su color es pardo claro a oscuro (de donde se deriva el calificativo de *café con leche*) y rara vez se acompañan de otros estados patológicos (fig. 37-8).

**Figura 37-8.**

Mancha típica café con leche. Signos diagnósticos de la neurofibromatosis tipo 1, incluyen la presencia de seis o más lesiones hiperpigmentadas, cada una con más de 1.5 cm de diámetro después de la pubertad (menos de 5 mm antes de la pubertad).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor: Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Éstas al parecer no aumentan con la edad, pero se agrandan en la pubertad y tienen mayor pigmentación. Crowe et al., en un estudio de manchas hiperpigmentadas de la piel, observaron que 10% de la población normal tenía una o más manchas de ese tipo; sin embargo, *cualquier persona que tiene más de seis manchas de ese tipo, de las cuales algunas alcanzan más de 1.5 cm de diámetro, en la fase pospuberal (más de 0.5 mm en la fase prepuberal), casi siempre tiene neurofibromatosis*. De los 223 sujetos con NF, 95% tuvieron como mínimo una mancha y 78% más de seis manchas grandes. Son características las zonas similares a efélides o de hiperpigmentación difusa en la axila y otras áreas intertriginosas (ingle, franja submamaria) y también lo son las manchas blanquecinas redondas y pequeñas, como observó Crowe; si se acompañan de las manchas café con leche, en conjunto constituyen un signo prácticamente patognomónico de la enfermedad.

La aparición de tumores cutáneos y subcutáneos múltiples durante la parte tardía de la infancia o el principio de la adolescencia es la otra característica principal del padecimiento. Los tumores cutáneos se sitúan en la dermis y forman pápulas definidas, blandas o firmes, que varían en tamaño, desde unos cuantos milímetros hasta 1 cm o más (molusco fibroso; fig. 37-9). Asumen muchas formas: aplanados, sésiles, pediculados, cónicos, lobulados, etc. Son de color carnososo o violáceo y con frecuencia rematan en un comedón. Cuando se comprimen, los tumores blandos tienden a invaginarse a través de una pequeña abertura en la piel y producen la impresión de una pasa sin semilla o un escroto sin testículo. Dicho fenómeno, que se denomina “abotonamiento”, es útil para distinguir las lesiones de esta enfermedad respecto de las de otros tumores de la piel, por ejemplo, lipomas múltiples. El paciente con esta anomalía puede tener entre unos cuantos y cientos de estos tumores dérmicos.

Figura 37-9.

Tumores cutáneos extraneurales de molusco fibroso en la enfermedad de von Recklinghausen.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los tumores neurales subcutáneos, que son también múltiples, adoptan dos formas: 1) nódulos definidos, firmes y unidos a un nervio o 2) proliferación de tejido subcutáneo, que alcanza algunas veces un tamaño enorme. Estos últimos, que se conocen como *neuromas plexiformes* (así como paquidermatocle, elefantiasis neuromatosa, *tumor real*), surgen más a menudo en cara, cuero cabelludo, cuello y tórax y pueden ocasionar desfiguración muy desagradable. Cuando se palpan se sienten como una bolsa de gusanos o resortes; el hueso subyacente al tumor puede volverse más grueso. Los neurofibromas se distinguen con facilidad de los lipomas, que son blandos, sin unión a la piel o nervios, y no se acompañan de ningún trastorno neurológico. Una excepción a lo anterior es la rara lipomatosis simétrica múltiple con polineuropatía axónica (enfermedad de Launois-Bensaude). Como regla, los neurofibromas congénitos tienden a ser muy vascularizados e invasivos y son en particular prominentes en las regiones orbitaria, periorbitaria y cervical. Pueden acompañarse de hipertrofia de un segmento del cuerpo (signo que se observa también en la malformación arteriovenosa del síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber). Si la lesión hiperpigmentada está sobre un neurofibroma plexiforme y se extiende a la línea media, el médico debe sospechar la presencia de un neurofibroma intraraquídeo a ese nivel.

Otro hallazgo único es el nódulo de Lisch. Es una mancha blanquizca pequeña (en realidad un hamartoma) en el iris, que se presentó en 94% de los casos tipo 1 de Riccardi, pero no se encontró en pacientes con NF2 ni en personas normales (fig. 37-10 y más adelante).

Figura 37-10.

Hamartomas del iris (nódulos de Lisch), típicos de la neurofibromatosis tipo 1. (Reproducida con autorización a partir de Damato BE, Spalton DJ: The uveal tract, in Spalton DJ, Hirschings RA, Hunter PA (eds): *Atlas of Clinical Ophthalmology*, 3rd ed. Oxford, Mosby Elsevier Ltd, 2005.)





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor: Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

De acuerdo con la revisión de 158 pacientes de Créange *et al.*, son comunes la cefalea, hidrocefalia y tumores que dañan vías ópticas, meningiomas, gliomas y tumores malignos de los nervios periféricos, incluso entre adultos; además, el dolor es un síntoma común en estos últimos y muchas veces se relaciona con un tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos.

Otras anomalías que no siempre acompañan a la neurofibromatosis tipo 1 (periférica) comprenden quistes óseos, fracturas patológicas (pseudoartrosis), defectos de huesos craneales, con exoftalmos pulsátil (disgenesia del esfenoides); hipertrofia ósea, pubertad temprana, feocromocitoma, escoliosis,iringomielia, nódulos de células gliales anormales en el cerebro y la médula espinal y macrocefalia, rara vez con hidrocefalia obstructiva como resultado de la proliferación del tejido glial alrededor del acueducto de Silvio y del cuarto ventrículo. Es frecuente cierto grado de trastorno intelectual; se encontró en 40% de la serie de 133 pacientes de Riccardi. En la experiencia de los autores la cifra es mucho menor y el trastorno por lo general no es profundo. Las anomalías más frecuentes son dificultad para el aprendizaje, trastornos del desarrollo o hiperactividad, que se producen en casi 40% de los individuos. Rosman y Pearce atribuyen el retraso del desarrollo de la NF a la malformación congénita de la corteza cerebral (disgenesia cortical). La incidencia de convulsiones es 20 veces mayor, en promedio, que la observada en la población general, aunque no constituye un problema muy frecuente o intratable.

Como aspecto excepcional, la neurofibromatosis se acompaña de atrofia de músculos peroneos, hipoacusia congénita y albinismo parcial (Bradley *et al.*).

En niños, la ceguera progresiva es una complicación particularmente ominosa de una masa tumoral compuesta principalmente de astrocitos (glioma óptico). El tumor puede afectar uno o ambos nervios ópticos. El médico puede diagnosticar inmediatamente a un niño con cualquiera de las manifestaciones cutáneas de neurofibromatosis y dicho tumor. Surge incertidumbre en cuanto a su identidad, por el hecho de que el neuropatólogo tal vez no pueda decidir si se trata de un hamartoma benigno o de un astrocitoma de grado 1. Para confirmar la identidad, se necesita a veces que aparezca agrandamiento progresivo en las imágenes de MRI sucesivas.

Es importante recalcar que los neurofibromas de las raíces espinales aparecen regularmente en personas sin neurofibromatosis (véase [cap. 42](#) y [43](#)). No se sabe si la presencia de múltiples lesiones denota la existencia de neurofibromatosis.

### Neurofibromatosis tipo 2 (NF acústica o central)

Este padecimiento es considerablemente menos frecuente que NF1. Como ya se mencionó, hay pocas o ninguna lesión cutánea. La hipoacusia progresiva y la demostración mediante CT o MRI de *neuromas acústicos bilaterales* establecen el diagnóstico preciso ([fig. 30-18](#)). Asimismo, se sospecha que un neuroma acústico que se presenta antes de los 30 años de edad se debe a NF2. Pueden añadirse al síndrome de hipoacusia otros neurofibromas, meningioma (en ocasiones múltiple) y glioma craneales o raquídeos pero pueden ocurrir antes que el padecimiento se presente. En algunos pacientes se observan cataratas juveniles de la variedad subcortical o capsular.

En varios laboratorios se practica el análisis del gen *NF2*. Los aspectos genéticos y la proteína afectada (merlina o schwannomina) se exponen en el

apartado de “Etiología y patogenia” en párrafos anteriores.

### Schwannomatosis familiar

Tal como se comentó en el [capítulo 30](#) al exponer datos del neuroma acústico, se ha podido advertir que la propensión a presentar múltiples schwannomas también se hereda como un rasgo dominante, sin los tumores vestibulares que son característicos de NF2. El rasgo orienta hacia la presencia de un locus genético en el cromosoma 22, diferente del que corresponde a NF2. Se ha calculado que 2% a 5% de los schwannomas que necesitan ser extirpados corresponden a esta enfermedad. Como se resume en una revisión minuciosa de [MacCollin et al.](#), y en una más reciente de [Plotkin et al.](#), los criterios diagnósticos se basan en la presencia de dos o más schwannomas sin tumores del nervio vestibular en una persona mayor de 18 años. El problema dominante es el dolor.

### Histopatología de NF1 y NF2

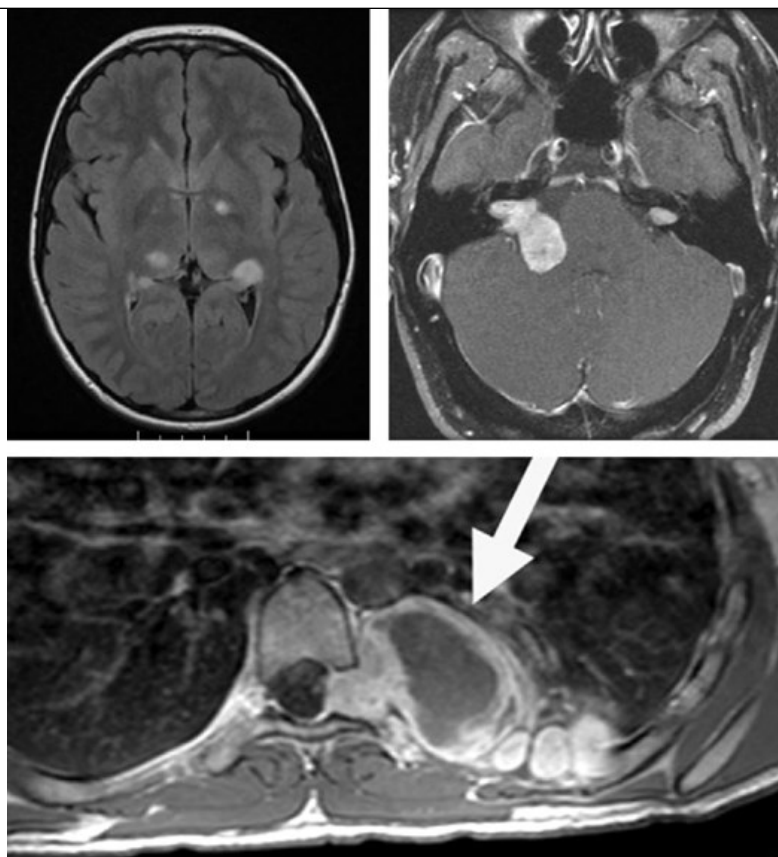
Los tumores cutáneos se caracterizan por epidermis bastante delgada cuya capa basal puede estar pigmentada o no. La colágena y la elastina de la dermis están sustituidas por una distribución laxa de células de tejido conjuntivo alargadas. Carece de la consistencia compacta de la colágena dérmica normal, lo que explica la abertura palpable en la piel. Las lesiones hiperpigmentadas (café con leche) contienen sólo el número normal de melanocitos; el color oscuro de la piel es consecuencia del exceso de melanosomas en los melanocitos. Algunos de los melanosomas anormalmente grandes miden hasta varios micrones de diámetro.

Los tumores nerviosos están compuestos por una mezcla de fibroblastos y células de Schwann (salvo los tumores del nervio óptico, que contienen una combinación de astrocitos y fibroblastos). El predominio de una u otra de estas células es la base del diagnóstico de neurofibroma o schwannoma. Un aspecto típico de ambas es la colocación de los núcleos en empalizada, con distribuciones ocasionales de células en círculos (cuerpos de Verocay) (véase [cap. 30](#)). En algunos casos se puede encontrar un tumor constituido parcial o completamente por células nerviosas diferenciadas a lo largo de las raíces raquídeas o las cadenas simpáticas, un ganglioneuroma típico. En el cerebro y la médula espinal se identifican a veces cúmulos de células gliales anormales, que, según Bielschowsky, indican que existe un vínculo con la esclerosis tuberosa, que nunca ha sido corroborado. Desde los puntos de vista clínico y genético, las dos enfermedades son totalmente independientes.

Se desarrolla degeneración maligna de los tumores en 2% a 5% de los casos; en la periferia se convierten en sarcomas y a nivel central en astrocitomas o glioblastomas ([fig. 37-11](#)).

**Figura 37-11.**

Neurofibromatosis. *Izquierda superior:* MRI T2 FLAIR en el plano axial que muestra múltiples focos hiperintensos, quizá hamartomas, en un paciente con neurofibromatosis tipo 1. *Derecha superior:* MRI T1 axial con gadolinio que muestra schwannomas bilaterales (derecho más grande que el izquierdo) en un paciente con neurofibromatosis tipo 2. *Panel inferior:* MRI T1 axial con gadolinio de la columna torácica que muestra un schwannoma paraespinal izquierdo grande que surge del agujero neural en un paciente con schwannomatosis. Nótese la expansión y remodelación de los huesos vertebrales alrededor de la lesión. (Imágenes por cortesía del Dr. [Scott R. Plotkin](#).)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor: Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Diagnóstico

Si los tumores cutáneos y las manchas café con leche son numerosas y hay nódulos de Lisch en el iris, no ofrece dificultad la identificación de la enfermedad como neurofibromatosis tipo 1. Los antecedentes de la enfermedad en miembros anteriores y colaterales de la familia hacen el diagnóstico aún más seguro. Por lo general surgen dudas en pacientes con neuromas acústicos bilaterales u otros neurofibromas o schwannomas craneales o raquídeos sin lesiones en la piel o sólo unas cuantas aleatorias. Se conoce bien la tendencia de estas formas de NF a presentar pocas lesiones cutáneas, pero la diferenciación entre los tipos 1 y 2 por lo general es incierta, a menos que se lleven a cabo estudios genéticos. Los neuromas plexiformes con debilidad muscular a causa de afectación nerviosa y las anomalías del hueso subyacente, se pueden confundir con otros tumores, sobre todo en niños pequeños, que tienden a experimentar menos manchas de color café con leche y menos tumores cutáneos. La hipertrofia de una extremidad obliga a diferenciar el trastorno respecto de otras anomalías propias del desarrollo, incluido el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber.

Como ya se mencionó, Crowe et al. estiman que 80% de los individuos con enfermedad de von Recklinghausen se pueden diagnosticar por la presencia de más de seis manchas de color café con leche. De la proporción restante de 20%, los mayores de 21 años de edad desarrollan tumores cutáneos múltiples, pecas axilares y unas cuantas manchas pigmentadas; en los menores de 21 años sin tumores dérmicos y sólo unas cuantas manchas de color café con leche, en algunos casos son de utilidad los antecedentes familiares positivos y la demostración radiográfica de quistes óseos. Se buscan siempre las manchas de color café con leche y los tumores cutáneos, puesto que pueden ayudar al neurólogo a diagnosticar un síndrome espinal progresivo, por lo demás oscuro, el síndrome del ángulo cerebelopontino, la hipoacusia bilateral, la ceguera progresiva y un caso ocasional de pubertad precoz, hidrocefalia o retraso del desarrollo.

Ante los cuadros potencialmente peligrosos que acompañan a la neurofibromatosis clásica, además de la valoración clínica inicial deben practicarse estudios complementarios, que incluyen la medición del cociente intelectual, electroencefalograma, examen del iris con lámpara de hendidura, respuestas visuales y auditivas provocadas y CT o MRI del cráneo y a veces, de la columna y el mediastino. En la serie de pacientes publicada por Duffner et al., 74% de ellos tuvieron señales anormales en las imágenes ponderadas en T2, de ganglios basales, tálamo, hipotálamo, tronco del encéfalo y cerebelo. En 25% de los casos los trazos EEG fueron anormales. Si se sospecha un feocromocitoma habrá que estudiar la orina de 24 h en

busca de metabolitos de la adrenalina. Cada una de las pruebas en cuestión facilita el diagnóstico y también son esenciales para el tratamiento eficaz de la enfermedad.

## Tratamiento

No debe realizarse ablación de los tumores cutáneos a menos que sean molestos desde el punto de vista estético o denoten aumento de tamaño, lo que sugiere cambio maligno. Los efectos de la radioterapia son tan insignificantes que no justifican el riesgo de la exposición a ella. Los neuromas plexiformes en la cara suponen problemas difíciles. En estos casos habrá que recurrir a la cirugía plástica, pero sus resultados no son siempre satisfactorios, porque las deformaciones pueden abarcar ramas distales de los pares craneales (con el peligro de que se agrave la parálisis después de la extirpación), o alteren el hueso subyacente y este último sufrirá erosión por la presión o hipertrofia por el incremento del riesgo sanguíneo. Los neurofibromas craneales y espinales son accesibles a la resección; los gliomas y meningiomas por lo general exigen también medidas quirúrgicas. Puede ser difícil en estos casos distinguir entre los hamartomas y los gliomas en estructuras como pares craneales ópticos, hipotálamo o puente. Los gliomas bilaterales del nervio óptico se tratan con radiaciones; los unilaterales se resectan. Los tumores de nervios periféricos que sufren degeneración maligna (sarcomatosa), representan problemas quirúrgicos especiales.

Las personas afectadas deben referirse para asesoría genética. La fecundidad, sobre todo en los varones, parece estar disminuida por la enfermedad. El pronóstico varía con la gravedad y es más favorable en quienes sólo tienen unas cuantas lesiones. Sin embargo, la enfermedad siempre es progresiva y es necesario que el enfermo esté permanentemente vigilado.

## Otras angiomas cutáneas con anomalías en el sistema nervioso central

Se conocen como mínimo siete enfermedades más en donde las anomalías cutáneas, vasculares u oculares se acompañan de alguna anomalía del sistema nervioso: 1) angiomas meningo-faciales o encefalo-faciales (encefalotrigeminal), con calcificación cerebral (síndrome de Sturge-Weber); 2) hemangiomas en dermatomas y malformaciones vasculares espinales (a veces con hipertrofia de una extremidad, como también se observa en el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber y en la neurofibromatosis); 3) el síndrome de nevo epidérmico (nevo sebáceo lineal); 4) telangiectasia familiar (enfermedad de Osler-Rendu-Weber); 5) hemangioblastoma del cerebelo y la retina (enfermedad de von Hippel-Lindau); 6) ataxia-telangiectasia (enfermedad de Louis-Bar); 7) angioqueratosis *corporis diffusum* (enfermedad de Fabry). En otros apartados de este texto se exponen los últimos tres trastornos: la ataxia-telangiectasia y la enfermedad de Fabry con las metabolicopatías hereditarias en el [capítulo 36](#), y la enfermedad de von Hippel-Lindau más adelante y con el hemangioblastoma en el [capítulo 30](#).

## Síndrome de Sturge-Weber (angiomas meningo-faciales o encefalo-faciales con calcificación cerebral)

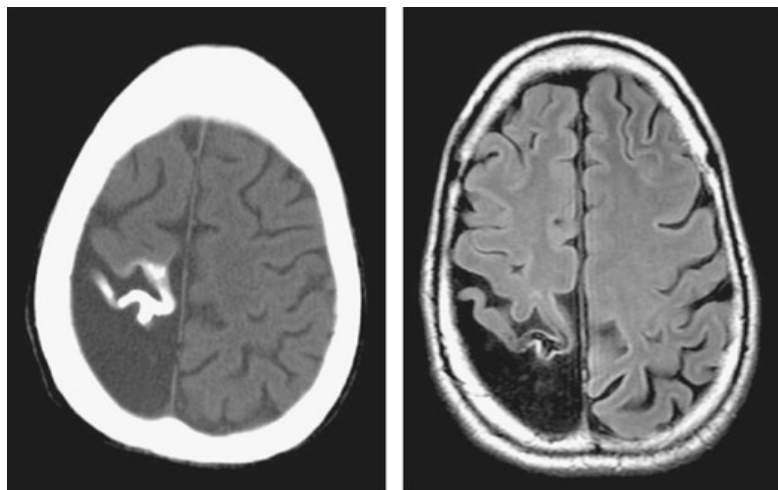
Este trastorno ha sido llamado síndrome de Sturge-Weber, en honor de W. Allen Sturge, quien en 1879 describió el caso de un menor con convulsiones sensitivomotoras en sentido contralateral a una “mancha en vino tinto” de la cara, y de [Parkes y Weber](#) quienes hicieron la primera demostración radiográfica de la atrofia y la calcificación del hemisferio cerebral en el mismo lado de la lesión cutánea. Este epónimo omite las contribuciones importantes de Kalischer (1897, 1901), quien fue el primero en describir el angioma meníngeo en conjunto con el facial; las de Volland, quien demostró los depósitos intracorticales calcificados, y por último las de Dimitri (1923), quien describió las sombras radiográficas características de doble contorno. Krabbe demostró de manera concluyente que la calcificación no se encuentra en los vasos sanguíneos (como Dimitri y muchos otros habían concluido), sino en la segunda y en la tercera capa de la corteza (consúltense [Wohllwill y Yakovlev](#) para una revisión histórica y la bibliografía respectiva).

Se observa un nevo vascular al nacer que cubre gran parte de la cara y el cráneo en un lado (en el territorio de la división oftálmica del nervio trigémino); en la cuarta parte de los casos el nevo es bilateral. La extensión de las lesiones varía; la más limitada consiste en afección exclusiva del párpado superior y la frente y la más extensa es la de toda la cabeza, e incluso otras partes del cuerpo. La lesión cutánea tiene color rojo oscuro (en vino tinto) y sus bordes pueden ser aplanados o sobresalientes; pápulas blandas o firmes, compuestas evidentemente de vasos, originan elevaciones e irregularidades de la superficie. Está afectado casi de manera invariable el tejido orbitario, en especial el párpado superior; el oftálmico congénito puede incrementar el tamaño del ojo antes del nacimiento y hay peligro de que se desarrolle glaucoma más tarde en ese ojo, con producción de ceguera. En algunos casos se afecta la coroides. El aumento de la vascularidad cutánea puede ocasionar proliferación del tejido conjuntivo y del hueso subyacente, lo que da lugar a una deformidad parecida a la del síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber. Las indicaciones de la afección cerebral se manifiestan al primer año de vida o más tarde durante la infancia; los signos clínicos más frecuentes son convulsiones unilaterales seguidas por grados crecientes de hemiparesia espástica con pequeñez del brazo y la pierna, defecto hemisensitivo y hemianopsia homónima, todo ello en el lado

contralateral al nevo trigémino. Las radiografías de cráneo (por lo común normales poco después del nacimiento), hechas después del segundo año de vida, indican una característica calcificación en “líneas de tranvía”, que define las circunvoluciones afectadas de la corteza parietooccipital. En CT y MRI se advierten las anomalías de la corteza afectada, desde edad más temprana y con mayor detalle (fig. 37-12).

Figura 37-12.

Sturge-Weber *Izquierda*: CT que muestra calcificación de la malformación vascular y atrofia cortical subyacente. *Derecha*: MRI T2, secuencia FLAIR que muestra atrofia marcada en el mismo paciente.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

No todos los hemangiomas craneales afectan el cerebro; no tienen importancia en el sistema nervioso los nevos faciales comunes, en particular los aplanados de la línea media y el nevo sobresaliente en fresa; la angiomasia cerebromeningea puede aparecer sin mostrar lesiones cutáneas. La participación del párpado superior asume la máxima importancia, porque casi todos los pacientes que la muestran tienen también lesiones cerebrales (Barlow). Parece existir una correlación estrecha entre la persistencia o el mal desarrollo del plexo vascular embrionario del párpado y la frente con la ocurrencia de estos fenómenos en las partes occipitoparietales del encéfalo. Cuando el nevo se encuentra totalmente por debajo del párpado superior o en la parte alta de la piel cabelluda, casi nunca hay lesión cerebral, aunque en algunos casos el angioma de esta clase se relaciona con una malformación vascular de las meninges que están sobre el tronco del encéfalo y el cerebelo. En los angiogramas no se ven bien los vasos menígeos anormales, que son sobre todo venas; por consiguiente, se pueden distinguir de las malformaciones arteriovenosas. Estos nevos venosos puramente menígeos son rara vez el origen de hemorragia subaracnoidea o cerebral y no aumentan de tamaño para formar una masa. La lesión cortical es de tipo destructivo y las neuronas perdidas quedan reemplazadas por tejido glial que se calcifica. Una explicación sería que la desviación de sangre a las meninges durante las convulsiones ocasiona isquemia progresiva de la corteza cerebral. Barlow afirma que las convulsiones son las causantes de los déficits neurológicos progresivos y que debería hacerse un esfuerzo especial para prevenirlas mediante regulación cuidadosa del tratamiento médico. En ocasiones se vuelve necesario extirpar por medios quirúrgicos los focos que causan las descargas y que no reaccionan a otras medidas terapéuticas, pero esto puede ser imposible en vista de la magnitud de la lesión cerebral. Antes, la radioterapia no tenía éxito para reducir las manchas en la piel, aunque parece alentadora en pequeños estudios para tratar hemangiomas coroideos oculares y conservar la visión. En lugar de eso se han usado varias técnicas con láser para la lesión cutánea, con éxito estético moderado. Son escasas las publicaciones sobre el tratamiento de las malformaciones vasculares cerebrales, con técnicas endovasculares.

Aunque desde hace mucho se conoce un rasgo familiar hereditario, sólo hasta hace poco Shirley et al. encontraron un polimorfismo en el gen causante, *GNAQ*, en casi 90% de los individuos con el rasgo y en un número semejante de pacientes con manchas en vino tinto craneales no sintomáticas. La variante puede ser de tipo en mosaico, sólo se encuentra en los tejidos afectados. Esta sustitución en el gen activa la cinasa regulada por la señal extracelular. Se conocen SNP similares que participan en otros trastornos acompañados de anomalías en la pigmentación de la piel.

### Hemangiomas de los dermatomas con malformaciones vasculares espinales

En raras ocasiones un hemangioma de la médula espinal se acompaña de un nevo vascular en el dermatoma correspondiente, como señaló por primera vez Cobb. Estos nevos son más frecuentes en los brazos y el tronco. Cuando la lesión cutánea afecta un brazo o una pierna, puede haber



aumento de tamaño de toda la extremidad o de los dedos, en combinación con desarrollo deficiente de ciertas partes (*síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber*). Algunos de los síndromes angiomatosos comentados combinan una malformación arteriovenosa (AVM, *arteriovenous malformation*) espinal o retiniana-diencefálica, con un nevo del tronco o la cara, respectivamente. Los casos de esa índole aportan un vínculo con las AVM frecuentes descritas en el [capítulo 33](#).

### Síndrome de nevo epidérmico

Este síndrome se refiere a un trastorno neurocutáneo congénito estrechamente relacionado, en el cual una lesión cutánea específica (nevo epidérmico o nevo sebáceo lineal) se acompaña de diversos defectos hemicraneales y neurológicos. Las anomalías de cráneo y encéfalo son ipsolaterales respecto del nevo. Es característico el engrosamiento de los huesos de un lado del cráneo. Las manifestaciones neurológicas ordinarias son retraso del desarrollo, convulsiones y hemiparesia y tienen su base en gran variedad de lesiones cerebrales: atrofia cerebral unilateral, quiste porencefálico, hemangioma leptomeningeo, malformación arteriovenosa y atresia de las arterias y las venas cerebrales. [Solomon y Esterley](#) y [Baker et al.](#) han revisado con amplitud las anomalías somáticas y neurológicas de este síndrome.

### Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Osler-Rendu-Weber)

La anomalía vascular mencionada se transmite por un rasgo autosómico dominante. Hasta la fecha se han identificado dos genes mutantes del trastorno y son el de endogлина y una nueva cinasa. Las pequeñas malformaciones arteriovenosas afectan la piel, las mucosas, las vías gastrointestinales y genitourinarias, los pulmones y, a veces, el sistema nervioso. La lesión básica probablemente sea un defecto de la pared de los vasos y, según expertos, la complicación principal, la hemorragia, es consecuencia de la fragilidad mecánica de esas estructuras. Estas lesiones vasculares son escasas, se localizan en la piel de cualquier parte del cuerpo, aparecen por primera vez durante la infancia, aumentan de tamaño durante la adolescencia y pueden adoptar formas aracnoides, similares a las telangiectasias cutáneas de la cirrosis, en la parte tardía de la vida adulta. El tamaño de las lesiones es variable, desde el de una cabeza de alfiler hasta 3 mm o más de diámetro; son de color rojo brillante o violáceo y se blanquean bajo presión.

La importancia de las lesiones reside en su tendencia hemorrágica. Durante los años de la vida adulta pueden originar epistaxis grave y repetida o hemorragias gástricas, intestinales o de vías urinarias y ocasionar anemia por deficiencia de hierro. Las fístulas pulmonares constituyen otro aspecto relevante de la displasia vascular generalizada; los individuos con estas lesiones son en particular proclives a los abscesos cerebrales y menos a los accidentes cerebrovasculares ligeros.

Los angiomas de esta enfermedad en contadas ocasiones se forman en la médula espinal o el cerebro, sitios en que producen hemorragia aguda o, como se observó en uno de los pacientes de los autores, puede haber un síndrome talámico focal, intermitentemente progresivo como consecuencia del agrandamiento de las lesiones vasculares o posiblemente surja por una sucesión de hemorragias pequeñas. Las hemorragias repetidas y no explicadas en vías gastrointestinales y genitourinarias, dentro del cráneo o de la columna, justifican la búsqueda de lesiones cutáneas pequeñas que fácilmente pasan inadvertidas. Las lesiones satélites tienden a formarse después de obliteración de un angioma.

Hay cinco tipos genéticos con cientos de mutaciones conocidas. Una mutación en el gen que codifica la endogлина (*ENG*) explica la mayoría de los casos, un porcentaje menor se debe a una mutación en el gen de la activina (*ACVRL1*); ambas proteínas participan en la angiogénesis, pero el mecanismo real del desarrollo de la principal manifestación, las malformaciones vasculares, no se comprende del todo.

### Enfermedad de von Hippel-Lindau

Constituye una enfermedad genética que abarca múltiples neoplasias, específicamente la presencia de un hemangioblastoma que a veces es múltiple (el tema se expone junto con otros tumores cerebrales en el [cap. 30](#)). En casi todos los casos el tumor se encuentra en el cerebelo, pero también puede surgir en el tronco del encéfalo o la médula espinal. Además del tumor del cerebelo característico con su nódulo dentro de un quiste, la mitad de los pacientes padece hemangioblastomas retinales y un poco menos desarrolla cáncer de células renales; un número incluso menor exhibe un feocromocitoma, tumores o quistes pancreáticos, o cistadenomas. Una característica interesante en unos cuantos casos es el surgimiento de policitemia verdadera. Los autores han encontrado casos poco comunes que se manifestaron como hemorragia subaracnoidea.

Como un hecho típico, el hemangioblastoma del cerebelo se desarrolla en el cuarto decenio y causa síntomas de ataxia y dolor de cabeza. En estudios de imágenes, las lesiones tienen el aspecto llamativo de un quiste con un nódulo incluido en su pared y la angiografía demuestra la naturaleza altamente vascular de este último, que representa la neoplasia verdadera ([fig. 30-13](#)). Las demás características que identifican la enfermedad,



hemangiomas de la retina, no se distinguen desde el punto de vista histológico de las craneorraquídeas. Son múltiples y bilaterales, suelen presentarse antes que las lesiones del cerebelo, pero no causan síntomas hasta que se tornan extensas (una característica es desprendimiento de la retina). Se diagnostican mediante fundoscopia, en la que por lo general se aprecia un vaso alimenticio grande que conduce a un tumor de forma irregularmente ovoide en la retina. También lo revelan estudios de imágenes del cráneo en las que se utiliza realce con colorante.

La herencia es autosómica dominante con penetración variable pero alta hacia la edad avanzada. La mutación causal se encuentra en el llamado gen *VHL*, que se localiza en el cromosoma 3. Se trata de un gen supresor de tumor que se inactiva por la mutación y puede inducir oncogénesis al incrementar la expresión de factores vasculares mitógenos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*); no se conocen los mecanismos precisos. Un componente importante de la enfermedad es el cáncer de células renales, que ocurre hasta en 60% de los casos, pero los tumores, si bien son múltiples, al inicio tienden a ser pequeños y de grado bajo. A pesar de ello, 33% de los fallecimientos por la enfermedad provienen del cáncer de riñones y el resto es producto en gran medida de las complicaciones de la neoplasia cerebelosa. [Losner et al.](#) escribieron una revisión extensa del tema.

En este apartado se menciona el gangliocitoma cerebeloso de la enfermedad de Lhermitte-Duclos. No se detectan malformaciones cutáneas, pero junto con el tumor cerebeloso pueden surgir pequeñas anomalías vasculares del cerebro y otras zonas, como se expone en el [capítulo 30 \(fig. 30-15\)](#).

### Ataxia-telangiectasia

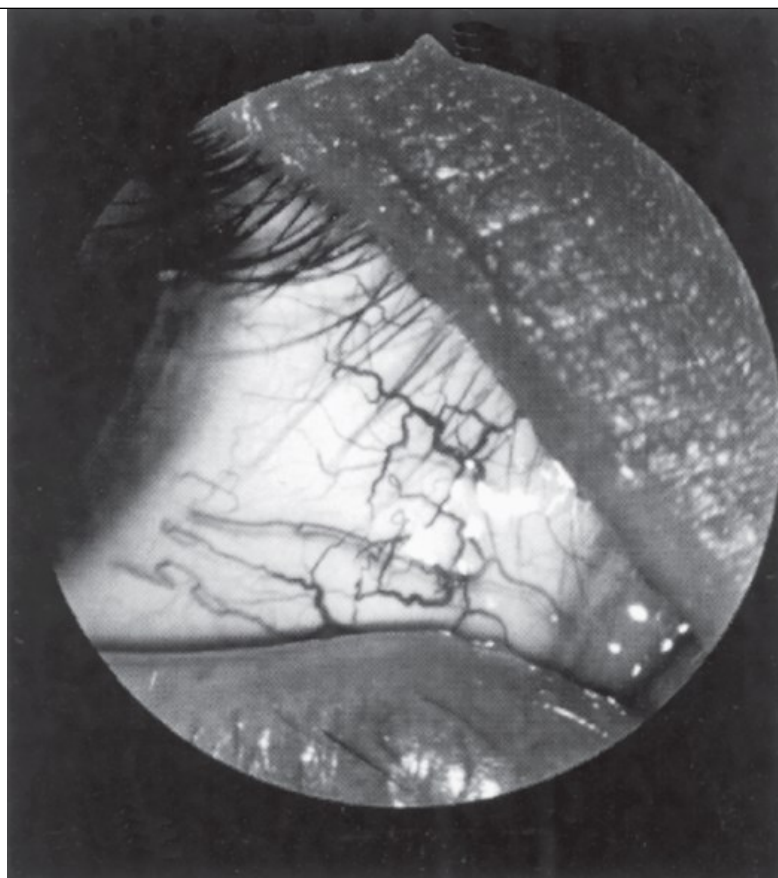
Esta enfermedad, también llamada *síndrome de Louis-Bar*, fue descrita por primera vez por Sylaba y Henner en 1926, mucho antes del reporte de [Louis-Bar](#) en 1941. Combina la ataxia progresiva con deficiencia inmunitaria humoral y telangiectasias. Como la xerodermia pigmentosa y el síndrome de Cockayne, la ataxia-telangiectasia se atribuye a la reparación defectuosa del DNA. El patrón hereditario es autosómico recesivo y el cuadro clínico es heterogéneo, con predominio de ciertas manifestaciones de un niño determinado y sus hermanos, como resumieron [Boder y Sedgwick](#). La forma adulta puede incluir pocas telangiectasias características.

El trastorno se manifiesta primero como un síndrome de ataxia-discinesia en niños que parecían normales durante los primeros años de su vida. El inicio de la enfermedad coincide más o menos con el logro de la marcha, que es torpe e inestable. Más tarde, alrededor de los cuatro o cinco años de edad, se observa ataxia de las extremidades, a lo que se agrega coreoatetosis, gestos y habla disártrica. Los movimientos oculares se vuelven erráticos, con movimientos sacádicos lentos y de latencia prolongada; también hay apraxia para la mirada voluntaria (el paciente gira la cabeza, pero no los ojos, cuando intenta mirar a un lado). Este movimiento de la cabeza y los ojos en tándem es la manifestación más específica del proceso. Se pierde el nistagmo optocinético y la lectura se vuelve imposible. Pocas veces hay retraso en el desarrollo cognitivo, afecta quizá al 10% de los niños, pero cuando existe se vuelve aparente a los nueve o 10 años de edad; es más frecuente que haya una limitación intelectual ligera. A esta edad también hay signos de polineuropatía leve, con apariencia similar al fenotipo de Charcot-Marie-Tooth. Este síndrome no incluye convulsiones.

La potencia muscular se reduce un poco, si acaso, hasta la enfermedad avanzada, pero es probable que desaparezcan los reflejos tendinosos. Las lesiones telangiectásicas características, casi siempre plexos venosos subpapilares con orientación transversal, aparecen entre los tres y cinco años de edad o más tarde (en algunos pacientes no aparecen sino hasta cerca de los siete años) y son más evidentes en las partes externas de las conjuntivas bulbares ([fig. 37-13](#)), sobre las orejas, en las partes expuestas del cuello, en el puente nasal y las mejillas con un patrón en mariposa, y en los pliegues flexores de los antebrazos. En algunos pacientes de mayor edad se observan vitiligo, manchas en café con leche, pérdida de grasa subcutánea y envejecimiento prematuro. Muchos de los pacientes tienen alteraciones endocrinas (ausencia de caracteres sexuales secundarios, intolerancia a la glucosa). La enfermedad es progresiva y la muerte puede ocurrir en la segunda década por infección broncopulmonar intercurrente o neoplasia, casi siempre linfoma y con menor frecuencia glioma, que se desarrolla en menos de un tercio de los pacientes.

Figura 37-13.

Apariencia de ataxia-telangiectasia ocular. (Reproducida con autorización a partir de Lyon G, Kolodny EH, Pastores GM: *Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2006.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Como se mencionó, la *forma adulta de la ataxia-telangiectasia*, en la que se conserva cierta actividad de la enzima deficiente (véase más adelante), incluye pocas telangiectasias; pero puede identificarse por un síndrome extrapiramidal en la infancia y sólo más tarde, por ataxia leve, como resumen Verhagen et al.; es posible que haya antecedentes familiares de cánceres.

Las anomalías significativas en el SNC son degeneración grave de la corteza cerebelar (visible en la MRI); pérdida de fibras mielinizadas en las columnas posteriores, tractos espinocerebelares y nervios periféricos; cambios degenerativos en las raíces posteriores y células de los ganglios simpáticos; y pérdida de las células del asta anterior en todos los niveles de la médula espinal. En unos cuantos casos hay anomalías vasculares, como las mucocutáneas, dispersas en la materia blanca del cerebro y en la médula espinal, pero su relevancia es cuestionable. Además, puede haber pérdida de las células pigmentadas en la sustancia negra y locus cerúleo (un rasgo compartido con la PKU), así como inclusiones citoplásmicas (cuerpos de Lewy) en las células restantes (Agamanolis y Greenstein). Durante el desarrollo temprano hay anomalías en la migración de las células de Purkinje y variaciones en el tamaño nuclear. También se han encontrado inclusiones intranucleares y formaciones nucleares anormales en las células satélite (anficitos) de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (Strich).

Casi todos los pacientes tienen disminución o ausencia de varias inmunoglobulinas: IgA, IgE y los isotipos IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>4</sub>. Estas deficiencias, demostradas por McFarlin et al., son resultado de la disminución de la síntesis, se relacionan con hipoplasia del timo, pérdida de folículos en los ganglios linfáticos, falla de las reacciones de hipersensibilidad tardía y linfopenia. Este estado de inmunodeficiencia explica la gran susceptibilidad de estos pacientes a las infecciones pulmonares recurrentes y a la bronquiectasia. El trasplante de tejido tímico normal y la administración de extractos de timo carecen de valor terapéutico.

El gen defectuoso (designado ATM) codifica una cinasa que es el transductor en la vía para la reparación del DNA que detiene el ciclo celular después del daño al DNA. Por esta razón, la reparación del DNA es defectuosa después de la radiación y se eleva mucho el riesgo de linfomas, leucemias y otras neoplasias, así como la susceptibilidad a ciertos efectos del tratamiento para el cáncer. En condiciones normales, la proteína se expresa de manera ubicua y el 90% de los pacientes no tienen proteína ATM, casi siempre por un codón de interrupción en el gen mutado.

El único tratamiento se enfoca en el control de las infecciones. Se han recomendado eliminadores de radicales libres, como la vitamina E, sin que haya

Downloaded 2020-10-12 2:54 P Your IP is 190.106.205.238

prueba de su efectividad. Debido a la sensibilidad a la radiación, deben evitarse incluso los procedimientos diagnósticos convencionales (radiografías dentales, torácicas), a menos que haya una razón contundente para realizarlos.

## ANOMALÍAS RESTRINGIDAS DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

En la práctica clínica, el médico reconoce un número notable de trastornos restringidos del sistema nervioso, muchos de los cuales se transmiten de una generación a otra, generalmente como rasgo mendeliano dominante. Sólo se describen aquí unos cuantos de los ejemplos más sobresalientes de los casos más graves. En el [capítulo 27](#) se describieron situaciones más benignas y más restringidas como el balbuceo y la dislexia, muy difundidas en la población. Conviene que el lector consulte textos de genética o teratología para buscar datos de tales rarezas como la ptosis unilateral hereditaria, el síndrome de Horner hereditario, y la anisocoria, la claudicación de músculos masticatorios y la ausencia de algún músculo particular de fibra estriada.

### Parálisis bifacial y del sexto par (síndrome de Möbius)

Se conoce como *síndrome de Möbius* al que incluye la diplejía facial congénita con estrabismo convergente, a pesar de que von Graefe lo describió en fecha anterior. Su presencia en el neonato se advierte por la falta de movimientos faciales y por el cierre incompleto de los párpados. [Henderson](#) hizo una revisión del tema en las publicaciones en lengua inglesa y [Harriette et al.](#) elaboraron un análisis más reciente de 37 personas afectadas. En el análisis de [Henderson](#) de 61 casos de síndrome de diplejía facial congénita, se identificaron 45 con parálisis motora ocular externa, 15 de oftalmoplejía externa completa, 18 de parálisis lingual, 17 de pie zambo, 13 de trastornos braquiales, 6 de defecto mental y 8 de músculos pectorales ausentes. En consecuencia, es manifiesta la sobreposición con otras anomalías neuromusculares y del sistema nervioso central. Aún más, se han planteado como mínimo dos configuraciones de la disfunción del tronco del encéfalo, una por la falta del núcleo del nervio facial, y la otra en el interior del nervio, tal vez de tipo adquirido, con base en estudios electrofisiológicos, aunque no hay fundamento para validar tal afirmación. [Harriette et al.](#) resaltan la frecuencia de lengua hipoplásica o displásica, afección del paladar y torpeza motora general. Sugieren que el trastorno representa una forma diseminada de maldesarrollo del tronco del encéfalo.

Muy al principio de la vida la boca queda abierta, el labio inferior se encuentra en eversión y hay dificultades para la succión. Por lo general, este síndrome puede distinguirse de la parálisis facial producida por la aplicación de fórceps o de la lesión del nacimiento por su bilateralidad y otras debilidades acompañantes. Ocasionalmente hay afección de varios miembros de la familia (por lo común en un perfil que sugiere herencia autosómica dominante). Se desconoce la causa de este trastorno peculiar. En los escasos estudios histopatológicos adecuados se ha observado escasez de neuronas en los núcleos motores del tronco encefálico, cambios que también caracterizan al tipo de distrofia muscular de Fazio-Londe, que se expone en el [capítulo 45](#). Raras veces se observa aplasia de los músculos de la cara. El síndrome de Möbius también se expone en el [capítulo 44](#), en relación con las parálisis circunscritas de origen miopático y nuclear.

No es rara la parálisis parcial de los músculos faciales que data del nacimiento y que no es posible atribuir al traumatismo obstétrico. En un tipo frecuente, el labio inferior del lado afectado se conserva inmóvil cuando el niño sonríe o llora; el lado intacto del labio inferior se desplaza hacia abajo y afuera, lo que da por resultado asimetría acentuada de la parte baja de la cara. Muchas veces el médico no se percata de que el lado que cae durante el llanto es el normal ([Hoefnagel y Penry](#)).

### Ausencia congénita de la mirada lateral (apraxia oculomotora de Cogan)

Los niños con este defecto congénito no pueden girar los ojos hacia cualquiera de los lados de manera voluntaria o por una orden. Al intentar ver hacia la derecha el niño gira toda la cabeza hacia ese lado (no hay apraxia acompañante en el giro de la cabeza), pero los ojos se retrasan e incluso giran a la izquierda. Como consecuencia, el paciente tiene que sobrepasar la marca con la cabeza con objeto de lograr la fijación ocular. Una vez que los ojos fijan el objeto, la cabeza vuelve a la posición primaria. Para compensar la deficiencia de los movimientos oculares, el sujeto desarrolla movimientos de la cabeza a sacudidas, que caracterizan a todos los intentos de la mirada voluntaria. La estimulación calórica del laberinto produce movimientos [tónicos](#) de los ojos, pero no nistagmo, como sucede en la persona normal. Además, no se puede inducir nistagmo optocinético; sin embargo, los movimientos verticales de los ojos son normales. Puede ocurrir un trastorno ocular semejante en conjunto con la ataxia y telangiectasia y en la enfermedad de Gaucher. Estos niños tardan en empezar a caminar y [Ford](#) observó a uno de estos casos cuyo hermano carecía del vermis cerebeloso. Además de tal observación, no se han estudiado las bases anatómicas de este trastorno.

## ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LA FUNCIÓN MOTORA (PARÁLISIS CEREBRAL)

En este grupo de trastornos congénitos, hay una alteración mayor de la función motora, casi nunca progresiva, que se presenta desde la lactancia o el principio de la infancia. Los términos difundidos para estos trastornos son *parálisis cerebral infantil* (Freud) y *parálisis cerebral*. Este último nombre no es apropiado ni tiene utilidad desde el punto de vista médico, puesto que coloca, como lo hace, a enfermedades de tipos etiológico y anatómico muy distintas entre las hereditarias y las adquiridas, y las enfermedades intrauterinas, natales y posnatales, que pierden así su identidad. Sin embargo, dicho nombre ha sido adoptado como eslogan por sociedades recaudadoras de dinero y en clínicas de rehabilitación en Estados Unidos, de modo que no desaparecerá de la terminología médica. El término, con las siglas CP (*cerebral palsy*), aún se utiliza indiscriminadamente para nombrar cualquier trastorno cognitivo y motor del tipo corticoespinal, extrapiramidal, cerebeloso e incluso neuromuscular en lactantes y niños.

### Causas de los trastornos motores cerebrales congénitos

Son muchas las anomalías motoras que comienzan en época temprana de la vida, y sus manifestaciones clínicas son múltiples y heterogéneas. La premadurez extrema es un factor vinculado en una gran proporción de los casos. En Estados Unidos cada año nacen 50 000 niños que pesan menos de 1 500 g y casi 85% de ellos viven. De ese grupo, 5 a 15% tendrán un trastorno motor de origen cerebral y 25 a 30% mostrarán deficiencias mentales en la edad escolar (Volpe, 1995; consultar también Hack et al.). Es útil definir a un paciente particular de acuerdo a la magnitud y la naturaleza de la anomalía motora. El médico debe hacer una anamnesis cuidadosa de los factores lesivos en etapas prenatal, perinatal o posnatal al sistema nervioso en desarrollo; serán mencionadas algunas correlaciones de tales factores con el perfil resultante del déficit neurológico. Muchos niños con dichas anomalías motoras alcanzan la vida adulta. Muchos, aunque no todos, tienen epilepsia además de las anomalías motoras e inevitablemente hay un traslape al considerar las causas y los mecanismos de los tres estados clínicos comentados.

Se plantean los señalamientos siguientes desde la perspectiva de los tres principales síndromes etiológicos: hemorragias de la matriz germinal en el recién nacido inmaduro; encefalopatía hipóxicaisquémica y algunos otros trastornos motores propios del desarrollo, que incluyen los causados por accidente vascular intrauterino.

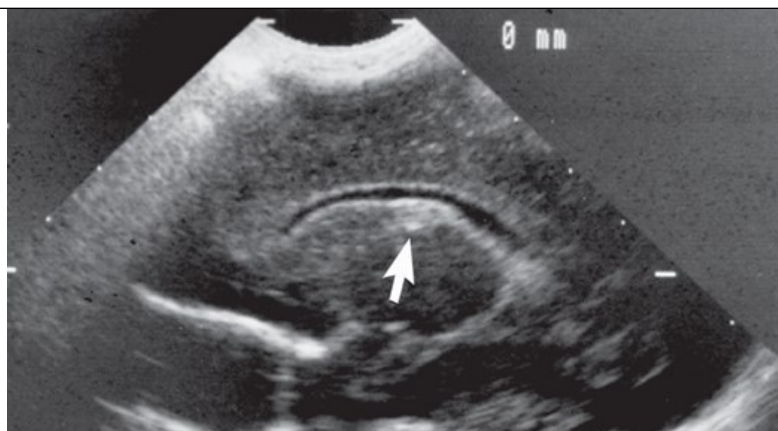
### Hemorragia de la matriz germinal (subependimaria) en recién nacidos prematuros

En los recién nacidos inmaduros y de peso bajo (20 a 35 semanas de edad gestacional) ocurre con frecuencia, en plazo de unos cuantos días después del nacimiento, una disminución catastrófica de la función cerebral, precedida por lo general por insuficiencia respiratoria (enfermedad de membrana hialina) con crisis de cianosis y apnea. También se manifiestan deficiencias de automatismos del tronco del encéfalo (movimientos de succión y deglución), abombamiento de las fontanelas y LCR sanguinolento. Una vez que el lactante pierde por completo la capacidad de reaccionar, la muerte sobreviene por lo general en lapso de unos cuantos días. La necropsia descubre un pequeño lago de sangre en cada hemisferio cerebral (a menudo estos lagos son asimétricos), que ocupa la matriz germinal muy celular (subependimaria) cerca del núcleo caudado, a la altura del agujero de Monro. Esta región recibe irrigación de las arterias lenticuloestriada, coroidea y recurrente de Heubner y la drenan venas profundas que entran en la vena de Galeno. En 25% de los pacientes, aproximadamente, la sangre permanece localizada en la zona de la matriz germinal, en tanto que en la mayor parte de los casos se desplaza hacia el ventrículo lateral o al tejido cerebral vecino. En una serie de 914 necropsias consecutivas en recién nacidos, se identificó hemorragia subependimaria en 284 de ellos (31%); prácticamente todos tenían bajo peso natal, según Banker y Bruce-Gregorios.

Hoy en día, se identifican grados menores de la hemorragia cerebral mencionada por ecografía (fig. 37-14) y CT y es evidente que sobreviven muchos de los recién nacidos con hemorragias más pequeñas. Algunos desarrollan con rapidez hidrocefalia obstructiva y requieren derivación ventricular. En otros, la hidrocefalia se estabiliza y hay mejoría clínica. Han recibido seguimiento durante muchos años varias series de pacientes sobrevivientes. Los que experimentan una hemorragia relativamente más grave sufren a menudo incapacidades motoras e intelectuales.

Figura 37-14.

Demostración ultrasonográfica de una hemorragia en la matriz subependimaria en un lactante prematuro (flecha).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Si se considera la parálisis cerebral desde esa perspectiva, en promedio la mitad de los enfermos en la serie de [Hagberg y Hagberg](#) en Suecia, con diplegia espástica, tuvieron hemorragias de la matriz germinal, leucomalacia (véase adelante) o ambos trastornos. Se observaron con frecuencia menor hemiplejía o cuadriplejía congénita. En otra serie de 20 casos de hidrocefalia poshemorrágica ([Chaplin et al.](#)), 40% mostraron déficit motores importantes y más de 60%, evaluaciones de cociente intelectual menores de 85 puntos. En una experiencia con 12 niños sobrevivientes con afección menos grave (peso natal promedio de 1.8 kg y edad gestacional de 32.3 semanas), R.D. Adams observó que sólo uno tuvo diplegia espástica residual y en nueve los cocientes intelectuales estuvieron dentro de límites bajos de lo normal o fueron normales (comunicación personal).

No ha podido aclararse la causa de esta forma única de hemorragia de la matriz germinal. Con toda probabilidad se relaciona con una presión muy elevada en las venas de paredes delgadas de esta matriz, junto con la falta de tejido adecuado de soporte en estas zonas. Durante los periodos de presión arterial o venosa inestable que ocurren con los trastornos pulmonares de recién nacidos inmaduros, se rompen estos vasos de pared delgada. Los lactantes también mostraron propensión a otra lesión característica de la sustancia blanca cerebral (leucomalacia periventricular; véase adelante), y pueden ser adicionales los déficits neurológicos que fueron consecuencia de las dos lesiones.

### Tratamiento

El control del síndrome de membrana hialina de los prematuros, puede disminuir la incidencia de hemorragias de la matriz germinal y de la leucomalacia periventricular. Según algunos investigadores, la administración de [etamsilato](#) de [indometacina](#), que aminora la hemorragia capilar, y la inyección intramuscular de vitamina E en los primeros tres días después del nacimiento y posiblemente el uso de [betametasona](#) u otros corticosteroides, al parecer son útiles para disminuir la incidencia de la hemorragia periventricular ([Benson et al.](#); [Sinha et al.](#); consúltese también [Volpe](#) [1989], en cuanto a comentarios del control de la hemodinámica cerebral y de los efectos de los fármacos en el periodo neonatal). Se han utilizado ampliamente [acetazolamida](#) y [furosemida](#), que disminuyen la formación de líquido cefalorraquídeo, en el tratamiento de la hidrocefalia poshemorrágica. Sin embargo, en un estudio controlado a gran escala, los efectos fueron insignificantes y fue necesario colocar una derivación a fin de controlar el empeoramiento de la hidrocefalia (véase en la bibliografía, *International PHVD Drug Trial Group*).

### Leucomalacia periventricular

Con tal designación se conoce a las zonas de necrosis de sustancia blanca en los territorios profundos de las arterias corticales y centrales. Están situados por fuera y en sentido posterolateral a los ventrículos laterales, en una posición que abarca las radiaciones occipitales y las fibras sensitivomotoras de la corona radiada (descritas originalmente por [Banker y Larroche](#); consultar también el trabajo de [Shuman y Selednik](#)). Como ya se mencionó, las lesiones de la sustancia blanca se detectan en promedio en 33% de los casos de hemorragia subependimaria, pero pueden aparecer de modo independiente en prematuros y productos de término que han presentado hipotensión y apnea. En un estudio de 753 productos pretérmino, los que tuvieron 28 semanas de gestación o menos al nacer, presentaron el máximo riesgo de la complicación mencionada; la combinación de infección intrauterina y rotura prematura de membranas conllevó un riesgo de 22% ([Zupan et al.](#)). Los supervivientes por lo común presentan hemiplejía o diplegia cerebral y grados variables de deficiencia mental. El trastorno motor por lo general es más intenso que las deficiencias cognitivas y de lenguaje. Los estudios imagenológicos cerebrales, incluida la ecografía, han permitido identificar con frecuencia cada vez mayor las lesiones pequeñas de este tipo.



No hay consenso en cuanto al mecanismo de este tipo de infarto periventricular y han sido confusas la terminología y las manifestaciones clínicas, porque a menudo presentan muchos puntos comunes con la hemorragia de la matriz germinal. En años recientes, muchas teorías y datos experimentales convergen en la idea de que constituyen regiones de isquemia e infarto venoso.

### Daño hipóxico-isquémico y encefalopatía neonatal

Los trastornos mencionados, según cálculos, surgen con una frecuencia de uno a seis casos por 1 000 nacimientos vivos (como se cita en la revisión de [Ferriero](#)). La gravedad del problema es destacada todavía más por la cifra de mortalidad de 20% que conlleva, en el periodo neonatal, y de 25% de discapacidad del desarrollo neurológico en los supervivientes. La concepción de Little de la forma hipóxica-isquémica de “lesión natal” planteada en 1862, ha sido reconsiderada repetidas veces en el curso de los años. Muchos recién nacidos presentan algún grado de asfixia perinatal, pero un número relativamente pequeño, al parecer, tiene daño cerebral. Más aún, muchos lactantes (quizá todos) con una variedad de síndromes motores cerebrales, al parecer superaron el periodo del parto (perinatal) sin accidentes, lo cual denota la importancia mayor que tienen otros factores causales prenatales y posnatales. En todo caso, la *asfixia neonatal grave* de los lactantes nacidos a término o antes del término puede ser una causa notable de síndromes espásticos, distónicos y atáxicos, acompañados muchas veces de convulsiones y retraso mental durante el desarrollo.

El padecimiento que se expone ha recibido el impacto del incremento no antes visto de pleitos por negligencia profesional, nacidos en parte de la idea de que, por medio de la detección temprana de la asfixia y por el parto rápido, se habrían evitado los problemas motores, epilépticos y cognitivos propios del daño durante el nacimiento. La falacia de esta suposición resalta por los comentarios siguientes y porque se puede constatar que en los últimos 30 años la incidencia de parálisis cerebral no se modificó, a pesar de instituirse vigilancia fetal y de la mayor frecuencia de cesáreas.

Se tiene la impresión de que el cerebro tolera la hipoxia y la reducción del flujo sanguíneo en el periodo inmediato al nacimiento mejor que en cualquier otra época de la vida. De hecho, la experimentación en animales se inclina en favor de este criterio. Sólo cuando la tensión de [oxígeno](#) arterial disminuye impresionantemente de 10% a 15% de la cifra normal se produce el daño cerebral, e incluso en tal situación la deficiencia funcional de otros órganos contribuye a ese cuadro patológico. Probablemente sea correcto concebir la encefalopatía en términos de hipoxia y de isquemia, que por lo general suceden de manera simultánea en el útero, y después del nacimiento se expresen por síndromes clínicos identificables.

Para [Fenichel](#) (1990), de acuerdo a las investigaciones originales de [Sarnat](#) y de [Sarnat](#) y de [Levene et al.](#), es útil clasificar las encefalopatías que aparecen después de un parto complicado, en tres grupos totalmente descriptivos, con base en su gravedad, y cada una tiene un valor pronóstico que rebasa el de la puntuación de Apgar: 1) en recién nacidos con encefalopatía hipóxica-isquémica leve, los síntomas alcanzan su máximo en las primeras 24 h y asumen la forma de un estado hiperalerta y temblores de las extremidades y el maxilar inferior (“bebé nervioso”) y es bajo el umbral para que surja la reacción de Moro. El tono de las extremidades es normal, salvo un incremento leve en el retraso del desplazamiento de la cabeza durante la tracción. Los reflejos son intensos y puede haber clono del tobillo; la fontanela anterior es blanda; el EEG es normal; la recuperación es completa y es en extremo bajo el riesgo de invalidez; 2) los recién nacidos con encefalopatía hipóxica e isquémica moderada están letárgicos, obnubilados e hipotónicos, con movimientos normales; después de 48 a 72 h pueden mejorar (luego de pasar por una etapa hiperactiva de nerviosismo) o empeorar, para volverse menos reactivos y experimentar además convulsiones, edema cerebral, hiponatremia y exceso de [amoniaco](#) (hiperamoniemia) por lesión hepática; el EEG es anormal. [Fenichel](#) relaciona la actividad epileptiforme y la supresión del voltaje con resultados desfavorables; otros signos de mal pronóstico son los potenciales provocados visuales y auditivos anormales; 3) los recién nacidos con encefalopatía hipóxica e isquémica grave, se encuentran en estado de estupor o coma desde el nacimiento; sus respiraciones son irregulares y requieren ventilación mecánica; por lo regular sobrevienen convulsiones dentro de las primeras 12 h. Las extremidades son hipotónicas e inmóviles, incluso durante los intentos para desencadenar la reacción de Moro; están deprimidas o ausentes la succión y la deglución, pero las reacciones pupilares y los movimientos oculares pueden estar conservados al principio, sólo para perderse conforme se profundiza el estado de coma.

Es en la segunda y tercera categorías, es decir, en los estados de encefalopatía moderada a grave, en los cuales la corrección de la insuficiencia respiratoria y anomalías metabólicas permite la supervivencia, en los que se producen diversas irregularidades motoras (corticoespinales, extrapiramidales y cerebelosas) y, por último, retraso del desarrollo. También se incluye en esta categoría de encefalopatía hipóxica e isquémica grave, a los recién nacidos con diversas anomalías del desarrollo del encéfalo y otros órganos. Sin embargo, es la ausencia de complicaciones perinatales en un gran número de niños con parálisis cerebral y el número importante de productos normales que nacen después de partos complicados, lo que produce confusión sobre la causalidad del fenómeno. Como aspecto notable, solo unos cuantos casos son el resultado de los factores durante el parto como extracción con fórceps, presentación de nalgas, prolapso del cordón, desprendimiento prematuro de placenta y fiebre de la parturienta.



Además, los lactantes de esa categoría pudieron estar expuestos a algunos factores de riesgo en la fase prenatal (toxemia de la embarazada, hemorragia uterina preparto, hipotensión de la madre o algunos factores epidemiológicos coincidentes como hipotiroidismo o tratamiento en busca de fecundidad), o el crecimiento fue anormal (productos pequeños para la fecha de gestación). Algunos nacen a término, otros son prematuros y el proceso del nacimiento puede ser anormal o normal. En consecuencia, es necesario considerar la posibilidad, señalada inicialmente por Sigmund Freud, de que la anomalía del proceso del nacimiento, en vez de ser causal, sea en realidad consecuencia de un trastorno patológico prenatal. En esta última categoría podría incluirse la lesión por hipoxia e isquemia intrauterinas antes del término.

Nelson y Ellenberg proporcionaron otra evidencia de la etiología multifactorial en la “causa” de la parálisis cerebral; encontraron que el retraso en el desarrollo materno, el peso al nacer <2 000 g y las malformaciones fetales estaban entre los principales factores predictivos. Otro factor fue la presentación pélvica, pero una tercera parte de estos casos tenía también una malformación no cerebral. De los 189 niños en sus series, 21% había sufrido además cierto grado de asfixia. Aspectos determinantes adicionales fueron convulsiones maternas, déficit motor en un hermano de mayor edad, dos o más defunciones fetales previas, hipertiroidismo en la madre, preeclampsia y eclampsia. En los niños con diplegia cerebral nacidos a término, tal vez los factores contribuyentes que sucedieron en casi la mitad de estos niños incluyeron toxemia del embarazo, peso bajo al nacer para la edad, infarto placentario y asfixia intrauterina.

Los factores enumerados intervienen en grados diferentes en los resultados de los embarazos, pero son informativos porque ponen de manifiesto la considerable proporción de casos de lesión cerebral, en los cuales no participan la hipoxia e isquemia, las hemorragias de la matriz y la leucomalacia. En este último grupo, los autores incluirían también las porencefalias y las hidranencefalias simétricas.

En consecuencia, es obvia la complejidad de asignar una causa de parálisis cerebral. En cuanto a los trastornos motores que se comentan más adelante, la lesión perinatal hipóxica-isquémica es aún la causa de encefalopatía neonatal más difundida y reconocida, pero con frecuencia no se relaciona con un defecto permanente de parálisis cerebral. Esta afirmación se confirmó ampliamente en un gran estudio en Australia Occidental que se cita con frecuencia, en el que se detectó encefalopatía neonatal en 3.8 de 1 000 nacidos a término, pero sólo en 5% se identificaron factores causales intraparto (Badawi et al.). Más aún, según Evans et al., sólo 10% de todos los lactantes con encefalopatía neonatal desarrolló cuadriplejía espástica.

Han surgido con frecuencia cada vez mayor otros estudios imagenológicos de la parálisis cerebral y se ha sugerido, incluso, tal vez con entusiasmo excesivo, que sería mejor someter a tal rastreo a todos esos niños. Cowan et al. (2003) utilizaron la MRI para identificar la proporción de lactantes con alguna encefalopatía neonatal, que antes de nacer habían presentado daño cerebral. Excluyendo los que presentaban malformaciones congénitas mayores o anomalías cromosómicas obvias, el 80% de los casos no tuvo una lesión establecida ni atrofia cerebral. En cambio, en quienes sólo tuvieron convulsiones sin encefalopatía neonatal, en 69% había pruebas en la MRI de daño antes del nacimiento; fueron más comunes los infartos por trastornos trombofílicos. Bax et al., dentro del estudio con correlación clínica-MRI hecho en el *European Cerebral Palsy Study*, llegaron a conclusiones semejantes, pero observaron que la leucomalacia periventricular de la premadurez era el cambio más común en la MRI y se identificó en 42% de los lactantes; le siguieron por orden de frecuencia el daño de ganglios basales (13%), las lesiones corticales-subcorticales (9%), las malformaciones (9%) y los infartos focales (7%). Los autores encontraron correspondencia entre los signos clínicos y los obtenidos en la MRI. Los estudios demuestran la utilidad de este último método para identificar formas neonatales de encefalopatía e indican que son pocas las que resultan de accidentes obstétricos. Otra dificultad más es el hecho de que los signos clínicos de daño perinatal pueden surgir sólo cuando el proceso de maduración del sistema nervioso los expone en un periodo ulterior de la vida. Woodward et al. sugirieron que el perfil en la resonancia magnética permite anticipar las consecuencias del desarrollo en los productos pretérmino, pero tal planteamiento obliga a corroborarlo.

## Tratamiento

Gran parte de los recursos de los cuidados intensivos neonatales se dedican a mantener la oxigenación y presión sanguínea, así como a reducir la hiperbilirrubinemia de los recién nacidos prematuros y a término, pero enfermos. Las técnicas como la administración de corticosteroides previa al parto en los partos prematuros para inducir la maduración pulmonar, el intento por llevar los partos tempranos hasta las 34 a 36 semanas de gestación y el tratamiento de la infección materna, han contribuido a mejorar los resultados en los lactantes. La *American Academy of Pediatrics*, con base en una revisión sistemática de estudios clínicos aleatorizados (p. ej., Azzopardi et al. y Shankaran et al.), publicó una guía de que la hipotermia es un tratamiento efectivo para mejorar el resultado neurológico de la encefalopatía neonatal. Deben seguirse los criterios para la inclusión de pacientes que simulan los usados en estudios clínicos para esta intervención para lograr un efecto, incluida la institución temprana del tratamiento (véase *Committee on Fetus and Newborn* en las referencias). Hay que reconocer que los estudios clínicos han dado asesoría contradictoria, han tenido un seguimiento corto y tuvieron diferencias pequeñas entre los grupos tratados y los no tratados. En general, los estudios de enfriamiento han excluido

lactantes con malformaciones mayores, que están presentes en casi un tercio de los niños con parálisis cerebral, como se refirió antes.

La prevención de las causas ostensibles de parálisis cerebral se revisa en secciones previas. Ninguna de las causas asignadas de lesión al nacer, en particular la hipoxia-isquemia perinatal, explica la mayoría de los casos.

### Síndromes clínicos de trastornos motores espásticos congénitos

El trastorno motor más frecuente que surgió de las cuatro categorías mayores de enfermedad cerebral neonatal (hemorragia del útero, leucomalacia periventricular, encefalopatía hipóxica-isquémica, kernícterus [que se comenta más adelante]) es la diplejía espástica; es decir, una alteración motora grave en las extremidades inferiores y leve en las superiores, que se comenta más adelante. Además, la lesión hipóxica-isquémica que ocurre en lactantes a término o prematuros puede tomar la forma de hemiplejía, doble hemiplejía (cuadriplejía), o un síndrome mixto piramidal-extrapiramidal o espástico-atáxico.

Una segunda forma de trastorno motor se caracteriza por desarrollo de cuadriplejía espástica y retraso mental graves. La lesión principal se produce a causa de la asfixia durante el trabajo de parto y el sufrimiento fetal acompañante. Por lo común, los recién nacidos con tales características habrían necesitado reanimación y sus puntuaciones de Apgar a los 5 min habrían sido bajas y mostrado convulsiones, que conllevan un gran valor predictivo en tal circunstancia. Las lesiones patológicas del encéfalo en este segundo grupo se deben a infarto hipóxico e isquémico en los campos distales del flujo arterial, sobre todo en la corteza y la sustancia blanca de los lóbulos parietal y frontal posterior, que dejan una corteza ulegiricoesclerótica.

Un tercer grupo, como se revisa más adelante, se distingue sobre todo por anomalías extrapiramidales, que combinan atetosis, distonía y ataxia en diferentes proporciones. Después de revisar los resultados de varias series grandes de trastornos motores congénitos y neonatales, los autores concluyeron que ocurre diplejía espástica en 10 a 33% de los casos, cuadriplejía espástica en 19% a 43%, formas extrapiramidales en 10% a 22% y las mixtas en 9% a 20 por ciento.

#### Diplejía espástica ("enfermedad de Little")

El tipo de parálisis es más variable de lo que supone el término *diplejía espástica*; hoy en día se pueden distinguir diversos subtipos: parapléjico, dipléjico, cuadripléjico, pseudobulbar y generalizado. Los tipos parapléjico puro y pseudobulbar son relativamente raros. Se ha aplicado el epónimo "enfermedad de Little" más bien al tipo de diplejía espástica, pero también se le usó en antiguas publicaciones para nombrar a todas las formas de parálisis cerebral motora.

Por lo regular se afectan las cuatro extremidades, pero lo están mucho más las piernas que los brazos, de ahí el significado real del término *diplejía*. Al principio regularmente hay hipotonía, con retención de los reflejos tendinosos e hipoactividad. Sólo después de los primeros meses se evidencian la debilidad y la espasticidad, primero en los aductores de las piernas. En este caso, los reflejos plantares, que por lo general asumen una dirección ambigua en el lactante normal, son claramente extensores, dato que es anormal en cualquier etapa ulterior. Además, a menudo no llaman la atención hasta que transcurren varias semanas o meses los movimientos rígidos y torpes de las piernas, que se conservan en postura extendida y de aducción cuando el lactante es levantado por las axilas. Ocurren convulsiones en cerca de la tercera parte de los casos y no es raro observar retraso de todos los aspectos del desarrollo, en especial los que dependen del sistema motor.

Una vez que se intenta la marcha, por lo general en una fecha mucho más tardía que la normal, se ponen de manifiesto la bipedación y la marcha características. Las piernas apenas en flexión avanzan rígidas con pasos cortos y cada una describe parte de un arco; la aducción de los muslos es con frecuencia tan intensa que las piernas pueden en realidad cruzarse (marcha en tijeras); los pies se hallan en flexión y vueltos hacia adentro con los talones sin contacto con el suelo. En el adolescente y el adulto, las extremidades pélvicas tienden a ser cortas y pequeñas, pero no surge atrofia marcada de los músculos, como se observa en la atrofia muscular espinal. La manipulación pasiva de las extremidades revela espasticidad de los extensores y los aductores y acortamiento ligero de los músculos de la pantorrilla. Los brazos pueden verse afectados sólo en grado ligero o no lo están, pero en ocasiones hay torpeza y rigidez de los dedos de las manos y, en unos cuantos casos, debilidad y espasticidad pronunciadas. Cuando el paciente trata de alcanzar un objeto, la mano tiende a efectuar una pronación excesiva, y puede ser difícil liberar la prensión. El habla puede estar bien articulada o es muy arrastrada y en algunos casos la cara expresa una sonrisa espástica. La escoliosis es frecuente y de manera secundaria puede originar compresión radicular y de la médula espinal, además de alterar de la función respiratoria. Por norma, no hay deficiencia de la función esfinteriana, aunque es común que el niño tarde en obtener el control voluntario de los esfínteres anal y vesical. En algunos pacientes aparecen posturas y movimientos atetósicos de la cara, la lengua y las manos y podrían realmente disimular la debilidad espástica.

Un subtipo de diplejía espástica se vincula con una disminución, en cierto modo ligera, de la inteligencia y del tamaño de la cabeza. Como ya se indicó, no existe una neuropatología uniforme; la alteración ocurre de manera independiente de las hemorragias uterinas y la leucomalacia periventricular o con ellas. La frecuencia de la diplejía espástica cerebral, que guarda íntima relación con el grado de premadurez, ha disminuido significativamente desde que se cuenta con instalaciones de atención intensiva de recién nacidos, y existe alguna razón para pensar que los factores genéticos asumen mayor importancia.

### Hemiplejía y cuadriplejía infantiles

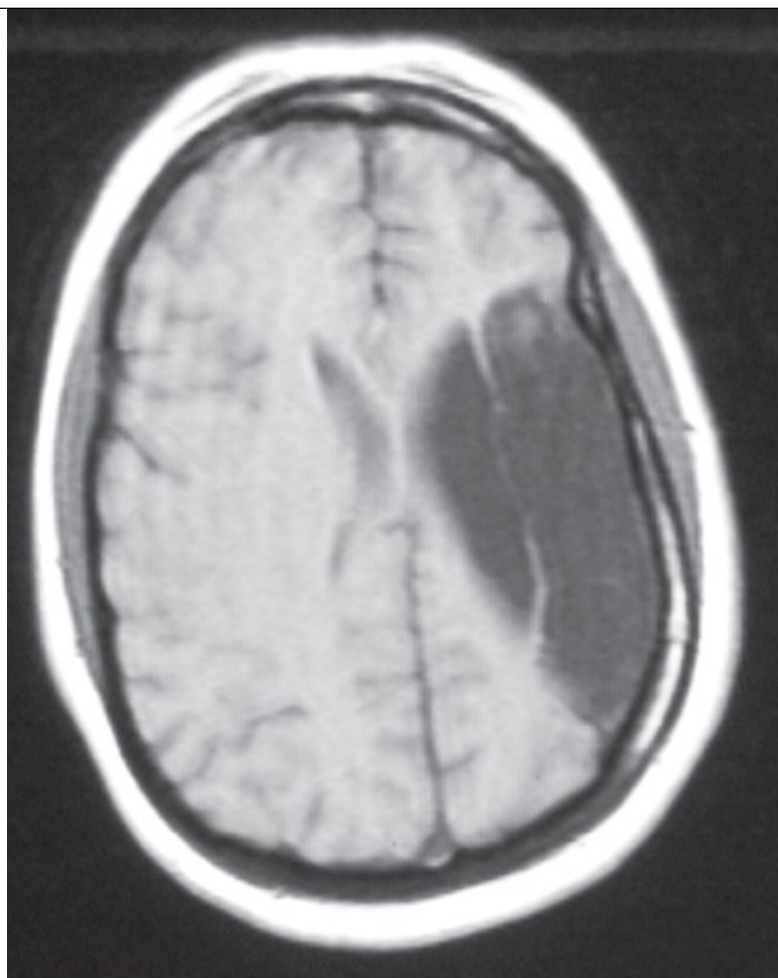
La hemiplejía es un trastorno frecuente de la lactancia y el principio de la infancia. La diferencia funcional entre ambos lados se puede observar poco después del nacimiento, pero más a menudo la madre los percibe a partir de que el niño cumple los primeros cuatro a seis meses de la vida. En un segundo grupo, el niño goza de excelente salud durante un año o más, antes que sobrevenga de modo repentino la hemiplejía (véase adelante). En la hemiplejía que aparece al principio de la lactancia, es decir, la congénita, los padres observan por primera vez que los movimientos de prensión y exploración se efectúan sólo con un brazo. La preferencia manifiesta por una mano a edad temprana debe llevar siempre a sospechar un defecto motor unilateral. La afección de la pierna por lo general se reconoce más tarde, esto es, durante los primeros intentos para adoptar la bipedación y andar. Las capacidades para sentarse y andar se retrasan a menudo durante unos cuantos meses. En el niño de mayor edad hay hiperactividad manifiesta de los reflejos tendinosos y, las más de las veces, signo de Babinski. El brazo se conserva en flexión, aducción y pronación y el pie adopta una postura equinovara. En algunos sujetos se identifican defectos sensitivos y de los campos visuales. La lentitud mental puede acompañar a la hemiplejía infantil, pero es menos frecuente y de menor intensidad que en el caso de la diplejía cerebral. También puede haber retraso en el habla, cualquiera que sea el lado de la lesión; cuando existe, casi siempre hay retraso en el desarrollo y las anomalías motoras son bilaterales. En 35 a 50% de los niños con hemiplejía congénita aparecen convulsiones que a veces persisten durante toda la vida. Pueden ser generalizadas, pero a menudo son unilaterales y circunscritas al lado hemipléjico (o al lado contrario si la hemiplejía es intensa). Después de una serie de convulsiones se intensificará durante horas o más la debilidad en el lado afectado (parálisis de Todd). [Gastaut et al.](#) describieron un síndrome hemiconvulsivo-hemipléjico, en que se atribuyeron a las convulsiones la parálisis progresiva y la atrofia cerebral. Conforme transcurren los meses y los años, se entorpece el crecimiento óseo y muscular de las extremidades hemipléjicas, lo cual culmina en la hemiatrofia neta del cuerpo.

En lo referente a la causa de la hemiplejía congénita, se acepta que la asfixia perinatal constituye una de las posibilidades. En la serie de 681 niños con “parálisis cerebral” reunida por [Hagberg y Hagberg](#), se identificaron 244 pequeños con hemiplejía, de los cuales 189 fueron productos de término, y 55 pretérmino. Se identificaron factores prenatales de riesgo sólo en 45%, sobre todo en los lactantes que nacieron de manera prematura. En casi la mitad de los casos no hubo ningún indicio del periodo intrauterino en el que se produjo la lesión cerebral.

En otro grupo, *hemiplejía adquirida de la lactancia*, se observa que un lactante o un niño pequeño normal, por lo general entre los tres y los 18 meses de edad, desarrolla hemiplejía masiva, con afasia o sin ella, en plazo de horas. El trastorno por lo general se inicia con convulsiones y quizá no se reconozca la hemiplejía hasta que éstas ceden. En la serie de necropsias de [Banker](#) se encontró trombosis arterial o venosa en algunos casos, pero en muchos no había oclusiones. Algunos de los últimos casos, en los que la arteriografía fue normal, podrían deberse a un accidente cerebrovascular, con un posible origen cardíaco. En épocas recientes, estudios de imagen han detectado una gran área de infarto cerebral, congruente con un accidente cerebrovascular en el territorio de la arteria cerebral media ([fig. 37-15](#)). Si el infarto ocurre a edad temprana puede ser completa la recuperación del habla, aunque persiste la reducción del rendimiento escolar. El grado de recuperación de la función motora es variable. A menudo, conforme cede el déficit, el brazo participa en movimientos atetósicos, trémulos o atáxicos. Puede haber un intervalo de meses o años entre la hemiplejía y la atetosis.

Figura 37-15.

Imagen por resonancia magnética de un adulto con hemiplejía congénita. Existe encefalomalacia quística grave, sobre todo en el territorio de la arteria cerebral media izquierda, aunque todo el hemisferio izquierdo es más pequeño de lo normal, igual que la calvaria suprayacente.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Muchos de los casos de hemiplejía infantil y otros más de hemiplejía bilateral (y muchos casos de convulsiones en los primeros días de la vida), provienen de lesiones destructivas. El cambio patológico esencialmente es el de necrosis isquémica. Es muy probable que, en muchos casos, las lesiones hayan surgido dentro del útero. El parto precipitado, el sufrimiento fetal y la hemorragia uterina antes del parto, quizá fueron manifestaciones y no causas del problema. Lo más notable es que la isquemia tiende a afectar los tejidos situados en las zonas del borde cortical arterial; también puede haber estasis venosa con congestión y hemorragia que ocurren en particular en las estructuras centrales profundas, como los núcleos basales y las zonas de la matriz periventricular. Si son sólo hipóxicas, las lesiones deben ser bilaterales. Myers reprodujo estas anomalías en monos recién nacidos al reducir la circulación materna durante un periodo de varias horas. Conforme curaron las lesiones, los monos presentaron los mismos cambios glióticos en la corteza y la sustancia blanca del cerebro (esclerosis lobular), y el “estado marmóreo” que caracteriza al encéfalo de los enfermos de diplejía espástica y doble atetosis (véase adelante).

El estado cuadripléjico difiere de las hemiplejías bilaterales en que la musculatura bulbar por lo general se afecta en estas últimas y el retraso del desarrollo es más grave. El problema es relativamente raro y casi siempre es consecuencia de lesión cerebral bilateral. Sin embargo, debe considerarse la posibilidad de una lesión alta de la médula cervical. En el lactante ésta es efecto de la fractura y luxación de la columna cervical causadas durante el parto en presentación pélvica. De manera semejante, en la paraplejía, con debilidad o parálisis limitadas a las piernas, la lesión puede ser cerebral o raquídea. Los trastornos esfinterianos y la pérdida de la sensibilidad somática por debajo de cierto nivel del tronco, señalan siempre localización espinal. Los quistes congénitos, tumores y diastematomielia son con más frecuencia causas de paraplejía que de cuadriplejía. Otra causa reconocida de paraplejía infantil es el infarto de médula espinal por complicaciones trombóticas del cateterismo de la arteria umbilical.

### Hipoglucemia neonatal

Este es un tema complejo que desde el punto de vista clínico o genético no se ha aclarado del todo. La preocupación es que las concentraciones de

glucosa bajas persistentes producen daño neuronal, como ocurre en modelos experimentales. Su forma más leve es un trastorno posnatal transitorio que ocurre en recién nacidos prematuros y pequeños para la edad gestacional, y casi siempre desaparece en horas. Se detecta en una muestra obtenida con un pinchazo en el talón al nacer y si la concentración de glucosa no es menor de 45 mg/100 ml, a menudo requiere una nueva muestra y confirmación con prueba en la sangre entera. Los valores bajos persistentes de glucemia pueden manifestarse con convulsiones o inquietud.

Una forma relacionada dura días y puede requerir tratamiento con glucosa intravenosa antes de estabilizarse. Unos cuantos lactantes, algunos de madres diabéticas, aunque la mayoría con peso al nacer menor de 2 500 g, continúan con hipoglucemia por días o semanas y por lo general se les trata con glucosa intravenosa o **glucagon**, si la situación es grave, y se vigilan en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Un porcentaje de estos lactantes tiene hipoglucemia que persiste por semanas o meses y desaparece sin explicación. Este trastorno se debe a hiperinsulinemia congénita, la cual puede manifestarse como valores casi normales de insulina cuando la glucosa cae por debajo de 50 mg/100 ml. Pueden tratarse con **diazóxido** oral, un fármaco usado antes por vía intravenosa para controlar la hipertensión aguda grave, pero que de manera oral bloquea la liberación de insulina; también puede usarse octreótido. El límite adecuado para tratar la hipoglucemia ha sido tema de debate.

Cuando el trastorno persiste o no responde al **diazóxido**, es que existe un defecto genético en uno de varios canales que permiten la liberación de insulina o detectan los valores bajos de glucosa sérica, o a menudo la causa es la proliferación de las células  $\beta$  del islote, que concuerda más con el término original (ahora anacrónico) nesidioblastosis, que se refiere a este exceso de células pancreáticas. Cuando la causa es esta última, en ocasiones se realiza pancreatectomía casi total, pero causa diabetes mellitus ulterior.

Muchos libros describen un cuadro desolador de resultados del desarrollo para la hipoglucemia neonatal persistente con base en estudios de hace medio siglo, pero son pocos los análisis críticos que se han hecho de los resultados y como se mencionó, no se ha confirmado el valor límite que representa un riesgo. La cohorte publicada por **McKinlay et al.** incluía lactantes con peso menor de 2 500 g al nacer, en su mayoría, en los que la glucosa no podía mantenerse por arriba de 47 mg/100 ml. No tenían retraso del desarrollo a los dos años de edad. Además, la vigilancia tisular intersticial continua de la glucosa reveló que muchos episodios de hipoglucemia no se detectaban con la vigilancia intermitente y el número o gravedad de estos episodios tampoco predecía un retraso en el desarrollo, al menos a los dos años de edad. Lo que resulta paradójico es que aquellos con una corrección rápida de la glucosa y un alto porcentaje del tiempo con glucemia más alta tuvieron mayor retraso en el desarrollo que aquellos en la parte baja o normal del intervalo; esto requiere confirmación. Algunas observaciones sugieren que las dificultades visuoespaciales son una forma de deficiencia atribuible a la hipoglucemia y que existen lesiones occipitales visibles en la MRI.

## Síndromes extrapiramidales

Las diplejías cerebrales espásticas descritas se intercalan gradualmente de manera casi imperceptible con los síndromes extrapiramidales congénitos. Es frecuente atender a estos niños en cualquier clínica de parálisis cerebral y por último son cuidados en clínicas neurológicas para adultos. Pueden faltar los signos de las vías corticoespinales y el estudiante, familiarizado sólo con el síndrome de diplejía espástica pura, está siempre ante el enigma de su clasificación. Algunos casos de tipo extrapiramidal se pueden atribuir, sin duda, a la hipoxia perinatal grave y otros a las enfermedades como eritroblastosis fetal con kernícterus (encefalopatía bilirrubínica). Para plantear las probables bases patológicas y la evolución futura de dichas enfermedades, es útil diferenciar los síndromes extrapiramidales de origen prenatal-natal (que por lo general se manifiestan en el primer año de vida), respecto de los síndromes posnatales adquiridos o hereditarios, como la atetosis familiar, la enfermedad de **Wilson**, la distonía *musculorum deformans* y las ataxias cerebelosas hereditarias que se manifiestan en fecha ulterior.

### Atetosis doble

Es probable que constituya el trastorno extrapiramidal congénito más frecuente. Se destacan dos tipos: el primero causado por hiperbilirrubinemia o incompatibilidad Rh (kernícterus; véase adelante), y la encefalopatía hipóxica-isquémica. La encefalopatía bilirrubínica ha desaparecido casi por completo, gracias al control de la hiperbilirrubinemia neonatal (por empleo de la globulina inmunitaria contra Rh, exsanguinotransfusiones y fototerapia), en tanto que persiste con regularidad la forma hipóxica-isquémica grave. Rara vez producen el mismo síndrome la ictericia congénita no hemolítica o la deficiencia de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

Al igual que los estados espásticos, la atetosis doble puede pasar inadvertida al nacer y se desarrolla sólo después de varios meses o un año. En algunos casos la aparición de la coreoatetosis se retrasa durante varios años y puede dar la apariencia de que progresa durante la adolescencia e incluso el principio de la edad adulta. En estos casos debe distinguirse de algunas de las enfermedades extrapiramidales metabólicas y degenerativas hereditarias. Dominan el cuadro clínico corea y atetosis, pero pueden encontrarse, en un solo caso, combinaciones complejas de movimientos

involuntarios, que incluyen distonía, temblor atáxico, mioclono e incluso hemibalismo. En ocasiones, los autores no han podido clasificar el trastorno de los movimientos a causa de su complejidad. Debe señalarse que, prácticamente todos los casos de atetosis doble, también se relacionan con un defecto de los movimientos voluntarios.

Es muy variable la gravedad de la coreoatetosis en lactantes y niños. En algunos, los movimientos anormales son tan discretos que se interpretan de modo equívoco como inquietud o “agitación”; en otros, todo acto voluntario intentado provoca movimientos involuntarios violentos, que dejan al paciente casi inerte. En el [capítulo 4](#) se revisa el aspecto clínico de la coreoatetosis y otros movimientos involuntarios.

La regla en estos casos es la hipotonía temprana seguida por retraso del desarrollo motor. Es probable que el niño no asuma la postura erecta ni camine antes de los tres y los cinco años y que incluso algunos pacientes nunca alcancen tales capacidades. Los reflejos [tónicos](#) del cuello o sus fragmentos tienden a persistir mucho después de la fecha usual en que desaparecen. Los reflejos plantares por lo general son flexores, si bien a veces es difícil interpretarlos por la flexión y la extensión ininterrumpidas de los dedos del pie. No se identifican anomalías sensitivas. Ante las deficiencias motoras y del habla se ha considerado erróneamente que los niños tienen lentitud mental. En algunos casos tal conclusión es exacta, pero en otros más la función intelectual es adecuada.

Se han probado diversas medidas de rehabilitación: fisioterapia, cirugía, terapia de integración sensitiva, movimientos progresivos perfilados y algunas variedades no documentadas de facilitación neuromuscular. Los autores concuerdan con Hur, quien ha revisado con sentido crítico el tema, de que los datos de estudios comparativos no corroboran los buenos resultados de algunas de tales modalidades. Sin duda, con el crecimiento y el desarrollo se adquieren nuevas posturas y capacidades motoras. Los pacientes con afección menos grave logran ajustes ocupacionales satisfactorios. Los niños más afectados rara vez logran un grado de control motor que les permita vivir de manera independiente. Se observa cómo algunas de estas desafortunadas personas se balancean y contornean con gran laboriosidad conforme se abren camino en los sitios públicos.

Rara vez los estudios de imagen tienen valor diagnóstico. En algunos casos se observa atrofia cerebral leve y pérdida del volumen de los núcleos basales y hay lesiones cavitarias en algunas de las encefalopatías anóxicas graves. El EEG tiene rara vez utilidad, a menos que existan convulsiones.

El dato patológico más frecuente en el encéfalo es un aspecto blanquecino y marmóreo del putamen, del tálamo y de las zonas limítrofes de la corteza cerebral. Estas bandas blanquecinas representan focos de pérdida de células nerviosas y gliosis con condensación de las fibras mielínicas transversales adyacentes, y por ello se designa al cuadro *estado marmóreo*. El cuadro no se desarrolla si la lesión ocurre después de la lactancia, es decir, una vez que la mielinización concluye su ciclo de desarrollo temprano.

### Kernícterus

Este trastorno es en la actualidad una causa rara de trastorno motor extrapiramidal en niños y adultos. Estos casos son las secuelas neurológicas de la eritroblastosis fetal secundaria a incompatibilidades sanguíneas Rh y ABO o a deficiencia de la enzima hepática glucuroniltransferasa. Los síntomas de la encefalopatía bilirrubínica aparecen en el recién nacido icterico en el segundo o tercer día de la vida posnatal. El lactante no se encuentra atento, su succión es deficiente, desarrolla dificultades respiratorias, así como opistótonos (retracción de la cabeza) y se vuelve indiferente a medida que se intensifica la ictericia. La bilirrubina sérica por lo general rebasa los 25 mg/100 ml. En los recién nacidos con acidosis e hipoxemia (p. ej., los que tienen peso bajo al nacer y enfermedad de membrana hialina), las lesiones por la encefalopatía referida se desarrollan ante concentraciones séricas mucho más bajas de bilirrubina.

Una parte de los recién nacidos con la enfermedad fallece en el transcurso de la primera o la segunda semana de vida. Muchos de los que viven presentan retraso del desarrollo, sordera, hipotonía y son totalmente incapaces de sentarse, estar de pie, o caminar. Sin embargo, hay pacientes excepcionales cuyas facultades mentales son normales o con leves limitaciones, únicamente. Terminan por mostrar diversas secuelas neurológicas persistentes como coreoatetosis, distonía y rigidez de extremidades, cuadro muy similar al de la diplejía espástica cerebral con movimientos involuntarios. Habrá que sospechar la presencia de ictericia nuclear, si junto con el síndrome extrapiramidal se observan hipoacusia bilateral y parálisis de la mirada ascendente. Más tarde, en la niñez surge una hiperpigmentación verdosa del esmalte dentario.

Los recién nacidos que fallecen en la etapa posnatal aguda de la encefalopatía bilirrubínica, presentan un color amarillento peculiar (tinte icterico) de las masas nucleares (antes conocidas como núcleos de Kern) de los ganglios basales, el tronco del encéfalo y el cerebelo. En la fase posnatal, en quienes resistieron el efecto lesivo comentado, los cambios patológicos comprenden pérdida neuronal simétrica y gliosis del núcleo subtalámico, del globo pálido, del tálamo y de los núcleos oculomotor y coclear; las lesiones mencionadas son consecuencia de la hiperbilirrubinemia. En más de 30 casos examinados por R.D. Adams, no estaba afectada la corteza cerebral inmadura, incluido el hipocampo. En el neonato, la bilirrubina no conjugada



puede pasar por la barrera hematocerebral, desarrollada aún de manera deficiente hasta llegar a estos núcleos, para los que resulta especialmente tóxica. La acidosis y la hipoxia exacerban el efecto. Además, en el recién nacido el desarrollo de hiperbilirrubinemia se intensifica a causa de la deficiencia transitoria de la enzima glucuroniltransferasa, esencial para la conjugación de la bilirrubina. La *hiperbilirrubinemia hereditaria*, causada por la ausencia de dicha enzima (*síndrome de Crigler-Najjar*), puede producir los mismos efectos en el sistema nervioso en etapa ulterior de la lactancia o en la niñez que la hiperbilirrubinemia por incompatibilidad de Rh.

La vacunación, la fototerapia y la exsanguinotransfusión, orientadas a evitar que la bilirrubina sérica no conjugada logre concentraciones elevadas, protegen al sistema nervioso de los efectos tóxicos de la eritroblastosis fetal. Si se logra que el nivel sanguíneo de la bilirrubina sea menor de 20 mg/100 ml (10 mg/100 ml en prematuros), puede evitarse el daño perinatal del sistema nervioso. El empleo eficaz de las medidas comentadas ha erradicado prácticamente la enfermedad.

La ictericia nuclear y el estado marmóreo isquémico deben distinguirse desde el punto de vista clínico de las coreoatetosis hereditarias, del síndrome de Lesch-Nyhan y, más adelante en la vida, de la ataxia telangiectasia y de la ataxia de Friedreich.

### Ataxias congénitas y neonatales

En los enfermos con estas ataxias, las dificultades para adoptar la bipedación y caminar no pueden atribuirse a espasticidad o parálisis. Las primeras anomalías motoras son la hipotonía y la pobreza de movimientos, de igual forma que se observa en la parálisis cerebral atetoide. El déficit cerebeloso se manifiesta en etapa ulterior cuando el pequeño comienza a sentarse, estar de pie y caminar. A veces hay retraso para alcanzar los puntos motores definitorios normales. Los intentos para lograr el equilibrio durante la posición sedente en fecha temprana indican inestabilidad, que no es superada incluso con práctica. El niño, para alcanzar un juguete que se le ofrece, lo hace con movimientos espasmódicos incoordinados. Los primeros pasos son inestables, como cabría esperar, hay muchas caídas y la locomoción es torpe. La inestabilidad del tronco puede acompañarse de movimientos similares, más o menos rítmicos de titubeo de la cabeza con carácter circular. A pesar de la gravedad de la ataxia, los músculos son de tamaño normal y los movimientos voluntarios son posibles con las cuatro extremidades, aunque débiles en algunos pacientes. Existen reflejos tendinosos y los plantares son flexores o extensores. En algunos casos, la ataxia se acompaña más tarde de espasticidad más que de hipotonía (diplejía espástica-atáxica). Es posible la mejoría relativa en los años ulteriores. En el niño de mayor edad, la marcha cerebelosa, ataxia de los movimientos de las extremidades, nistagmo y articulación desigual de las palabras, son rápidamente distinguibles del mioclonos, corea, atetosis, distonía y temblor.

Los cambios patológicos se han estudiado sólo en unos cuantos casos. Se observa aplasia o hipoplasia del cerebelo, pero las lesiones escleróticas de este último son más frecuentes. Los estudios de CT o MRI verifican la atrofia cerebelosa. Sin embargo, en unos cuantos pacientes atendidos por los autores, con temblor cerebeliforme en la vida adulta y que se atribuyó a daño neonatal, en la imagen de MRI no se observó atrofia cerebelosa. Puede coexistir una lesión cerebral con una cerebelosa en individuos que experimentan ataxia congénita, lo que originó el término *diplejía cerebrocerebelosa*.

Se han identificado varios factores de riesgo en la ataxia congénita. Un hecho muy importante es que la ataxia cerebelosa puede ser el efecto más notable o el único de la isquemia-hipoxia neonatales. En algunos casos actúa un factor genético ([Hagberg y Hagberg](#)). Otra causa de ataxia congénita es el envenenamiento por mercurio *in utero*. En la experiencia de los autores no existe explicación de los innumerables casos que no son consecuencia de un cuadro degenerativo, de los cuales serán descritos algunos.

### Hipoplasias pontocerebelosas y síndrome de Joubert

Además de la ataxia congénita descrita, se conocen algunas formas familiares raras en las cuales el deficiente desarrollo cerebeloso se acompaña de retraso del desarrollo. El llamado ahora síndrome de Joubert fue señalado en una familia en que la manifestación central fue la disgenesia del vermis y además hubo retraso del desarrollo, hiperpnea episódica, movimientos oculares irregulares y espasmódicos, y marcha inestable en cuatro de seis hermanos. En otros señalamientos también se incluyeron colobomas corioideo-retinianos, polidactilia, criptorquidia y prognatismo. No se han hecho estudios detallados del cerebro de las personas afectadas, pero en la MRI se advierte la configuración característica del “signo del molar” que refleja una invaginación profunda causada por la hipoplasia del vermis, con una hendidura angosta que separa los hemisferios cerebelosos y el engrosamiento de los pedúnculos cerebelosos superiores. Se ha dicho que intervienen algunos loci genéticos y muchos actúan en la forma de rasgos recesivos.

En el *síndrome de Gillespie*, el aspecto predominante es una combinación de aniridia, ataxia cerebelosa y retraso del desarrollo. En el *síndrome de Paine*, un trastorno familiar con retraso del desarrollo, hay microcefalia, espasticidad, hipoplasia óptica y ataxia mioclónica, esta última quizá derivada

de hipoplasia cerebelar. Las disgenesias comentadas y el síndrome de desequilibrio señalado en Suecia quedan unificados por la ataxia cerebelosa; en el pasado se les clasificaba dentro de las parálisis cerebrales atáxicas. Estudios de imagen demuestran la anomalía cerebelocerebral. En algunos casos intervienen factores genéticos, pero no se ha dilucidado lo referente a su origen (consúltese la antigua monografía de [Harding](#)). Se ha asignado a un locus génico en el Xq cromosómico, como el punto de origen de una forma de la hipoplasia cerebelosa congénita pura no progresiva; al parecer no guarda relación con el síndrome del X frágil, que puede ocasionar ataxia y temblor en los adultos, como luego se comentará.

#### Diagnóstico diferencial de las ataxias congénitas

Es necesario diferenciar las ataxias congénitas de las hereditarias progresivas; estas últimas posiblemente comiencen a edad más tardía que las primeras. Algunas de las ataxias hereditarias son intermitentes o episódicas; una de ellas mejora con la [acetazolamida](#) y es resultado de una anomalía en los conductos del calcio, como se señala en el [capítulo 5](#).

La *ataxia cerebelosa aguda de la niñez* también debe diferenciarse de las congénitas y de las de origen neonatal; dicha forma de ataxia por lo común proviene de una infección viral o de encefalitis posinfecciosa, en particular después de varicela. Otro cuadro posinfeccioso peculiar de los niños (véanse [caps. 14 y 39](#)) es el síndrome *opsoclono-mioclono* (“ojos danzarines”), o síndrome de [Kinsbourne](#). En esa enfermedad es probable que la ataxia cerebelosa sea rebasada en sus manifestaciones por el polimioclono, que frena cualquier movimiento intencional. En la etapa de mejoría, después de la corticoterapia, puede manifestarse un trastorno cerebeloso del habla y del movimiento. En etapa ulterior, en la mayor parte de los enfermos en que el trastorno se volvió crónico (16 de los 26 casos vigilados por [Marshall et al.](#)), surgió lentificación mental. La causa del padecimiento no se conoce. Algunas veces se descubre un neuroblastoma u otro tumor oculto. En el diagnóstico diferencial de estas formas agudas de ataxia cerebelosa, no debe pasar inadvertida la intoxicación con [fenitoína](#), barbitúricos o fármacos similares.

#### Parálisis flácida y “recién nacido hipotónico”

Al exponer lo relativo a la parálisis cerebral, se mencionó una forma rara cerebral de flacidez generalizada descrita originalmente por Foerster y llamada *diplejía atónica cerebral* ([Cuadro 37-7](#), véanse también [caps. 38 y 45](#)). Por lo general se diferencia de las parálisis que dependen de nervios raquídeos y periféricos y de la distrofia muscular congénita, por la conservación de reflejos posturales (flexión de las piernas en las rodillas y las caderas cuando se levanta al lactante por las axilas), preservación de reflejos tendinosos e insuficiencia concurrente del desarrollo mental. El síndrome de Prader-Willi, que se comentó al comienzo del capítulo, también se presenta al inicio como una hipotonía generalizada.

Cuadro 37-7

#### CAUSAS DE HIPOTONÍA CONGÉNITA (SÍNDROME DEL RECIÉN NACIDO HIPOTÓNICO)

- I. Cerebrales
  - A. Diplejía atónica cerebral (Foerster)
  - B. Síndrome de Prader-Willi
  - C. Flojedad (negligencia) idiopática
- II. Espinales
  - A. Atrofia muscular espinal de Werdnig-Hoffman
  - B. Lesión natal de la médula espinal
- III. Miopáticas
  - A. Polimiopatías: núcleo central, nemalina, cuerpo rojo, miotubular, desproporción tipo fibra
  - B. Distrofia muscular infantil
  - C. Distrofia miotónica
  - D. Polimiositis
- IV. Neuropáticas
  - A. Neuropatía inflamatoria desmielinizante

(Véase también el [Chap. 45](#).)

El síndrome de *atrofia muscular espinal infantil (enfermedad de Werdnig-Hoffmann)*, es el principal ejemplo de las parálisis flácidas del tipo de la motoneurona inferior. Las madres perceptivas pueden percatarse de la escasez de movimientos fetales dentro del útero y, en la mayor parte de los casos, el defecto motor se hace patente poco después del nacimiento o el paciente nace con deformidades artrogripósicas. Hay otros tipos de atrofia muscular progresiva familiar descritos, en los que el inicio tiene lugar en la etapa temprana o tardía de la infancia, en la adolescencia o al principio de la vida adulta. Los aspectos principales, que se detallan en el [capítulo 38](#), son debilidad, atrofia y pérdida de los reflejos sin cambios sensitivos. En algunos individuos en los que se sospecha atrofia muscular de la lactancia o la infancia por lo general ocurre, con el paso del tiempo, que se trata tan sólo de niños “holgazanes” inactivos, cuyo desarrollo motor sigue un ritmo más lento del normal. Otros pueden conservarse débiles durante toda la vida, con musculatura delgada. En el [capítulo 45](#) se describen éstas y otras diversas miopatías congénitas, *de cuerpos centrales, de cuerpo en bastón, nemalina, mitocondrial, miotubulares y de desproporción y predominio del tipo de fibras*. A diferencia de la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, los efectos de muchas de ellas tienden a mejorar a medida que prosigue el crecimiento natural de los músculos. Rara vez se manifiestan la polimiositis y la polineuritis idiopática aguda como un síndrome de hipotonía congénita.

Pueden producir también un cuadro clínico de atrofia y debilidad progresivas de los músculos la *distrofia muscular infantil y las enfermedades del almacenamiento de lípidos y glucógeno*. El diagnóstico de *enfermedad del almacenamiento del glucógeno* (por lo general la forma de Pompe), se sospecha cuando la atrofia muscular progresiva se acompaña de aumento de tamaño de lengua, corazón, hígado o bazo. La alteración motora en dicho trastorno pudiera relacionarse en alguna forma con los depósitos anormales de glucógeno en el músculo estriado, aunque existe mayor posibilidad que sea consecuencia de degeneración de las neuronas del asta anterior, distendidas también con dicho carbohidrato y otras sustancias. Desde el nacimiento o poco después, se manifiestan algunas formas de *distrofia muscular* (distrofia miotónica y varios tipos de distrofia congénita); estas últimas quizá ocasionen artrogriposis y pie zambo (véase [cap. 45](#) para comentarios más amplios de los trastornos neuromusculares congénitos).

Las *parálisis del plexo braquial*, complicaciones conocidas de la distocia, por lo general son resultado de extracción forzada del feto con fórceps, por tracción sobre el hombro en la presentación podálica o pélvica, o por tracción y orientación de la cabeza en la presentación de hombro. Los efectos de estas lesiones duran en ocasiones toda la vida. Su inicio neonatal se pone de manifiesto más tarde por el tamaño pequeño y el desarrollo óseo insuficiente de la extremidad afectada. Sufre los estragos de la lesión la parte alta del plexo braquial (quinta y sexta raíces cervicales), o bien la parte baja de este plexo (séptima y octava raíces cervicales y primera torácica). Las lesiones de la porción superior del plexo (parálisis de Erb) tienen una frecuencia 20 veces mayor que las de la zona inferior (parálisis de Klumpke). A veces todo el plexo está afectado. En el [capítulo 43](#) se señalan mayores detalles.

La *parálisis facial*, causada por lesión de fórceps al nervio facial inmediatamente distal en relación con su salida por el agujero estilomastoideo, es otra afección nerviosa periférica frecuente (por lo general unilateral) en el recién nacido. El trastorno se reconoce con facilidad por la falta de cierre de un ojo y la dificultad para la succión. Debe diferenciarse de la diplegia facial congénita que se acompaña a menudo de parálisis del nervio abductor, es decir, el síndrome de Möbius, comentado con anterioridad en este capítulo. En la mayoría de los casos de parálisis facial causada por daño físico, la función se recupera después de algunas semanas, pero en otros tal problema es permanente y a veces explica la asimetría facial permanente.

## Tratamiento

Una vez establecidos los signos motores de la parálisis cerebral, son útiles los dispositivos de auxilio, la terapia física y las técnicas ortopédicas corrientes para estabilizar articulaciones y aliviar la espasticidad. La inyección de toxina botulínica a fin de aliviar la espasticidad, ha adquirido una amplia aceptación y en la actualidad se utiliza temprano en la vida de los niños para prevenir deformaciones. No obstante, casi todos los estudios clínicos publicados son todavía muy exigüos, para poder sacar conclusiones firmes sobre la duración de esta terapéutica. En manos experimentadas, la sección selectiva y parcial de las raíces espinales dorsales ha tenido un efecto beneficioso en la espasticidad regional. El tratamiento de niños con parálisis cerebral mediante *oxígeno* hiperbárico no fue eficaz en un estudio clínico aleatorizado conducido por [Collet et al.](#), a pesar de afirmaciones periódicas en sentido contrario.

En resumen, cabe comentar que todas estas formas de anomalías motoras incapacitantes ocupan un sitio primordial como problemas importantes en neuropediatria. En los intentos preventivos, casi todos los hospitales toman medidas para identificar y eliminar los factores de riesgo. Asimismo, la mejoría del cuidado prenatal, la reducción de los nacimientos prematuros y el control de los problemas respiratorios en los pabellones de cuidados intensivos, han disminuido su incidencia y prevalencia. Las medidas terapéuticas físicas y mentales parecen ser de utilidad, pero muchos de los métodos son difíciles de evaluar en un sistema nervioso en proceso de maduración y desarrollo. El neurólogo puede contribuir mediante la separación de grupos de casos de tipo y causa idénticos y con la diferenciación de grupos congénitos de expresión tardía, de las enfermedades adquiridas tratables de este periodo de edad. Es deplorable la carencia de estudios neuropatológicos relevantes.

## INFECCIONES INTRAUTERINAS Y NEONATALES

Durante todo el periodo intrauterino, el embrión y el feto están sujetos a tipos particulares de infecciones. El agente infeccioso debe llegar al feto por la placenta, y por ello factores determinantes son la permeabilidad de la placenta en las diferentes fases de la gestación y el estado inmunitario del organismo de la madre. Los autores incluyen una revisión de las infecciones intrauterinas debido a que algunas de ellas causan malformaciones del encéfalo y más adelante en la vida, que deben distinguirse de las anomalías del desarrollo.

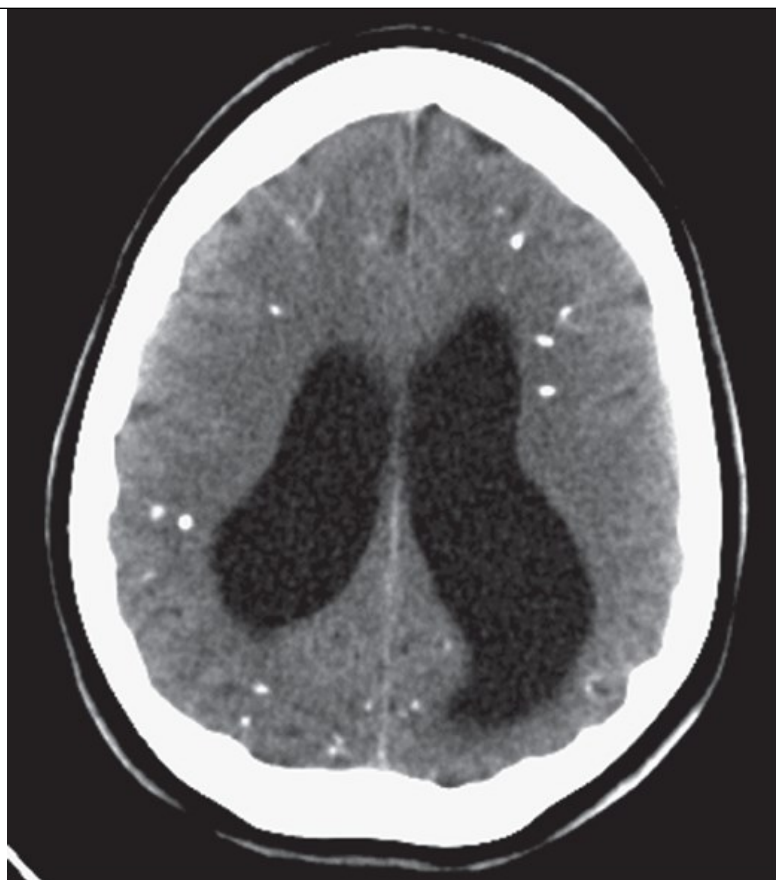
En los primeros tres o cuatro meses de la gestación, los grandes microbios como bacterias, espiroquetas, protozoos y hongos no pueden invadir el embrión, incluso si la madre está infectada. Sin embargo, sí lo afectan los virus y en particular los de rubeola, citomegalovirus, de inmunodeficiencia humana (VIH) y tal vez otros. El virus de rubeola penetra en los tejidos embrionarios en el primer trimestre; *Treponema pallidum* en el cuarto o quinto mes después de la concepción y *Toxoplasma* después de ese periodo. La meningitis bacteriana (excepto la causada por *Listeria monocytogenes*, que será descrita luego), es esencialmente una infección perinatal que se contrae durante el parto o inmediatamente después de terminado. La encefalitis neonatal por herpes simple como consecuencia de ataque del virus genital tipo 2, por lo común se adquiere por el paso del producto por el conducto infectado durante el parto. Algunos casos de infección debida a VIH se adquieren durante la expulsión, la mayoría son consecuencia de transmisión transplacentaria.

Se ha utilizado el acrónimo TORCH (toxoplasmosis, otras infecciones, rubeola, citomegalovirus y herpes simple), para designar las principales infecciones neonatales, que son toxoplasmosis, rubeola, ataque por virus citomegálico y herpético. Con la persistencia de *Listeria*, el aumento de las infecciones por sida y una marcada reducción de las de rubeola, la nemotecnia LATCH, la cual incluye *Listeria* y VIH, es más apropiada. Ha surgido un reciente interés en la infección materna por el virus Zika durante el primer trimestre y la microcefalia con retraso en el desarrollo de los lactantes, que se describe más adelante.

Los lactantes con cualquiera de estas infecciones comparten ciertas características comunes, como bajo peso al nacimiento, premadurez, cardiopatía congénita, púrpura, ictericia, anemia, microcefalia o hidrocefalia, calcificaciones cerebrales, coriorretinitis, cataratas, microftalmía y neumonitis; como corolario, si aparece cualquier combinación de estas características, se debe sospechar uno de tales agentes infecciosos y tomar las medidas para identificarlo. En ninguno de esos niños es probable que se presenten todas las manifestaciones clínicas referidas y, en los casos de rubeola y citomegalovirus, sólo un pequeño porcentaje de lactantes infectados presenta los signos o síntomas sistémicos principales. No obstante, si se considera sólo el aspecto clínico, algunas de estas infecciones se pueden identificar y otras excluir. Por ejemplo, las calcificaciones cerebrales se presentan principalmente en casos de toxoplasmosis y encefalopatía por CMV, y son raras en la rubeola y no aparecen en la encefalitis por virus de herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*); las calcificaciones están muy diseminadas en la toxoplasmosis (fig. 37-16) y su distribución es periventricular en la infección por virus citomegálico. Las lesiones cardiacas se presentan sólo con la rubeola y la hipoacusia ocurre sólo con el CMV y la rubeola. De esta manera, existen indicadores que guían al médico en la selección de las pruebas diagnósticas apropiadas. Y, lo que es muy importante, en la consideración de infecciones neonatales, deben buscarse otras infecciones menos comunes (véanse los caps. 31 y 32).

Figura 37-16.

CT de un adulto con retraso del desarrollo y toxoplasmosis congénita cicatrizada. Hay hidrocefalia y múltiples calcificaciones en la sustancia blanca. Compárese esta imagen con la figura 37-7, que muestra las calcificaciones periventriculares de la esclerosis tuberosa.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Se agrega otra dificultad al diagnóstico de las infecciones embrionarias y fetales cuando la madre es del todo asintomática. Es posible el aislamiento del microorganismo de los tejidos fetales y neonatales, pero casi siempre son inaccesibles y es imposible demostrar anticuerpos u otras reacciones inmunitarias, debido a la etapa temprana de la infección o a las limitaciones de la respuesta inmunitaria del lactante.

## Rubeola congénita

Fue [Gregg](#), en 1941, quien informó por primera vez la relación entre la rubeola materna y las cataratas congénitas en el recién nacido. Sus observaciones se verificaron con prontitud y en poco tiempo se sabía en todas partes que cataratas, sordera, cardiopatía congénita y retraso del desarrollo constituían una clase de tétrada diagnóstica de esta afección. Fue un concepto novedoso que un virus pudiera afectar tantos tejidos y producir, en esencia, un trastorno no inflamatorio del desarrollo de múltiples órganos y planteó la posibilidad interesante de que otros virus pudieran tener efectos semejantes. Sin embargo, es sorprendente que sólo se haya atribuido la neuropatología embrionaria al CMV y quizá a los virus del herpes simple (HSV). También se atribuye la teratogénesis humana a gran número de otros virus (p. ej., gripe (influenza), Epstein-Barr, hepatitis), pero no se ha establecido la relación en ningún caso de manera terminante.

En la actualidad está claramente establecido que la mayor parte de los casos de rubeola congénita se produce durante las 10 primeras semanas de la gestación y que cuanto más temprana sea la ocurrencia de la infección, mayor será el riesgo para el feto. Sin embargo, existe un riesgo considerable más allá del primer trimestre, hasta llegar a la vigésima cuarta semana de acuerdo con [Hardy](#).

Después de la epidemia masiva de rubeola de 1964 y 1965 se amplió el síndrome de rubeola congénita para incluir peso bajo al nacer, hipoacusia neurosensible a veces unilateral (complicación más frecuente), microftalmía, degeneración pigmentaria de la retina (coriorretinitis en sal y pimienta), glaucoma, córneas empañadas y cataratas del tipo especial (las dos últimas anomalías son las causas ordinarias de los trastornos visuales), hepatoesplenomegalia, ictericia y púrpura trombocitopénica y persistencia del conducto arterioso o comunicación interventricular. Pueden presentarse en diversas combinaciones una, algunas o muchas de estas anomalías. El retraso del desarrollo es grave y se puede acompañar de convulsiones y defectos motores como hemiplejía o diplejía espástica, y rara vez por convulsiones. Según algunos señalamientos, aparecen síntomas

psiquiátricos, y algunos se asemejan a los del autismo.

La infección del feto después del primer trimestre da por resultado un síndrome neonatal menos impresionante. El lactante puede parecer letárgico y con deterioro. El cráneo es anormalmente pequeño. Sólo un defecto cardíaco, la hipoacusia o la coriorretinitis suministran indicios diagnósticos. Más tarde, en el LCR se encuentran aumentadas las células mononucleares, al igual que las proteínas. La infección puede persistir durante un año o más. Son raros los focos de calcificación y la CT y la MRI muestran poca utilidad para el diagnóstico. La infección materna puede ser tan leve que podría considerarse como un fenómeno de menor importancia; pero aun cuando ésta sea evidente, el feto queda indemne en cerca de 50% de los casos. El diagnóstico se corrobora en el neonato al demostrar la presencia de inmunoglobulinas (IgM) contra el virus o al aislar este último de la faringe, la orina, las heces o el LCR; también se ha obtenido de células en el líquido amniótico. En embarazos ulteriores, en la experiencia de los autores, el feto ha sido normal.

Los aspectos neuropatológicos tienen considerable interés. En el sistema nervioso de fetos expuestos a la rubeola materna en el primer trimestre, R.D. Adams no identificó lesiones visibles con el microscopio corriente, a pesar de que Enders había aislado el virus del cerebro (comunicación personal). En esa fase de desarrollo no surge reacción inflamatoria alguna porque en el feto no están presentes polimorfonucleares, ni linfocitos u otros mononucleares. Al nacer, el cerebro tiene tamaño normal y posiblemente no se detecten lesiones definidas. En las meninges puede haber una leve infiltración por linfocitos y unas cuantas zonas de necrosis y vasculitis con calcificación ulterior, y también pequeñas hemorragias, quizá vinculadas con la trombocitopenia. En niños que fallecieron entre el primer y el segundo año de vida, se identificaron pequeñez del cerebro y retraso en la mielinización. No se observó malformación alguna en los cerebros de la serie de Adams. Incluso 18 meses después del nacimiento es posible recuperar el virus de rubeola en el LCR. Se ha identificado una encefalitis progresiva y tardía por rubeola en niños y se describe en el [capítulo 32](#), “Panencefalitis progresiva por el virus de la rubeola”. No existe tratamiento de la infección activa, razón por la cual la estrategia contra el problema de la infección congénita por rubeola es asegurar que toda mujer en edad de procreación reciba la vacuna contra esa enfermedad o cuente con anticuerpos como resultado de la infección antes de embarazarse. El empleo generalizado de la vacuna de la rubeola redujo las posibilidades de brotes de epidemias mayores, pero todavía se observan infecciones esporádicas y se registran brotes de proporciones epidémicas en los países en desarrollo.

## Infección congénita por citomegalovirus

Desde hace años se ha sabido que en los tejidos de algunos lactantes que fallecieron en las primeras semanas o meses de vida, había células turgentes que contenían inclusiones intranucleares y citoplásmicas. Al parecer, este cambio citológico se relacionaba con las defunciones. En 1956 y 1957 tres laboratorios diferentes aislaron lo que se ha denominado *citomegalovirus humano* (consúltese [Weller](#)). Se demostró que es la infección viral intrauterina más frecuente, cuyo único rival en la era actual es la causada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

La enfermedad por CMV está difundida en la población general. Aunque la cervicitis es frecuente, quizá el virus se transmite al feto por vía transplacentaria. La infección del feto tiene lugar casi siempre durante el primer trimestre del embarazo, y en ocasiones más tarde, tras una viremia materna no manifiesta e infección de la placenta. El recién nacido puede infectarse también durante el parto o después, a partir de la leche de la madre o transfusiones de sangre. Sin embargo, sólo una pequeña proporción de las mujeres que albergan el virus tiene lactantes con infección activa. La probabilidad de que el feto se infecte es mucho mayor si la madre seronegativa se infecta por primera vez durante el embarazo. En un estudio, el 18% de los niños de tales madres tenía síntomas al nacer y 25% presentó hipoacusia, ceguera o daño cognitivo algunos cuantos años después ([Fowler et al.](#)). En las madres con infección recurrente por CMV, los lactantes estuvieron asintomáticos al nacer y sólo unos cuantos desarrollaron secuelas graves. Es evidente que la presencia de anticuerpos maternos antes de la concepción protege al producto contra la infección congénita por citomegalovirus.

La infección temprana del feto puede ocasionar alguna malformación cerebral; más adelante, en zonas del encéfalo formadas normalmente sólo se advierte una necrosis inflamatoria por encefalitis. En el encéfalo, el tronco del encéfalo y las retinas se han detectado focos inflamatorios diseminados. En estos sitios hubo cúmulos de linfocitos, mononucleares y plasmacitos. Los histiocitos mononucleares (células de microglia) contienen cuerpos de inclusión; también hay afección similar de algunos astrocitos. Se forman granulomas que más tarde se calcifican, particularmente en las regiones periventriculares. Por lo general hay hidrocefalia. En el recién nacido con bajo peso al nacer o a término, el cuadro clínico incluye ictericia, petequias, hematemesis, melena, hiperbilirrubinemia directa, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, microcefalia, algún defecto mental y convulsiones. Las células identificadas en la orina pueden presentar cambios citomegálicos. Se advierte pleocitosis y una mayor cantidad de proteína en el LCR.



Las infecciones congénitas por CMV son un problema mucho mayor que las de rubeola. No hay manera de identificar al feto infectado antes del nacimiento o prevenir las infecciones no manifestadas en la mujer embarazada. Como se indicó con anterioridad, si la mujer embarazada posee títulos de anticuerpos contra el CMV que se pueden medir en el momento de la concepción, el lactante está relativamente protegido. Más aún, algunos lactantes infectados (con viruria) pueden verse normales al nacer pero desarrollan hipoacusia neural y retraso del desarrollo varios años más tarde. La replicación del virus en los órganos infectados prosigue después del primer año de la vida y los trabajadores de la salud se encuentran en riesgo de contraerlo. Puede infectarse un segundo hijo.

No se conoce tratamiento para estos problemas. Las dificultades del diagnóstico prenatal de la infección materna impiden el aborto planeado. Deben efectuarse pruebas serológicas sistemáticas en toda mujer joven en edad de reproducirse. En caso de que una pareja sexual esté infectada, se debe evitar el embarazo hasta que se disponga de una vacuna efectiva.

## Infección congénita por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

En los Estados Unidos, cerca del 10% de los casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se produce en mujeres, casi todas ellas en edad de reproducción, y la tasa de nuevos casos aumenta a un ritmo más rápido entre ellas respecto de los varones. Las cifras son más altas en muchos países en desarrollo. En niños, prácticamente todos los casos de sida proceden de una madre infectada con VIH (“transmisión vertical”). La infección se puede adquirir en útero, durante el parto o por la alimentación materna. La importancia relativa de cada uno de estos modos de transmisión todavía no se establece.

Se estima que tiene lugar la infección por VIH y aparición del sida en 15% a 30% de los recién nacidos de madres seropositivas a este virus (consúltese [Prober y Gerson](#)). Los lactantes infectados representan dificultades especiales para el diagnóstico y la infección sigue en ellos una evolución más acelerada que en los adultos. Durante el periodo perinatal sólo rara vez se pueden distinguir, desde el punto de vista clínico, los lactantes infectados de los no infectados, y el diagnóstico de laboratorio se dificulta por la presencia del anticuerpo contra el VIH derivado de la madre. Los signos clínicos iniciales aparecen por lo general en un lapso de unos cuantos meses tras el nacimiento; casi en su totalidad, los lactantes infectados se enferman antes del primer año y muy pocos se encuentran asintomáticos después de los tres años de edad. Los signos incipientes consisten en linfadenopatía, esplenomegalia, hepatomegalia, desmedro, candidosis bucal y parotiditis. En el *European Collaborative Study*, constituido por 600 niños nacidos de madres infectadas por el VIH, 83% de los que estaban infectados presentaron pruebas de laboratorio o clínicas de infección por el VIH hacia los seis meses de edad. A los 12 meses, 26% experimentó sida y 17% había muerto por enfermedades relacionadas con el virus de la inmunodeficiencia humana. Una vez que se establece el sida en niños, no difiere del síndrome en los adultos, como se describe en el [capítulo 32](#).

A menudo hay un retraso del desarrollo psicomotor. A veces, después de un periodo de desarrollo normal, comienza una fase de deterioro psicomotor, con signos corticoespinales o de nervios periféricos, a menudo con pleocitosis del LCR. Las encefalitis por CMV y por toxoplasmosis se distinguen con facilidad de la encefalitis, neuritis y mielitis del sida por la presencia de las típicas células gigantes.

Los niños infectados son susceptibles también a diversas infecciones por microorganismos oportunistas, entre ellos los de meningitis bacteriana, toxoplasmosis, encefalitis por CMV, infecciones micóticas (criptococosis, aspergilosis, candidosis), herpes simple, sífilis, zoster y meningitis micobacteriana. Puede haber también lesiones vasculares, con infarto o hemorragia y neoplasia linfóide. En los [capítulos 31 y 32](#) se analizan estas enfermedades. El tratamiento de los recién nacidos expuestos a VIH o con resultado positivo en la prueba para VIH es con tratamiento antirretroviral.

## Infección congénita por Zika

La infección con este flavivirus durante el primer trimestre del embarazo tiene una marcada relación con microcefalia y retraso en el desarrollo, casi siempre grave. La frecuencia de varios brotes y modelos ha sido desde menos de 1% hasta más de 10%, pero las mejores estimaciones favorecen la parte inferior del intervalo. La infección clínica, casi siempre un cuadro febril leve semejante a la gripe transmitido por un mosquito, se considera raro, pero los estudios serológicos muestran tasas de exposición cercanas al 6% en algunas partes del mundo.

Resultó un poco sorprendente que hubiera un brote en Micronesia y la Polinesia francesa, y luego en partes de Sudamérica, en particular en Brasil, y en partes de África hace varios años y que los hijos de las madres infectadas tuvieran microcefalia grave. Existe transmisión viral de la madre infectada a su hijo y se calcula que un tercio de los lactantes sufren microcefalia. En los pocos estudios con necropsias disponibles, el genoma viral se encuentra en el cerebro de los lactantes, el cual es demasiado pequeño, con disminución de los giros ([Mlakar et al.](#)). Se ha establecido una relación con el síndrome de Guillain-Barré en los adultos.

## Toxoplasmosis congénita

*Toxoplasma gondii*, protozoo pequeño que aparece de modo libre o en pseudoquistes, origina frecuentemente meningoencefalitis en el feto o en el periodo perinatal. La enfermedad existe en todo el mundo, pero es más frecuente en países que tienen climas cálidos y húmedos, en comparación con lo observado en los Estados Unidos. La madre se infecta con mayor frecuencia al exponerse al excremento de gato, manipular carne infectada cruda de carnero o de otros animales o comer carne semicocida, pero casi siempre parece asintomática o tiene sólo fiebre leve y linfadenopatía cervical.

No se conocen los momentos precisos de la invasión placentaria y fetal, pero tal vez suceden de manera tardía durante el periodo gestacional. Por lo regular, el síndrome clínico aparece durante los primeros días y semanas de la vida, época en la cual sobrevienen convulsiones, trastorno del estado de alerta, hipotonía, debilidad de las extremidades, hidrocefalia progresiva y coriorretinitis. Las lesiones retinianas consisten en grandes zonas pálidas rodeadas por depósitos de pigmento. Si la infección es grave se destruyen las máculas; sobrevienen a continuación atrofia óptica y microftalmía. En numerosas ocasiones los autores han observado hemiplejías en lactantes de mayor edad, primero en un lado y después en el otro, seguidas de hidrocefalia por tensión; esta última se detecta en aproximadamente 33% de los pacientes.

El LCR contiene un número moderado de leucocitos, sobre todo linfocitos y células mononucleares, y el contenido de proteínas se encuentra en el intervalo de 100 a 400 mg/100 ml (es decir, un contenido de proteínas más elevado que el de todas las otras infecciones neonatales, con excepción de la meningitis bacteriana). Los valores de glucosa son normales. Menos de 10% de los niños infectados se recupera; los demás quedan con grados variables de retraso del desarrollo, con convulsiones y parálisis. El pronóstico es mejor en aquellos sin síntomas de infección al nacer.

Se identifican tumoraciones granulomatosas y zonas de necrosis inflamatorias contiguas a los epéndimos y las meninges. Los microorganismos, que miden 6 a 7 mm de longitud por 2 a 4 mm de ancho, son visibles en las lesiones y cerca de ellas. Pueden reconocerse también microquistes, que se encuentran libres en los tejidos sin reacción inflamatoria circundante. Las lesiones necróticas se calcifican con rapidez y, después de varias semanas o meses, se ven con facilidad en las radiografías simples de cráneo. Surgen en regiones periventriculares y otras más del encéfalo, en la forma de múltiples densidades nodulares (fig. 37-16).

En los adultos, a menudo asociados con el VIH, la enfermedad asume la forma de meningitis de evolución rápida y encefalitis multifocal junto con miocarditis, hepatitis y polimiositis.

El síndrome en cuestión se describe en el [capítulo 31](#) y también los métodos diagnósticos y el tratamiento actual. Entre las entidades por considerar en el lactante en el diagnóstico diferencial, están diversas infecciones; a saber: rubeola, sífilis, enfermedad por virus citomegálico y herpes simple. El elemento más fiable para hacer el diagnóstico es la prueba de anticuerpos fluorescentes indirectos de tipos IgM, que se realiza en sangre del cordón umbilical. Existe transferencia pasiva de anticuerpos IgG de la madre al feto, pero su presencia en el feto no corrobora que exista infección activa.

En las mujeres que desarrollan anticuerpos durante los dos o tres primeros meses del embarazo, la infección fetal se previene mediante tratamiento con [espiramicina](#). Una vez infectado el feto, deben suministrarse [pirimetamina](#) y [sulfadiazina](#). No se afecta un embarazo posterior.

## Neurosífilis congénita

Los síndromes clínicos y las reacciones patológicas de la neurosífilis congénita del neonato son similares a los del adulto, según se describió en el [capítulo 31](#). Las diferencias que pueden existir dependen, sobre todo, de la inmadurez del sistema nervioso en el momento de la invasión por las espiroquetas. La infección sifilítica se puede transmitir al feto en cualquier momento, entre el cuarto y séptimo meses de la gestación. El feto puede morir, con el resultante aborto o mortinato, o sobrevivir con manifestaciones expresas al nacimiento de la sífilis secundaria. La diseminación de las espiroquetas por el cuerpo, el tiempo de aparición de las manifestaciones secundarias y el tiempo de formación de anticuerpos antisifilíticos (reagina) en la sangre, dependen de los mismos principios biológicos que en la sífilis del adulto.

En el nacimiento, la espiroquetemia puede no haber contado con tiempo suficiente para ocasionar la aparición de anticuerpos contra sífilis; por lo que la reacción negativa de tipo VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) en sangre del cordón umbilical no descarta la sífilis congénita. En los grupos no seleccionados de madres sifilíticas, están infectados 25% a 80% de los fetos y en 20% a 40% de los infectados está invadido el SNC, a juzgar por los datos del LCR anormales. Los tipos de neurosífilis congénita (meningitis asintomática y sintomática, enfermedad meningovascular, hidrocefalia, parálisis general y tabes dorsal), son los mismos que en los adultos, salvo por la gran rareza de la tabes dorsal. Se observa con poca frecuencia de forma completa la tríada de Hutchinson (deformidades dentales, queratitis intersticial e hipoacusia bilateral).

La secuencia de síndromes neurológicos es la misma que en el adulto, originándose básicamente una meningitis espiroquetósica crónica. La infección puede causar síntomas en las primeras semanas y meses después del nacimiento, aunque la frecuencia máxima de lesiones meningovasculares y de hidrocefalia tiene lugar durante el periodo de nueve meses a seis años. Puede ocurrir una forma temprana de meningoencefalitis sifilítica en los dos primeros años y dar por resultado retraso grave del desarrollo. Con mayor frecuencia, por lo general se presentan una paresia congénita y tabes entre los nueve y 15 años de edad. En el [capítulo 31](#) se exponen las bases patológicas de los síndromes neurosifilíticos.

Conforme transcurren los años, se observan cada vez menos casos de neurosífilis congénita, aunque al parecer la enfermedad se ha recrudecido en personas infectadas por VIH. Si la paciente embarazada con sífilis es tratada antes del cuarto mes de su embarazo, se previene la infección del feto. El lactante atacado puede ser normal al nacer o presentar sólo lesiones mucocutáneas, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y anemia. En el periodo neonatal no surgen signos de invasión meníngea o quizá sólo haya meningitis asintomática y si esta última es tratada activamente hasta que se normalice el LCR, no aparecerán las lesiones vasculares del cerebro y de la médula espinal, la hidrocefalia, las paresias generales ni la tabes dorsal.

Es importante considerar a la sífilis congénita como una causa posible y rara de epilepsia y retraso del desarrollo. Si la infección sifilítica fue tratada en los comienzos de la vida y se tornó inactiva (LCR acelular y con nivel normal de proteína), la existencia de una infección congénita se puede corroborar sólo por la anamnesis precisa; por la detección de estigmas sifilíticos en los ojos, los dientes y los oídos o por una reacción serológica positiva en el LCR.

El tratamiento contra la sífilis en el niño sigue las mismas pautas que el que se hace en el adulto ([cap. 31](#)), con ajustes apropiados de la dosis con arreglo al peso del menor.

## Otras infecciones por virus y bacterias

En este apartado se mencionan varias otras infecciones de finales de la vida fetal o del periodo neonatal, ya que describirlas todas sería excesivo y no dilucidaría nuevos principios neurológicos. La meningitis como consecuencia del ataque de *L. monocytogenes*, pequeño microorganismo bacilar Gram positivo, puede adquirirse por los mecanismos usuales, es decir, el momento en que el producto pasa por el conducto infectado del parto o está dentro del útero, o como complicación de la septicemia materno-fetal que él causa. En ese último caso origina aborto espontáneo o parto prematuro. La meningitis bacteriana neonatal por dicho microorganismo es particularmente devastadora, y por lo general es un tipo letal de infección de diagnóstico no fácil, salvo que el pediatra esté alerta hacia la posibilidad de una meningitis asintomática en todos los casos de infecciones neonatales. Al parecer, cruzan la barrera placentaria a finales del embarazo los virus coxsackie B, de polio y otros enterovirus y arbovirus (equino de la costa occidental) y originan encefalitis o encefalomiелitis en el feto cercano al término, prácticamente idénticas a la enfermedad en el lactante de muy corta vida. El herpes zoster puede afectar al feto en el útero, dejar cicatrices cutáneas y retrasar el desarrollo o puede aparecer zoster poco después del nacimiento, porque el producto lo contrajo de su madre. Sólo en etapas ulteriores de la niñez la varicela induce desmielinización perivenosa autoinmunitaria y posiblemente una infección directa que ataca de modo predominante el cerebelo ([cap. 32](#)) o anteceder al síndrome de Reye, raro en la actualidad.

El virus de Epstein-Barr es otra causa muy frecuente de meningoencefalitis. En algunos casos se puede encontrar como meningitis aséptica o como polineuritis aguda del tipo de Guillain-Barré. Esta infección tiende más a la afección del sistema nervioso de los niños que de los adultos, pero existen excepciones. Se estima que cerca de 2% de los niños y los adolescentes con esta enfermedad tiene algún tipo de disfunción neurológica; es raro que ésta sea la única manifestación de la afección. El estupor, corea y meningitis aséptica fueron los datos neurológicos principales en el caso informado por [Friedland y Yahr](#) y lo fueron la ataxia cerebelosa aguda e hipoacusia en el caso de [Erzurum et al.](#) (véanse también [caps. 31](#) y [32](#)).

## EPILEPSIA DE LA LACTANCIA Y LA INFANCIA

En el [capítulo 15](#) se habló con cierta amplitud de los tipos principales de trastornos convulsivos. Al reconsiderarlos aquí, llama la atención el hecho de que la epilepsia es principalmente una enfermedad de la lactancia y la infancia. Cerca del 75% de los pacientes epilépticos se identifica en estos periodos de edad y algunos de los tipos de convulsiones más interesantes y únicos, son peculiares de estas épocas de la vida. Las epilepsias que son exclusivas de lactantes y niños son convulsiones neonatales benignas, epilepsia mioclónica benigna de la lactancia, convulsiones febriles (genéticas y adquiridas), espasmos infantiles de West, crisis de ausencia, síndrome de Lennox-Gastaut y paroxismos rolándicos y occipitales, así como otras epilepsias focales benignas, y epilepsias mioclónicas juveniles.

Un principio que surge de inmediato consiste en que la forma tomada por las convulsiones al principio de la vida se relaciona en parte con la edad. Las

convulsiones neonatales son de predominio parcial o focal; las convulsiones de la lactancia adoptan la forma de espasmos flexores mioclónicos (en ocasiones extensores); por último, las diversas formas de pequeño mal son en esencia enfermedades de la infancia (cuatro a 13 años de edad). Los fenómenos motores de la epilepsia en niños pequeños se llaman a menudo *mioclónicos*, pero no se deben confundir con otros, que ocurren en epilepsias de aparición tardía, y que se designan con el mismo nombre. Más aún, ciertos estados epilépticos tienden a producirse durante determinadas épocas de la vida, desde los seis meses hasta los seis años (un tipo de convulsiones febriles), entre los seis y 16 años (actividad de espigas y ondas generalizadas o temporales con convulsiones motoras benignas y parciales complejas) y en los años de la adolescencia media y tardía (epilepsias mioclónicas juveniles). En general, la epilepsia idiopática, llamada así porque no puede determinarse su causa, es de manera predominante un problema neurológico pediátrico. Esto no significa que no ocurran convulsiones de origen no identificado por primera vez en la vida adulta, más bien que el inicio de estas convulsiones es mucho más frecuente durante la infancia y tiende a disminuir al llegar a la edad adulta.

Las características clínicas de las crisis epilépticas de la lactancia e infancia, incluidas las de origen genético, se describen por completo en el [capítulo 15](#).

## Retraso en el desarrollo sin cambios físicos morfológicos (retraso del desarrollo no dismórfico)

### Manifestaciones clínicas

Es posible reconocer dos tipos clínicos con base en la suficiencia de las habilidades motoras adquiridas en paralelo con las habilidades cognitivas. *En el primero*, la característica esencial es que el lactante se retrasa en todos los aspectos del desarrollo, casi desde el nacimiento. Hay una tendencia a dormir más, a ser menos demandante de nutrición, a moverse menos de lo normal, a succionar de manera deficiente y a regurgitar. Los padres comentan lo bueno que es su hijo y el poco problema que les causa con el llanto. Conforme pasan los meses, se retrasan todos los logros anticipados. Por lo general, el lactante es más hipotónico; gira, se sienta sin apoyo y camina más tarde que un lactante normal. Incluso a pesar de estos retrasos motores evidentes, no aparecen signos de parálisis, ataxia, corea o atetosis. Estos lactantes no sonríen a la edad usual y notan poco la presencia de la madre, de otras personas o de objetos en su entorno. Son menos atentos a los estímulos visuales y a menudo a los auditivos, hasta el grado en que surge la duda sobre si hay ceguera o sordera. Ciertas fases del desarrollo normal, como la consciencia de la mano, pueden persistir más allá del sexto mes, cuando en condiciones normales ya se sustituyeron por otras actividades. También persisten la actitud de llevarse todo a la boca y el babeo, que deben terminar alrededor del primer año de edad. Sólo hay signos fugaces de interés en juguetes y la inconstancia de la atención se vuelve cada vez más notable. Las vocalizaciones son escasas, casi guturales, penetrantes o agudas y débiles. El balbuceo no se sustituye por intentos para formar palabras a la edad usual.

*En el segundo tipo*, los hitos motores tempranos (soporte de la cabeza, girarse, sentarse, ponerse de pie y caminar) se alcanzan a la edad usual, aunque el lactante no pone atención y es lento para aprender los trucos usuales de la guardería infantil. Parece como si el desarrollo motor hubiera escapado del retraso. Sin embargo, es posible que haya hiperactividad sin propósito determinado y persistencia de movimientos rítmicos, bruxismo e hipotonía.

Como la secuencia del desarrollo de la función motora y el habla pueden ser normales, incluso al grado en que el lactante adquiere unas cuantas palabras al final del primer año, el examinador puede equivocarse al pensar que el lactante con retraso era normal al principio y sufrió un deterioro. En estos lactantes puede observarse que varias pruebas tienen calificaciones más bajas conforme avanza la edad (a partir de los tres años); esto no se debe a un declive en la capacidad, sino al hecho de que las pruebas no son comparables en distintos momentos. En los primeros años, las pruebas se enfocan en las funciones sensitivomotoras y después en la percepción, memoria y formación de conceptos. Un hecho interesante es que el desarrollo del lenguaje depende de ambos grupos de funciones, requiere cierta maduración de los aparatos auditivo y motor al inicio, y de habilidades cognitivas muy especializadas para su desarrollo continuo. Estos y otros aspectos del desarrollo del habla y el lenguaje se consideraron ya en este capítulo y también se comentan en los [capítulos 22 y 27](#).

Los integrantes de ambos grupos de estas personas con retraso leve tienen diversas características notables con implicaciones médicas y sociales. Aunque no hay anomalías morfológicas evidentes y el perímetro cefálico es normal o en los límites inferiores de lo normal, tienen una elevada incidencia de anomalías congénitas menores en los ojos, cara, boca, orejas y manos; tienden a ser enfermizos y aquellos con compromiso más grave tienen deficiencias físicas y a menudo son pequeños. Es frecuente que su conducta sea difícil, por lo general en la forma de poco autocontrol y agresividad, más pronunciado en niños con epilepsia del lóbulo temporal. Otros trastornos conductuales son inquietud, actividad repetitiva, reacciones iracundas explosivas y berrinches, juego estereotipado y búsqueda de experiencias sensoriales de maneras inusuales. La pica (ingestión compulsiva de sustancias no comestibles), es un problema entre los dos y cuatro años de edad, aunque también se observa en niños normales y

descuidados.

Hay un debate interminable enfocado en los aspectos causales, si esta categoría de retraso leve es producto de la influencia genética o de discriminación social y falta de entrenamiento y educación, aunada a los efectos de desnutrición, infecciones u otros factores exógenos. Es seguro que influyen ambos tipos de factores, el genético es dominante por las razones descritas antes, aunque ha sido difícil determinar la importancia relativa de cada factor.

No se ha establecido una base patológica para la mayoría de los casos de retraso leve del desarrollo, y se necesitarán nuevas tecnologías, quizá vinculadas con la conectividad neuronal, para distinguir los cerebros de estos niños de los de niños normales. Podrían esperarse diferencias en el número de neuronas en los núcleos talámicos y la corteza, en la conectividad dendrítica-axónica o en las superficies sinápticas, elementos que no son fáciles de valorar con las técnicas convencionales de examen patológico del tejido neural. Las observaciones de [Huttenlocher](#), que encontró escasez de arborización dendrítica en preparaciones de Golgi-Cox, y las de [Purpura](#), que encontró ausencia de espinas cortas y gruesas en las dendritas de las neuronas corticales y otras anomalías de las espinas dendríticas, son los primeros pasos en esta dirección, pero es preciso confirmarlos.

### Aspectos genéticos del retraso en el desarrollo no sindromático

La vinculación con el sexo es un rasgo notable de algunos tipos de retraso en el desarrollo. El síndrome de cromosoma X frágil, que se describe adelante, es el más importante de este grupo, predomina en varones y representa cerca del 10% de todos los casos de retraso en el desarrollo de varones. Es posible que estas personas tengan características físicas normales, salvo por los testículos grandes. [Renpenning et al.](#) publicaron una serie de 21 varones con retraso en el desarrollo en tres generaciones de una familia canadiense, todos sin malformaciones congénitas y con cabeza de tamaño normal. [Turner et al.](#) describieron una serie australiana similar. Otras formas de retraso en el desarrollo ligadas a X con pocos o ningún rasgo dismórfico, incluyen los síndromes de Partington, [Lowe](#), Lesch-Nyhan y Menkes, así como la adrenoleucodistrofia, cada uno con características especiales además del retraso en el desarrollo, como se explica en el [capítulo 36](#). Se han descrito muchos otros síndromes con retraso ligado al cromosoma X, acompañados de anomalías neurológicas profundas; por ejemplo, el causado por una mutación en el gen de la oligofrenina, en el que hay epilepsia, y otro que incluye hipoplasia cerebelar. La relación de la inteligencia en general con el cromosoma X se describe en el [capítulo 20](#).

Sin embargo, hay información nueva respecto a mutaciones autosómicas, más que las ligadas a X, en genes que controlan la función sináptica, como SYNGAP1, y el retraso en el desarrollo no dismórfico, como se detalla en la publicación de [Hamdam et al.](#) Existen cerca de 30 genes ligados a X y seis autosómicos recesivos vinculados con el retraso en el desarrollo no sindromático y es seguro que se encuentren más. Al investigar desde otra perspectiva, [de Ligt et al.](#) realizaron la secuenciación de las regiones codificantes de más de 21 000 genes en una serie de 100 personas con IQ menor de 50 y descubrieron que había muchas mutaciones nuevas que afectaban el desarrollo de la función cerebral. En conjunto, todas las alteraciones genéticas mencionadas, mutaciones, polimorfismos menores y variantes en el número de copias, explican cerca del 15% a 20% de los casos de retraso en el desarrollo leve, moderado y grave, así como de autismo. Casi todas son mutaciones nuevas, lo que dificulta mucho su descubrimiento. El desafío será aclarar la manera en que alteran el desarrollo cerebral en el plano sináptico o subcelular.

### Diagnóstico

Los recién nacidos deben considerarse con riesgo de retraso del desarrollo cuando haya un antecedente familiar de lentitud mental, peso bajo al nacer en relación con la edad gestacional (lactantes pequeños para la edad), prematuridad marcada, infección materna durante el embarazo temprano (sobre todo rubeola) y toxemia del embarazo. En los primeros meses de edad, algunas de las características conductuales descritas antes son valiosas para predecir el retraso en el desarrollo. [Prechtl et al.](#) encontraron que una calificación de Apgar baja (en particular 5 min después del nacimiento, [cuadro 27-3](#)), flacidez, escasa actividad y signos neurológicos asimétricos, son los indicios más tempranos de subnormalidad en el lactante. La habituación lenta a las reacciones de orientación ante estímulos auditivos y visuales nuevos, y la presencia de deficiencias motoras finas (como se explica antes), son otras advertencias tempranas del retraso en el desarrollo.

En los primeros dos años de edad, la sospecha de retraso en el desarrollo se basa sobre todo en la impresión clínica, aunque siempre debe validarse con procedimientos psicométricos. La mayoría de los neurólogos pediatras usan algunos criterios establecidos por Gesell y Amatruda, o la *Denver Developmental Screening Scale*, a partir de la cual se calcula el DQ.

Para valorar niños preescolares se usa la *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence*, y para niños escolares se prefiere la *Wechsler Intelligence Scale for Children*. Las pruebas de IQ para preescolares deben interpretarse con cautela, ya que tienen menor validez predictiva del éxito escolar que las pruebas usadas después de los seis años de edad. Sin embargo, en general las puntuaciones normales para la edad, en cualquiera de

estas pruebas, descartan el retraso en el desarrollo como causa del desempeño escolar deficiente y las dificultades para el aprendizaje. Sin embargo, las calificaciones bajas en sub-pruebas particulares pueden revelar defectos cognitivos específicos. Los niños con retraso en el desarrollo no sólo tienen calificaciones bajas, sino que muestran mayor dispersión en las calificaciones de las sub-pruebas. Además, como los adultos con demencia, casi siempre tienen más éxito con el desempeño que con los elementos verbales. Es indispensable que el médico conozca las condiciones de prueba, ya que las calificaciones bajas a veces se deben a miedo, una motivación débil e insuficiente, faltas de atención, dislexia o un defecto sutil en la audición o visión, y no a un retraso en el desarrollo.

Además de exponer actividad convulsiva asintomática, el EEG muestra una elevada incidencia de otras alteraciones en el niño con retraso del desarrollo. Es posible que esto se deba a un mayor grado de inmadurez del cerebro a cualquier edad determinada. Sin embargo, no sorprende que el EEG sea normal y resulte de poca ayuda. Además, las imágenes por CT o MRI han sido marcadamente inútiles para revelar anomalías en este grupo de niños.

En el diagnóstico de grados más ligeros de retraso, deben considerarse los posibles efectos de la desnutrición grave, la negligencia y la privación, enfermedad sistémica crónica, deficiencia de yodo, alteración auditiva y visual, y quizá la psicosis infantil. Es muy importante distinguir de un grupo de pacientes normales durante un periodo variable después del nacimiento, que luego manifiestan un declive progresivo de una enfermedad del sistema nervioso. Este tipo de trastorno es representativo del grupo de enfermedades metabólicas y degenerativas hereditarias descritas en el [capítulo 36](#). Los trastornos convulsivos (y los fármacos antiepilépticos) pueden afectar la función cerebral, y varios trastornos convulsivos infantiles particulares se relacionan con un declive progresivo en la función mental en este grupo de pacientes ([cap. 15](#)).

### Tratamiento del retraso leve del desarrollo

Como hay poca o ninguna posibilidad de recuperar la función de un sistema nervioso con daño estructural o del desarrollo, el objetivo médico es ayudar a planear el entrenamiento, la educación y los ajustes sociales y ocupacionales del paciente. Como señaló Voltaire hace mucho tiempo, es más necesaria la guía que la educación. Es preciso aconsejar a los padres para que desarrollen actitudes y expectativas realistas. La asesoría psiquiátrica y social ayuda a la familia a mantener un apoyo gentil, pero firme al paciente de manera que pueda alcanzar las máximas habilidades posibles de autoayuda, autocontrol, buenos hábitos de trabajo y una personalidad agradable.

La mayoría de las personas con IQ mayor de 60 y sin otras limitaciones, pueden entrenarse para llevar una vida independiente. Los entrenamientos especiales permiten que estos pacientes alcancen su potencial máximo. De ser posible, deben eliminarse los factores sociales que contribuyen a limitar los logros. Más tarde es necesaria la asesoría sobre las posibilidades ocupacionales. Debe tenerse mucho cuidado al decidir el internamiento en una institución. Aunque el retraso grave es evidente desde el primero o segundo años, los casos menos severos son difíciles de reconocer temprano. Como se indicó antes, las pruebas psicológicas solas no son confiables. Aún se considera el método de valoración sugerido hace muchos años por Fernald. Este método incluye 1) exploración física, 2) antecedentes familiares, 3) antecedentes del desarrollo, 4) progreso escolar (grado alcanzado), 5) desempeño escolar (pruebas de lectura, aritmética, etc.), 6) conocimiento práctico, 7) conducta social, 8) eficiencia industrial, 9) reacciones morales y 10) inteligencia, que se valoran con pruebas psicológicas. Salvo los puntos 5 y 10, un médico hábil puede valorar todos estos parámetros durante el examen médico y neurológico inicial, y se usan para guiar a la familia durante las decisiones difíciles.

## FORMAS GRAVES DE RETRASO DEL DESARROLLO

El tema del retraso en el desarrollo se introdujo en el [capítulo 27](#), donde se mencionó que se han delineado dos categorías principales de este trastorno. En el grupo mucho más frecuente, la limitación mental es relativamente leve, permite al individuo tener éxito en el entrenamiento y la educación; a menudo es familiar y se manifiesta por la falta de anomalías neurológicas definidas (salvo quizá una incidencia algo mayor de convulsiones) y ausencia de cambios neuropatológicos. Gran parte de este grupo, que cae entre dos y tres desviaciones estándar por debajo del IQ medio normal, quizá sea el extremo inferior de la curva gaussiana de inteligencia; en el extremo contrario están los genios. Sin embargo, este grupo está contaminado con un pequeño número de enfermedades definidas del sistema nervioso en su forma menos grave. En el segundo grupo, el grado de retraso en el desarrollo casi siempre es más grave (IQ de 50 a 70) y en un tercer grupo lo es aún más (IQ menor de 50 o no mensurable por falta de cooperación o impedimentos físicos). La mayoría de los casos del segundo y tercer grupo es no familiar e incluye una amplia variedad de cambios neuropatológicos. Las subdivisiones no son absolutas, ya que existen unas cuantas enfermedades metabólicas y del desarrollo en las que el retraso en el desarrollo es profundo, pero sin anomalías somáticas o neurológicas y lo más importante, sin cambios neuropatológicos bien definidos. En este grupo se incluyen trastornos como el síndrome de Rett, autismo y síndromes de retraso en el desarrollo ligados a X (del tipo de [Renpenning](#) y de X



frágil). En este capítulo se describen los tipos principales de *retraso grave en el desarrollo*.

No es posible señalar con exactitud la frecuencia general del retraso grave en el desarrollo. Los cálculos generales establecen cifras de 0.2% a 0.4% de la población general y cercanas al 10% del total de la población con retraso del desarrollo. Es importante subrayar que, en la actualidad, es imposible identificar alguno de los trastornos mencionados en las páginas previas en un alto porcentaje de personas con retraso grave del desarrollo con una anomalía congénita particular de una anomalía en el desarrollo. En términos más precisos, cuando los grupos de pacientes con daño grave se valoran con recursos clínicos, sólo es posible identificar la causa con exactitud razonable únicamente en un poco más de la mitad de los casos. Según Penrose, las anomalías cromosómicas causan el 15%; los trastornos en genes individuales, el 7%; y los agentes ambientales el 20%. Los estudios más recientes sobre las regiones subteloméricas de los cromosomas encontraron anomalías en 7% más de los niños con retraso grave (Knight et al.). No se ha encontrado una causa en los casos restantes. La proporción entre varones y mujeres es de 3 a 1.

Sin embargo, desde el punto de vista neuropatológico, el examen de los cerebros de los sujetos con retraso grave del desarrollo mediante los métodos histopatológicos convencionales, descubre lesiones en cerca del 90% y casi en tres cuartos del grupo entero es posible establecer un diagnóstico etiológico formal o tentativo. Muchos del 10% restante carecen de cambios patológicos definidos, pero sus cerebros pesan 10% a 15% menos que los cerebros normales de la misma edad. Un dato interesante es que la proporción de lesiones vasculares, hipóxicas-isquémicas, metabólicas y genéticas en este grupo de personas con daño grave es casi la misma que en un grupo seleccionado por tener “parálisis cerebral”.

Aquí es pertinente repetir un punto establecido antes y en el [capítulo 27](#): unos cuantos de los sujetos con discapacidad grave y la gran mayoría de aquellos con daño leve, no tienen rasgos patológicos cerebrales identificables, ni presentan ninguno de los signos familiares y convencionales de enfermedad cerebral. Aunque las formas más ligeras de retraso en el desarrollo tienden a ser familiares, esto, por sí mismo, no las separa de las formas graves. Existen varios tipos de retraso del desarrollo hereditario en los que el retraso puede ser grave, y en algunos de los cuales puede haber desarrollo anormal de la corteza cerebral. Éstos se describen más adelante.

## Características clínicas del retraso grave del desarrollo

Estos casos pueden dividirse generalmente en cuatro grupos. En un grupo grande, llamado *retraso dismórfico*, a menudo existen diversas deformidades físicas, incluida la microcefalia. En un segundo grupo, con *retraso en múltiples sistemas*, el retraso del desarrollo está vinculado con anomalías no esqueléticas (p. ej., hepatoesplenomegalia, trastornos hematológicos y cutáneos), que proporcionan indicios confiables sobre una enfermedad somática subyacente. En un tercer grupo, el *retraso neurológico*, no hay anomalías somáticas, pero la configuración de los signos neurológicos conduce al diagnóstico. En el cuarto grupo, el más difícil de aclarar, incluye el *retraso no complicado*; se acompaña de anomalías somáticas, viscerales o neurológicas mínimas o ausentes. En este caso, es preciso considerar las manifestaciones específicas del retraso del desarrollo mismo para identificar la enfermedad subyacente. El [cuadro 37-8](#) presenta una clasificación razonable de los tipos de retraso en el desarrollo.

## TIPOS DE RETRASO GRAVE DEL DESARROLLO

- I. Defecto dismórfico con anomalías del desarrollo somático en estructuras que no son nerviosas
  - A. Afectan las estructuras craneoesqueléticas
    - 1. Microcefalia
    - 2. Macrocefalia
    - 3. Hidrocefalia (con inclusión de mielomeningocele con malformación de Chiari y anomalías cerebrales acompañantes)
    - 4. Síndrome de Down
    - 5. Cretinismo (hipotiroidismo congénito)
    - 6. Mucopolisacaridosis (de los tipos de Hurler, Hunter y Sanfilippo)
    - 7. Acrocefalosindactilia (craneoestenosis) y otras anomalías craneosomáticas
    - 8. Artrogriposis múltiple congénita (en ciertos casos)
    - 9. Síndromes específicos raros: De Lange
    - 10. Enanismo, estatura corta: enano de Russel-Silver, enano de Seckel con cabeza de ave, enano de Rubinstein-Taybi, enano de Cockayne-Neel, etc.
    - 11. Hipertelorismo, síndromes de surcos medianos faciales, agenesia del cuerpo calloso
  - B. Afectan las estructuras que no son esqueléticas
    - 1. Síndromes neurocutáneos: esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge-Weber, neurofibromatosis
    - 2. Síndrome de rubeola congénita (sordera, ceguera, cardiopatía congénita, estatura corta)
    - 3. Trastornos cromosómicos: síndrome de Down, algunos casos de síndrome de Klinefelter (XXY), síndrome XYY, síndrome de Turner (XO) (ocasional) y otros
    - 4. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl (retinitis pigmentosa, obesidad y polidactilia)
    - 5. Trastornos oculares: toxoplasmosis (coriorretinitis), galactosemia (cataratas), rubeola congénita
    - 6. Síndrome de Prader-Willi (obesidad, hipogenitalismo)
- II. Defecto mental no dismórfico sin anomalías somáticas pero con anomalías cerebrales y neurológicas de otros tipos
  - A. Diplejía espástica cerebral
  - B. Hemiplejía cerebral, unilateral o bilateral
  - C. Coreoatetosis o ataxia congénita
    - 1. Kernícterus
    - 2. Estado marmóreo
  - D. Ataxia congénita
  - E. Diplejía atónica congénita
  - F. Síndromes resultantes de hipoglucemia, traumatismos, meningitis y encefalitis
  - G. Trastornos acompañantes de otras anomalías neuromusculares (distrofia muscular, ataxia cerebelosa, etc.)
  - H. Enfermedades degenerativas cerebrales (lipidosis)
    - I. Trastornos acompañados de metabolopatías congénitas (fenilcetonuria, otras aminoacidurias, acidurias orgánicas, síndrome de Lesch-Nyhan)
  - J. Infecciones congénitas (algunos casos de sífilis congénita, enfermedad de inclusión citomegálica)
- III. Defecto mental de origen genético, con signos de anormalidad somática o trastorno neurológico, o sin ellos
  - A. Autismo infantil, síndromes de Renpenning, Williams, del X frágil, Partington y Rett

El lactante con retraso grave del desarrollo y con IQ imposible de determinar, se identifica a edad temprana porque no se sienta, no se pone de pie ni camina. Si se adquiere cualquiera de estas actividades motoras, aparece tardíamente y es imperfecta. Nunca desarrolla el lenguaje; en el mejor de los casos, el individuo comprende unas cuantas palabras o frases habladas y pronuncia muchas menos, o sólo vocaliza sonidos que carecen de significado. La persona de esta clase puede no llegar a señalar incluso sus necesidades corporales de comida, líquidos, excreción, etcétera. Por lo general, el paciente está inactivo de manera continua e interactúa muy poco con las personas y los objetos que lo rodean. Sólo manifiesta las reacciones emocionales más primitivas, a menudo sin relación con un estímulo apropiado. El crecimiento físico casi siempre es tardío, la nutrición

puede ser deficiente y está acentuada su propensión a las infecciones. Quizá nunca logre el control de esfínteres y, si lo logra, es precario.

Si el defecto mental es menos notorio que el descrito antes, en los límites de IQ de 20 a 45, o de 45 a 70, puede haber anomalías somáticas neurológicas. Si no coexisten defectos motores específicos, el paciente logra sentarse, ponerse de pie y caminar, pero no en los tiempos esperados. La existencia de un defecto mental resulta más evidente por el retraso psicomotor y la incapacidad para hablar hacia el segundo o tercer año de la vida. La persona no aprende las actividades ordinarias del hogar y el juego tan bien como los otros niños. Pese a ello, el retraso de la aparición del habla no debe tomarse, por sí mismo, como indicio de retraso del desarrollo, puesto que en algunos niños el retraso único del habla puede representar una anomalía aislada, como se describe en el [capítulo 27](#), con desarrollo normal subsecuente del habla y la capacidad mental. El entrenamiento para usar el inodoro puede ser difícil en el niño con retraso del desarrollo, pero de nuevo, la enuresis nocturna puede ser un problema en un niño por lo demás normal. Además, el niño sordo debe considerarse de manera separada; el problema se manifiesta por la indiferencia al ruido y vocalización reducida (estereotipia del balbuceo).

O'Connor y Hermelin, [Pulsifer](#) y otros autores han realizado análisis más completos de las funciones cognitivas en el niño con retraso cognitivo moderado. Dichos autores midieron la eficiencia de la percepción visual y auditiva, la suficiencia de la comunicación, las relaciones entre el desarrollo del lenguaje y el del pensamiento, la codificación sensitiva modal cruzada, el estado de alerta, la atención y la memoria. Se concluyó que no estaba trastornada de manera específica ninguna de estas funciones. Más bien, el niño podría no codificar apropiadamente la nueva información, porque los sistemas de la memoria y las reservas de los conocimientos asimilados son insuficientes para brindar una estructura a los aspectos y las categorías con las cuales tendría que integrarse la nueva información. Algunos pacientes al parecer no pudieron, tal vez por este problema de codificación, extraer del material percibido, características selectivas que pudieran ser interpretadas. Más aún, fueron incapaces de manejar diversas experiencias sensitivas, como lo hacen los niños normales. [Piaget](#) se refirió a la complejidad de estas operaciones mentales, que los autores reducirían a la falla de los procesos normales de apercepción e integración, como "falla de la asimilación y adaptación". Sin embargo, dentro del espectro del retraso del desarrollo hay, además de los trastornos cognitivos, diferencias curiosas de la conducta y la personalidad, incluso en los individuos que presentan un IQ muy similar. Ciertos pacientes con retraso moderadamente grave, son placenteros y amigables y logran una adaptación social bastante satisfactoria. Esto es notable en particular en los individuos con síndromes de Down y [Williams](#). En el extremo opuesto de la escala de la conducta se encuentran los síndromes de autismo, el de Smith-Magenis y el de DeLange, en los cuales el sujeto no manifiesta contacto social interpersonal normal incluido el lenguaje comunicativo. El niño con fenilcetonuria por lo común es irritable, insensible en sus afectos e implacable, situación que también se observa en otras formas de retraso, que se señalan en la sección de retraso con el enanismo.

Respecto a las diferencias en los niveles de actividad motora, muchos individuos con retraso en el desarrollo son lentos, torpes y relativamente acinéticos. Otros, casi la mitad de ellos, expresan hiperactividad incesante caracterizada por búsqueda inquisitiva en el entorno. Cuando se los limita, tienen muy poca tolerancia a la frustración. Pueden ser destructivos y temerariamente audaces sin importarles el riesgo de lesión. Algunos manifiestan una anhedonía peculiar que los vuelve indiferentes tanto a los castigos como a las recompensas. Son frecuentes también otros tipos aberrantes de conducta, como la agresividad violenta y la automutilación.

En la mayor parte de los pacientes con retraso grave o moderadamente grave, se observan balanceos rítmicos, golpeteo constante de la cabeza y movimientos incesantes de los brazos, las denominadas *ritmias* o *estereotipias de los movimientos*. Estos movimientos se conservan activos hora tras hora sin fatigarse y su actividad se puede acompañar de ruidos respiratorios, chillidos y otras exclamaciones. Varias de ellas tienden a ser particularmente comunes en ciertas formas de retraso: aleteo de las manos en el autismo, retorcimiento manual en el síndrome de Rett y ondulación de las manos en el síndrome de Down y otros trastornos. La autoestimulación, incluida la dañina, como golpearse la frente o las orejas o morderse los dedos y los antebrazos, parece ser compulsiva o quizá les brinde satisfacción. No es que estas ritmias sean por sí mismas anormales, puesto que algunas de ellas ocurren durante periodos breves en lactantes normales; el problema es que persistan. No obstante, muchas personas con retraso moderado, cuando se les asigna una tarea simple como colocar sobres dentro de una caja, pueden proseguir con esta actividad bajo supervisión durante muchas horas.

En los tipos de retraso menos grave se encuentran intactas todas las actividades mentales, pero son subnormales. El hecho fundamental es que están afectados todos los aspectos de la vida intelectual, la personalidad y la conducta en grados ligeros pero diferentes y que estos efectos tienen una base neurológica. Es más que un indicio que en ciertas enfermedades se alteran de manera especial, a causa de su anatomía, la experiencia cognitiva, la vida afectiva y la conducta.

El grupo con retraso moderado, como los que tienen retraso grave, se divide en grupos con anomalías somáticas sistémicas y neurológicas, aunque las proporciones no son las mismas. Hay menos del tipo dismórfico y más del grupo no dismórfico, no neurológico.

## Etiología del retraso grave del desarrollo

Después de analizar el [cuadro 37-1](#) puede advertirse que muchas enfermedades interfieren en el desarrollo y la maduración del cerebro. Algunas son adquiridas y otras son congénitas y hereditarias. Algunas afectan todas las partes del organismo y con ello aparecen también anomalías de la piel, el esqueleto y las vísceras, en tanto que otras atacan únicamente al sistema nervioso, con características peculiares. En lo que toca en particular a los *grados menores de retraso del desarrollo* en todas las poblaciones estudiadas, existe mayor posibilidad que los recién nacidos con peso natal extraordinariamente bajo muestren discapacidades, anomalías cerebrales, y desarrollo del lenguaje y rendimiento escolar más deficientes ([cap. 27](#)). El retraso leve del desarrollo también tiende a correlacionarse con un estado social más bajo, que debe vincularse de cierta manera con factores biológicos, como se señala en el *Scottish Low-Birth-Weight Study*. Otras causas frecuentes son las infecciones por virus y espiroquetas, así como los accidentes del parto, que actúan de manera aguda y que en teoría se pueden prevenir.

El factor de la desnutrición durante el periodo fetal o de la lactancia como causa de retraso del desarrollo grave, ha recibido considerable atención dado que es mundial. Los experimentos en animales por [Winick y otros](#) investigadores, demuestran que la hiponutrición grave al principio de la vida, produce anomalías de la conducta y cambios bioquímicos y morfológicos en el encéfalo que pueden ser permanentes (véase [cap. 40](#)). [Galler](#) estudió a un grupo de lactantes en Barbados que había sufrido desnutrición durante el primer año de vida y que a continuación recibió una dieta adecuada. Estos niños se vigilaron hasta la edad adulta y se compararon con sus hermanos nutridos de manera normal. No se observó efecto alguno en el crecimiento físico, pero se identificaron déficits persistentes de la atención en 60% del grupo con desnutrición y sólo en 15% de los testigos. También disminuyeron las cifras de cociente intelectual del primer grupo. Por desgracia, fue imposible el control absoluto de los factores genéticos. En general, cabe decir que distan de ser convincentes, aunque sí son sugerentes, los datos enarbolados en favor de que el retraso del desarrollo se debe a la desnutrición.

Al parecer, la desnutrición grave de proteínas y calorías durante los ocho primeros meses de la vida, que induce el kwashiorkor, retrasa el desarrollo mental; sin embargo, se afirma que estos pacientes recuperan la función mental cuando se alimentan. Los autores han quedado impresionados por la capacidad del sistema nervioso para soportar los efectos de la deficiencia nutricional, quizá mejor que cualquier otro órgano.

Otro factor que debe considerarse es la acción de las toxinas exógenas durante el embarazo. El alcoholismo materno grave se vincula con un síndrome dismórfico y retraso del desarrollo, pero los hallazgos de varios estudios no han sido consistentes ([cap. 41](#)); un problema similar se atribuye a la exposición materna a medicamentos anticonvulsivos (véase [cap. 15](#)). Como hecho sorprendente, la adicción materna a opiáceos, si bien causa abstinencia de los mismos en los recién nacidos durante semanas o incluso meses ([Wilson et al.](#)), al parecer no produce una lesión permanente del sistema nervioso. También se mantienen controversias sobre la importancia de la exposición a cantidades extremadamente pequeñas de plomo ambiental.

El efecto de la falta de estímulo psicológico en el desarrollo cognitivo es también de interés. Después de observar que el aislamiento completo de monjas jóvenes tuvo un efecto devastador en sus conductas sexual y nutricional tardías, se difundió la idea de que la privación sensitiva podría ocasionar un defecto en el desarrollo mental de los seres humanos. Se observó que los lactantes huérfanos y descuidados eran inactivos y apáticos, en comparación con los estimulados de manera constante por sus cuidadoras madres. Sin embargo, no deja de sorprender que, cuando posteriormente se criaron apropiadamente, estos lactantes alcanzaron pronto a los normales de su misma edad. Esta idea general de la privación psicológica fue la base de muchos programas interesantes dedicados a los niños desatendidos. No obstante, hasta el momento no se ha comprobado que las privaciones sensitivas, emocionales y psicológicas del nivel observado en seres humanos, sean causas de retraso del desarrollo grave o fracasos escolares repetidos. Las discrepancias respecto a los efectos de la premadurez, la hipertensión de la madre y la eclampsia, que a menudo se asocian con patología cerebral del recién nacido y desarrollo psicomotor lento, ya se mencionaron al comenzar este capítulo. El problema es complejo y [Haywood y Wachs](#) han presentado con mayor detalle argumentos a favor y en contra.

## Una valoración clínica del retraso en el desarrollo

Como guía particular para el pediatra y neurólogo, quienes deben asumir la responsabilidad del diagnóstico y tratamiento de niños con retraso, que tienen ocultas una gran variedad de enfermedades y defectos en el desarrollo del sistema nervioso central, se sugiere la siguiente valoración clínica. Primero, como ya se describió, es conveniente separar el grupo grande de los que tienen sólo un retraso ligero en el desarrollo, de aquellos con retraso psicomotor grave desde una corta edad. Respecto al primer grupo, que carecen de signos neurológicos evidentes o estigmas físicos, debe, sin embargo, iniciarse una búsqueda de las enfermedades metabólicas, cromosómicas e infecciosas comunes. En este grupo grande es preciso confirmar que la deficiencia es general y no se trata de un defecto auditivo, de visión deficiente o de las deficiencias específicas aisladas de lenguaje y atención.

En el caso de los pacientes con déficit de gravedad moderada y muy grave se empieza siempre con una exploración física cuidadosa, en busca de estigmas somáticos y signos neurológicos, como lo describen [Vasudevan y Suri](#). Tienen importancia particular las anomalías de ojos, nariz, labios, oídos, dedos de las manos y los pies, y sucede lo mismo con diversas anomalías neurológicas, como se señala en el [cuadro 37-8](#). Los datos obtenidos hacen posible clasificar el caso en una de las tres categorías siguientes:

*En aquellos con anomalías somáticas* (con o sin signos neurológicos obvios), se asume la presencia de maldesarrollo del encéfalo a causa, tal vez, de una anomalía cromosómica. El retraso psicomotor casi siempre es grave, a menudo de origen no genético y, como regla, supone una neuropatología bien definida. El diagnóstico se establece de acuerdo con la estructura (gestalt) de los signos físicos. Los posibles maldesarrollos son numerosos y diversos y se resumen en los [cuadros 37-1 y 37-8](#); algunos de los principales se describieron antes en este capítulo. Es inevitable consultar los diversos atlas para denominar los síndromes ([Holmes et al.](#); [Jones](#)).

En el grupo en que las *anomalías se circunscriben al sistema nervioso*, la atención se orienta a un número mayor de enfermedades, muchas causadas por factores exógenos como hipoxia-isquemia perinatal, infecciones prenatales o posnatales, traumatismo y otras más. Por lo regular se observan signos neurológicos conspicuos. El grado de retraso del desarrollo es variable, según sean la localización y la extensión de la neuropatología demostrable. Las más de las veces los antecedentes familiares son negativos, pero la anamnesis cuidadosa de los padres respecto del embarazo, parto y periodo posnatal temprano y el examen de los expedientes anteriores de otro u otros hospitales, pueden descubrir la naturaleza de la lesión neurológica.

La tercera categoría incluye *cuadros en que no se detectan anomalías somáticas, ni signos neurológicos focales* o, en caso de estar presentes, son mínimos. Los pacientes con retraso más grave en el desarrollo cognitivo de este grupo especial están representados por las siguientes enfermedades: autismo (síndrome de Asperger-Kanner), síndromes de Rett y [Williams](#), y los síndromes de cromosoma X frágil y de Renpenning. Como se comentó al inicio del capítulo, con excepción del autismo, en la actualidad se sabe que todos ellos tienen una base genética y se describen juntos más adelante.

La importancia práctica de este criterio clínico radica en que dirige el empleo inteligente de los procedimientos de laboratorio para confirmar el diagnóstico. Son de utilidad los estudios de CT y MRI para aclarar las enfermedades del mal desarrollo y neurológicas, pero rara vez sirven en el tercer grupo. La EEG confirma las descargas convulsivas cuando hay incertidumbre acerca de la naturaleza de la crisis de disfunción nerviosa. La cariotipificación y los estudios genéticos son útiles en el grupo 1 (anormalidades somáticas con o sin signos neurológicos evidentes) y rara vez en el grupo 2 (anormalidades limitadas al sistema nervioso). Medford y sus colaboradores publicaron una estrategia algorítmica para las pruebas genéticas a fin de evaluar a un paciente con discapacidad intelectual.

El error principal que debe evitarse en este criterio clínico es confundir una enfermedad metabólica hereditaria con una del desarrollo. En estos casos favorece al diagnóstico la ausencia de manifestaciones de las enfermedades metabólicas en general durante los primeros días de la vida; aparecen más tarde y son progresivas y a menudo acompañadas de anomalías viscerales. Sin embargo, algunas afecciones metabólicas son de un progreso tan lento que parecen estables, sobre todo las de inicio tardío, como sucede con un tipo de leucodistrofia metacromática, leucodistrofia de Krabbe de inicio tardío, adrenoleucodistrofia del adulto y deficiencia de hexosaminidasa del adulto (véase [cap. 36](#)).

## Retrasos del desarrollo hereditarios

### Síndrome de cromosoma X frágil (véase antes “Otras disgenesias cromosómicas”)

Ha habido un gran interés en este síndrome, que algunos genetistas consideran la causa, al menos parcial, de la preponderancia del retraso en el desarrollo en varones, en los que antes no podía establecerse una causa. En 1943, [Martin y Bell](#) fueron los primeros en informar sobre un grupo familiar grande, en el que el retraso del desarrollo se heredaba con un patrón ligado a X. Fue en esta familia, con retraso del desarrollo ligado a X, en la que Lubs descubrió, en 1969, un sitio frágil en el extremo distal del brazo largo del cromosoma X; más adelante se estableció que en este sitio existe una secuencia inestable de repetición CGG que es hereditaria, responsable del rompimiento cromosomal, como ya se revisó. Al inicio, se supuso que el síndrome de X frágil sólo era un ejemplo del síndrome de Renpenning (un retraso del desarrollo hereditario ligado a X en varones, véase más adelante), hasta que se señaló que en este último trastorno estaba reducida la estatura, así como el perímetro craneal, y además que el cromosoma X de los pacientes con Renpenning era normal. En el apartado de “Otras disgenesias cromosómicas” se expuso la naturaleza de la rotura cromosómica que puede atribuirse a una secuencia expandida de repetición de trinucleótidos del gen *FMR1* y la pérdida resultante de la función proteínica.

En algunas series, 10% de los varones con retraso del desarrollo mostraron dicha anormalidad del cromosoma X frágil, aunque una cifra de 2% a 4%

es más precisa, según otras series. Algunas veces las mujeres son afectadas, pero sólo se reduce ligeramente su función mental. Los varones dañados tienen solamente aspectos dismórficos leves (grandes orejas, frente amplia, cara alargada y testículos de mayor tamaño), que podrían no ser obvios sino hasta la pubertad. Otros no presentan alteraciones somáticas. Los problemas conductuales de un tipo u otro son casi universales. Es recomendable la revisión de Pulsifer de los aspectos neuropsicológicos del retraso del desarrollo, que enlista las más comunes conductas autolesivas, hiperactivas e impulsivas. También se puede ver el aleteo de la mano, que es más característico del autismo.

### Síndrome de premutación del cromosoma X frágil en adultos

Como se señaló en el [capítulo 5](#), se ha descubierto que una forma curiosa de ataxia y temblor progresivos que comienza en la vida adulta, en un tiempo considerada como degenerativa, es causada por una “premutación” del gen X frágil (50 a 200 repeticiones de trinucleótidos). Algunos de los pacientes muestran cambios simétricos y característicos en las señales de la MRI en los pedúnculos cerebelosos medios, en la secuencia T2. Se han descrito otras apariciones tardías poco comunes que incluyen la paraparesia espástica sin ataxia ni temblor ([Cellini et al.](#)). El dato señalado por [Grigsby et al.](#) sugiere que en dichos varones puede disminuir la función cognitiva, pero sólo cuando se hacen ajustes en relación con su nivel de enseñanza, y no se comparan con datos normativos; la observación anterior obliga a confirmación y hay que aceptar con gran cautela cualquier sugerencia de que la premutación del X frágil es el origen de la demencia en adultos. La expansión de la premutación puede manifestarse en mujeres en la forma de insuficiencia ovárica prematura. A diferencia de la mutación que ocasiona retraso del desarrollo, este trastorno depende en alguna forma de un exceso del RNA mensajero. Hay artículos sugerentes de que la premutación puede ser la causa de algunos casos de retraso leve y conducta similar al autista.

### Síndrome de Rett

Este síndrome constituye otra forma hereditaria de retraso del desarrollo, pero que afecta sólo niñas. Ninguno de los pacientes en los estudios extensos de [Hagberg et al.](#) (1983) fue del sexo masculino. Se demostró que la mutación espontánea que lo causa se relaciona con un defecto en el sitio cromosómico Xq28, lo que lo convierte en uno de los retrasos del desarrollo ligados a X. Un resultado final mortal en niños debido a una encefalopatía neonatal grave, explica la expresión de la enfermedad sólo en niñas, que son mosaicos para la mutación. El gen relacionado, *MECP2*, origina la supresión de varios otros genes en etapas críticas del desarrollo (consúltese [Dunn y MacLeod](#)). Este efecto lo lleva a cabo por su unión a DNA metilado. La función defectuosa del gen conduce a una alteración en la sinaptogénesis y conectividad neural ([Neul y Zoghbi](#)). La inactivación grave de la expresión génica causa el síndrome de Rett clásico, pero se ha observado que la expresión incompleta y el mosaicismo conducen a varios síndromes parciales, incluido retraso inespecífico del desarrollo, temblor, alteraciones psiquiátricas y presentaciones parecidas a autismo.

Estudios suecos de prevalencia indican una ocurrencia de una por 10 000 niñas; en consecuencia, es más común el síndrome de Rett que la fenilcetonuria. Al parecer, muchos casos son esporádicos, pero se observa una elevada incidencia familiar y un grado moderado de concordancia en gemelos.

El síndrome por lo general se caracteriza por conducta retraída que simula autismo, demencia, ataxia, desaparición de los movimientos intencionales de la mano e irregularidades de la respiración. Como un dato muy característico se observa un periodo de seis a 18 meses de desarrollo normal, y de forma rápida aparecen y evolucionan todos los signos anteriores, y como fase siguiente, estabilidad relativa durante decenios. En las etapas tardías del trastorno son evidentes espasticidad, atrofia muscular, escoliosis y deformidades de las extremidades inferiores. Son muy características las ondulaciones y torsiones de la mano y estereotipos similares (y son sutilmente diferentes de los aleteos de la mano de los niños autistas).

[Armstrong y Naidu](#), quienes revisaron la neuropatología del síndrome de Rett, llamaron la atención sobre varias anomalías corticales sutiles, casi todas ellas compatibles con una alteración de la fase integrativa posnatal de desarrollo cerebral; sin embargo, no todos los casos mostraron estas anomalías. Por lo general está disminuido el tamaño del encéfalo, sobre todo en la región frontal. La ramificación dendrítica está reducida en varias áreas. Los estudios con MRI muestran volumen reducido de la sustancia gris parietal dorsal con conservación del volumen occipital, así como reducción del volumen del lóbulo frontal que se relaciona con la gravedad de los síntomas.

### Síndrome de Partington

Hay otro tipo de retraso del desarrollo ligado a X, que en su forma de expresión plena se acompaña de distonía notable de las manos y a veces de los pies, o ataxia. A semejanza del síndrome de Rett que fue descrito, las variaciones en la expresión génica al parecer originan otros síndromes, incluidos la epilepsia mioclónica, el síndrome de West, el autismo y el retraso inespecífico, así como la lisencefalia. El gen mutado, que se denomina



homeosecuencia vinculada con ausencia de arista (*ARX*, *aristaless-related homeobox*), interviene en la regulación de interacciones de proteína-DNA. El tema ha sido revisado por [Sherr](#).

### Síndrome de Renpenning

Renpenning *et al.* describieron un tipo similar de retraso del desarrollo hereditario ligado al sexo en varones, y se conoce con ese epónimo. La familia de la descripción original incluyó 21 varones en dos generaciones de menonitas del occidente de Canadá cuyos IQ variaron de 30 a 40. Ahora se ha descrito en cuando menos 60 personas de 15 familias. Como con el síndrome de X frágil, es posible que las hermanas tengan un retraso ligero. Los sujetos afectados tenían talla baja y microcefalia ligera, pero sin más anomalías somáticas o neurológicas. El gen mutado causante es *PQBP1*, el que codifica la proteína de unión a poliglutamina que causa el síndrome por mecanismos desconocidos.

### Síndrome de Williams (Williams-Beuren)

Esta forma hereditaria de retraso del desarrollo se manifiesta en varones y mujeres, y se mencionó antes. Se caracteriza por retraso leve y variable en el desarrollo, pero a veces con conservación llamativa, incluso precocidad o superioridad, en aptitud musical y afabilidad social. En algunos casos, una facilidad conservada para la escritura permite la producción de largas descripciones escritas; pero al mismo tiempo, estas personas apenas son capaces de dibujar objetos simples. El niño es físicamente lento y tiene cambios somáticos menores, pero distintivos (boca ancha, ojos en forma almendrada, nariz corta y respingada, puente nasal plano, filtrum largo, mentón delicado y orejas pequeñas puntiagudas), que en conjunto generan una “apariencia de duende”, pero que es variable y no resulta tan evidente en la adultez, cuando los rasgos se engruesan. A menudo son demasiado sensibles a estímulos auditivos. El retraso en la adquisición del habla comunicativa y los defectos en las habilidades visuales, espaciales y motoras, hacen que las deficiencias de estos niños se vean mayores de lo que en realidad son. Su sociabilidad y empatía los distinguen; en este aspecto representan lo contrario al autismo. Su memoria de las partituras musicales puede ser prodigiosa, tal como la capacidad de memorizar partes de una sinfonía completa después de oírlas una sola vez.

Con el uso de citogenética de alta resolución se descubrió que en más del 90% de los casos, el trastorno se debe a una delección en el gen *ELN* en el cromosoma 7, que controla la síntesis de elastina ([Nickerson et al.](#)). Esto resulta interesante, porque un rasgo índice de estos casos es la estenosis aórtica supraavicular y las variaciones (no siempre delecciones) en este mismo gen, explican casos de estenosis supraavicular familiar sin el retraso del desarrollo. Esta enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en estas personas.

No se sabe si existe alguna patología cerebral característica, pero en un paciente de 35 años de edad examinado por [Golden et al.](#) no se encontraron anomalías cerebrales, salvo por cambios tipo Alzheimer, sobre todo formación de placas en la corteza entorrinal y las amígdalas. Puede establecerse el diagnóstico de laboratorio mediante sondas específicas para *ELN* u otras técnicas que muestran sólo un alelo del gen. Un hallazgo relacionado más interesante, publicado por [Somerville et al.](#), es que la duplicación en el mismo sitio del cromosoma 7 implicado en el síndrome de Williams, puede causar un retraso en la adquisición del habla expresiva. Se refiere al lector a una revisión clínica y genética muy minuciosa del síndrome publicada por [Poher](#).

### Mutaciones en el gen de la doblecortina

Los trastornos en la formación de surcos cerebrales, la lisencefalia y el trastorno relacionado de heterotopia en banda subcortical, casi siempre se acompañan de defectos graves en el desarrollo mental. Sin embargo, en portadoras femeninas, otras mutaciones en el gen de la doblecortina (*DCX*) en el cromosoma X causan retraso del desarrollo leve no dismórfico y epilepsia criptógena ([Guerrini et al.](#)). Por tanto, este trastorno se une al grupo de retrasos del desarrollo ligados a X con rasgos dismórficos mínimos y tiene implicaciones para comprender la desactivación del cromosoma X en las mujeres portadoras.

### Autismo (síndrome de Kanner-Asperger; trastornos del espectro autista)

Este trastorno fue descrito casi al mismo tiempo por Kanner en Baltimore (1943) y por [Asperger](#) en Viena (1944). Ahora, el nombre de este último está bajo escrutinio, ya que denomina el síndrome como resultado de la exposición de su colaboración nazi (además de lo cual, sus descripciones fueron deficientes y sólo en unos cuantos niños). La psiquiatra británica Lorna Wing llamó la atención de la comunidad médica sobre el papel de [Asperger](#) y abogó por la idea de un espectro de trastornos en esta categoría. Entre un extenso grupo de niños con retraso del desarrollo, Kanner observó algunos excepcionales que parecían *asociales; carentes de habilidades de comunicación verbal y no verbal; y enfocados en conductas ritualistas repetitivas*. Al

mismo tiempo, a menudo se conservaban o se encontraban muy desarrolladas ciertas capacidades intelectuales, como la atención enfocada, memoria retentiva, aptitudes sensoriales y motoras especializadas, y la capacidad para la percepción visuoespacial. En otras palabras, el trastorno afectaba sólo ciertos aspectos del desarrollo mental.

Es la forma de las aptitudes negativas y positivas lo que coloca a este síndrome aparte de otros tipos de retraso. Kanner adjudicó de manera errónea este trastorno a factores psicosociales, como un progenitor frío y lejano, y lo consideró una psicopatía. La implicación de que estos niños son literalmente “autistas”; o sea que tienen una vida psíquica interna o un mundo rico en ensueños sin relación con la realidad, es una suposición totalmente sin fundamento. Asperger, cuyas observaciones incluyeron niños de mayor edad con discapacidad menos profunda, adjudicó más tarde el retraso (también de manera incorrecta) a una enfermedad metabólica, quizá relacionada con hiperamonemia. Las opiniones variaron respecto a la relación entre el síndrome de Kanner grave y el síndrome de Asperger menos grave. Los autores asumieron una visión más moderna de que estas formas de autismo representan un solo síndrome con gravedad variable, con bases patológicas semejantes, pero quizá causas múltiples, incluidas las genéticas. Cerca del 1% de los niños autistas tiene inteligencia normal o superior.

En la opinión de los autores, los grandes problemas para la clasificación incluyen 1) la existencia o inclusión de rasgos autistas en una gran cantidad de síndromes caracterizados por retraso del desarrollo; los ejemplos de esta confluencia incluyen procesos tan distintos como el síndrome de X frágil, la fenilcetonuria y la esclerosis tuberosa; 2) la extensión y límites del diagnóstico del “trastorno de espectro autista”. Si se incluyen la mayoría de los niños con dificultades sociales, la enfermedad empieza a traspasar la estructura del espectro de la personalidad y genera varios problemas para el diagnóstico y la asignación de recursos. Respecto al primer problema de que los elementos autistas son parte de otra enfermedad bien definida, se ha vuelto demasiado fácil adjudicar hallazgos genéticos a ese rasgo del síndrome, lo que complica el problema de separar las etiologías reales de un síndrome clínico identificable de autismo solo. Baker asume otra perspectiva en un artículo sobre la historia de las definiciones del trastorno que también comenta la clasificación del DSM.

A pesar de muchas declaraciones en sentido contrario, no hay evidencia de psicogénesis. Sin embargo, como señala [Rapin](#), la modificación conductual y la educación especial son provechosas para los niños con compromiso menos grave.

Se calcula que la prevalencia general del estado autista es del 4.5 a 20 por cada 10 000. Aunque antes se decía que no había una tendencia familiar, es casi seguro que esto sea incorrecto; los autores han observado la enfermedad en gemelos idénticos y en hermanos varones, y se conocen pequeños subgrupos familiares. Cada vez se encuentran con mayor frecuencia rasgos autistas, sin el síndrome completo, en hermanos y otros familiares, lo que sugiere herencia poligénica. [DeMyer](#) encontró que cuatro de 11 pares de gemelos monocigóticos eran concordantes para autismo y que los hermanos tienen un riesgo 50 veces mayor de desarrollar el trastorno que los niños normales. [Bailey et al.](#), y también [LeCouteur et al.](#) publicaron una tasa de concordancia en gemelos monocigóticos de 71% para el trastorno del espectro autista (definido más adelante) y de 92% para un fenotipo aún más amplio de comunicación social alterada y conductas estereotípicas u obsesivas. [DeLong](#) encontró una mayor incidencia de enfermedad bipolar en las familias de un grupo de niños autistas y aptitudes matemáticas superiores en otros integrantes de la familia.

La aclaración reciente de microdeleciones y microduplicaciones en el cromosoma 16p que hicieron [Weiss et al.](#), en colaboración con el *Autism Consortium*, es el primer indicio de un locus genético para la susceptibilidad al autismo. A pesar del alto grado de penetrancia en personas con estos cambios, la importancia de estos hallazgos radica en la dirección biológica que sugieren para la investigación, ya que no explica más del 1% de los casos. Además, ciertos polimorfismos, en particular en *SHANK3*, podrían explicar un pequeño número de casos. Las proteínas Shank sirven como andamiajes en las membranas postsinápticas de las sinapsis glutamatérgicas, y tienen una intensa expresión en el estriado. Este gen tiene variantes que aparecen con una frecuencia desproporcionada en la esquizofrenia, lo que conduce a la especulación sobre procesos biológicos comunes.

## Manifestaciones clínicas

El niño autista es totalmente normal al nacer y puede seguir siéndolo cuando alcance las secuencias conductuales tempranas, hasta los 18 a 24 meses de vida. Para esa fecha, se produce una regresión alarmante y en ocasiones de modo casi repentino. En algunos casos la anormalidad surge incluso antes de los 12 meses de vida y la madre identifica a su hijo al señalar que muestra algún rasgo diferente o si tuvo otro hijo autista, detecta las primeras características conductuales del problema. El nivel de actividad disminuye o aumenta. El pequeño puede llorar menos y mostrar indiferencia hacia el entorno. Él se desentiende de sus juguetes o los retiene tenazmente, y también siente una extraña fascinación por los juguetes giratorios o por el agua corriente. Se resiste a las maniobras de arrullo. Por otro lado, el desarrollo motor continúa de manera normal e incluso es precoz. Más adelante se puede presentar una sensibilidad poco habitual a todas las formas de estimulación sensorial. En ocasiones, la presentación parece tener una relación con una lesión o una experiencia desconcertante.

Independiente del momento y la rapidez de la aparición, el niño autista muestra indiferencia hacia otras personas; esto es muy impresionante en los casos típicos, pero en los más ligeros es un poco menos aparente. No existe contacto visual o es muy escaso y el niño no expresa más interés en una persona que en un artículo o mueble. Los juguetes ofrecidos se manipulan con inteligencia, se colocan en varias filas o se rechazan. El empeño en conservar inalterado el entorno puede alcanzar el punto en que el paciente se angustia, incluso si una sola de sus posesiones se mueve de su sitio original y se mantiene consternado hasta que se la vuelve a reubicar en ese sitio. Si el niño desarrolla el habla, lo hace con características ecológicas automáticas y no la usa eficazmente para comunicarse. Se advierte de manera peculiar todo un repertorio de movimientos estereotípicos elaborados, como sería girar el cuerpo, manipular un objeto, caminar sobre los dedos, y particularmente temblores en las manos. Asume importancia destacar que en cualquier grupo numeroso de niños autistas se advierten muy diversos déficits de sociabilidad, impulsos, afectividad y capacidades de comunicación (conducta verbal y gestos), que varían desde un estado averbal totalmente aislado, hasta una capacidad considerable de lenguaje y moderada habilidad para apegarse a algunas personas y también un buen rendimiento escolar. Sin embargo, el cociente intelectual de la mayor parte de los niños es menor de 70 puntos y en 20%, menor de 35 puntos; a pesar de ello, se observa que 1% tiene inteligencia normal o superior. En este grupo de función más elevada, que es ejemplo del síndrome de Asperger, el niño puede tener una disposición extraordinaria o incluso supranormal para la lectura, el cálculo, el dibujo o la memorización ("sabio idiota"), pero muestra dificultades para ajustes sociales y emocionales con sus semejantes y para interpretar las acciones de otros. Muchos son torpes e ineptos en actividades deportivas. El grado mínimo de déficit permite obtener logros en el campo profesional, pero con deficiencias en la esfera social.

En opinión de los autores, la importancia que se ha dado al término *trastornos del espectro autista*, refleja un concepto que cada uno de los elementos básicos del autismo (en los dominios social, de lenguaje, cognitivo y conductual), puede surgir con grados de intensidad muy diversos. Tal criterio amplía el diagnóstico a innumerables niños que son altamente funcionales, excepto su tendencia a la aversión de la mirada y otros "signos leves", en conjunto llamados "trastorno generalizado del desarrollo" (Filipek). Se observa también entrecruzamiento con otros tipos de retraso mental, como será mencionado.

Rapin, con base en una gran experiencia clínica, ha documentado con detenimiento las características lingüísticas, cognitivas y conductuales del síndrome. Esta autora utiliza el término *trastorno semántico-pragmático* para nombrar el problema característico con el lenguaje y la conducta y para diferenciarlo de otras formas de trastornos provenientes del desarrollo y retraso del desarrollo. Se advierte una capacidad extraordinaria para entender hechos aislados, pero no conceptos ni grupos conceptuales; en consecuencia, los niños y los adultos de esta categoría muestran dificultad para llegar a generalizaciones a partir de una idea. Temple Grandin, una paciente con un tipo de autismo de Asperger altamente funcional (que escribió sus experiencias y las describió Sacks), indica que piensa en ilustraciones en lugar de un lenguaje semántico. Ella comenta un curioso consuelo al sentirse envuelta de forma apretada y manifiesta una sensibilidad emocional muy desarrollada con las experiencias en ganado vacuno, lo que le permitió su éxito en el replanteo y rediseño de mataderos. Según Eisenberg, quien revisó muchos de los casos originales de Kanner y vigiló otros más hasta la vida adulta, se puede advertir que el 33% de los pacientes nunca habló y quedó en aislamiento social; otro 33% adquirió un lenguaje rudimentario sin utilidad para la comunicación, y el grupo restante mostró funcionalidad en grados variables, aunque emitió un habla afectada, indefinida y descolorida. Ese último grupo, que abarca los grados menos intensos de autismo, es el que comprende individuos excéntricos, melancólicos, con personalidades "planas" que no se adaptan socialmente y por costumbre evitan el contacto ocular, aunque a veces tienen aptitudes extraordinarias en aspectos como la memoria, las operaciones matemáticas, conocimientos objetivos basados en hechos, historia y ciencias. Rutter, quien ha escrito extensamente sobre el tema, indica que el grado de deficiencia del lenguaje y de la inteligencia es el elemento que anticipa el pronóstico; los niños que no hablan a los cinco años de vida nunca aprenden a hacerlo de manera adecuada.

Como ya fue mencionado, algunos elementos del autismo, aunque no el síndrome completo con sus atributos positivos y negativos, surgen a veces en otras enfermedades que interfieren en el desarrollo cerebral, en particular los síndromes de X frágil y de Rett, y se identifican algunas semejanzas fragmentadas en unos cuantos niños con fenilcetonuria, esclerosis tuberosa, síndrome de Angelman, y en raras ocasiones, síndrome de Down, pero los pacientes de esas categorías se diferencian fácilmente de los que tienen el tipo mucho más común de autismo. Bolton y Griffiths han planteado el dato desconcertante de que el rasgo autista en pacientes de esclerosis tuberosa, guarda correspondencia con la detección de tuberosidades en el lóbulo temporal y de DeLong y Heinz destacan que los pacientes con convulsiones por esclerosis bilateral del hipocampo (pero no unilateral), no terminan por desarrollar su capacidad de lenguaje (o incluso la pierden) y tampoco logran habilidades sociales después de un periodo de desarrollo normal, en una forma similar a lo observado en el autismo.

## Etiología y patología del autismo

Las bases del autismo de la infancia son tan misteriosas en la actualidad como lo eran cuando las describieron Kanner y Asperger. Casi todos estos

niños son de aspecto físico normal, excepto porque presentan una cabeza más grande que el promedio normal, aunque no experimentan ninguna otra anomalía somática. A pesar de algunos casos en los que el inicio de la regresión mental y conductual parece muy repentino, no hay una relación convincente entre factores ambientales y autismo, incluida la vacunación contra sarampión-papera-rubeola (MMR, *measles-mumps-rubella*), exposición a mercurio y alergias alimentarias. Las microdeleciones y microduplicaciones genéticas descritas anteriormente, han dado algunas pistas en cuanto a una causa biológica. Los trazos EEG son normales. Las explicaciones biológicas sustituyeron a las psicológicas, prevalentes en alguna época, sobre todo gracias a los esfuerzos de [Frith](#), hace muchos años.

Las primeras investigaciones sobre las anomalías neuroanatómicas relacionadas con el autismo no fueron concluyentes. No se ha corroborado la importancia de los cambios en el vermis cerebeloso, señalados originalmente por [Courchesne et al. \(Filipek\)](#). En cinco encéfalos estudiados en cortes seriados por [Bauman y Kemper](#), se observaron pequeñez de las neuronas y aumento de la densidad de éstas en las regiones temporales mediales (hipocampo, subículo y corteza entorrinal), lo mismo que en la amígdala y los núcleos septales y los cuerpos mamilares. En una revisión subsecuente de la neuropatología, [Kemper y Bauman](#) concluyeron que tres cambios sobresalen: restricción del desarrollo normal de neuronas en el sistema límbico; una reducción del número de células de Purkinje que parece ser congénito y, en contraste con esto, cambios relacionados con la edad en el tamaño y número de neuronas en la banda diagonal de Broca (localizada en la región basal frontal y septal), así como en los núcleos cerebelosos y oliva inferior. Los cambios relacionados con la edad se infirieron del estudio de cerebros de niños autistas que murieron a diferentes edades y dieron la apariencia de una afección progresiva o en curso, que continúa hacia la vida adulta. Estos hallazgos concuerdan con el concepto de que el autismo es un trastorno del neurodesarrollo, pero permite sólo la especulación respecto de las características clínicas de la enfermedad. En muchos de los pacientes se detecta una concentración mayor de serotonina plaquetaria y de sérica baja; asimismo, está reducida la [oxitocina](#) en suero. Aún no se aclara la importancia biológica de estos hallazgos.

En fecha más reciente, se encontró un crecimiento excesivo cerebral y aumento del volumen del cerebro, sobre todo, aunque no de manera exclusiva, en los lóbulos frontales, en niños pequeños con autismo. Las técnicas de imagen de alta resolución con análisis morfométrico y volumétrico han confirmado esto. Las anomalías pueden ser difíciles o imposibles de detectar en la CT o MRI de rutina. Una investigación neuroanatómica reciente de [Stoner et al.](#) identificó regiones focales de estructura laminar cortical anormal y desorganización neuronal en los lóbulos prefrontal y temporal de niños con autismo. Las anomalías se encontraron de manera más consistente en las capas corticales 4 y 5. Estos hallazgos respaldan de nuevo la conceptualización del autismo como un trastorno del neurodesarrollo.

## Evolución, tratamiento y pronóstico

La afección no es en esencia progresiva, aunque algunos sujetos comienzan a manifestar defectos adicionales en la percepción visual o auditiva a medida que crecen. En el caso típico, el pronóstico es sombrío, aunque los niños con menor afección muestran mejoría en sus relaciones sociales y en su rendimiento escolar cuando reciben un inhibidor de la recaptación de serotonina, a veces en dosis pequeñísimas ([DeLong](#); Filipek, comunicación personal). La administración del péptido secretina ha producido algunos buenos resultados esporádicos, pero esta situación no se ha podido duplicar en estudios comparativos. También se ha demostrado que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (como la [fluoxetina](#) o el [citalopram](#)), generan algún beneficio para el control de las conductas repetitivas y oscilaciones del ánimo, al grado que los fármacos de esta categoría se utilizan ampliamente en niños autistas. Se han utilizado fármacos como la [risperidona](#) para combatir cambios conductuales profundos, como actividades autolesivas, agresión y berrinches intensos. Constituyen un progreso terapéutico, pero como destacaron [Hollander et al.](#) en su revisión de la farmacoterapia del autismo, los pacientes estudiados fueron escogidos por la intensidad y el tipo de sus síntomas, y por tal razón no cabría esperar que los fármacos fueran útiles en todos los autistas.

## Tratamiento del retraso en el desarrollo

La posibilidad de tratar muchas de las enfermedades que originan retraso del desarrollo es pequeña o no existe y tampoco hay forma de restaurar la función del sistema nervioso que es subnormal en su desarrollo; por ambos motivos, el objetivo es auxiliar en la planificación de los cuidados, el entrenamiento, la enseñanza y el ajuste social del paciente. Es importante orientar a los progenitores para que adopten actitudes y esperanzas reales. El consejo psiquiátrico y social puede ser útil para que la familia asuma un apoyo amable pero firme del paciente para que él adquiera al máximo posible hábitos de trabajo satisfactorios y una personalidad amable.

La mayoría de los individuos que tienen un IQ mayor de 60 y ninguna otra anomalía, se pueden capacitar para que lleven una vida independiente; la educación escolar especial puede permitirles aprender destrezas útiles en una vocación. Deben buscarse y eliminarse en todo lo posible los factores sociales que contribuyen a los fracasos.

Si el IQ está por debajo de 20, es casi inevitable internar a estos pacientes en instituciones, ya que muy pocas familias pueden ofrecer los cuidados prolongados que requieren. A menudo se requieren cuidados institucionales en los sujetos que exhiben coeficientes intelectuales de 20 a 50. Los pacientes de este grupo, si manifiestan un temperamento estable y se encuentran relativamente bien adaptados a la sociedad, pueden trabajar bajo supervisión, pero rara vez se vuelven independientes desde el punto de vista vocacional. Para los pacientes con mayor daño cognitivo, lo más que puede esperarse es el entrenamiento especial en higiene y cuidado personal.

Debe tenerse mucho cuidado al recomendar el ingreso a una institución. Aunque la necesidad resulta evidente en los pacientes con daño grave para el primero o segundo años de edad, los individuos con menor compromiso son difíciles de evaluar a temprana edad. Como se señaló con anterioridad, las pruebas psicológicas no son dignas de confianza por sí solas. Es mejor observar a la persona durante cierto tiempo. Como se comenta en el [capítulo 27](#), el método de valoración sugerido hace mucho tiempo por Fernald muestra una gran solidez, aunque en términos muy anticuados. Debe incluir observaciones de: 1) los hallazgos físicos, médicos y neurológicos; 2) base familiar; 3) historia del desarrollo; 4) progreso escolar; 5) pruebas del desempeño escolar; 6) conocimientos prácticos; 7) conducta social; 8) eficiencia industrial (posibilidad de participación laboral); 9) desinhibición conductual, que en tiempos de Fernald se denominó “conducta moral”, y 10) inteligencia medida con pruebas psicológicas.

## REFERENCIAS

Aicardi J, LeFebvre J, Leriche-Koechlin A: A new syndrome: Spasm in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 19:609, 1965.

Alzate JC, Kothbauer KF, Jallo GI, et al: Treatment of Chiari type I malformation in patients with and without syringomyelia: A consecutive series of 66 cases. *Neurosurg Focus* 11(1): article 3, 2001.

Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al: Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 361:1349, 2009. [[PubMed: 19797281](#)]

Armstrong DD: Review of Rett syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 56:843, 1997. [[PubMed: 9258253](#)]

Asperger H: Die “Autistischen Psychopathen” im Kindesalter. *Arch Psychiatr Nervenkr* 117:76, 1944.

Badawi N, Kurinezuk J, Keogh J, et al: Antepartum risk factors for new born encephalopathy. *Br Med J* 317:1549, 1988.

Bailey A, LeCouteur A, Gottesman A, et al: Autism as a strongly genetic disorder: Evidence from a British twin study. *Psychol Med* 25:63, 1995. [[PubMed: 7792363](#)]

Baker AP: Autism at 70—redrawing the boundaries. *N Engl J Med* 369:1089, 2013. [[PubMed: 24047057](#)]

Baker RS, Ross PA, Bauman RJ: Neurologic complications of the epidermal nevus syndrome. *Arch Neurol* 44:227, 1987. [[PubMed: 3813938](#)]

Banker BQ: Cerebral vascular disease in infancy and childhood: 1. Occlusive vascular disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 20:127, 1961. [[PubMed: 13686597](#)]

Banker BQ, Bruce-Gregorios J: A neuropathologic study of diseases of the nervous system in the first year of life. In: Thompson GH, Rubin IL, Bilenker RM (eds): *Comprehensive Management of Cerebral Palsy*. New York, Grune & Stratton, 1982, pp 25–31.

Banker BQ, Larroche J-C: Periventricular leukomalacia of infancy. *Arch Neurol* 7:386, 1962. [[PubMed: 13966380](#)]

Barker E, Wright K, Nguyen K, et al: Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science* 236:1100, 1987. [[PubMed: 3107130](#)]

Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, et al: A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*

65:1873, 2005. [[PubMed: 16192428](#)]

Barlow CF: *Mental Retardation and Related Disorders*. Philadelphia, Davis, 1978.

Bauman M, Kemper TL: Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 35:866, 1985. [[PubMed: 4000488](#)]

Bax M, Tydeman C, Floodmark O: Clinical and MRI correlates of cerebral palsy. The European Cerebral Palsy Study. *JAMA* 296:1602, 2006. [[PubMed: 17018805](#)]

Bejjani GK: Definition of the adult Chiari malformation: A brief historical overview. *Neurosurgery Focus* 11:1, 2001.

Benson JWI, Hayward C, Osborne J, et al: Multicentre trial of ethamsylate for prevention of periventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Lancet* 2:1297, 1986. [[PubMed: 2878174](#)]

Berg BO (ed): *Principles of Child Neurology*. New York, McGraw-Hill, 1996.

Beuren AJ, Apitz J, Harmjanz D: Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* 26:1235, 1962. [[PubMed: 13967885](#)]

Bielschowsky M: Über tuberos Sklerose and ihre Beziehungen zur Recklinghausenschen Krankheit. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 26:133, 1914.

Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al: **Sirolimus** for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis Complex or Lymphangioleiomyomatosis. *New Engl J Med* 358:140, 2008. [[PubMed: 18184959](#)]

Boder E, Sedgwick RP: Ataxia-telangiectasia: A familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. *Pediatrics* 21:526, 1958. [[PubMed: 13542097](#)]

Bolton PF, Griffiths PD: Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet* 349:392, 1997. [[PubMed: 9033466](#)]

Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD: Neural-tube defects. *N Engl J Med* 341:1509, 1999. [[PubMed: 10559453](#)]

Bradley WG, Richardson J, Frew IJC: The familial association of neurofibromatosis, peroneal muscular atrophy, congenital deafness, partial albinism and Axenfeld's defect. *Brain* 97:521, 1974. [[PubMed: 4213898](#)]

Brett EM (ed): *Paediatric Neurology*, New York, Churchill Livingstone, 1997.

Cellini E, Forleo P, Ginestroni A, et al: Fragile X permutation with atypical symptoms at onset. *Arch Neurol* 63:1135, 2006. [[PubMed: 16908740](#)]

Chaplin ER, Goldstein GW, Myerberg DZ, et al: Posthemorrhagic hydrocephalus in the preterm infant. *Pediatrics* 65:901, 1980. [[PubMed: 7367137](#)]

Chiari H: Über Veränderungen des Kleinhirns infolge von Hydrocephalie des Grosshirns. *Dtsch Med Wochenschr* 17:1172, 1891.

Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, et al: Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: An observational study. *Lancet* 358:1665, 2001. [[PubMed: 11728540](#)]

Cobb S: Haemangioma of the spinal cord associated with skin naevi of the same metamere. *Ann Surg* 62:641, 1915. [[PubMed: 17863459](#)]

Cogan DC: A type of congenital ocular motor apraxia presenting jerky head movements. *Trans Am Acad Ophthalmol* 56:853, 1952.

Collet JP, Vanasse M, Marios P, et al: Hyperbaric oxygen for children with cerebral palsy: A randomised multicentre trial. *Lancet* 357:582, 2001. [[PubMed: 11558483](#)]

Downloaded 2020-10-12 2:54 P Your IP is 190.106.205.238



- Committee on Fetus and Newborn, Papile LA, Baley JE, et al: Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 133:1146, 2014. [PubMed: 24864176]
- Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press GA, et al: Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med* 318:1349, 1988. [PubMed: 3367935]
- Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, et al: Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 361:736, 2003. [PubMed: 12620738]
- Créange A, Zeller J, Rostaing-Rigattierei S, et al: Neurologic complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. *Brain* 122:473, 1999. [PubMed: 10094256]
- Crino P: Bourneville and Taylor: A developing story. *Ann Neurol* 52:6, 2002. [PubMed: 12112041]
- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP: The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 355:1346, 2006.
- Crowe FW: Axillary freckling as a diagnostic aid in neurofibromatosis. *Ann Intern Med* 61:1142, 1964. [PubMed: 14233837]
- Crowe FW, Schull WJ, Neel JV: *A Clinical, Pathological and Genetic Study of Multiple Neurofibromatosis*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1956.
- de Ligt J, Wilmensen MH, van Born BWM, et al: Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med* 367:1921, 2012. [PubMed: 23033978]
- DeLong GR: Autism: New data suggest a new hypothesis. *Neurology* 52:911, 1999. [PubMed: 10102405]
- DeLong GR, Heinz ER: The clinical syndrome of early-life bilateral hippocampal sclerosis. *Ann Neurol* 42:11, 1997. [PubMed: 9225680]
- DeMyer MK: Infantile autism: Patients and families. *Curr Probl Pediatr* 12:1, 1982. [PubMed: 6176400]
- Desikan RS, Barkovich AJ: Malformations of cortical development. *Ann Neurol* 80:797, 2016. [PubMed: 27862206]
- Duffner PK, Cohen ME, Seidel G, Shucard DW: The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. *Neurology* 39:373, 1989. [PubMed: 2494565]
- Dunn HG, MacLeod PM: Rett syndrome: Review of biological abnormalities. *Can J Neurol Sci* 28:16, 2001. [PubMed: 11252289]
- Dyken P, Krawiecki N: Neurodegenerative diseases of infancy and childhood. *Ann Neurol* 13:351, 1983. [PubMed: 6301358]
- Eisenberg L: The autistic child in adolescence. *Am J Psychiatry* 112:607, 1965.
- Erzurum S, Kalavsky SM, Watanakunakorn C: Acute cerebellar ataxia and hearing loss as initial symptoms of infectious mononucleosis. *Arch Neurol* 40:760, 1983. [PubMed: 6625994]
- European Collaborative Study: Children born to women with HIV-1 infection: Natural history and risk of transmission. *Lancet* 337:253, 1991. [PubMed: 1671109]
- Evans K, Rigby AS, Hamilton P, et al: The relationships between neonatal encephalopathy and cerebral palsy: A cohort study. *J Obstet Gynaecol* 21:114, 2001. [PubMed: 12521875]
- Evrard PH, De Saint-Georges P, Kadhim H, et al: Pathology of prenatal encephalopathies. In: French JH, Harel S, Casaer P (eds): *Child Neurology and Developmental Disabilities*. Baltimore, MD, Brookes, 1989, pp 153–176.

Fenichel GM: Hypoxic-ischemic encephalopathy in the newborn. *Arch Neurol* 40:261, 1983. [PubMed: 6405725]

Fenichel GM: *Neonatal Neurology*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990.

Ferriero DM: Neonatal brain injury. *N Engl J Med* 351:1985, 2004. [PubMed: 15525724]

Filipek PA: Quantitative magnetic resonance imaging in autism: The cerebellar vermis. *Curr Opin Neurol* 8:134, 1995. [PubMed: 7620587]

Fitzpatrick TB, Szabo G, Hori Y, et al: White leaf-shaped macules, earliest visible sign of tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 98:1, 1968. [PubMed: 4968649]

Fogel BL: Genetic and genomic testing for neurologic disease in clinical practice. *Handb Clin Neurol* 147:11–22, 2018. [PubMed: 29325607]

Ford FR: *Diseases of the Nervous System in Infancy, Childhood and Adolescence*, 6th ed. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1973.

Fowler KB, Stagno S, Pass RF, et al: The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 326:663, 1992. [PubMed: 1310525]

Franz DN, Leonard J, Tudor C, et al: Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 59:490, 2006. [PubMed: 16453317]

Freud S: *Infantile Cerebral Paralysis*. Russin LA (trans). Coral Gables, FL, University of Miami Press, 1968.

Friedland R, Yahr MD: Meningoencephalopathy secondary to infectious mononucleosis: Unusual presentation with stupor and chorea. *Arch Neurol* 34:186, 1977. [PubMed: 190986]

Frith U (ed): *Autism and Asperger Syndrome*. Cambridge, England, Cambridge University Press, 1991.

Galler JR: Malnutrition: A neglected cause of learning failure. *Postgrad Med* 80:225, 1986. [PubMed: 3763526]

Gastaut H, Poirier F, Payan H, et al: HHE syndrome: Hemiconvulsion, hemiplegia, epilepsy. *Epilepsia* 1:418, 1960. [PubMed: 13826801]

Gold AP, Freeman JM: Depigmented nevi, the earliest sign of tuberous sclerosis. *Pediatrics* 35:1003, 1965. [PubMed: 14296408]

Golden JA, Nielsen GP, Pober BR, et al: The neuropathology of Williams syndrome: Report of a 35-year-old man with presenile beta/A4 amyloid plaques and neurofibrillary tangles. *Arch Neurol* 52:209, 1995. [PubMed: 7848137]

Gomez MR: *Tuberous Sclerosis*. New York, Raven Press, 1979.

Gomez MR: *Neurocutaneous Disease (A Practical Approach)*. Boston, Butterworth, 1987.

Gomez MR, Kuntz NL, Westmoreland BF: Tuberous sclerosis, early onset of seizures, and mental subnormality: Study of discordant homozygous twins. *Neurology* 32:604, 1982. [PubMed: 7201091]

Gorlin RS, Pindborg JJ, Cohen MM Jr: *Syndromes of the Head and Neck*. New York, McGraw-Hill, 1976.

Grandin T. *Thinking in Pictures: My Life with Autism*. Doubleday, New York, 1995.

Gregg NM: Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Austr* 3:35, 1941.

Grigsby J, Brega AG, Jacquemont S, et al: Impairment in the cognitive functioning of men with fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS).

---

*J Neurol Sci* 248:227, 2006. [PubMed: 16780889]

---

Guerrini R, Moro F, Andermann E, et al: Nonsyndromic mental retardation and cryptogenic epilepsy in women with *doublecortin* gene mutations. *Ann Neurol* 54:30, 2003. [PubMed: 12838518]

---

Hack M, Taylor G, Klein N, et al: School-age outcomes in children with birth weight under 750 g. *N Engl J Med* 331:753, 1994. [PubMed: 7520533]

---

Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, et al: Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. *N Engl J Med* 327:588, 1992. [PubMed: 1379344]

---

Hagberg B, Aicardi J, Dias K, et al: A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful hand movements in girls: Rett's syndrome. *Ann Neurol* 14:471, 1983. [PubMed: 6638958]

---

Hagberg B, Hagberg G: Prenatal and perinatal risk factors in a survey of 681 Swedish cases. In: Stanley FJ, Albermann ED (eds): *The Epidemiology of the Cerebral Palsies*. Vol 10. London, Spastics International, 1984, pp 116–134.

---

Halperin JJ, Williams RS, Kolodny EH: Microcephaly vera, progressive motor neuron disease and nigral degeneration. *Neurology* 32:317, 1982. [PubMed: 7199649]

---

Hamdan FF, Gauhtier J, Spiegelman D, et al: Mutations in SYNGAP1 in autosomal nonsyndromic mental retardation. *N Engl J Med* 360:599, 2009. [PubMed: 19196676]

---

Harding AE: *The Hereditary Ataxias and Related Disorders*. New York, Churchill Livingstone, 1984.

---

Hardy JB: Clinical and developmental aspects of congenital rubella. *Arch Otolaryngol* 98:230, 1973. [PubMed: 4778637]

---

Harriette TF, van der Zwaag B, Cruysberg J, et al: Möbius syndrome redefined. A syndrome of rhombencephalic maldevelopment. *Neurology* 61:327, 2003. [PubMed: 12913192]

---

Hayward JC, Titelbaum DS, Clancy RC, et al: Lissencephalypachygyria associated with congenital cytomegalovirus infection. *J Child Neurol* 6:109, 1991. [PubMed: 1646253]

---

Haywood HC, Wachs TD: Intelligence, cognition and individual differences. In: Begab MJ, Haywood HC, Garber HL (eds): *Psychosocial Influences in Retarded Performance*. Vol I. Baltimore, MD, University Park Press, 1981, pp 95–126.

---

Henderson JL: The congenital facial diplegia syndrome: Clinical features, pathology and etiology. *Brain* 62:381, 1939.

---

Herskowitz J, Rosman P, Wheller CB: Colpocephaly: Clinical, radiologic and pathogenetic aspects. *Neurology* 35:1594, 1985. [PubMed: 4058748]

---

Hoefnagel D, Penry JK: Partial facial paralysis in young children. *N Engl J Med* 262:1126, 1960. [PubMed: 14402272]

---

Hollander E, Phillips AT, Yeh C: Targeted treatment for symptom domains in child and adolescent autism. *Lancet* 362:732, 2003. [PubMed: 12957098]

---

Holmes LB, Moser HW, Halldórsson S, et al: *Mental Retardation: An Atlas of Diseases With Associated Physical Abnormalities*. New York, Macmillan, 1972.

---

Hur JJ: Review of research on therapeutic interventions for children with cerebral palsy. *Acta Neurol Scand* 91:427, 1995.

---

Huttenlocher PR, Hapke RJ: A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol* 28:699, 1990. [PubMed: 2260857]

---

Hutto C, Parks WP, Lai S, et al: A hospital-based prospective study of perinatal infection with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 118:347, 1991. [PubMed: 1671878]

---

Downloaded 2020-10-12 2:54 P Your IP is 190.106.205.238

International PHVD Drug Trial Group: International randomized controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthemorrhagic ventricular dilatation in infancy. *Lancet* 352:433, 1998. [[PubMed: 9708751](#)]

Jablonski S: *Dictionary of Syndromes and Eponymic Diseases*, 2nd ed. Malabar, FL, Krieger, 1991.

Johnson KP: Viral infections of the developing nervous system. In: Thompson RA, Green JR (eds): *Advances in Neurology*. Vol 6. New York, Raven Press, 1974, pp 53–67.

Jones KL: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 6th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006.

Kalter H, Warkany J: Congenital malformations: Etiologic factors and their role in prevention. *N Engl J Med* 308:424, 1983. [[PubMed: 6337330](#)]

Kanda T, Oda M, Yonezawa M, et al: Peripheral neuropathy in xeroderma pigmentosum. *Brain* 113:1025, 1990. [[PubMed: 2168777](#)]

Kanner L: Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 2:217, 1943.

Kato M, Dobyn WB: Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet* 12(Suppl 1):89, 2003.

Kemper TL, Bauman M: Neuropathology of autism. *J Neuropathol Exp Neurol* 57:645, 1998. [[PubMed: 9690668](#)]

Kinsbourne M: Myoclonic encephalopathy of infants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 25:271, 1962. [[PubMed: 21610907](#)]

Klein CJ, Benarroch EE: Epigenetic regulation: basic concepts and relevance to neurologic disease. *Neurology* 82:1833, 2014. [[PubMed: 24759839](#)]

Knight SJ, Regan R, Nicod A, et al: Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 354:1676, 1999. [[PubMed: 10568569](#)]

Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, et al: **Everolimus** treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 74:679, 2013. [[PubMed: 23798472](#)]

Kwiatkowski DJ, Manning BD: Molecular basis of giant cells in tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 371:778, 2014. [[PubMed: 25140966](#)]

Landrieu P: Approches de la pathologie cerebelleuse chronique chez l'enfant. *Rev Neurol (Paris)* 149:776, 1993. [[PubMed: 7997737](#)]

LeCouteur A, Bailey A, Goode S, et al: A broader phenotype of autism: The clinical spectrum in twins. *J Child Psychol Psychiatry* 37:785, 1996. [[PubMed: 8923222](#)]

Lemieux BG: Chromosome-linked disorders. In: Swaiman K (ed): *Pediatric Neurology: Principles and Practice*, 2nd ed. St. Louis, Mosby, 1994, pp 357–419.

Levene MI, Grindulis H, Sands C, Moore JR: Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1:67, 1986. [[PubMed: 2867316](#)]

Levine DN, Fisher MA, Caviness VS Jr: Porencephaly with microgyria: A pathologic study. *Acta Neuropathol* 29:99, 1974. [[PubMed: 4475537](#)]

Lichtenstein BW: Neurofibromatosis (Von Recklinghausen's disease of the nervous system). *Arch Neurol Psychiatry* 62:822, 1949. [[PubMed: 15396370](#)]

Lorber J: Spina bifida cystica: Results of treatment of 270 cases with criteria for selection in the future. *Arch Dis Child* 47:854, 1972. [[PubMed: 4567074](#)]

Lorber J, Priestley BL: Children with large heads: A practical approach to diagnosis in 557 children with special reference to 109 children with megalencephaly. *Dev Med Child Neurol* 23:494, 1981. [[PubMed: 7274594](#)]

Losner RR, Glenn GM, Walther M, et al: von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 361:2059, 2003. [PubMed: 12814730]

Louis-Bar D: Sur un syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaires cutanée et conjonctivales symétrique a disposition naevoide et des troubles cérébelleux. *Confin Neurol* 4:32, 1941.

Lubs HA: A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 21:231, 1969. [PubMed: 5794013]

Lynn RB, Buchanan DC, Fenichel GM, Freeman FR: Agenesis of the corpus callosum. *Arch Neurol* 37:444, 1980. [PubMed: 7387492]

Lyon G, Evrard PH: *Neurop diatrie*. Paris, Masson, 1987.

MacCollin M, Chicca EA, Evans DG, et al: Diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology* 64:1838, 2005. [PubMed: 15955931]

Marshall PC, Brett EM, Wilson J: Myoclonic encephalopathy of childhood (the dancing eye syndrome): A long-term follow-up study. *Neurology* 28:348, 1978.

Martin JP, Bell JA: A pedigree of mental defect showing sex linkage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 6:154, 1943.

Martuza RL, Eldridge R: Neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). *N Engl J Med* 318:684, 1988. [PubMed: 3125435]

McKinlay CJ, Alsweiler JM, Ansell JM, et al: Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomes at 2 years. *N Engl J Med* 373:1507, 2015. [PubMed: 26465984]

Medical Task Force on Anencephaly: The infant with anencephaly. *N Engl J Med* 322:669, 1990. [PubMed: 2406598]

Mefford HC, Batshaw ML, Hoffman EP: Genomics, intellectual disability, and autism. *N Engl J Med* 366:733, 2012. [PubMed: 22356326]

Menick BJ: Phase-contrast magnetic resonance imaging of cerebrospinal fluid flow in the evaluation of patients with Chiari I malformation. *Neurosurg Focus* 11(1): article 5, 2001.

Milunsky A: Prenatal detection of neural tube defects: VI. Experience with 20,000 pregnancies. *JAMA* 244:2731, 1980. [PubMed: 6160265]

Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, et al: Spina bifida. *Lancet* 364:1885, 2004. [PubMed: 15555669]

Mlakar J, Korva M, Tul N, et al: Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 374:951, 2016. [PubMed: 26862926]

Mochida GH, Walsh CA: Genetic basis of developmental malformations of the cerebral cortex. *Arch Neurol* 61:637, 2004. [PubMed: 15148137]

Moloney DM, Wall SA, Ashworth GJ, et al: Prevalence of Pro250Arg mutation of fibroblast growth factor receptor in coronal craniosynostosis. *Lancet* 349:1059, 1997. [PubMed: 9107244]

Myers RE: Experimental models of perinatal brain damage: Relevance to human pathology. In: Glueck L (ed): *Intrauterine Asphyxia and the Developing Fetal Brain*. Bethesda, MD, Year Book, 1977, pp 37-97.

Naidu S: Rett syndrome: A disorder affecting early brain growth. *Ann Neurol* 42:3, 1997. [PubMed: 9225679]

Nellhaus G: Head circumference from birth to 18 years. *Pediatrics* 41:106, 1968. [PubMed: 5635472]

Nelson KB, Ellenberg JH: Antecedents of cerebral palsy. *N Engl J Med* 315:81, 1986. [PubMed: 3724803]

Neul JL, Zoghbi HY: Rett syndrome: A prototypical neurodevelopmental disorder. *Neuroscientist* 10:118, 2004. [PubMed: 15070486]

- 
- Nickerson E, Greenberg F, Keating MT, et al: Deletions of the elastin gene at 7q11.23 occur in approximately 90% of patients with Williams syndrome. *Am J Hum Genet* 56:1156, 1995. [[PubMed: 7726172](#)]
- 
- Nishikawa M, Sakamoto H, Hakura A, et al: Pathogenesis of Chiari malformation: A morphometric study of the posterior cranial fossa. *J Neurosurg* 86:40, 1997. [[PubMed: 8988080](#)]
- 
- Nissenkorn A, Michelson M, Ben-Zeev B, Lerman-Sagie T: Inborn errors of metabolism. A cause of abnormal brain development. *Neurology* 56:1265, 2001. [[PubMed: 11383558](#)]
- 
- Nokelainen P, Flint J: Genetic effects on human cognition: Lessons from the study of mental retardation syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:287, 2001.
- 
- O'Connor N, Hermelin B: Cognitive defects in children. *Br Med Bull* 27:227, 1971. [[PubMed: 4937266](#)]
- 
- Pang D, Wilberger JE: Tethered cord syndrome in adults. *J Neurosurg* 57:32, 1982. [[PubMed: 7086498](#)]
- 
- Penrose LS: *The Biology of Mental Defect*. New York, Grune & Stratton, 1949.
- 
- Piaget J: *The Origins of Intelligence in Children*. New York, International Universities Press, 1952.
- 
- Plotkin SR, Blakeley JO, Evans DG, et al: Update from the 2011 International Schwannomatosis Workshop: From genetics to diagnostic criteria. *Am J Med Genet Part A* 161A:405. 2013. [[PubMed: 23401320](#)]
- 
- Pober BR: Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med* 362:239, 2010. [[PubMed: 20089974](#)]
- 
- Prober CG, Gerson AA: Medical management of newborns and infants born to human immunodeficiency virus-seropositive mothers. *Pediatr Infect Dis J* 10:684, 1991. [[PubMed: 1923683](#)]
- 
- Pulsifer MB: The neuropsychology of mental retardation. *J Int Neuropsychol Soc* 2:159, 1996. [[PubMed: 9375201](#)]
- 
- Purpura DP: Normal and aberrant neuronal development in the cerebral cortex of human fetus and young infant. In: Buchwald NA, Brazier MA (eds): *Brain Mechanisms in Mental Retardation*. New York, Academic Press, 1975, pp 141-171.
- 
- Rapin I: Autism. *N Engl J Med* 337:97, 1997. [[PubMed: 9211680](#)]
- 
- Renpenning H, Gerard JW, Zaleski WA, et al: Familial sex-linked mental retardation. *Can Med Assoc J* 87:954, 1962. [[PubMed: 13981686](#)]
- 
- Riccardi VM: Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 305:1617, 1981. [[PubMed: 6796886](#)]
- 
- Riccardi VM, Mulvihill JJ (eds): *Advances in Neurology*. Vol 29: Neurofibromatosis (Von Recklinghausen Disease). New York, Raven Press, 1981.
- 
- Roach ES, Williams OP, Laster DW: Magnetic resonance imaging in tuberous sclerosis. *Arch Neurol* 44:301, 1987. [[PubMed: 3827681](#)]
- 
- Roizen HJ, Patterson D: Down's syndrome. *Lancet* 361:1281, 2003. [[PubMed: 12699967](#)]
- 
- Rosman NP, Pearce J: The brain in neurofibromatosis. *Brain* 90:829, 1967. [[PubMed: 4965489](#)]
- 
- Rousseau F, Heitz D, Biancalana V, et al: Direct diagnosis by DNA analysis of the fragile X syndrome of mental retardation. *N Engl J Med* 325:1674, 1991.
- 
- Rutter M: Infantile autism and other pervasive developmental disorders. In: Rutter M, Taylor EA, Hersov LA (eds): *Child and Adolescent Psychiatry*:
-



*Modern Approaches*, 3rd ed. Oxford, England, Blackwell, 1994, pp 563–593.

Sacks O: *An Anthropologist on Mars. Seven Paradoxical Tales*. New York, Alfred Knopf, 1995.

Sarnat HB, Sarnat MS: Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol* 33:696, 1976. [[PubMed: 987769](#)]

Schreier H, Rapin I, Davis J: Familial megalencephaly or hydrocephalus? *Neurology* 24:232, 1974. [[PubMed: 4855950](#)]

Scottish Low Birthweight Study: II. Language attainment, cognitive status and behavioral problems. *Arch Dis Child* 67:682, 1992. [[PubMed: 1626984](#)]

Shankaran S, Laptook A, Ehrenkranz RA, et al: Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 353:1574, 2005. [[PubMed: 16221780](#)]

Shapiro LR: The fragile X syndrome: A peculiar pattern of inheritance. *N Engl J Med* 325:1736, 1991. [[PubMed: 1944474](#)]

Sherr EH: The ARX story (epilepsy, mental retardation, autism, and cerebral malformations): One gene leads to many phenotypes. *Curr Opin Pediatr* 15:567, 2003. [[PubMed: 14631200](#)]

Sherr EH, Michelson DJ, Shevell MI, et al: Neurodevelopmental disorders and genetic testing: Current approaches and future advances. *Ann Neurol* 74:164, 2013. [[PubMed: 23775934](#)]

Shibata M, Gulden FO, Sestan N: From trans to cis: Transcriptional regulatory networks in neocortical development. *Trends Genet* 31:77, 2015. [[PubMed: 25624274](#)]

Shillito J Jr, Matson DD: Craniosynostosis: A review of 519 surgical patients. *Pediatrics* 41:829, 1968. [[PubMed: 5643989](#)]

Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, et al: Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med* 368:1971, 2013. [[PubMed: 23656586](#)]

Shuman RM, Selednik LJ: Periventricular leukomalacia. *Arch Neurol* 37:231, 1980. [[PubMed: 7362489](#)]

Sinha S, Davies J, Toner N, et al: Vitamin E supplementation reduces frequency of periventricular hemorrhage in very premature babies. *Lancet* 1:466, 1987. [[PubMed: 2881038](#)]

Solomon LM, Esterley NB: Epidermal and other congenital organoid nevi. *Curr Probl Pediatr* 6:1, 1975. [[PubMed: 173496](#)]

Somerville MJ, Mervis CB, Young EJ, et al: Severe expressive-language delay related to duplication of the Williams-Beuren locus. *N Engl J Med* 353:1694, 2005. [[PubMed: 16236740](#)]

Srivastava S, Cohen JS, Vernon H, et al: Clinical whole exome sequencing in child neurology practice. *Ann Neurol* 76:473, 2014. [[PubMed: 25131622](#)]

Stoner R, et al: Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med* 370:1209, 2014. [[PubMed: 24670167](#)]

Taylor M, David AS: Agenesis of the corpus callosum: A United Kingdom series of 56 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:131, 1998. [[PubMed: 9436744](#)]

van der Hoeve J: Eye symptoms of tuberous sclerosis of the brain. *Trans Ophthalmol Soc UK* 40:329, 1920.

Vasudevan P, Suri M: A clinical approach to developmental delay and intellectual disability. *Clin Med* 17:558, 2017.

Verhagen MM, Abdo WF, Willemsen MA, et al: Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. *Neurology* 73:430, 2009. [[PubMed: 19535770](#)]

---

Volpe JJ: Intraventricular hemorrhage in the premature infant: Current concepts, parts I and II. *Ann Neurol* 25:3, 109, 1989. [[PubMed: 2913926](#)]

---

Volpe JJ: *Neurology of the Newborn*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1995.

---

Weber F, Parkes R: Association of extensive haemangiomatous naevus of skin with cerebral (meningeal) haemangioma, especially cases of facial vascular naevus with contralateral hemiplegia. *Proc R Soc Med* 22:25, 1929.

---

Weiss LA, Shen Y, Kom J, et al: Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *N Engl J Med* 358:667, 2008. [[PubMed: 18184952](#)]

---

Weller TH: The cytomegaloviruses: Ubiquitous agents with protean clinical manifestations. *N Engl J Med* 285:267, 1971. [[PubMed: 4326257](#)]

---

Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB: Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 24:1311, 1961. [[PubMed: 14007182](#)]

---

Wilson GS, Desmond MM, Verniand W: Early development of infants of heroin-addicted mothers. *Am J Dis Child* 126:457, 1973. [[PubMed: 4131562](#)]

---

Winick M: *Malnutrition and Brain Development*. New York, Oxford University Press, 1976.

---

Wohlwill FJ, Yakovlev PI: Histopathology of meningofacial angiomatosis (Sturge-Weber's disease). *J Neuropathol Exp Neurol* 16:341, 1957. [[PubMed: 13439398](#)]

---

Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, et al: Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 355:685, 2006. [[PubMed: 16914704](#)]

---

Yakovlev PI, Guthrie RH: Congenital ectodermoses (neurocutaneous syndromes) in epileptic patients. *Arch Neurol Psychiatry* 26:1145, 1931.

---

Yakovlev PI, Wadsworth RC: Schizencephalies: A study of the congenital clefts in the cerebral mantle. *J Neuropathol Exp Neurol* 5:116, 169, 1946. [[PubMed: 21026933](#)]

---

Zupan V, Gonzalez P, Lacaze-Masmonteil T, et al: Periventricular leukomalacia: Risk factors revisited. *Dev Med Child Neurol* 38:1061, 1996. [[PubMed: 8973291](#)]

---

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 38: Enfermedades degenerativas del sistema nervioso

### INTRODUCCIÓN

El adjetivo *degenerativo* no resulta muy atractivo para el neurólogo moderno. Desde el punto de vista médico, es un término que no resulta totalmente satisfactorio por denotar el deterioro inexplicable, que transita de una normalidad previa a una funcionalidad disminuida (es un concepto ambiguo de enfermedad que no satisface al clínico ni al científico). Además, no orienta sobre la causa fundamental de algún proceso, y muy posiblemente combina varios mecanismos dentro de un término no descriptivo. Sería tentador atribuir a la degeneración todos los trastornos progresivos del sistema nervioso de causa desconocida. El problema es que muchas enfermedades degenerativas ordinarias, en una fracción de casos, son causadas por cambios genéticos en la línea germinal. Se les llama *degenerativas*, pero tal nosología podría ser un recurso de transición para que ocupen un sitio, en tanto se cuenta con conocimientos más precisos.

El principio en que se basan las denominadas enfermedades degenerativas del sistema nervioso es una constante de pérdida neuronal progresiva de células relacionadas funcionalmente, como las de los ganglios basales, el cerebelo, la corteza cerebral y otras zonas. Se les identifica clínicamente por la pérdida progresiva más o menos uniforme de la función que desempeña el sistema afectado, como signos parkinsonianos, ataxia, o demencia. Muchas de ellas se caracterizan por la acumulación y el depósito anormal de proteínas. Se desconoce el mecanismo subcelular exacto de la pérdida; saber que una proteína se agrega intracelularmente o intercelularmente no equivale a conocer la causa de dichas entidades. Sin embargo, se usa *degeneración* como un término clínico y patológico que se aplica a un proceso de degradación neuronal, mielínico o tisular cuyos productos desencadenan una reacción de fagocitosis y astrogliosis celular, con mínima inflamación o sin ella.

Gowers, en 1902, sugirió el término *abiotrofia* para designar las enfermedades degenerativas en las que, según su opinión, se perdía la “fortaleza vital” de las neuronas afectadas, lo que causaba su muerte prematura. El concepto comprende una hipótesis no probada: el envejecimiento y los cambios degenerativos de las células se originan en el mismo proceso. Es comprensible que los neuropatólogos contemporáneos sienten aversión para atribuir que el simple envejecimiento es causa de los diversos procesos de enfermedades celulares que constantemente son revelados por técnicas genéticas, ultraestructurales y moleculares. Se ha podido advertir, con claridad cada vez mayor, que muchas de las enfermedades incluidas en esta categoría dependen de factores genéticos. Algunas aparecen en más de un miembro de la misma familia. Incluso más enfermedades, que no difieren de manera fundamental con las hereditarias, aparecen de modo esporádico, y constituyen casos aislados, pero aún así, factores como los polimorfismos de un solo nucleótido y las variaciones en el número de copias, a menudo están involucrados en la patogenia, incluso si es solo como predisposición a la enfermedad.

Un concepto central que se ha introducido en la enfermedad neurológica degenerativa, es que ciertos tipos de deposición de proteínas en el cerebro son tóxicos para las neuronas adyacentes. El amiloide, la tau y la sinucleína se citan con mayor frecuencia como implicados de esta manera. Además, la “propagación” de especies tóxicas de proteínas normales de manera contigua por interacciones fisicoquímicas (resumidas por [Hardy y Revesz](#)), más típicas de la inducción de enfermedades por priones ([cap.32](#)), están implicadas y se ha sugerido que puede haber una propagación transináptica de proteínas con plegamiento anormal. La hipótesis que se basa en la toxicidad fundamental en la enfermedad de Alzheimer, en la cual los intentos de eliminar o disminuir la producción de las proteínas amiloides implicadas ha impulsado a la realización de estudios clínicos de nuevos productos.

Los cambios del envejecimiento, en su base, también se explican a nivel neuronal, pero no se conoce la naturaleza de tales alteraciones. Un problema fundamental es la diferencia entre el deterioro propio del envejecimiento y el que se observa en enfermedades degenerativas. Cuando una enfermedad neurológica degenerativa aparece en la vida adulta, es necesario suponer que el cuadro inicial es modificado en cierta forma por fenómenos del ciclo vital, es decir, la actividad del paciente constituye una suma de los dos procesos. Sin embargo, su separación es de importancia fundamental en el diagnóstico y el tratamiento. Es necesario conciliar el hecho de que casi todas las enfermedades degenerativas se manifiestan en etapas posteriores de la vida, lo que lleva a la conclusión tentativa de que algún aspecto del proceso de envejecimiento está entrelazado con las degeneraciones celulares propias de la enfermedad. Esto ocasiona un problema para el médico, que puede inclinarse a atribuir los cambios de la actividad de una persona al sólo envejecimiento en lugar de investigar la presencia de una enfermedad que permita su tratamiento o el pronóstico y el

asesoramiento específicos. Además, una incertidumbre antigua respecto a algunos cuadros degenerativos, como la enfermedad de Alzheimer, se ha tornado tan frecuente en la vejez como para considerar la posibilidad de que tal cuadro sea un aspecto invariable del envejecimiento y no una perturbación adquirida de la función celular. Sin embargo, en el caso de casi todas las enfermedades degenerativas del sistema nervioso, esta inevitabilidad de ocurrencia con el envejecimiento claramente no es el caso. Por ejemplo, según Savva et al., la incidencia proporcional de los cambios patológicos de la enfermedad de Alzheimer disminuye de manera continua a partir de los 75 años. Esto se debe en parte al riesgo competitivo de morir por otras causas, pero persiste la probabilidad de que la enfermedad aparezca con menor frecuencia en los pacientes muy ancianos. Dicha situación polémica en cuanto al envejecimiento y las enfermedades degenerativas, no tiene solución y deja al descubierto dificultades en el significado del término “enfermedad”. Si un ser humano viviera otros 50 años más allá de la expectativa de vida actual, cabría preguntarnos si todas las estructuras nerviosas mostrarían los cambios de la enfermedad degenerativa. La respuesta posiblemente sea negativa, porque se advierten características celulares y subcelulares precisas y propias de las enfermedades degenerativas, que son diferentes de la pérdida programada y no complicada de células, causada por el envejecimiento.

Se ha obtenido mucha información nueva y esencial sobre las alteraciones biológicas que conducen a la muerte y disfunción neuronal, por medio de la investigación de las formas hereditarias de las enfermedades degenerativas. La aplicación de las técnicas de genética molecular al campo de las enfermedades neurodegenerativas, ha proporcionado resultados sorprendentes. Incluso cuando las formas hereditarias de un padecimiento degenerativo son raras en comparación con los tipos esporádicos, se han encontrado principios generales que son comunes en los mecanismos de ambas formas del mismo trastorno. Este enfoque parece muy prometedor para tratar con eficacia lo que hasta ahora se han considerado enfermedades progresivas e incurables.

Se ha propuesto clasificar a todas las enfermedades degenerativas con base en sus anomalías genéticas y moleculares. Sin embargo, cuando el profesional interesado se percata de la diversidad de cambios patológicos que pueden acompañar a una sola anomalía génica, al parecer unitaria, o de manera recíproca, la diversidad de defectos genéticos basales de un solo fenotipo, tal tipo de clasificación no resulta inmediatamente útil para el clínico. En otras palabras, no se obtiene ventaja en la práctica con la costumbre de crear categorías de nuevas enfermedades para englobar todos los cambios moleculares y patológicos vinculados con un tipo particular de degeneración neuronal. Por ejemplo, algunas enfermedades tienen como signo unificador el depósito de proteínas como Tau y se les ha calificado de “taupatías”, “sinucleinopatía”, “amiloidopatía” y otros términos más. Los autores del libro apoyan el uso de una estrategia clínica más útil, que se basa en la percepción de las casi infinitas características clínicas que guardan relación con la degeneración de sistemas neuronales. Mientras no llegue la fecha en que se conozca la causa de las enfermedades neurológicas degenerativas, debe haber un nombre y un sitio para un grupo de enfermedades que están unidas sólo por el atributo común de la desintegración gradualmente progresiva de una parte o de varias partes del sistema nervioso.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS GENERALES DE LAS ENFERMEDADES DEGENERATIVAS

Las enfermedades que se incluyen en la categoría degenerativa muestran dos características sobresalientes: 1) *tienden a afectar partes específicas o sistemas funcionales del sistema nervioso*, y 2) *se inician de manera insidiosa, después de un periodo prolongado de funcionamiento normal del sistema nervioso y siguen un curso de progresión gradual*. Por lo general es imposible asignar una fecha de inicio. El paciente o sus familiares pueden proporcionar antecedentes del comienzo repentino de incapacidad, en particular si los síntomas iniciales coincidieron con alguna lesión, infección, procedimiento quirúrgico, embolia o algún otro acontecimiento memorable. Con frecuencia, un interrogatorio bien dirigido revela que el paciente o la familia reconocieron algún estado preexistente, cuyos síntomas sutiles se presentaron durante un tiempo, pero llamaron poco la atención. Una pregunta que no es posible responder con absoluta certeza es si un traumatismo u otra situación estresante pueden originar o agravar una enfermedad degenerativa; actualmente, las afirmaciones en dicho sentido forman parte de las anécdotas. En lugar de ello, por su naturaleza verdadera, estos procesos patológicos degenerativos al parecer se presentan como hechos nuevos, sin relación con acontecimientos precedentes conocidos, y sus expresiones sintomáticas son hechos tardíos en el proceso patológico, que sólo se presentan cuando el grado de pérdida neuronal excede la capacidad del sistema de funcionar a un grado clínico aceptable. Otro signo que es común de los cuadros neurodegenerativos es su irreversibilidad y la evolución constante de manifestaciones clínicas cuando se mide durante meses o años. Sin embargo, algunas de las enfermedades en cuestión a veces muestran periodos de estabilidad relativa.

Muchas de las enfermedades degenerativas no se manifiestan o expresan en otros miembros de la familia, pero la *aparición familiar* de una enfermedad degenerativa asume gran importancia clínica y científica como mencionamos en párrafos anteriores, pero tales datos por lo general son difíciles de obtener. La familia puede ser pequeña o muy dispersa, de modo que el paciente no esté enterado de la salud de otros parientes. El paciente o sus parientes tal vez no se sientan animados a aceptar que una enfermedad neurológica se presentó en otro miembro de la familia. Todavía

más, es posible que no se percaten que una enfermedad es hereditaria si otros miembros de la familia tienen una forma mucho más o mucho menos grave o diferente del trastorno que el paciente, o puede haber dudas de la paternidad. Incluso sin una aparición clara en familias, la etnia del paciente puede aportar pistas en cuanto a la propensión de algunas enfermedades. En ocasiones únicamente la exploración cuidadosa de otros miembros de la familia identificará la presencia de una enfermedad hereditaria. No hay que olvidar que la aparición de una enfermedad en familias no necesariamente equivale a que sea hereditaria, pero en vez de ello, pudiera denotar que más de un miembro del conglomerado familiar estuvo expuesto al mismo agente infeccioso o tóxico.

Muchos síntomas de enfermedades degenerativas, a pesar de no ser curables hoy día, pueden ser aliviados mediante un tratamiento hábil. El interés y la orientación del médico son bastante útiles para el paciente y su familia, para así obtener apoyo y tener una perspectiva e información sobre el caso. Esto concuerda con la máxima vocación de las capacidades del médico para aliviar el sufrimiento.

## ASPECTOS PATOLÓGICOS GENERALES

La mayoría de las enfermedades degenerativas, como se indica en los comentarios generales iniciales, se caracterizan por *afección selectiva de sistemas de neuronas, relacionados desde los puntos de vista anatómico y fisiológico*. Este aspecto lo ejemplifican la esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*), en la que el proceso patológico prácticamente se limita a las motoneuronas de la corteza cerebral, el tronco del encéfalo y la médula espinal, y ciertas formas de ataxia progresiva, en las que sólo se afectan las células de Purkinje del cerebelo. Podrían citarse otros muchos ejemplos (como la ataxia de Friedreich y la enfermedad de Parkinson), en los que sistemas neuronales separados se desintegran y otros quedan intactos. Por tanto, estas enfermedades degenerativas se han denominado *atrofias sistémicas*. A pesar de lo anterior, la vulnerabilidad selectiva de ciertos sistemas de neuronas no es una propiedad exclusiva de las enfermedades degenerativas: diversos procesos patológicos de causa identificada tienen efectos circunscritos semejantes sobre el sistema nervioso. Por el contrario, en muchas enfermedades degenerativas, los cambios patológicos son menos selectivos y finalmente algo difusos. Incluso en tal situación surge una tendencia temprana a englobar categorías especiales de neuronas.

Como se podría esperar de cualquier proceso patológico que se basa en el agotamiento lento y la pérdida de las neuronas, no sólo los cuerpos celulares desaparecen, sino también sus dendritas, axones y vainas de mielina, un fenómeno que no se acompaña de respuesta hística o celular intensa. El líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra pocos cambios, si acaso un ligero incremento del contenido de proteínas. Además, debido a que estas enfermedades siempre resultan en pérdida de tejido, el examen imagenológico o no muestra cambios, o solo una reducción volumétrica (atrofia), con un aumento pasivo correspondiente al tamaño de los compartimientos del LCR. Estos hallazgos ayudan a distinguir entre las atrofias neuronales y las otras grandes clases de enfermedad progresiva del sistema nervioso, como tumores, infecciones y procesos de tipo inflamatorio.

A nivel celular, son varios los procesos que caracterizan la muerte de células individuales. Se tomó de la embriología el término *apoptosis* para explicar muchos de los diversos mecanismos que conducen a la degeneración neuronal. El significado original del término se refiere a la muerte celular que ocurre de manera natural durante el desarrollo, dirigida por la expresión de genes en un tiempo corto (es decir, muerte celular “programada”), que no deja huella de una reacción patológica. El proceso de degeneración neuronal patológica es muy diferente, porque se refiere a una serie de cambios en neuronas maduras que ocurre durante un periodo prolongado, conduce a la muerte de la célula y por lo general deja una cicatriz glial discreta, pero no necrosis hística regional. En muchos modelos de enfermedad degenerativa, la pérdida de células abarca la activación de genes especializados, si bien su evolución cronológica y morfología celular no son apoptóticos, en el sentido original del término. Se ha podido advertir con mayor claridad que otros mecanismos que no son la muerte celular programada, son fundamentales para entender las enfermedades degenerativas, y que las manifestaciones clínicas de tales trastornos tienen lugar incluso antes de que surja la destrucción celular. Por ejemplo, la interferencia en el envío de señales por sinapsis y la disfunción de células gliales de sostén, asumen igual importancia que la muerte neuronal morfológica.

En la revisión siguiente queda claro que un tema común en el estudio moderno de las enfermedades degenerativas es el de la agregación, dentro de neuronas específicas, de proteínas celulares normales como amiloide, tau, sinucleína, ubiquitina y huntingtina. En algunos casos la proteína se produce en exceso como resultado del simple hecho de la triplicación o actividad excesiva de su gen. En otros casos, la segmentación enzimática de una proteína precursora normal forma un producto con propiedades físicas que conducen a su agregación (como sucede con el amiloide en la enfermedad de Alzheimer), o pueden fallar los mecanismos normales que eliminan la proteína y dar por resultado la acumulación del exceso. Como se menciona en párrafos anteriores, esto condujo a la clasificación de grupos de enfermedades de acuerdo con el tipo de agregado proteínico: tauopatía, sinucleinopatía y otras más. Incluso tal decisión genera una clasificación incierta o intermedia, porque en muchos de los casos no se sabe si la proteína es la causa o el resultado de daño celular, y en ambas situaciones, aún no se identifican los mecanismos fundamentales de la destrucción

celular.

Otra característica que ha orientado el conocimiento de la enfermedad degenerativa es la posible “propagación” contigua de la agregación proteínica, de una región a otra, por conexiones sinápticas. En algunos casos, esto da como resultado que regiones adyacentes se vean afectadas de manera seriada y en otros casos, que sufrieran daño circuitos funcionalmente integrados, pero que no son necesariamente contiguos. Dicho mecanismo geográfico, planteado por Braak et al., concuerda con algunas observaciones patológicas como la aparición seriada de sinucleína en el aparato olfatorio, y de ahí al plexo de Meissner-Auerbach del intestino, siguiendo por el neumogástrico, para afectar los núcleos vagales del bulbo, ascender a través de sinapsis hasta la protuberancia y llegar a los núcleos del mesencéfalo. No se conoce completamente si todo lo anterior explicaría la selectividad de enfermedades en áreas como la sustancia negra, que es la zona más afectada en la enfermedad de Parkinson. De cualquier manera, las propiedades biológicas y fisicoquímicas de tales proteínas agregadas han asumido gran importancia y también los mecanismos por los cuales interfieren en la función celular que pueden causar la muerte de la célula, son áreas importantes en la investigación de las enfermedades degenerativas.

## CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Como no es posible agrupar en su totalidad a las enfermedades degenerativas con respecto a su etiología (excepto que en varias puede reconocerse un factor hereditario o genético), con fines prácticos los autores recurrieron a una división que se basa en los síndromes clínicos de presentación y su anatomía patológica. Aunque éste es el modo más elemental de clasificación de los fenómenos que ocurren de manera natural, constituye un prelude necesario para el diagnóstico y el estudio científico, y es preferible a una clasificación puramente genética o molecular. Indudablemente es un avance a la alternativa de confeccionar una lista al azar de las enfermedades por los nombres de los neurólogos o los neuropatólogos que las describieron por primera vez. Por las razones que se comentan en la introducción a este capítulo, también es preferible este enfoque cuando se analiza el problema que presenta un paciente individual. Las principales categorías clínicas son:

### I. Síndrome de demencia progresiva, sin otros signos neurológicos, o poco notables

- A. Enfermedad de Alzheimer
- B. Algunos casos de demencia de corpúsculos de Lewy
- C. Demencias frontotemporales: enfermedad de Pick, incluidos variante conductual, afasias progresivas primarias (diversos tipos)
- D. Atrofia cortical posterior (demencia visuoespacial)

### II. Síndrome de demencia progresiva combinada con otras anormalidades neurológicas

- A. Enfermedad de Huntington (corea)
- B. Enfermedad de corpúsculo de Lewy (características parkinsonianas)
- C. Degeneración ganglionar corticobasal (rigidez, distonía)
- D. Degeneración cortical-estriatal-espinal (enfermedad de Jakob)
- E. Complejo de demencia frontotemporal-esclerosis lateral amiotrófica.
- F. Demencia familiar con paraparesia espástica, amiotrofia o mioclono
- G. Enfermedad con cuerpos de poliglucosanos (neuropatía)

### III. Síndrome de postura y movimiento desordenados

- A. Enfermedad de Parkinson
- B. Atrofia de múltiples sistemas, MSA-P ([*multiple system atrophy*] degeneración nigroestriatal e insuficiencia del sistema autónomo)



- 
- C. Parálisis supranuclear progresiva
  - D. Distonía muscular deformante
  - E. Enfermedad de Huntington (corea)
  - F. Corea acantocítica
  - G. Degeneración ganglionar corticobasal
  - H. Enfermedad por corpúsculos de Lewy
  - I. Distonías circunscritas que incluyen tortícolis espasmódica y síndrome de Meige
- IV. Síndrome de ataxia progresiva
- A. Ataxias espinocerebelosas
    - 1. Ataxia de Friedreich
    - 2. Ataxia de inicio temprano no Friedreich (con conservación de reflejos, temblores, hipogonadismo, mioclono y otros trastornos)
  - B. Ataxias cerebelosas corticales
    - 1. Atrofia olivocerebelosa pura familiar tipo de Holmes
    - 2. Atrofia cerebelosa de inicio tardío
  - C. Ataxias hereditarias y cerebelosas esporádicas complicadas (ataxia de comienzo tardío con trastornos del tronco del encéfalo y de otras zonas del sistema nervioso)
    - 1. Atrofias sistémicas múltiples (MSA-C)
    - 2. Degeneración dentatorrubral (tipo de Ramsay Hunt)
    - 3. Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (DRPLA, *dentatorubropallidoluysian atrophy*)
    - 4. Enfermedad de Machado-Joseph (Azorean); SCA-3 (ataxia, signos de ganglios basales)
    - 5. Otras ataxias autosómicas dominantes complicadas de inicio tardío con retinopatía pigmentaria, oftalmoplejía, movimientos oculares lentos, polineuropatía, atrofia óptica, hipoacusia, componente extrapiramidal y demencia
- V. Síndrome de debilidad y atrofia musculares de desarrollo lento
- A. Trastornos motores con amiotrofia
    - 1. Esclerosis lateral amiotrófica (ALS)
    - 2. Atrofia muscular espinal progresiva
    - 3. Parálisis bulbar progresiva
    - 4. Síndrome de Kennedy y otras formas hereditarias de atrofia muscular progresiva y paraplejía espástica
    - 5. Enfermedad de neurona motora con demencia frontotemporal
  - B. Paraplejía espástica sin amiotrofia
-

1. Esclerosis lateral primaria

2. Paraplejía espástica hereditaria (de Strümpell-Lorrain)

VI. Trastornos sensoriales y sensitivomotores (neuropatías; véase [cap. 43](#))

- A. Neuropatías sensitivomotoras hereditarias: atrofia muscular peronea (de Charcot-Marie-Tooth); polineuropatía intersticial hipertrófica (de Déjerine-Sottas)
- B. Neuropatías puras o predominantemente sensitivas o motoras
- C. Degeneración autónoma de Riley-Day

VII. Síndrome de ceguera u oftalmoplejía progresiva con otros trastornos neurológicos o sin ellos (véase [cap. 12](#))

- A. Degeneración pigmentaria de la retina (retinitis pigmentosa)
- B. Enfermedad de Stargardt
- C. Degeneración macular relacionada con la edad (ARMD)

VIII. Síndromes caracterizados por hipoacusia neurosensitiva degenerativa (véase [cap. 14](#))

- A. Hipoacusia neurosensitiva pura
- B. Pérdida hereditaria de la audición con enfermedad de la retina
- C. Pérdida hereditaria de la audición con atrofas sistémicas del sistema nervioso

## ENFERMEDADES QUE SE CARACTERIZAN PRINCIPALMENTE POR DEMENCIA PROGRESIVA

### Enfermedad de Alzheimer

Es la enfermedad degenerativa más frecuente e importante del encéfalo y de un impacto social inmenso. Algunos aspectos del deterioro intelectual que caracterizan esta enfermedad se describieron en el [capítulo 20](#), bajo “Neurología de la demencia”, y las relaciones ambiguas del padecimiento con el proceso del envejecimiento se mencionaron antes y en el [capítulo 28](#). Se señaló que cierto grado de reducción del tamaño y el peso del encéfalo, es decir, de “atrofia”, es un acompañante inevitable del progreso de la edad, pero que cuando estos cambios sobrevienen solos, tienen poca importancia clínica y su fundamento anatómico se desconoce (p. ej., la reducción del peso cerebral por envejecimiento es el resultado simple de la disminución de las neuronas). En contraste, los grados severos de atrofia cerebral difusa que evolucionan en unos cuantos años, siempre se relacionan con demencia y más a menudo los cambios patológicos subyacentes en estos casos resultan ser los de la enfermedad de Alzheimer. Como se comenta asimismo en el [capítulo 28](#), en las etapas tempranas de la enfermedad, el ritmo de atrofia cerebral, es acelerado en particular en el hipocampo y en las partes mediales de los lóbulos temporales, y estudios longitudinales mediante imágenes por resonancia magnética (MRI) permiten identificar a las personas que en forma subsecuente desarrollarán la enfermedad (Rusnick). A pesar de ello, conforme la persona envejece, no se advierte un incremento continuo en el depósito de placas y ovillos que son los marcadores patológicos de la enfermedad de Alzheimer. En consecuencia, los cambios en tal trastorno no son resultado inevitable del envejecimiento.

La práctica hoy obsoleta de conceder a la enfermedad de Alzheimer y a la demencia senil el rango de enfermedades separadas se atribuye a la edad relativamente temprana (51 años) del paciente que estudió originalmente, [Alois Alzheimer, en 1907](#). La división mencionada no puede sustentarse más porque los dos cuadros patológicos, salvo la edad en que comienzan, son idénticos en su cuadro clínico y en el patológico. Probablemente sea útil considerar como vinculadas pero separables las diversas formas heredofamiliares de la enfermedad de Alzheimer que se expone más adelante.

### Epidemiología

Aunque la enfermedad de Alzheimer se describe en todos los periodos de la vida adulta, casi todos los pacientes se encuentran en el sexto decenio o

más de vida; un número relativamente pequeño se encuentra al final del quinto decenio o antes. Es una de las enfermedades mentales más frecuentes: constituye una gran proporción de todos los casos en los hospitales psiquiátricos y en las instituciones residenciales para ancianos. La tasa de incidencia de la enfermedad de Alzheimer que se diagnostica con bases clínicas es semejante en todo el mundo y se incrementa con la edad: tres nuevos casos cada año por cada 100 000 personas menores de 60 años de edad y, asombrosamente, 125 nuevos casos por cada 100 000 mayores de 60. La prevalencia de la enfermedad por 100 000 habitantes se acerca a 300 en el grupo de 60 a 69 años; es de 3 200 en el de 70 a 79 años, y de 10 800 en los que tienen más de 80 años. A nivel mundial se estimó en el año 2015, que más de 30 millones de personas tenían la enfermedad de Alzheimer. (No hay que olvidar que tales casos no han sido probados patológicamente, y si bien tal vez sea correcta como aproximación, posiblemente estén combinados con otras enfermedades). Las tasas de prevalencia, que dependen también de la mortalidad global, son tres veces más altas en mujeres, aunque al parecer la incidencia de los nuevos casos es sólo un poco desproporcionada en ellas. Sin embargo, en términos generales, se sugirió la disminución de la incidencia de demencia ([Satizabal et al.](#)), y es posible que muchos casos sean de enfermedad de Alzheimer. La sobrevivencia de pacientes con enfermedad de Alzheimer se reduce a la mitad de la tasa esperada, en especial por causas respiratorias y cardiovasculares y falta de atención, pero también por otras razones no del todo claras.

Diversos factores epidemiológicos de riesgo supuestos para la enfermedad de Alzheimer, como orden del nacimiento, edad de la madre al momento de nacer, antecedentes familiares de síndrome de Down, parecen marginales, en el mejor de los casos, y a veces podrían deberse a tendencias de la selección. La depresión y tal vez lesiones craneoencefálicas al parecer conllevan un incremento pequeño en el riesgo en las etapas posteriores de la vida. Aún no se establece si una educación baja es un factor de riesgo de enfermedad de Alzheimer o si, por el contrario, las ocupaciones cognitivamente exigentes, o una mayor inteligencia, protegen contra la demencia, pero en el [capítulo 20](#) se presentaron algunos datos estimulantes que indican la posibilidad de que sea así ([Katzman](#); [Cobb et al.](#)). Por último, los vínculos entre la diabetes o la hiperglucemia y la demencia, en términos generales han surgido de estudios epidemiológicos, por ejemplo, el publicado por [Crane et al](#), pero no se ha definido el mecanismo ostensible por el cual lo anterior es un factor de riesgo. En su informe, la glucemia un poco mayor que el rango promedio en los últimos cinco años, confirió un riesgo ligeramente mayor de demencia, pero no necesariamente en el de enfermedad de Alzheimer.

La frecuencia (*ocurrencia*) familiar de enfermedad de Alzheimer está bien documentada. En menos del 1% de esos casos, hay un patrón de herencia dominante con un alto grado de penetrancia y aparición de la enfermedad a una edad temprana ([Nee et al.](#), [Goudsmit et al.](#); véase más adelante). Los informes de agregación familiar sustancial de la demencia sin un tipo específico de herencia sugieren también la participación de más de un factor genético. Diversos estudios comprobaron un incremento en el riesgo, al parecer esporádico, de enfermedad de Alzheimer entre los parientes en primer grado de los pacientes de esta enfermedad. Una vez más, este riesgo es desproporcionadamente mayor en las mujeres, lo que se añade a las evidencias de que, en general, las mujeres están expuestas a un riesgo un poco mayor de sufrir la enfermedad ([Silverman et al.](#)). [Li et al. \(1995\)](#) ofrecieron evidencias de que es más probable que los pacientes con edad de inicio más temprana de la enfermedad de Alzheimer (antes de los 70 años) tengan parientes con esta enfermedad, que los individuos en quienes el padecimiento se inicia más tarde. Los estudios genéticos son difíciles porque la enfermedad no aparece a la misma edad en un testigo dado. Incluso en gemelos idénticos la enfermedad puede desarrollarse a los 60 años en uno de los miembros de la pareja y a los 80 años en el otro. La muerte por otras enfermedades puede impedir su identificación. El tipo predominantemente hereditario, prevalente en algunos países, se ha usado como modelo para entender los aspectos genéticos y las medidas terapéuticas contra la enfermedad. Las otras contribuciones genéticas a la aparición de la enfermedad de Alzheimer se exponen de forma detallada en apartados siguientes.

## Manifestaciones clínicas

El inicio de los cambios mentales por lo general es tan insidioso que ni los familiares ni el paciente pueden recordar la fecha de su comienzo y la mayoría de los pacientes se percatan meses o años después de iniciado el deterioro (Véase también [cap. 20](#)). No obstante, en ocasiones, el proceso llama la atención por un inusual grado de confusión en relación con una enfermedad febril, una operación, un traumatismo craneoencefálico leve o el uso de un nuevo medicamento. Otros pacientes pueden presentarse con quejas iniciales de mareos, confusión mental, cefaleas no bien definidas u otros síntomas somáticos expresados de forma vaga y variable.

El síntoma principal es el desarrollo gradual de mente olvidadiza (mala memoria). No se recuerdan los pequeños sucesos cotidianos. En particular, escapan a la mente del paciente los nombres que se emplean raras veces. También tienden a perderse las palabras que se utilizaron poco durante un periodo anterior de la vida. Se olvidan las citas y el sujeto coloca sus objetos personales en sitios equivocados. Las preguntas las repite una y otra vez, y olvida lo que se acaba de hablar. Se dice que los recuerdos remotos se preservan y los recientes se pierden (ley de Ribot de la memoria), pero esto es cierto sólo en parte; es difícil verificar la precisión de las memorias antiguas. Por ejemplo, [Albert et al.](#), quienes sometieron a prueba la capacidad de

reconocimiento de los pacientes con Alzheimer, respecto a las fechas de sucesos políticos y las imágenes de personas prominentes pasadas y presentes, encontraron cierto grado de pérdida de la memoria que se extendía a todos los decenios de la vida (las pruebas neuropsicológicas se estudian más adelante).

Otras fallas de la función cerebral se hacen cada vez más evidentes una vez que el trastorno de la memoria es pronunciado en el desorden prototípico. El habla del paciente es entrecortada porque no recuerda la palabra que necesita. La misma dificultad interrumpe su escritura. El vocabulario se restringe y el lenguaje expresivo es estereotípico e inflexible. Al parecer, la comprensión de las palabras habladas se conserva al principio, hasta que se observa que el paciente no efectúa una orden complicada; incluso en ese momento no está claro si la solicitud no se comprendió por desatención o por olvido. Casi imperceptibles al principio, estos trastornos del lenguaje se vuelven más evidentes conforme la enfermedad progresa. La extensión del vocabulario y la precisión para deletrear se reducen. Por último, después de muchos años de enfermedad, el individuo no puede hablar en oraciones completas; encontrar las palabras demanda una búsqueda continua y poco de lo que se dice o escribe se comprende por completo. Hay una tendencia a repetir una pregunta antes de contestarla y más tarde puede notarse una repetición más bien dramática de cada frase emitida (*ecolalia*). Para entonces, el deterioro de las capacidades verbales progresó más allá de una búsqueda de nombres y sustantivos ordinarios hasta una afasia anómica manifiesta. Después se añaden otros elementos de la afasia receptora y ejecutiva, pero las afasias separadas de los tipos de Broca o de Wernicke por lo general no se presentan. En general, hay una insuficiencia de lenguaje y una disminución mental cuantitativa.

La capacidad para las operaciones matemáticas sufre un deterioro similar. Errores en la ejecución del balance de la chequera, en la anotación del precio de los objetos y para entregar el cambio correcto y otros problemas, progresan hasta un punto en el que el paciente ya no puede efectuar incluso los cálculos más sencillos (*acalculia* o *discalculia*).

En algunos pacientes la orientación visuoespacial se vuelve defectuosa. El paciente no puede estacionar el automóvil; sus brazos no encuentran las mangas de la bata o de la camisa que tiene que ponerse, no puede orientar las esquinas del mantel con las esquinas de la mesa, toma la dirección equivocada en su camino hacia casa o incluso se pierde. Le resulta imposible describir el camino entre un sitio y otro, y no comprende las direcciones que se le indican. Conforme tal estado empeora, no puede copiar las formas y las configuraciones geométricas más sencillas.

Más adelante en la evolución de la enfermedad el paciente olvida cómo emplear los objetos y las herramientas comunes, al tiempo que retiene la fuerza y la coordinación motora necesarias para efectuar estas actividades. Ya no se aplica el rastrillo de afeitar de la manera correcta a la cara, no puede quitar el seguro a la puerta y los cubiertos para comer se utilizan con torpeza. Por último, sólo conserva las acciones más habituales y casi automáticas. No puede ejecutar o imitar las pruebas de acciones que se ordenan y demuestran. Los términos que se aplican a las formas avanzadas de esta incapacidad motora son *apraxia ideatoria* y *apraxia ideomotora*, descritos en los [capítulos 3 y 21](#).

Conforme muchos de estos déficit amnésicos, afásicos, agnósticos y apráxicos se declaran, el paciente inicialmente aparece sin cambios en la motilidad global, el comportamiento, el temperamento y la conducta. Conserva sus capacidades sociales, cualesquiera que éstas hayan sido, durante la etapa inicial de la enfermedad, pero las alteraciones inquietantes en esta esfera aparecen en forma gradual. Pueden celebrarse negocios imprudentemente. Inquietud y agitación o sus opuestos, inercia y placidez, son evidentes. El individuo descuida su vestimenta, así como afeitarse y bañarse. Pueden sobrevenir ansiedades y fobias, en particular miedo a quedarse solo. En algunos pacientes es notable un trastorno de las pautas del sueño normales del día y de la noche. Quizá se manifieste un estado delirante paranoide mal organizado, a veces con alucinaciones. El individuo puede sospechar que su esposa mayor tiene una relación ilícita o que sus hijos le roban sus pertenencias. Un matrimonio estable puede alterarse porque el paciente se “enreda” con una persona más joven o comete indiscreciones sexuales que llegan a producir gran asombro en la comunidad. El afecto del paciente se vuelve más áspero; es más egocéntrico e indiferente a los sentimientos y las reacciones de los demás. A veces desarrolla un apetito glotón, pero más a menudo no se preocupa por comer y pierde peso de manera gradual. Más tarde, los reflejos de empuñadura y succión y otros signos de trastornos del lóbulo frontal, se desencadenan con facilidad ([Neary et al.](#)), la continencia de esfínteres se pierde y el paciente se hunde en un estado de acinesia y mutismo relativos, como se describió en el [capítulo 20](#).

A menudo sobreviene la dificultad en la locomoción, una clase de inestabilidad con pasos acortados, pero sólo con debilidad motora y rigidez ligeras. En los pacientes con estado avanzado de la enfermedad se perciben elementos de acinesia y rigidez parkinsonianas y un temblor fino. Por último, el enfermo pierde su capacidad para estar de pie y caminar, y se ve forzado a permanecer inerte en la cama y a que lo alimenten y bañen; en tal estado las piernas pueden incurvarse en una postura fija de paraplejía en flexión (en esencia, un estado vegetativo persistente).

La evolución sintomática de esta enfermedad es variable, pero por lo general se extiende durante un periodo de cinco o más años, pero a juzgar por los estudios patológicos, el curso patológico tiene una duración asintomática mucho más prolongada. Este concepto de un periodo preclínico

encuentra apoyo en los estudios detallados de [Linn et al.](#), quienes observaron que el diagnóstico clínico era precedido por un periodo prolongado (de siete años o más), de disminución escalonada de las capacidades de memoria y atención. En las formas hereditarias dominantes de la enfermedad, los estudios cuidadosos de los biomarcadores en el LCR y estudios de imagen indican que los cambios aparecen 15 años o más, antes de que se manifiesten los signos clínicos ([Bateman et al.](#)) Durante este periodo las funciones corticoespirales y corticosensoriales, la agudeza visual, los movimientos oculares y los campos visuales, se conservan intactos. Si se observa hemiplejía, hemianopsia homónima, etc., o el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer es incorrecto o la enfermedad se complicó por un accidente cerebrovascular, un tumor o un hematoma subdural. Las excepciones a esta regla son raras. Los reflejos tendinosos se alteran poco y los plantares casi siempre conservan la flexión. No hay ataxia sensorial o cerebelosa. Las convulsiones son raras hasta la parte tardía de la enfermedad, cuando hasta 5% de los pacientes tiene convulsiones con poca frecuencia. En ocasiones se observan sacudidas mioclónicas diseminadas o movimientos coreoatetósicos leves durante esta etapa tardía. Por último, con el paciente recluido en cama, una infección intercurrente, como neumonía por aspiración o alguna otra enfermedad, termina misericordiosamente con su vida.

Es posible que la secuencia de las incapacidades neurológicas no siga el orden descrito y que uno u otro déficit predomine, tal vez porque el proceso patológico, tras manifestarse en la corteza de la memoria de los lóbulos temporales, puede afectar una porción particular de la corteza de asociación, con mayor prontitud o gravedad en un paciente que en otro. Esto permite que un déficit más o menos restringido se convierta en el origen de una queja médica temprana, mucho antes que el síndrome completo de demencia se declare por sí mismo.

Hay al menos cinco déficits limitados que pueden representar los signos iniciales de la enfermedad de Alzheimer, pero cada uno por sí solo puede ser lo bastante pequeño o benigno como para aceptarlo como *deterioro cognitivo leve* (MCI, *mild cognitive impairment*). Según Petersen, que creó e impulsó este concepto, el síndrome MCI se define por la presencia de dificultades o alteraciones en una o todas las áreas cognitivas, que no tienen la suficiente gravedad para interferir en la vida diaria. La aparición temprana de la enfermedad de Alzheimer puede expresarse principalmente como uno de los síndromes siguientes, dentro de los cuales en primer lugar, la disfunción de la memoria, constituye el trastorno más común e incluso, conforme evolucionan los demás aspectos de la enfermedad, tiende a permanecer como el más sobresaliente.

1. **Amnesia.** Las etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer generalmente están dominadas por una falla desproporcionada de la memoria episódica (autobiográfica), con integridad de otras capacidades cognitivas. Ésta puede ser la única dificultad durante años. En estos pacientes la memoria inmediata (en esencia una medida de la atención), que se somete a prueba según la capacidad para repetir una serie de números o palabras, está intacta; lo que falla es la memoria a corto y a largo plazos (de retención). La memoria puede deteriorarse, pero como en el caso de un directivo de negocios, por ejemplo, él puede seguir haciendo decisiones aceptables si en sus labores utiliza perfiles y prácticas que son antiguos hábitos.
2. **Disnomia.** El olvido de palabras, en especial los nombres propios, en muchas ocasiones, es lo primero que lleva al paciente con el neurólogo. Más tarde, la dificultad abarca los sustantivos comunes y progresa hasta el punto en que la fluidez del habla se trastorna gravemente. Cada oración es interrumpida por una pausa para la búsqueda de la palabra deseada; si ésta no se encuentra, se sustituye con un circunloquio o se deja sin terminar. Cuando se ofrece al paciente un grupo de palabras para que elija, incluyendo la que no podía encontrar, puede fracasar en su reconocimiento. La repetición de las palabras pronunciadas por otros, al principio impecable, más tarde muestra un grado menor de la misma dificultad. La incapacidad para nombrar las cosas se evidencia con algunas pruebas sencillas, por ejemplo, al pedir al paciente que haga una lista de los animales que hay en una granja o de marcas de automóviles, una prueba que por lo general da como resultado sólo tres o cuatro respuestas. Un examen más extenso consiste en pedir al paciente que, en un minuto, nombre tantos artículos como sea posible en cada una de tres categorías (verduras, herramientas y prendas de vestir). Los pacientes de Alzheimer tienen una puntuación menor en ocho reactivos en cualquier categoría 1, o un total de 25 reactivos si se les solicita que señalen nombres en los tres.
3. **Desorientación visuoespacial.** En ocasiones las funciones parietooccipitales se trastornan durante la evolución de la enfermedad de Alzheimer y pueden fallar en tanto otras funciones están relativamente conservadas (véase [Mendez et al.](#)). Cuando se presenta en una forma pura, se denomina *demencia cortical posterior* (consúltese [Renner et al.](#)). Como se mencionó antes y en el [capítulo 21](#), la prosopagnosia (reconocimiento defectuoso de caras), perder el camino en los alrededores familiares o la incapacidad para interpretar un mapa de caminos, distinguir entre derecha e izquierda, o estacionar o introducir un automóvil en la cochera, y la dificultad para poner la mesa o vestirse, todas son manifestaciones de una falla especial para orientar el esquema del propio cuerpo con el del espacio que lo rodea. En casos excepcionales, hay falla de los estímulos en un campo visual. En estados avanzados, algunos de esos pacientes desarrollan el síndrome de Balint o el síndrome de Gerstmann ([Tang-Wai et al.](#); [McMonagle et al.](#)).

4. *Paranoia y cambios de la personalidad.* De modo ocasional, en algún momento del desarrollo de la demencia de Alzheimer, la paranoia o la conducta extraña asumen prominencia. Esto puede presentarse antes que los más obvios defectos en la memoria o en el lenguaje se manifiesten. El paciente está convencido de que sus parientes le roban sus pertenencias o que su esposa ya mayor e incluso enferma le es infiel. Puede esconder sus pertenencias, incluidas las que casi carecen de valor, y ponerse a espiar a los miembros de la familia. Sobrevienen hostilidades y los testamentos pueden alterarse de manera irracional. Muchos de estos pacientes están preocupados, tensos y agitados en forma constante. Desde luego, los delirios paranoides pueden ser parte de una psicosis depresiva y de otras demencias, pero los individuos seniles en los que el problema presente es la paranoia, no parecen estar deprimidos y sus funciones cognitivas se mantienen hasta cierto punto bien durante algún tiempo. Las indiscreciones sociales, el rechazo de los viejos amigos, enfrascarse en una aventura financiera imprudente o una pretensión amorosa fuera de contexto, son ejemplos de estos tipos de cambio de la conducta.
5. *Disfunción directiva (ejecutiva).* La disfunción en cuestión puede ser la más discapacitante de los aspectos principales de la enfermedad, y cuando se manifiesta en fecha temprana no es específica de la demencia de Alzheimer, porque es componente de otros cuadros patológicos que afectan los lóbulos frontales. Estos pacientes muestran dificultad temprana para coordinar y planificar tareas y seguir el hilo de conversaciones o instrucciones complejas. Pueden mostrar aversión por la participación en actividades sociales y se quedan retraídos o más quietos de lo usual. Al progresar el problema, se tornan problemáticas para el enfermo acciones más sencillas que hacía de manera automática, como la conducción de vehículos; es variable el grado de introspección. Algunos pacientes pueden expresar lo que en su opinión es sentirse “confundidos”, pero más a menudo es la familia la que llama la atención a dichos cambios.

Si uno de los déficits restringidos anteriores se mantiene sin complicaciones, durante un largo periodo, se justifica sospechar alguna causa distinta a la enfermedad de Alzheimer, como una de las atrofas lobares, tal como la demencia frontotemporal (véase más adelante), la enfermedad de Binswanger, la hidrocefalia, o infartos embólicos de una parte del lóbulo temporal o parietal. Cada uno de los trastornos clínicos restringidos que describimos en párrafos anteriores es sólo relativamente exacto. El estudio cuidadoso de las funciones mentales, situación de importancia en el diagnóstico, a menudo permite identificar anormalidades sutiles en varias esferas cognitivas. En los comienzos, casi todos los pacientes tienen un trastorno desproporcionado de las cortezas temporoparietales, reflejado por una deficiencia más temprana en las zonas de desempeño de la Escala Wechsler de Inteligencia de Adultos. En término de uno o dos años, se manifiestan los aspectos más generalizados del deterioro mental y los aspectos afásicos-agnósicos-apráticos del síndrome se tornan cada vez más destacados. Aunque es verdad que muchos sujetos con enfermedad de Alzheimer caminan normalmente hasta una fase relativamente tardía de su trastorno, en contadas ocasiones una marcha de pasos cortos y el desequilibrio atraen la atención hacia la enfermedad, signos que empeoran poco a poco en el lapso de años antes de que se manifiesten en la esfera cognitiva. En el [capítulo 20](#) se comentó la decrepitud general del aspecto que en muchos pacientes acompaña a las etapas mediana y tardía de la enfermedad.

Con fines de investigación y para establecer ciertos criterios de inclusión y exclusión para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, un grupo de trabajo del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) y la *Alzheimer's Disease and Related Diseases Association* (ADRD), propusieron los siguientes criterios diagnósticos: 1) definir la demencia mediante examen clínico, la escala de *Mini Mental*, la escala de demencia de *Blessed* o exámenes similares de valoración mental, actualmente la Escala de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS, que tiene dos componentes, uno para la cognición, ADAS-cog y el otro para actividades de la vida diaria, ADAS-ADL); 2) paciente mayor de 40 años; 3) déficit en dos o más áreas del conocimiento y empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas como lenguaje, percepción y capacidades motoras [praxis]; 4) ausencia de la capacidad de conocer y darse cuenta, y 5) exclusión de otras enfermedades cerebrales ([McKhann et al., 1984](#); [Tierney et al., 1988](#)). Estos criterios han sido reafirmados esencialmente por grupos de consenso, en fecha reciente (véase el trabajo de [McKhann et al., 2011](#)). Con estas medidas, se logra el diagnóstico preciso en más del 85% de los pacientes, pero esto no sorprende dado que la enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia en adultos. Es factible identificar casi todos los casos sin recurrir a criterios restrictivos como éstos, en especial si se observa al paciente en forma seriada durante un periodo de meses o años. Existe un enorme interés en la adición de biomarcadores, como la tomografía por emisión de positrones (PET) con ligando para amiloide y la relación amiloide:tau y amiloide:amiloide en el LCR, a los criterios diagnósticos de la enfermedad, pero el diagnóstico sigue siendo predominantemente clínico facilitado por estudios de imagen y de otra índole.

## Histopatología

En las etapas avanzadas de la enfermedad el cerebro presenta un aspecto atrófico difuso y su peso por lo general se reduce 20% o más. Las circunvoluciones cerebrales se estrechan y las fisuras se amplían. El tercer ventrículo y los ventrículos laterales aumentan de tamaño de manera simétrica en grado variable. Por lo general el proceso atrófico comprende los lóbulos frontales, temporales y parietales, pero los casos son muy variables. En las circunstancias clínicas apropiadas, es diagnóstica la atrofia extrema del hipocampo, el hallazgo más notable, visible en una MRI (en especial en imágenes coronales).

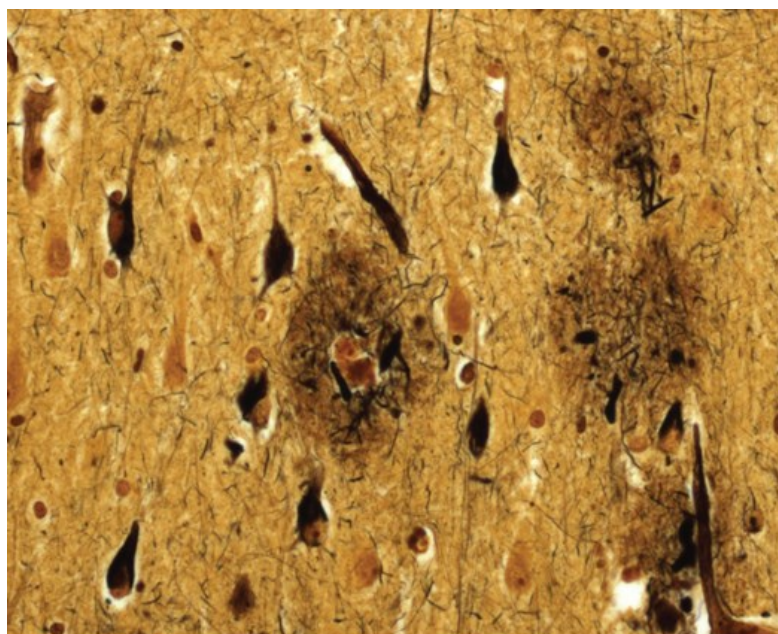


Al microscopio, se puede ver una pérdida extensa de células nerviosas, que al inicio de la enfermedad es más intensa en la capa II de la corteza entorrinal. Además de la pronunciada pérdida de neuronas en el hipocampo, las regiones adyacentes a la corteza temporal medial, es decir, la circunvolución parahipocámpica y el subículo están afectadas. El núcleo anterior del tálamo, el núcleo septal y la banda diagonal de Broca, la amígdala y algunas regiones particulares del tronco del encéfalo del sistema monoaminérgico también se reducen. Asimismo, el número de neuronas colinérgicas de los núcleos basales de Meynert (la sustancia innominada) y el locus cerúleo se reducen, un hallazgo que ha despertado gran interés por su probable participación en el funcionamiento de la memoria (véase más adelante). En la corteza cerebral la pérdida de células afecta a las grandes neuronas piramidales. En las neuronas residuales se observa pérdida de volumen y de ribonucleoproteínas, y sus dendritas están disminuidas y sobrepuestas a causa de la pérdida de sinapsis y neurópilos. Es evidente la hipertrofia astrocítica (más que una proliferación), como proceso de compensación o reparación, que es más notable en las capas III y V.

Además, tres cambios microscópicos confieren a esta enfermedad su carácter distintivo: 1) la presencia dentro del citoplasma de la célula nerviosa de bandas gruesas a manera de fibras de material que se tiñe con coloración argéntica, también en forma de asas, espirales o marañas (cambio neurofibrilar de Alzheimer o “*marañas*”) (fig.38-1). Dichas estrías están compuestas por una forma hiperfosforilada de la proteína microtubular  $\tau$  que aparece en filamentos helicoidales pareados cuando se estudia ultraestructuralmente; 2) depósitos esféricos que contienen material amorfo dispersos por toda la corteza cerebral y que se observan con mayor facilidad mediante las técnicas de tinción por el ácido peryódico de Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff*); el centro de dichos depósitos contiene proteína amiloide rodeada de terminales nerviosas en degeneración (*placas neuríticas*), que se tiñen con coloración argéntica. El amiloide también se distribuye con amplitud sobre la corteza cerebral en forma naciente difusa, sin organización o formación central, que se aprecia mejor mediante técnicas inmunohistoquímicas, así como el depósito en las paredes de los vasos de pequeño calibre cercanos a las placas (lo que se conoce como angiopatía congófila); 3) *degeneración granulovacuolar* de las neuronas, más evidente en la capa piramidal del hipocampo. Este último cambio es el que asume menor importancia en el diagnóstico, pero existe incertidumbre en cuanto a su naturaleza; desde hace tiempo se ha pensado que es simplemente un proceso reactivo, pero investigaciones recientes sugieren que refleja un defecto en la fagocitosis de proteínas degradadas.

FIGURA 38-1.

Fotomicrografía de placa amiloide y maraña neurofibrilar de Alzheimer. Tinción argéntica de Bielschowsky.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Se encuentran placas neuríticas y cambios neurofibrilares en todas las áreas de asociación de la corteza cerebral, pero son las marañas neurofibrilares y las pérdidas cuantitativas neuronales, no las placas amiloides, lo que se correlaciona con la gravedad de la demencia (Arriagada et al.). Si alguna parte del encéfalo está afectada fuera de proporción, ésta es el hipocampo, en particular las zonas CA1 y CA2 (de Lorente de Nó) y la corteza entorrinal, el subículo y la amígdala. Estas partes cuentan con conexiones abundantes con otras regiones de la corteza del lóbulo temporal y

con el núcleo dentado del hipocampo, y sin duda explican el componente amnésico de la demencia. Otros sitios predilectos son las regiones asociativas de los lóbulos parietales. Sólo se encuentran unas cuantas marañas y placas en hipotálamo, tálamo, región periacueductal, protuberancia tegmentaria y capa de células granulosas del cerebelo.

Los neuropatólogos experimentados reconocen una forma de enfermedad de Alzheimer, sobre todo en ancianos (75 años de edad), en la que se constatan placas seniles, pero pocas o ninguna maraña (cerca de 20% de 150 casos informados por [Joachim et al.](#)). Como un punto cada vez más importante, se han advertido otros cambios patológicos en enfermos de Alzheimer con menos placas u ovillos, que los que cabría anticipar por el grado de demencia; técnicas refinadas han detectado en particular cuerpos de Lewy. Otro problema para el neuropatólogo consiste en distinguir entre el cerebro normal envejecido y el de la enfermedad de Alzheimer. Ello concuerda con la dificultad de saber la participación del envejecimiento en la enfermedad, como mencionamos anteriormente.

No es raro observar diseminación de placas seniles en individuos que fueron claramente normales mentalmente durante su vida. [Anderson y Hubbard](#) estudiaron a 27 individuos dementes de 64 a 92 años de edad y a 20 testigos no dementes de las mismas edades. En los primeros, 3% a 38% de las neuronas del hipocampo contenía marañas neurofibrilares; salvo en dos de los testigos, en todos los demás la proporción de neuronas del hipocampo con marañas neurofibrilares era menor de 2.5%. Aún más, un número cada vez mayor de “ovillos” o marañas en los ancianos se acompaña de deficiencia cognitiva leve y una mayor posibilidad de evolución hasta llegar a la enfermedad de Alzheimer.

Muchos pacientes con demencia con signos clínicos de enfermedad de Alzheimer tienen pérdida neuronal y corpúsculos de Lewy suficientes en las neuronas corticales y en la sustancia negra para justificar, por simple histopatología, el diagnóstico de enfermedad de Parkinson (véase más adelante). [Leverenz y Sumi](#) encontraron que 25% de sus pacientes con Alzheimer tenía cambios patológicos (y clínicos) de la enfermedad de Parkinson, una incidencia mucho más alta que la que podría atribuirse a la casualidad. De igual manera, de 11 pacientes con parálisis supranuclear progresiva (que se describe más adelante), informados por [Gearing et al.](#), 10 fueron dementes y cinco tuvieron rasgos neuropatológicos de enfermedad de Alzheimer. Estos casos mixtos presentan problemas no sólo de clasificación, sino también para la comprensión de la neurobiología de estas enfermedades degenerativas. Dichos aspectos se discuten en la sección referente a enfermedad de Parkinson.

Resulta de interés histórico que Alzheimer no fue el primero en describir las placas, una de las piedras angulares de este estado patológico. En 1892, Blocq y Marinesco observaron estas lesiones miliars (*Herdchen*) en encéfalos seniles, y, en 1910, Simchowicz las designó *placas seniles*. En 1907 Alzheimer describió el caso de una mujer de 51 años de edad que murió después de cinco años de una enfermedad que se caracterizó por demencia progresiva. Encontró estas lesiones miliars por toda la corteza cerebral, pero también notó, gracias al empleo del nuevo método de impregnación argéntica de Bielschowsky, apiñamiento y distorsión de las fibrillas en el citoplasma neuronal, cambio neurofibrilar que en la actualidad lleva con propiedad el nombre de Alzheimer.

## Patogenia

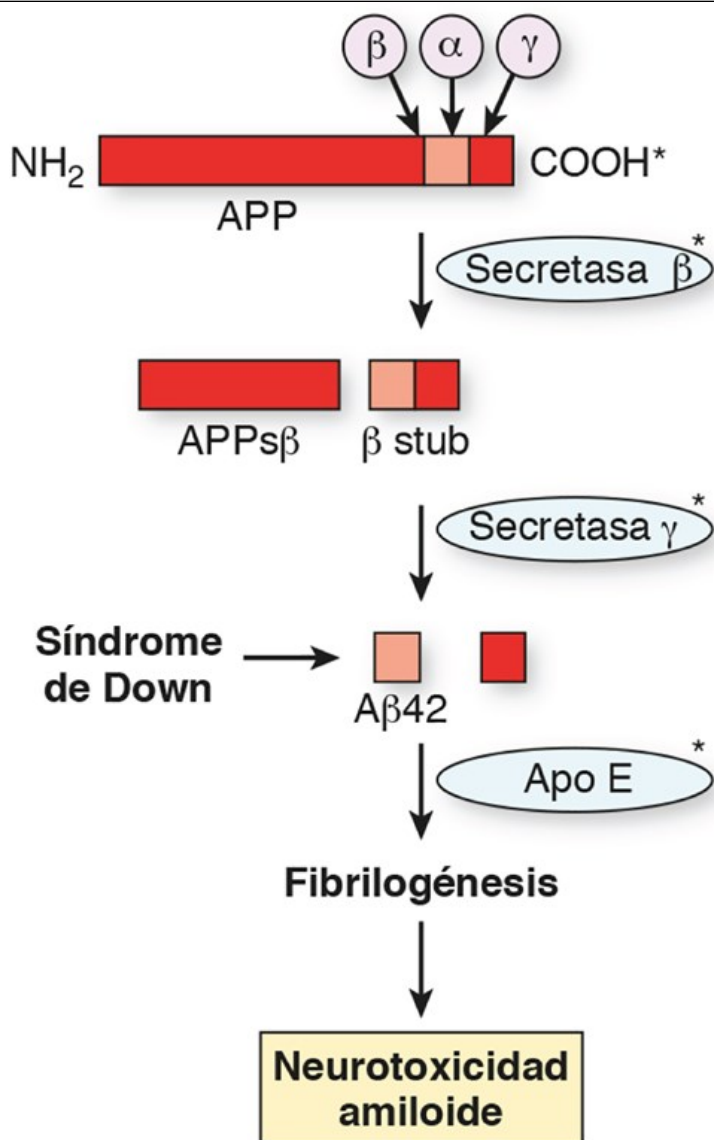
Se han hecho análisis de las placas y de los cambios fibrilares neuronales en un intento de dilucidar el mecanismo de la enfermedad de Alzheimer, hasta la fecha, con magros resultados. Varias técnicas histológicas ayudan en este esfuerzo, incluidos los métodos refinados para impregnación argéntica, que tiñen tanto amiloide como sus principales constituyentes (proteína amiloide  $\beta$ , o  $A\beta$ ); inmunotinción utilizando anticuerpos específicos contra proteínas como ubiquitina, proteína tau neuronal y proteína  $\beta$  amiloide; observación con luz ultravioleta y polarizada de hojas de proteína  $\beta$  plegadas, con empleo de tioflavina S y rojo Congo. Tau (acrónimo de “unidad vinculada con la tubulina” [*tubulin associated unit*], compuesta químicamente de transferrina  $\beta_2$ ) es una proteína citoesquelética particular que activa el ensamblado de microtúbulos, estabiliza su estructura y participa en la plasticidad sináptica por algún mecanismo no definido aún. En las circunstancias patológicas de la enfermedad de Alzheimer, la parálisis supranuclear progresiva y la demencia frontotemporal (véase más adelante), tau se hiperfosforila y agrupa dando por resultado filamentos helicoidales pareados que conforman marañas neurofibrilares. En la electroforesis, tau se desplaza con las globulinas  $\beta_2$  y se piensa que funciona como una transferrina, es decir, que se une al hierro y lo reparte en la célula. Su concentración puede medirse en el LCR y en el suero, pero no se ha comprobado que ello sea útil como una prueba diagnóstica.

La proteína  $A\beta$  es una porción pequeña de una entidad más grande, el *precursor de proteína amiloide* (APP, *amyloid-protein precursor*), que normalmente está unido a membranas neuronales. Como se muestra en la [figura 38-2](#), la proteína  $A\beta$  se segmenta de APP por la acción de proteasas llamadas secretasas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . Una hipótesis actual, desarrollada por Selkoe y otros, se refiere a la forma en que es segmentado el APP por estas enzimas para dar lugar a residuos de  $A\beta$  de diferente longitud. Durante el metabolismo celular normal, secretasas  $\alpha$  o  $\beta$  segmentan el APP. A continuación los

productos de esta reacción se cortan por la isoforma  $\gamma$  (secretasa  $\gamma$ ) de la enzima. La segmentación secuencial por  $\alpha$  y después  $\gamma$  produce fragmentos muy pequeños que no son tóxicos para las neuronas. Sin embargo, la segmentación secuencial por  $\beta$  y a continuación  $\gamma$ , da por resultado un producto de 40 aminoácidos,  $A\beta_{40}$ , y una forma más larga de 42 aminoácidos. Esta última,  $A\beta_{42}$ , es tóxica en varios modelos de enfermedad de Alzheimer y se ha propuesto que es crítica la relación de  $A\beta_{42}$  con  $A\beta_{40}$  para la toxicidad neuronal del amiloide.

FIGURA 38-2.

Diagrama de la proteólisis de la proteína precursora de amiloide (APP). Cuando APP se segmenta en orden secuencial por la secretasa  $\beta$  y a continuación la secretasa  $\gamma$ , la proteína amiloide resultante puede ser de 40 ( $A\beta_{40}$ ) o 42 ( $A\beta_{42}$ ) aminoácidos de longitud. La última favorece la formación de proteína amiloide agrupada de manera fibrilar (fibrillogénesis), en lugar de la degradación de APP normal. La forma fibrilar de amiloide es neurotóxica, un mecanismo que se considera como causa del daño celular en la enfermedad de Alzheimer. Mutaciones en el gen *APP* en sí mismo o en las presenilinas promueven la formación de  $A\beta_{42}$ . En el síndrome de Down, la producción excesiva de APP y su producto  $A\beta_{42}$ , se debe a triplicación del brazo largo del cromosoma 21, en donde se localiza el gen APP. El alelo Apo E4 se asocia con la depuración inadecuada de  $A\beta_{42}$  y es otro mecanismo que promueve fibrillogénesis. (Modificada con autorización de Sisodia SS, St. George-Hyslop PH:  $\gamma$ -Secretase, notch,  $A\beta$  and Alzheimer's disease: Where do the presenilins fit in? *Nat Rev Neurosci* 3:281-290, 2002.)



\* Mutaciones en la APP, β o secretasa γ, y el alelo Apo E4 aumenta la toxicidad.

Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor: Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Varias pruebas apoyan que el incremento de los valores de Aβ42 conduce a la agregación de amiloide y a continuación a la toxicidad neuronal. Es la hipótesis más citada para la génesis de la enfermedad. Al parecer, el depósito difuso de Aβ42 precede a la formación de neurofibrillas y placas mejor definidas. El hecho de que el gen que codifica APP se localiza en el cromosoma 21, una de las regiones vinculadas con un tipo de enfermedad de Alzheimer familiar, y que este cromosoma está duplicado en el síndrome de Down, en el que casi inevitablemente ocurren las alteraciones de Alzheimer con el envejecimiento (véase más adelante), sugiere que la producción excesiva de amiloide y todos sus residuos Aβ son factores causales de la enfermedad. Más aún, en el síndrome de Down está aumentada la relación de Aβ42 con Aβ40. En ciertas formas familiares de enfermedad de Alzheimer, otra conexión sugestiva ha sido el hallazgo de defectos génicos en los genes que codifican APP y en dos proteínas endosómicas llamadas *presenilinas 1 y 2*. Las presenilinas interactúan con la secretasa γ, o pueden ser un componente de la misma, que es la enzima que produce el fragmento Aβ42. Las mutaciones de presenilinas 1 y 2 también incrementan los valores relativos de Aβ42. Debe señalarse que las mutaciones de los genes de APP y presenilina explican una porción muy pequeña de los casos de Alzheimer (Terry). Ratones transgénicos que expresan las mutaciones asociadas con la enfermedad de Alzheimer en seres humanos en los genes que codifican APP o presenilina, forman placas con Aβ42 pero no marañas neurofibrilares. Muchas de las relaciones y los mecanismos mostrados en la Fig. 38-2 provienen de entender las formas genéticas de la enfermedad de

Alzheimer; se desconoce el grado en el cual intervendrían en la enfermedad idiopática. Sin embargo, es probable que en los casos esporádicos participe cierta forma de alteración de estos mecanismos.

Pese a ello, cabe resaltar que aun existe cierta incertidumbre sobre la relación del depósito de amiloide con la pérdida de neuronas y la atrofia cerebral en la enfermedad de Alzheimer. De forma alternativa, se destaca que es posible que los agentes tóxicos sean los oligómeros solubles del amiloide A $\beta$ , en tanto que hasta ahora se ha insistido en los efectos de los ensambles visibles de fibrillas amiloides insolubles. En forma similar, TDP-43, producto de la función inadecuada del gen de progranulina, se deposita en las neuronas y puede tener una participación fundamental en la gravedad de la expresión de la enfermedad de Alzheimer; se ha dicho que tal proteína interviene en la patogenia de la demencia frontotemporal y la enfermedad de motoneurona, que se revisa más adelante en este capítulo. Otros autores también se oponen a la hipótesis del amiloide y señalan una relación imprecisa entre el depósito de este último y la pérdida neuronal, sugiriendo incluso que el amiloide es, en cierta forma, un mecanismo protector de las células.

Parece muy probable que el amiloide no sea la única causa de la enfermedad de Alzheimer, en particular en casos de comienzo tardío. El amiloide puede acelerar la degeneración de neuronas y una vez que se manifiesta la demencia, es poca la cantidad adicional que se acumula. También se ha puesto en duda la función primordial de las marañas neurofibrilares, y se desconoce el modo en que el depósito de amiloide se relaciona con la formación de estas estructuras. Asimismo, carece de explicación la formación de placas seniles notorias en algunos casos y de marañas neurofibrilares en otros. Un concepto predominante es que las marañas son un fenómeno secundario. Sin embargo, estudios como los de [Wang et al.](#) indican que el depósito de tau en la corteza de los lóbulos temporal inferior y parietal, con mayor claridad que el amiloide, diferencia a los ancianos normales, de los que muestran mínima deficiencia cognitiva o la enfermedad de Alzheimer, y que hay una vinculación más íntima de tau con la atrofia de la corteza del lóbulo temporal. Ello concuerda con los datos de estudios neuropatológicos que indican depósito difuso de amiloide en toda la corteza y depósito más local de tau que corresponde a la capacidad cognitiva en tales estados.

En su revisión, [Hardy y Selkoe](#), investigadores reconocidos en este campo, señalaron que “si bien la hipótesis del amiloide ofrece un marco conceptual amplio para explicar la patogenia de la enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer disease*, AD), en la actualidad carece de detalles y ciertas observaciones no se ajustan con facilidad a la versión más simple de la hipótesis”.

En los últimos años se han aclarado algunos de los mecanismos subcelulares que se alteran por la presencia de amiloide intracelular o extracelular. El hallazgo de menor número y crecimiento de la sinapsis en la corteza afectada, efectuado por [DeKosky y Scheff](#) y otros autores, puede interpretarse como el primer signo de muerte neuronal o como resultado de la pérdida de células neuronales. El depósito de amiloide sería posterior y un fenómeno secundario. Una hipótesis plantea que la enfermedad de Alzheimer es una anomalía que entraña insuficiencia sináptica, como han resumido [Querfurth y LaFerla](#). Ellos enlistaron algunas de las perturbaciones subcelulares que conectan el depósito de amiloide o de tau, con la pérdida neuronal; incluyen regulación anormal de calcio, inflamación, señalización de la insulina, metabolismo del colesterol y ciclo celular aberrante de reentrada. Son muy complejos e inciertos para comentarse en este inciso, pero son unos de los hallazgos más prometedores en este campo de investigación.

Desde hace mucho se ha comprobado que la enfermedad de Alzheimer no es causada por cualquiera de los tipos usuales de arterioesclerosis. Por otra parte, varios estudios indican que la presencia de infartos cerebrales, pequeños o grandes, y la enfermedad de materia blanca isquémica indefinida, aceleran el depósito de amiloide y el desarrollo de marañas fibrilares en el cerebro de pacientes con Alzheimer (véase más adelante); no se conoce el mecanismo de estas interacciones. Como hecho nada sorprendente, la afección cerebrovascular también exagera el ritmo de progresión y el grado de demencia. Es bastante clara la forma en que lo anterior se vincula con la entidad llamada demencia *arterioesclerótica, por múltiples infartos, o vascular*. Indudablemente, como se expuso en el [Capítulo 33](#), los accidentes cerebrovasculares múltiples originarán déficit cada vez mayores que desde el punto de vista acumulativo, podría aceptarse como demencia. Cuando menos, algunas de las lesiones focales que contribuyen al síndrome cognitivo se pueden identificar sobre bases clínicas y hay un deterioro gradual en la función, que corresponde a los accidentes mencionados. Sin duda alguna, puede ser más difícil identificar este tipo de demencia vascular cuando varios infartos son del tipo lacunar relativamente asintomático; en tal situación, la capacidad psíquica de tales pacientes puede disminuir de forma gradual y continua, de manera similar a lo observado en la enfermedad de Alzheimer. La memoria queda relativamente indemne en las etapas iniciales, y por lo común un estado pseudobulbar o deterioro de la marcha acompaña a la demencia. El cambio de la sustancia blanca subcortical en la enfermedad de Binswanger, ocasiona problemas diagnósticos similares. Los autores de este texto se inclinan por el criterio expresado en el [capítulo 20](#) y resumido en el comentario de Jagust en que hay una interacción indefinida y tal vez sinérgica entre los accidentes cerebrovasculares y el deterioro mental progresivo en personas con enfermedad de Alzheimer. En la experiencia de los autores de este texto, muy a menudo es el cuadro degenerativo de la enfermedad de Alzheimer lo que explica la demencia. Es tentativo plantear una relación similar entre la enfermedad de Alzheimer y lesiones craneocefálicas previas, pero ello ha hecho que se especule que



varios tipos de lesiones cerebrales inducen la aparición y evolución de ovillos neurofibrilares y depósito de amiloide, tal vez como si fueran partes de una respuesta de reparación.

Hasta el momento no se encuentra alguna relación entre los rasgos de la personalidad, previos a la aparición de la enfermedad, pero un hallazgo intrigante que proviene de lo que se conoce como “Nun study” y otros estudios similares, sugiere una capacidad lingüística deficiente en etapa temprana de la vida, en correspondencia con el posterior desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (Snowden et al., 1996). En este estudio se compararon las autobiografías de 93 monjas, escritas cuando tenían 20 años, y se calificó el grado de complejidad lingüística y de imaginación. De las 14 hermanas que murieron en etapa tardía de la vida, el deterioro de la función cognitiva y los hallazgos neurohistopatológicos demostraron la presencia de Alzheimer en siete de ellas, que exhibían “imaginación baja” de acuerdo con sus escritos y ninguna condición de Alzheimer en las siete cuyos escritos fueron más complejos desde el punto de vista cognitivo. Sin duda, el tipo de correlación anterior y puede ser objeto de interpretaciones diversas, pero de otras investigaciones ha surgido la idea general de una “reserva cognitiva” que posee una característica protectora o que simplemente oculta el deterioro mental. También existe el concepto general, confirmado por algunos estudios como el de Verghese et al., que señala que una vida mental activa puede reducir la gravedad de la declinación mental con el envejecimiento, pero con la información disponible no es posible establecer una conclusión firme.

#### Anomalías de los neurotransmisores

A finales del decenio de 1970, despertó un interés considerable el descubrimiento de una reducción notable de la acetiltransferasa de colina (ChAT, *choline acetyltransferase*) y de la **acetilcolina** en el hipocampo y la neocorteza de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Esta pérdida de la capacidad sintética colinérgica se atribuyó a la pérdida de células en los núcleos basales del prosencéfalo (en especial, el núcleo basal de Meynert), donde se origina la mayor parte de las terminales nerviosas colinérgicas de la neocorteza (Whitehouse et al.). Sin embargo, una reducción de 50% en la actividad de ChAT se encuentra en regiones como el núcleo caudado, que no muestran placas ni marañas (véase la revisión de Selkoe). La especificidad de los cambios de núcleos basales-colinérgicos corticales se cuestionó por razones adicionales. Por ejemplo, el encéfalo de Alzheimer también muestra pérdida de neuronas monoaminérgicas, y disminución de las funciones noradrenérgica, gabaérgica y serotoninérgica en la neocorteza afectada. Asimismo, se reduce la concentración de aminoácidos transmisores, en particular glutamato, en las áreas cortical y subcortical (Sasaki et al.), así como la concentración de varios neuropéptidos transmisores, de manera notable sustancia P, **somatostatina** y colecistocinina, pero aún no se determina si las anomalías bioquímicas mencionadas, incluso las colinérgicas, son primarias o secundarias a la pérdida neuronal heterogénea. Por último, la administración de colinómiméticos, ya sean precursores de la **acetilcolina** (p. ej., colina o lecitina), inhibidores de la degradación (p. ej., **fisostigmina**), o agonistas muscarínicos que actúan directamente sobre los receptores postsinápticos, no mostró un efecto terapéutico consistente (véase más adelante en “Tratamiento”).

Nunca se ha corroborado la intervención del aluminio en la génesis de los ovillos de neurofibrillas, como alguna vez se planteó. En fecha reciente, se ha sugerido que el uso de estrógenos por parte de postmenopáusicas o de antiinflamatorios en varones o mujeres, retrasa el comienzo de la enfermedad o podría disminuir su aparición, aunque ninguno de los dos planteamientos ha sido corroborado de manera adecuada.

#### Genética de la enfermedad de Alzheimer

En pacientes con una forma hereditaria de enfermedad de Alzheimer, fue de mucho interés y posible importancia el descubrimiento mencionado de un gen defectuoso que codifica para una proteína precursora de amiloide (APP) errante y que se localiza en una región del cromosoma 21, cerca del gen de amiloide  $\beta$  (St. George-Hyslop et al.) (Cuadro 38-1). Ello también explica las alteraciones de Alzheimer características del cerebro de casi todos los pacientes con el defecto de trisomía 21 (síndrome de Down), que sobreviven después de los 20 años de edad; que producen amiloide en exceso como resultado de la triplicación del gen. Como se comentó, los defectos génicos en el cromosoma 21 sólo causan una proporción pequeña de los casos familiares y un porcentaje minúsculo de la afección en total. Otras genealogías con enfermedad de Alzheimer se han ligado con mutaciones concomitantes raras de los genes de presenilina en el cromosoma 14 (presenilina 1; Sherrington et al.), que en algunas series explican hasta 50% de los casos familiares, y en el cromosoma 1 (presenilina 2), que explicarían muchos de los casos restantes (Levy-Lahad et al.); se resumen en el **cuadro 38-1**. Igual que en los casos de Down, la edad de inicio de la enfermedad en estas formas familiares es más temprana que en las esporádicas. Las cohortes anteriores de pacientes han aportado amplios conocimientos sobre el largo lapso que media entre la aparición del amiloide en el cerebro (en promedio un decenio), y el comienzo de la enfermedad clínica, y ello sugiere el uso posible de estudios de imagen de biomarcadores químicos de la enfermedad (La Red de Alzheimer con Herencia Dominante; consúltese el trabajo de Bateman et al.)



Cuadro 38-1

**MUTACIONES Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

GEN	PROTEÍNA	HERENCIA	EDAD	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
<i>APP</i>	Proteína precursora de amiloide	AD	Temprana	Raro, pero simula genéticamente enfermedad de Alzheimer esporádica
<i>PS1</i>	Presenilina 1	AD	Temprana	Como la anterior
<i>PS2</i>	Presenilina 2	AD	Temprana	Como la anterior
<i>ApoE</i>	Apolipoproteína E	Haplotipo	Tardía	Modifica la susceptibilidad a enfermedad de Alzheimer; el alelo $\epsilon$ -4 representa riesgo
<i>UBQLN1</i>	Ubiquitina 1	SPN	Tardía	Únicamente casos familiares
<i>TREM2</i>	TREM2	SNP	Tardía	Factor de modulación como para Apo E

AD, autosómica dominante; SNP, polimorfismo de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism*).

Desde hace algún tiempo se sabe con toda claridad que un exceso de amiloide aislado no explica por completo la enfermedad. Ciertas variantes secuenciales en genes normales, producen un riesgo mayor de la enfermedad. El primero en descubrirse fue el Apo E, que codifica la apolipoproteína E, un regulador del metabolismo de los lípidos con afinidad por la  $A\beta$  en las placas de Alzheimer, es otro marcador genético que modifica el riesgo de adquirir enfermedad de Alzheimer. De las diversas isoformas de la apolipoproteína E, la presencia de E4 (y su alelo génico correspondiente e4 en el cromosoma 19), se relaciona con triplicación del riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer esporádica ([Roses, Strittmatter et al.](#), y [Polvikosky et al.](#)). Se trata del mismo alelo que contribuye a elevar la fracción lipoproteínica de baja densidad en el suero. La posesión de dos alelos e4 casi asegura el desarrollo de la enfermedad en quienes sobreviven al octavo decenio de la vida. El alelo e4 modifica también la edad de inicio de algunas de las formas familiares de la enfermedad. En cambio, el alelo e2 está representado de manera deficiente entre los pacientes de Alzheimer. Por estas razones se cree que la apolipoproteína E, al interactuar de alguna forma con APP o con la proteína tau, modifica la formación de placas. En realidad, la posesión del alelo e4 se correlaciona con un aumento del depósito de  $A\beta$  en el cerebro (McNamara). Más aún, como lo señaló [Hardy](#), al parecer la ApoE actúa después que diversas mutaciones genéticas influyeron en la disfunción celular que causa enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, tales relaciones estadísticas no vinculan invariablemente a un alelo con la enfermedad, en un sujeto particular. En otras palabras, el alelo e4 no actúa como un rasgo mendeliano sino como un factor de susceptibilidad (riesgo). Cabe deducir que dichos individuos (tal vez todos) que terminan por mostrar la enfermedad de Alzheimer, no poseen el alelo de riesgo. Además, muchas personas con el alelo e4 viven y llegan a los 70 y 80 años sin presentar enfermedad de Alzheimer. Todo lo que puede afirmarse con certeza es que, en promedio, la presencia del alelo e4 acelera en unos cinco años la aparición de la enfermedad mencionada.

Otro polimorfismo en *TREM2* es muy raro, en comparación con las variantes de Apo E mencionadas, pero confiere un riesgo equivalente de que surja la enfermedad de Alzheimer, según se ha demostrado en algunas poblaciones ([Guerreiro et al.](#) y [Jonsson et al.](#)). En casos esporádicos de enfermedad de Alzheimer, el polimorfismo *TREM2* que, según parece, interviene en la enfermedad de Alzheimer, supuestamente ocasiona una eliminación inadecuada del amiloide por parte de los fagocitos. Otro gen raro modificador se ha identificado en los casos familiares en el sitio de *UBQLN1* (ubiquilina 1) y codifica una proteína que interactúa con PS1 y PS2 y participa en la degradación de proteasomas.

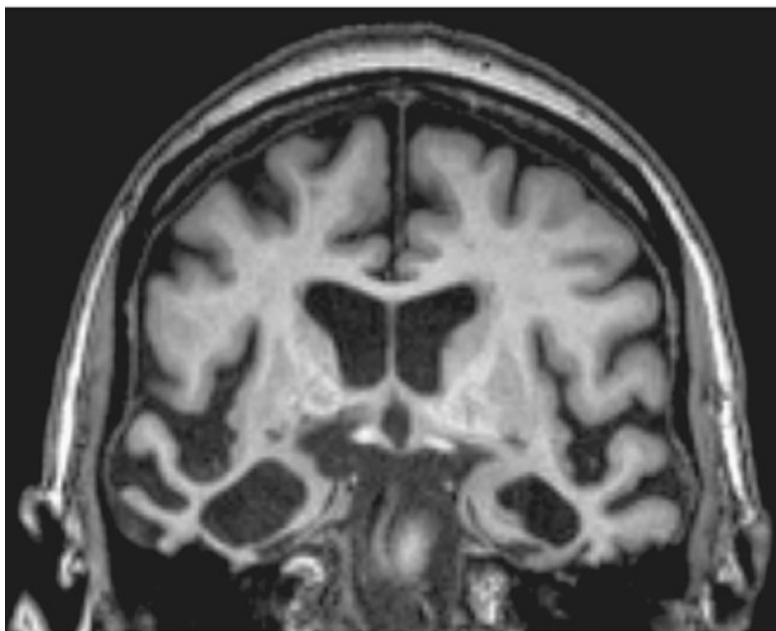
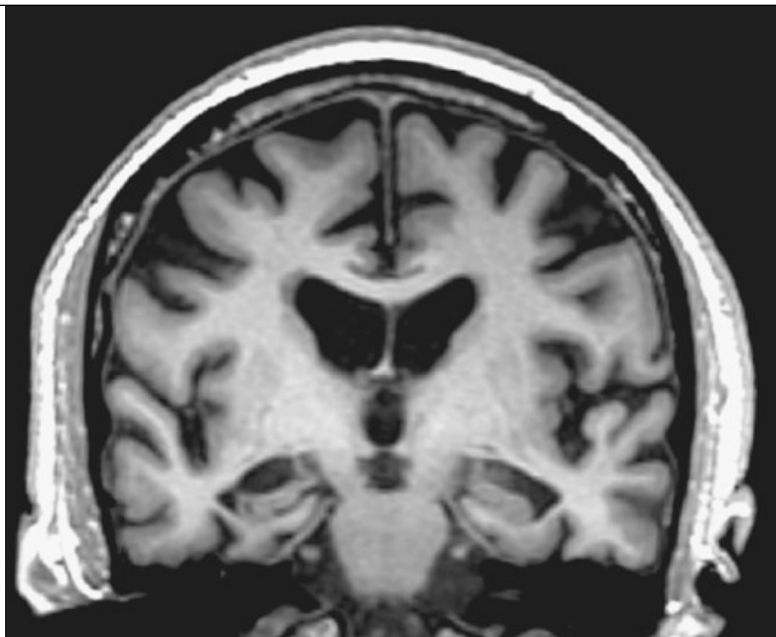
### Estudios diagnósticos

La tomografía computarizada (CT) y la MRI, son las pruebas auxiliares más útiles, aunque no definitivas ([fig. 38-3](#)). El tamaño de los ventrículos laterales y del tercero aumenta casi al doble de lo normal, y las cisuras cerebrales se amplían en los pacientes con enfermedad de Alzheimer avanzada. La MRI coronal de los lóbulos temporales mediales puede revelar una atrofia desproporcionada de los hipocampos y un correspondiente aumento de

tamaño de las astas temporales de los ventrículos laterales. Empero, al principio de la enfermedad, los cambios no exceden a los que se observan en muchos ancianos mentalmente intactos. Por este motivo, no puede confiarse solamente en los procedimientos de imágenes para el diagnóstico y la CT y la MRI tienen su valor máximo para excluir causas alternativas de la demencia, como tumor cerebral, hematoma subdural, infarto cerebral e hidrocefalia. El EEG experimenta enlentecimiento difuso, pero sólo en una etapa tardía del curso de la enfermedad, nuevamente, es útil en la exclusión de otras causas del deterioro mental que se manifiesta intrínsecamente por actividad convulsiva o por los cambios típicos de una encefalopatía metabólica. El LCR también es normal, aunque a veces muestra ligera elevación de las proteínas totales. El uso del conjunto de datos clínicos, imágenes cerebrales en el contexto de la edad del paciente y la evolución de la enfermedad con el paso del tiempo, permiten establecer en forma correcta el diagnóstico de demencia senil del tipo de Alzheimer en 85% a 90% de los casos.

**FIGURA 38-3.**

*Imagen superior:* MRI coronal con ponderación en T1 de un varón de 74 años con demencia moderada de tipo Alzheimer. Se advierte atrofia cerebral difusa y del hipocampo, con una dilatación *ex vacuo* ventricular y dilatación de surcos corticales. *Imagen inferior:* MRI coronal con ponderación en T1 de una mujer de 70 años con demencia lobar frontotemporal, variedad conductual. La atrofia del lóbulo temporale derecho es mayor que la del izquierdo, no guarda proporción con la atrofia de los lóbulos frontal y parietal.



Fuente: A.J. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En la experiencia de los autores han sido muy útiles los estudios del flujo sanguíneo y metabolismo cerebral como tomografía computarizada por emisión de fotón único [SPECT, *single-photon emission tomography*]) y la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*), que en los comienzos de la enfermedad suelen, pero no siempre, mostrar menor actividad en las regiones de asociaciones parietales y en los lóbulos temporales mediales. En muchos enfermos, cuando se manifiestan tales cambios, el diagnóstico ya se corroboró sobre bases clínicas. Los nuevos agentes de ligando PET que se unen a amiloide como el “compuesto de Pittsburgh” y los ligandos tau son más sensibles para identificar y observar el curso de la enfermedad de Alzheimer. Es posible que su mayor utilidad resida en detectar los cambios antes de que se manifieste la atrofia cerebral, y para identificar a pacientes que muestran los cambios más tempranos de la enfermedad, cuya evolución de puede ser modificada por medicamentos. Se les emplea hoy día como biomarcadores en estudios terapéuticos de varios fármacos que aminoran o eliminan el amiloide cerebral.

Las pruebas neuropsicológicas en el caso típico muestran deterioro desproporcionado de la memoria y de las capacidades para el acceso verbal. Las pruebas tienen utilidad particular cuando esta capacidad declina de manera seriada. En fecha reciente, [Perry y Hodges](#) revisaron ciertos aspectos de la

atención y las funciones ejecutivas en la enfermedad de Alzheimer que también manifiestan cambios en la enfermedad. El empleo de estas pruebas se describió en el [capítulo 20](#).

No se conocen marcadores biológicos probados de la enfermedad de Alzheimer, con la posible excepción de la proporción de A $\beta$ 42 con tau, en el líquido cefalorraquídeo (la proporción es baja en la enfermedad de Alzheimer). El estudio anterior se utiliza en algunas clínicas, pero quizá no esté lo suficientemente validado para el uso corriente ([Maddalena et al.](#)). [Schoonenboom et al.](#) han demostrado que la incorporación de tau fosforilada del LCR (p-tau) a la proporción típica de amiloide/tau en el mismo líquido, pudiera brindar mayor especificidad para diferenciar a la enfermedad de Alzheimer, de otros cuadros demenciales.

### Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer

Antes, cuando virtualmente ninguna de las formas de demencia podía tratarse, se ganaba poco, tanto en favor del paciente como de sus familiares, al verificar la causa de la enfermedad cerebral (Véase también [cuadro 20-3](#)). Actualmente se cuenta con tratamientos adecuados para diversas enfermedades y trastornos que ocasionan deterioro cognitivo, lo que confiere una importancia enorme al diagnóstico apropiado.

Las formas de la demencia que actualmente pueden ser tratables son las causadas por: hidrocefalia normotensa; hematoma subdural crónico; la propia del sida; encefalitis paraneoplásicas y autoinmunitarias; deficiencias nutricionales (de [tiamina](#), síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Marchiafava-Bignami, pelagra, hipovitaminosis B<sub>12</sub>); intoxicación crónica por drogas y fármacos (como alcohol o sedantes); múltiples infartos cerebrales; algunos trastornos endocrinos y metabólicos (mixedema, encefalopatía de Hashimoto), neurosífilis y otras meningitis crónicas, enfermedad de Cushing, encefalopatía crónica de origen hepático; tumores de los lóbulos frontal y temporal; demencia vascular; vasculitis cerebral; sarcoidosis; leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML); enfermedad de Whipple; esclerosis múltiple, y la seudodemencia de la depresión, a menudo descuidada. El clínico puede descartar fácilmente muchos de los trastornos mencionados, por una cuidadosa anamnesis, por medio de las evaluaciones seriadas extrahospitalarias en que se practiquen estudios de sangre y LCR, EEG, CT, MRI y evaluaciones neuropsicológicas. Los autores han incorporado en forma regular, pero poco frecuente, los resultados de estudios de imagen metabólicos del cerebro (FDG-PET y estudios de ligando de amiloide), así como la proporción de amiloide-tau en LCR. En situaciones excepcionales, puede estar justificada la biopsia de cerebro en el diagnóstico de la demencia, limitada casi exclusivamente a los casos de evolución rápida. La serie publicada por [Warren et al.](#), que incluyó 90 biopsias consecutivas hechas entre 1989 y 2003 para el diagnóstico de demencia, constituye una muestra en perspectiva, aunque sesgada. En más de la mitad de los casos tal método confirmó el diagnóstico, que en su mayor parte incluía las enfermedades de Alzheimer, de Creutzfeldt-Jakob e inflamatorias. Sin embargo, hay que dar al neurocirujano datos razonablemente seguros de que no es factible una enfermedad por priones.

Uno de los problemas en el diagnóstico diferencial ha sido distinguir entre una depresión de la vida tardía y una demencia, en especial cuando hay cierto grado de ambas. La observación durante varias semanas o más tiempo y el comportamiento del paciente clarifican la diferencia. No es difícil separar la demencia por múltiples infartos de la debida a enfermedad de Alzheimer, como se comenta más adelante. También puede confundirse con enfermedad de Alzheimer la demencia de la hidrocefalia normotensa ([cap. 29](#)). Como se comenta adelante, en la práctica se presenta con frecuencia el problema de diferenciar la enfermedad de Alzheimer, respecto de una forma más “benigna” de declinación de la memoria asociada con el envejecimiento. Estas diversas alteraciones tratables se estudian en los [capítulos 20, 29, 33](#) y, el importante aspecto de la depresión en el [cap. 48](#). A menudo los autores confiaron, con bases clínicas, en que un paciente padecía enfermedad de Alzheimer sólo para descubrir durante la necropsia que su enfermedad se debía a una parálisis supranuclear progresiva, a la enfermedad de corpúsculos de Lewy, a la enfermedad de Pick o a otra degeneración de los lóbulos frontales que no era del tipo de Alzheimer, o a la degeneración nuclear corticobasal. Todos estos trastornos se discuten más adelante en este mismo capítulo.

### Tratamiento

No hay pruebas indicativas de que cualquiera de las formas de tratamiento propuestas para la enfermedad de Alzheimer (vasodilatadores cerebrales, estimulantes, L-dopa, dosis masivas de [vitaminas B](#), C y E, *Ginkgo biloba*, [oxígeno](#) hiperbárico, inmunoglobulina intravenosa y muchas otras) ejerzan algún efecto saludable. Estudios clínicos de [fisostigmina](#), colina y lecitina orales han proporcionado resultados negativos o no interpretables.

Es poco el efecto de los precursores y agonistas colinérgicos y los inhibidores de acetilcolinesterasa como el donepezil, que actualmente son usados. En lo que respecta a este último grupo de fármacos, algunos estudios amplios han demostrado una pequeña prolongación de la capacidad del enfermo para llevar una vida independiente, pero para obtener tales resultados por lo común se necesita que los fármacos se administren durante seis a 12 meses. Por ejemplo, el metaanálisis de los medicamentos, en forma colectiva, demostró una mejoría media de 2 a 3 puntos en la Escala de 70

Puntos de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer y un retraso leve en la evolución. A pesar de que algunas investigaciones no han demostrado beneficio alguno (p. ej., el Grupo por Colaboración AD2000), el fiel de la balanza se inclina por el uso de tales fármacos en la práctica, pero únicamente en pacientes con afectación leve o moderada.

Los efectos secundarios de los fármacos anteriores suelen incluir náusea o, con menor frecuencia, vómito. Familiares de pacientes de los autores comentan que el medicamento, algunas veces, causó insomnio o aumentó la confusión. Vale la pena señalar que cuando se utiliza succinilcolina, el antagonista del receptor de [acetilcolina](#), antes de una anestesia general, sus efectos pueden prolongarse en pacientes que toman los medicamentos mencionados. Por medio de [trazodona](#), [haloperidol](#), [tioridazina](#), [risperidona](#) y fármacos similares, se pueden suprimir algunos de los comportamientos y alucinaciones aberrantes cuando éstas constituyen problemas, para tornar más cómoda la vida del enfermo y sus parientes, pero algunas investigaciones sugieren que su aplicación general origina más problemas que los que resuelve y por ello habrá que interrumpir su uso cuando surjan efectos adversos. El estudio aleatorizado hecho por [Schneider et al.](#) indicó que la [olanzapina](#), la [quetiapina](#) y la [risperidona](#) para tratar psicosis, agresión o agitación durante la enfermedad de Alzheimer, tenían casi la misma eficacia que el placebo para corregir esos síntomas, y se debía en gran medida a que los tres fármacos no eran tolerados. Podría preferirse moderadamente a la [olanzapina](#) en los pacientes que siguen recibéndola. Son muy escasos los recursos con que queda el clínico, salvo utilizar esta categoría de fármacos o el [haloperidol](#), para controlar el comportamiento incontrolable. Son útiles, en casos de perturbaciones del sueño, dosis pequeñas de diazepam como el [lorazepam](#), pero también agravan la confusión del paciente.

Se han intentado asimismo los antagonistas glutaminérgicos como el *N*-metil-D-aspartato (NMDA), en especial [memantina](#) (20 mg/día). En un estudio de este último fármaco por [Reisberg et al.](#) en 252 pacientes (de los cuales terminaron el estudio 187), hubo mejores resultados en unas cuantas escalas que indican la conducta funcional en comparación con el placebo, pero no se observó algún cambio en tres medidas importantes del desempeño cognitivo. Como los efectos adversos mencionados fueron netamente menores, se ha aprobado el uso del fármaco en las etapas finales de la enfermedad de Alzheimer, junto con los productos colinérgicos. A veces surge alucinosis o agitación que obliga a interrumpir su empleo. La combinación de [memantina](#) y donepezil en personas con afectación moderada o grave, al parecer no brindó beneficio alguno respecto a uno u otro de los fármacos solos ([Howard et al.](#)). Los efectos de ambos medicamentos en las etapas tardías de la enfermedad son, en cualquier caso, mínimos.

En una serie muy interesante de investigaciones con empleo de pequeñas moléculas que inhiben a la enzima  $\gamma$ -secretasa (semagacestat, consúltase el trabajo de [Doody et al. 2013](#)), o de un inhibidor de la enzima 1 que desdobra la proteína precursora de amiloide en el sitio beta (BACE-1; consultar el artículo de [Egan et al.](#)), o un anticuerpo monoclonal dirigido a las formas solubles del amiloide (solanezumab; consúltase el trabajo de [Doody et al., 2014](#)), no se demostró beneficio neto en la enfermedad incipiente de Alzheimer. Se explora la suposición de que el amiloide se deposita mucho antes de que comiencen los síntomas clínicos, y dichos productos podrían ser útiles si se comienza su uso antes de las etapas sintomáticas de la enfermedad, pero se sabe de varios estudios que fracasaron en esa fase del trastorno. Esa es la meta de varias investigaciones en las formas predominantemente hereditarias de la enfermedad, en que son tratados pacientes presintomáticos.

Una serie de experimentos en animales ha demostrado la posibilidad de eliminar las placas gracias a la vacunación contra el amiloide, y ello hizo que se emprendieran estudios en seres humanos con el uso de una vacuna similar. Una investigación tuvo que ser interrumpida por la aparición de encefalitis inmunitaria en un corto número de pacientes, pero en el material de necropsia hubo signos de que esta nueva estrategia posiblemente alcanzó el efecto buscado de aminorar el depósito de amiloide ([Orgogozo et al.](#)). Se están elaborando vacunas ya revisadas para nuevos estudios de este planteamiento.

Ante el estado de la terapéutica en la enfermedad de Alzheimer, siempre es importante la asistencia global de la persona demente, que debe realizarse siguiendo las pautas señaladas en el [capítulo 20](#), sin olvidar que el consejo del médico suele ser el recurso principal con que cuentan los familiares para sus decisiones médicas y sociales importantes. Como se destacó en una monografía que resumió las deliberaciones de una comisión sobre el estado de los cuidados asistenciales en Europa ([Winblad et al.](#)), la atención de pacientes afectados “no concuerda fácilmente con los típicos sistemas asistenciales de salud”. Es difícil coordinar los recursos comunitarios, familiares y médicos, y la terminación de la vida y las decisiones de competencia están fragmentadas. Al considerar la magnitud del problema, constituye una deficiencia social grave.

### Estados patológicos relacionados

Como se indicó antes, los cambios histológicos de la enfermedad de Alzheimer tienen diversas relaciones interesantes. Las placas de amiloides y los depósitos de ovillos de neurofibrillas son las alteraciones más frecuentes en el cerebro de personas con enfermedad de Parkinson (20% a 30%), que en el cerebro de testigos de igual edad ([Hakim y Mathieson](#)). Los hallazgos anteriores explicarían en parte la elevada incidencia de demencia en

personas con tal padecimiento (véase adelante). Como ya fue mencionado, al evolucionar la enfermedad de Alzheimer pueden surgir signos extrapiramidales. En tales enfermos, [Burns et al.](#) han detectado cambios en la sustancia negra, que incluyen acumulación de sinucleína y de tau representativa de cuerpos de Lewy. Otra relación entre ambas enfermedades se manifiesta en el *complejo parkinsonismo-demencia de Guam* (una isla del Pacífico), que también se describe más adelante. En esta entidad, los síntomas de demencia y parkinsonismo se relacionan con cambios neurofibrilares en la corteza cerebral y en la sustancia negra, respectivamente; las placas seniles y los corpúsculos de Lewy son hallazgos infrecuentes. Lo que puede deducirse de los síndromes “cruzados” es que en estas enfermedades aparecen cambios degenerativos múltiples que originan la heterogeneidad del cuadro clínico inicial.

La identificación de cambios neurofibrilares (y en menor grado de placas) en los boxeadores (*síndrome de “punch-drunk”* o “*demencia pugilística*”), es otra ramificación interesante del proceso de la enfermedad de Alzheimer, en cuanto a que el traumatismo al parecer desencadena uno de los signos básicos de la enfermedad, tal como se expuso en el [capítulo 34](#). Algunos de los casos de *afasia progresiva primaria* (véase más adelante), muestran cambios de tipo Alzheimer y depósito de placas de amiloide como el cambio patológico primario. Se advierten vínculos poco comunes y significativos, como la demencia con la enfermedad de motoneurona o los casos de demencia de índole familiar con la paraplejía espástica, notificada por [Worster-Drought](#) y por [Van Bogaert et al.](#) (véase más adelante). En este caso, los cambios neurofibrilares constituyen el signo más notable, en tanto que casi no se identificaron las placas de amiloide o definitivamente no estaban presentes.

Otra conexión interesante es la interrelación primaria mencionada entre la enfermedad cerebrovascular (accidente) y la enfermedad de Alzheimer. Es un área compleja que en un tiempo, consideró los dos procesos íntimamente vinculados y más tarde fue rechazada para traerla de nuevo a la atención con un enfoque más claro, como se expone en el [Cap. 33](#).

## Atrofias lobares (Degeneración lobar frontotemporal, Afasia primaria progresiva, atrofia cortical posterior)

Esta categoría amplia de enfermedades ha evolucionado y su nosología es confusa, porque el tipo de atrofia selectiva de un lóbulo cerebral puede ser causado por cambios histopatológicos diferentes. La idea de la atrofia lobular fue introducida en 1892, cuando Arnold Pick, en Praga, describió una forma especial de degeneración cerebral en que la atrofia era circunscrita (muy a menudo en los lóbulos frontal o temporal), con afección de las sustancias gris y blanca. Por tal razón, el autor utilizó el término de *esclerosis lobulary* no *cortical*. En 1911, [Alzheimer](#) publicó el primer estudio cuidadoso de los cambios microscópicos, seguido de análisis más completos de los cambios patológicos hechos por prominentes neuropatólogos de esa época. El cambio patológico vinculado con esta categoría de enfermedad puede ser uno de varios tipos: corpúsculos de inclusión de Pick, ovillos de neurofibrillas, otras inclusiones o ausencia de cambios característicos, salvo la desaparición de neuronas. Por lo contrario, la gliosis y los leves cambios espongiiformes en las capas superficiales de la corteza e incluso la típica placa y la aparición de los ovillos, se han asociado, todos ellos, con los síndromes de atrofia manifiesta de los lóbulos frontal y temporal, lo que ha aflorado de las investigaciones de Pick y de Alzheimer, es que entre las atrofias lobares, las más comunes e importantes son un grupo de degeneraciones frontotemporales que tienen perfiles clínicos y patológicos heterogéneos.

A diferencia de la enfermedad de Alzheimer, en la que la atrofia es relativamente difusa, el cambio patológico en la atrofia lobular es circunscrito y suele ser asimétrico. Los lóbulos parietales están afectados menos a menudo que los frontales y temporales. Las circunvoluciones dañadas se tornan del espesor de una hoja de papel y, en los estadios avanzados, se asemejan a la almendra de una avellana seca. La superficie de corte, además de señalar angostamiento intenso de la franja cortical, muestra una imagen grisácea y un menor volumen de la sustancia blanca subyacente. El cuerpo calloso y la comisura anterior también presentan la atrofia, pero casi con certeza se trata de fenómenos secundarios. La piamadre-aracnoides suprayacente suele estar engrosada y hay agrandamiento de ventrículos. Se observa que hay indemnidad relativa de las circunvoluciones precentral y postcentral, temporal superior y occipital y se advierte el contraste extraordinario con las zonas atrofiadas.

Las degeneraciones lobares frontotemporales más frecuentes (FTLD, *frontotemporal lobar degenerations*) (a las cuales se agregó el nombre Pick), pueden presentar cualquiera de varios cambios patológicos y reflejar causas genéticas diferentes, pero el depósito de tau probablemente sea el mecanismo patológico básico en casi todos los casos. Por ejemplo, las variantes conductual o afásica de la FTD que se describe más adelante, pueden ser consecuencias del depósito de tau, de progranulina, de amiloide o de sinucleína. No se sabe si vale la pena conservar el término de “enfermedad de Pick” para señalar un proceso peculiar, distinto del tipo poco común que depende del depósito de inclusiones intracitoplásmicas argirófilas (cuerpos de Pick) y neuronas con tinción difusa y con abombamiento (células de Pick). En otros aspectos, se trata simplemente de una del gran grupo de FTLDs. Son la atrofia lobar y los cambios notables en la sustancia blanca subyacente, lo que constituyen los elementos unificadores de este grupo de enfermedades.



## Manifestaciones clínicas y patológicas

Los neurólogos y los neuropatólogos utilizan los términos descriptivos atrofia lobar frontotemporal y demencia frontotemporal, para calificar a un síndrome clínico que se acompaña de degeneración de los lóbulos frontal y temporal. En el [Cap. 20](#) expusimos algunos de los aspectos clínicos de la demencia frontotemporal, pero en términos generales, son de dos tipos principales: una variante conductual y una variante de lenguaje, y esta última se divide en demencia semántica, afasia no fluida progresiva, y una variante logopénica que se describe más adelante.

En varios trabajos sobre el tema, se ha terminado por usar el término en forma muy restringida, y asignarlo solamente a casos con tinción de tau en las neuronas. Muchos casos son esporádicos, pero las variedades hereditarias de la variante conductual que se destaca adelante pueden explicar incluso 40% y provienen de varios genes vinculados más bien con tau (como la proteína vinculada con los microtúbulos (MAPT), a granulina (GRN), ambas en el cromosoma 17), lo cual refuerza su diferenciación como una entidad separada. Precisamente, en tales casos es más notable el depósito de tau en la corteza frontotemporal y la sustancia negra. Dichas mutaciones alteran las proporciones de isoformas diferentes de la proteína y culminan en la acumulación de tau y su hiperfosforilación. En consecuencia, muchos casos de demencia frontotemporal se vinculan con mutaciones del gen de tau. Sin embargo, se han identificado agregados anormales de tau en prácticamente todas las atrofas neurodegenerativas, y por ende, forman el constituyente del par de filamentos helicoidales (ovillos neurofibrilares) de la enfermedad de Alzheimer y en la parálisis supranuclear progresiva en que abundan, aunque con una estructura un poco diferente. Con base en las observaciones de trabajos de Neary y de [Neary et al.](#), los casos puros tau-reactivos rebasan en número a los de la enfermedad de Pick, y esta última es definida estrictamente por la degeneración de la sustancia blanca cortical y las inclusiones de Pick. Por último, las variantes afásicas de FTD suelen acompañarse de cambios de tipo Alzheimer, ello agrava la dificultad de esclarecer el tema.

### FTLD de la variante conductual

Los pacientes estudiados para identificar cambios conductuales presentan anomalías de la personalidad y aspectos afines que incluyen apatía, desinhibición, perseverancia, deficiencia de juicios morales y escasa capacidad de abstracción, pérdida de la empatía, afectos raros, trastornos de la alimentación e irresponsabilidad general. Casi siempre hay deficiencia de la introspección y algunas personas se tornan eufóricas o muestran comportamientos compulsivos repetitivos. Ha sido frecuente que se haga el diagnóstico inicial de depresión. A finales de la enfermedad a veces predominan otros síntomas psiquiátricos, como conducta sociopática y sin inhibiciones, con aspectos de hiperverbosidad e hiperfagia. En casos avanzados, también se identifica un comportamiento de “utilización” (uso compulsivo de implementos y herramientas que se le muestran al paciente).

En CT, MRI y estudios de imagen funcionales se muestra una atrofia desproporcionada e hipofunción de los lóbulos frontales, por lo común asimétricas. Una fracción de pacientes con este tipo de demencia frontotemporal tiene signos parkinsonianos. Una forma de enfermedad de motoneurona también está ligada a la demencia frontotemporal en un corto número de pacientes; es particularmente lo que acontece en la variedad de Guam (llamada ahora *del Pacífico Occidental*), y en la atrofia frontotemporal heredofamiliar que depende de una mutación en el cromosoma 17.

A pesar de ello, se ha observado una demencia frontotemporal idéntica a la de los casos tau-reactivos, en otros pacientes sin tinción de tau o de sinucleína de las neuronas.

### Afasias progresivas primarias (PPA)

Las perturbaciones focales y en particular la afasia y la apraxia, aparecen en forma temprana y predominantemente en algunos pacientes con degeneraciones lobares y ello denota la existencia de una lesión en los lóbulos izquierdos frontal o temporal. Desde otra perspectiva, se ha descrito un notable trastorno de lenguaje en casi 66% de todos los pacientes con atrofia del lóbulo temporal.

Se han definido varios tipos de tal alteración. En el primero, en la *afasia no fluida progresiva*, el paciente en el comienzo habla menos y tiene dificultad para hallar palabras (anomia), pero su estructura del lenguaje está intacta ([Mesulam, 1982](#)); más adelante, olvida o emplea erróneamente palabras y pronto deja de entender gran parte de lo que oye o lee. Las frases son breves y “telegráficas”. Más adelante se manifiestan la disartria y la apraxia y por último el individuo prácticamente queda mudo, al parecer sin deseos de hablar e incapaz para formar palabras ([Snowden et al. 1992](#)).

El segundo tipo, la *demencia semántica*, se caracteriza inicialmente por la dificultad para asignar nombres a cosas, personas y palabras, seguida por la perseverancia verbal, pero no se pierde la fluidez. Se advierte enorme dificultad para generar listas de palabras de una categoría dada, como los animales. El paciente está perfectamente consciente de que tiene dificultad para hallar palabras. Al final, además de perder el uso de nombres de

personas y objetos, también pierde su significado o el conocimiento conceptual del vocablo. Algunos individuos pueden presentar prosopagnosia intensa, especialmente si la atrofia se localiza de modo predominante en el lado derecho. Se conserva la memoria de los hechos de un día a otro.

Se ha planteado la posibilidad de un tercer tipo, la *afasia logopénica*, que comparte muchos de los aspectos de la afasia no fluida, pero en la que no se pierde el significado de las palabras.

Según Mesulam (2003), que estudió el trastorno extensamente, 60% de estos pacientes no muestra cambios patológicos característicos; 20%, tiene cuerpos de Pick y una proporción similar presenta los cambios típicos de la enfermedad de Alzheimer en la región cortical afectada. No se ha detectado una tendencia familiar clara. Se puede consultar el [Capítulo 22](#) en busca de detalles de los trastornos afásicos.

### Atrofia cortical posterior

La variante regional mencionada de la degeneración lobar tiene una frecuencia un poco menor que la afasia progresiva primaria, según el número de enfermos atendidos por los autores de este texto. La característica fundamental es la pérdida progresiva de la capacidad de entender y utilizar la información visual. El resultado es una dificultad visuoespacial progresiva y al final profunda, con conservación relativa de la memoria. Surgen prosopagnosia, acromatopsia y dislexia o pueden ser difíciles la percepción de profundidad, los intentos para alcanzar los objetos, y hay una extraordinaria sensibilidad a la luz brillante. Los pacientes que han atendido los autores en el comienzo tuvieron una sensación vaga de desorientación visual y con el paso de los meses apareció dificultad para mirar o reconocer objetos enfrente de ellos. Muchos tuvieron alexia con agrafia, en tanto que otros tuvieron acalculia o los demás elementos del síndrome de Gerstmann. Al final, algunos quedaron ciegos corticalmente. El síndrome, en esencia, es de una perturbación visual aperceptiva que incluye fragmentos de los síndromes de Balint y de Gerstmann. La edad promedio de comienzo es de 60 años. El cambio patológico más frecuente en casi todos los señalamientos ha sido característico de la enfermedad de Alzheimer.

## Demencia con cuerpos de Lewy (Enfermedad difusa con cuerpos de Lewy)

Después de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad difusa con cuerpos de Lewy o demencia con cuerpos de Lewy, constituye la entidad patológica más frecuente definida en muchas series de individuos con demencia global. Se ha observado un incremento constante en las notificaciones de este problema desde la comunicación original de Okazaki et al. en 1961 (consúltese la revisión de Kosaka). La enfermedad se define por la afectación difusa de neuronas corticales por inclusiones de cuerpos de Lewy y la ausencia o presencia de un número insignificante de ovillos neurofibrilares y de placas de amiloide. En cierta medida, la identificación cada vez mayor del trastorno es consecuencia de la mejoría de las técnicas histológicas, en particular la capacidad de detectar por inmunotinción ubiquitina y sinucleína, componentes principales de los cuerpos de Lewy. La mejoría en la detección ha permitido una mejor definición del síndrome clínico y sus puntos diferenciales respecto a la demencia de Alzheimer y otros trastornos de este tipo. Ya que los cuerpos de Lewy en las neuronas corticales no están rodeados de una aureola peculiar, como están en la sustancia negra en casos de enfermedad de Parkinson (véase más adelante los comentarios y una microfotografía de un típico cuerpo de Lewy), fueron las razones por las que no se les identificó fácilmente. La  $\alpha$ -sinucleína agregada es el componente principal del cuerpo de Lewy, observación que resultará importante para conocer tanto la enfermedad de Parkinson como la demencia con cuerpos de Lewy.

### Manifestaciones clínicas

La enfermedad en su forma típica se caracteriza por signos parkinsonianos, demencia y una tendencia al delirio episódico, particularmente por las noches, y desorden en el comportamiento del sueño en la fase de movimientos oculares rápidos (MOR) (descritos más adelante y en el [Capítulo 18](#)). Un grupo de estudio ha planteado criterios diagnósticos, y exige la presencia de dos de tres de los siguientes: un síndrome parkinsoniano (por lo común simétrico); fluctuaciones de la conducta y la esfera cognitiva, y alucinaciones recurrentes (McKeith et al.). La última presentación de los criterios de este grupo destaca la presencia de un trastorno del comportamiento del sueño MOR y una sensibilidad neuroléptica severa. Con el tiempo se han apreciado las dimensiones de la enfermedad.

Burkhardt et al., en un análisis de 34 pacientes de enfermedad difusa de cuerpos de Lewy, observaron que el síndrome más característico era el de demencia progresiva en el anciano, en muchos casos con un comienzo tardío adicional de parkinsonismo. En el resumen de Lennox de 75 casos, un signo notable fue el parkinsonismo, en particular con rigidez de extremidades, de cabeza y de tronco, en 90% de los pacientes una vez que se manifestó plenamente la enfermedad, y prácticamente la mitad de ellos tuvieron temblor del tipo parkinsoniano (elemento un poco diferente del observado en otra serie). Byrne et al., al igual que otros investigadores, destacaron que la confusión episódica, las alucinaciones y los delirios

paranoides, formaban parte de los signos de la demencia de cuerpos de Lewy; tales aspectos psicóticos, en términos generales, no son característicos de la demencia de Alzheimer y las lóbulos, y cuando aparecen lo hacen en etapas avanzadas. En la revisión de Lennox, 33% de los pacientes mostraron tales oscilaciones en el comportamiento, pero conforme evolucionó la enfermedad, la amnesia, la discalculia, la desorientación visuoespacial, la afasia y la apraxia, difirieron poco de las observadas en la enfermedad de Alzheimer. En los pacientes cuyos casos publicaron [Fearnley et al.](#), se advirtió una parálisis de la mirada supranuclear que remedaba la de la parálisis supranuclear progresiva. Estas características clínicas “traslapadas” dificultan el diagnóstico, salvo que sea sobresaliente el signo específico de alucinaciones episódicas. La dificultad del diagnóstico también surge porque el trastorno parkinsoniano puede ser mínimo o muy notable y aparecer como una manifestación temprana o tardía.

Los signos parkinsonianos reaccionan favorablemente a L-dopa, pero sólo durante un tiempo limitado, y a veces a expensas de ocasionar delirio agitado o alucinaciones, que no serían características de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson ([Hely et al.](#)); en otros, la respuesta a la L-dopa no es constante ni manifiesta. Algunos enfermos también tienen hipotensión ortostática que corresponde a la pérdida neuronal y los cuerpos de Lewy en la columna neuronal intermedia o lateral de la médula o de los ganglios simpáticos y con ello remeda la degeneración estriado nigral o síndrome de Shy-Drager (consúltense párrafos siguientes). Otros autores han comentado sensibilidad extrema de los pacientes mencionados a los neurolepticos, que incluyen agravamiento de la confusión y empeoramiento extraordinario del parkinsonismo, o la aparición y evolución de un síndrome neuroléptico maligno.

En la experiencia de los autores de este texto con la enfermedad por cuerpos de Lewy, los síntomas parkinsonianos han sido más notables que los observados en la parálisis supranuclear progresiva, y el signo más característico, además del trastorno cinético y la demencia de progresión lenta, ha sido el estado de ansiedad y “vacío” con comportamiento psicótico o delirante intermitente. La carga para la familia y otros cuidadores del enfermo es impresionantemente grande.

En lo referente a los estudios diagnósticos, SPECT con transportador de [dopamina](#) con un radioindicador o un rastreador del receptor de [dopamina](#) indica disminución de la actividad de los núcleos lenticular y caudal (estriado), por lo común asimétrica, en comparación con los testigos, como se observa en la enfermedad de Parkinson, pero no en la de Alzheimer. Un hallazgo anormal y característico en la enfermedad con cuerpos de Lewy y en la de Parkinson es la mayor avidéz por FDG en la PET en las mismas estructuras. Con ligandos de [dopamina](#) radiomarcados en la enfermedad con cuerpos de Lewy, ET mostró avidéz en tales regiones. Por ello cabe usar a dichos estudios para diferenciar entre la enfermedad con cuerpos de Lewy (y la enfermedad de Parkinson) y los sujetos normales o con otras demencias, con la enfermedad de Alzheimer, pero no se emplean para diferenciar entre dos cuadros parkinsonianos. Ha surgido mayor interés por detectar alfa-sinucleína fosforilada en los nervios finos (quizá autonómicos) en la piel, y por medio de esa prueba diferenciar entre la enfermedad con cuerpos de Lewy y otras demencias ([Donadio et al.](#)). No se sabe si es posible distinguirla de la enfermedad de Parkinson.

## Tratamiento

Ha sido muy difícil, el control de los síntomas motores como se mencionó, y más aún para combatir la psicosis. Si surgen hipotensión ortostática u oscilaciones amplias de la presión arterial, el cuadro se complica más. Contra los cambios de la presión arterial suele administrarse [midodrina](#); los autores han obtenido resultados medianos con los mineralocorticoides. Se ha descrito como mínimo una investigación con asignación al azar que señaló beneficio con el inhibidor de anticolinesterasa, la [rivastigmina](#), para reducir los delirios, las alucinaciones y la ansiedad ([McKeith et al., 2000](#)). El pimavanserin, un agonista inverso y selectivo de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>, usado para tratar la psicosis en la enfermedad de Parkinson, ha producido beneficio modesto en la psicosis y las alucinaciones en una investigación de la demencia en la enfermedad con cuerpos de Lewy, sin empeorar los síntomas motores ([Cummings et al.](#)). También se han usado los antipsicóticos como la [quetiapina](#) y la [clozapina](#), pero tienen el inconveniente de sus riesgos y efectos secundarios.

## Otras demencias degenerativas

### Enfermedad de granos argirófilos

Esta entidad extraña se ha vinculado con una demencia de etapa tardía de la vida, en la que antes de dificultades con la memoria surgen perturbaciones conductuales. Los autores de este texto no tienen una idea clara de si la detección de granos argirófilos en el lóbulo mediotemporal, diferente de los ovillos neurofibrilares llenos de tau y de las inclusiones gliales (supuestamente un signo definitorio de la atrofia de múltiples sistemas), constituye por sí misma una entidad específica. Dicho dato se “traslapa” o coincide con el depósito de otros materiales que están vinculados más íntimamente con enfermedades demenciales, como las de tau fosforilada y cuerpos de Lewy. [Probst y Tolnay](#) destacaron que estas

pequeñas inclusiones argirófilas no aparecían en individuos no dementes. Es poco probable que el trastorno se identifique durante la vida; si constituyera una entidad genuina, debe ser rara. Conviene que el lector interesado consulte la revisión de [Ferrer](#).

### Neuroserpinopatía

En ocasiones han surgido notificaciones de casos de una demencia de comienzo en la vida adulta, con mecanismo de herencia dominante, con una evolución fulminante que sugiere una encefalopatía y el signo especial de convulsiones. La característica peculiar en la necropsia ha sido la presencia de grandes inclusiones intraneuronales eosinófilas PAS-positivas, que contienen agregados de neuroserpina, de la cual tomó su nombre la descripción inicial de “encefalopatía familiar con cuerpos de inclusión neuronales”. Las serpinas constituyen una familia de inhibidores de proteasas que incluyen la neuroserpina, proteína expresada exclusivamente en neuronas, y la  $\alpha_1$ -antitripsina. Las inclusiones neuronales alcanzan su número mayor en las capas profundas de la corteza y en la sustancia negra. La causa identificada han sido mutaciones sin sentido en el gen que codifica la neuroserpina. Los datos de la entidad han sido revisados por [Lomas y Carrell](#).

## ENFERMEDADES DEMENCIALES CON OTRAS CARACTERÍSTICAS NEUROLÓGICAS PROMINENTES

### Enfermedad de Huntington (corea de Huntington)

Esta enfermedad, que se distingue por la tríada de herencia dominante, coreoatetosis y demencia, conmemora el nombre de George Huntington, un médico de Pomeroy, Ohio. En 1872, en un documento que leyó ante la *Meigs and Mason Academy of Medicine* y publicó después en ese año en el *Medical and Surgical Reporter* de Filadelfia, Huntington ofreció una descripción sucinta y gráfica de la enfermedad, con base en observaciones de los pacientes que su padre y su abuelo hicieron durante su ejercicio profesional en East Hampton, Long Island. Ya se conocían informes de esta enfermedad (consúltese [DeJong](#), para los antecedentes históricos), pero carecían de la precisión y la integridad de la descripción de Huntington. En 1915, [Davenport](#) pudo demostrar que casi todos los pacientes de la porción oriental de Estados Unidos que experimentaban esta enfermedad podían rastrearse hasta encontrar entre sus antecesores a cerca de seis individuos que emigraron en 1630 desde la minúscula aldea del este de Bures, en Suffolk, Inglaterra. Una familia notable se rastreó por cerca de 300 años a través de 12 generaciones, en cada una de las cuales esta enfermedad se había presentado.

Según Huntington, la regla consiste en que “Cuando uno o ambos padres muestran manifestaciones de la enfermedad, uno o más de sus descendientes la sufrirán invariablemente, si viven hasta la vida adulta. Pero si por cualquier motivo estos niños pasan por la vida sin ella, el hilo se rompe y los nietos y los bisnietos de los pacientes originales pueden descansar tranquilos porque están libres de la enfermedad”. [Vessie](#), en una revisión de 962 pacientes con corea de Huntington, encontró sólo cinco que descendían de padres sin la afección. Es posible que en los cinco enfermos mencionados, un progenitor mostrara el rasgo en una forma muy leve, o hubo duda de su origen, porque las mutaciones espontáneas son raras.

Éste es uno de los tipos de enfermedad hereditaria del sistema nervioso y la causa principal de corea progresiva en todas las edades, que se observa con más frecuencia en los centros hospitalarios universitarios. Su frecuencia global se estima en cuatro a cinco por millón y en 30 a 70 por millón entre los sujetos de raza blanca descendientes de europeos del norte. La edad usual de inicio es entre el cuarto y el quinto decenios de la vida, pero 3 a 5% de los casos se presenta antes de los 15 años de edad y algunos incluso en la infancia, en los que se presenta en una forma especial. En casi el 30%, los síntomas se manifiestan después de los 50 años de edad. El progreso de la enfermedad es más lento en los pacientes ancianos, por razones que se indican adelante. Una vez iniciada, la enfermedad progresa de manera irrefrenable, hasta que sólo es posible la existencia restringida y alguna otra enfermedad termina con la vida del paciente.

La documentación genealógica exhaustiva determinó hace ya varios años, que la causa es un gen autosómico dominante con penetrancia completa. [Koller y Davenport](#) señalaron que los pacientes jóvenes suelen heredar la enfermedad de sus padres y los ancianos de sus madres. Se observa en gemelos idénticos con inicio casi a la misma edad.

El logro más importante con respecto a la comprensión biológica de la enfermedad de Huntington fue el descubrimiento de [Gusella et al.](#), de un marcador en el gen de Huntington, localizado en el brazo corto del cromosoma 4. De manera subsecuente, estos investigadores y otros identificaron la anomalía génica como una repetición excesivamente larga del trinucleótido CAG dentro del gen de Huntington, cuya longitud (número) no sólo determina la presencia de la enfermedad, sino también la edad de inicio, y en este sentido las longitudes de repeticiones más largas se acompañan de

una aparición más temprana de signos clínicos. El resultado de la expansión es la acumulación de la proteína anormal también denominada *huntingtina*. En el locus del gen de Huntington normalmente hay 11 a 34 repeticiones consecutivas (mediana: 19) del triplete CAG, y cada uno codifica para glutamina. Los individuos con 35 a 39 tripletes pueden eventualmente manifestar la enfermedad, pero su comienzo tiende a ser tardío y de poca intensidad, o limitada a la “corea senil” que se menciona adelante. Los casos con más de 42 repeticiones casi invariablemente presentan los signos de la enfermedad, si viven tiempo suficiente. Otra mutación alterna rara, llamada HDL2 (similar a la enfermedad de Huntington 2 [*Huntington disease-like-2*]), se ha vinculado con la expansión de la repetición CATCG del gen de juntofilina 3, pero es tan ocasional que muy pocos clínicos se toparán con ella (Margolis et al.).

Estos descubrimientos han hecho posible el desarrollo de una prueba genética para la cuantificación de la longitud de las repeticiones que confirman el diagnóstico en pacientes sintomáticos y permite detectar personas asintomáticas. Debido a que la enfermedad carece de tratamiento, el uso de las pruebas origina ciertas consideraciones éticas que deben resolverse antes de que se utilicen ampliamente.

## Manifestaciones clínicas

El *trastorno mental* adopta varias formas sutiles mucho antes de que aflore el deterioro más obvio de las funciones cognitivas. Las alteraciones ligeras y a menudo desconcertantes del carácter, son las primeras en aparecer en cerca de la mitad de los casos. Los pacientes empiezan a encontrar que todo está mal, a quejarse de manera constante y a sermonear a los otros miembros de la familia; pueden ser desconfiados, irritables, impulsivos, excéntricos, desaseados o en extremo religiosos, o exhibir un sentido falso de superioridad. El descontrol de sí mismo puede reflejarse en explosiones de carácter, ataque de desaliento, desaseo, alcoholismo o promiscuidad sexual. Los trastornos del humor, en particular la depresión, son frecuentes (cerca de la mitad de los pacientes en algunas series) y pueden constituir los síntomas más notables al principio del padecimiento. Es invariable que tarde o temprano el intelecto empiece a fallar. El paciente se vuelve menos comunicativo y más aislado desde el punto de vista social. En algunos casos estas alteraciones emocionales y cambios en la personalidad alcanzan tales proporciones que constituyen una psicosis virtual, con delirios de persecución o alucinaciones.

Disminución del rendimiento en el trabajo, incapacidad para afrontar las responsabilidades del hogar y trastornos del sueño, pueden precipitar la búsqueda de consulta médica. Se observan dificultades para mantener la atención, la concentración y para asimilar información nueva. La flexibilidad mental disminuye. Simultáneamente, las habilidades manuales finas se pierden (véase más adelante). Las partes de desempeño de la Escala de la Inteligencia del Adulto de Wechsler muestran una pérdida mayor que las verbales. La memoria está hasta cierto punto intacta. Esta dilapidación gradual de la función intelectual se caracteriza como “demencia subcortical”, es decir, los elementos de afasia, agnosia y apraxia se observan sólo rara vez y la pérdida de la memoria no es pronunciada. A menudo el proceso es tan lento, especialmente en casos de inicio tardío, que cierto grado de capacidad intelectual se preserva durante muchos años.

Al principio la *anormalidad de los movimientos* es ligera y más evidente en las manos y la cara; a menudo el paciente se considera sólo inquieto o “nervioso”. Lentitud de los movimientos de los dedos y las manos, tasa reducida de golpeteo con los dedos y dificultades para efectuar una secuencia de movimientos manuales, son signos motores tempranos. Estas anomalías se vuelven más pronunciadas poco a poco, hasta que la corea afecta toda la musculatura. La frecuencia del parpadeo aumenta (lo contrario a lo que ocurre en el parkinsonismo) y la protrusión voluntaria de la lengua, al igual que los intentos por sostener la postura, se interrumpen en forma constante por rápidos movimientos involuntarios. En la etapa avanzada de la enfermedad, el paciente rara vez permanece quieto por más de unos cuantos segundos. Los movimientos coreiformes son más lentos que las sacudidas bruscas y los lapsos posturales de la corea de Sydenham, y abarcan muchos más músculos. Tienden a recurrir en pautas estereotípicas, pero no tanto como los tics. Adquieren una calidad atetoide o distónica en los casos más avanzados. Por lo general, el tono muscular disminuye hasta la parte tardía de la enfermedad, en la que puede haber cierto grado de rigidez, temblor y bradicinesia, elementos sugerentes de enfermedad de Parkinson. El parkinsonismo con rigidez caracteriza a la variante de Westphal o la “rígida”, que más comúnmente comienza en la niñez o a la variante genética HDL2 comentada en párrafos anteriores. Los reflejos tendinosos se intensifican en una tercera parte de los pacientes, pero sólo unos cuantos presentan signo de Babinski. Los movimientos voluntarios se inician y ejecutan con más lentitud que en condiciones normales, pero no hay debilidad ni ataxia, aunque el habla, que se vuelve disártrica y explosiva a causa de la incoordinación entre la lengua y el diafragma, puede simular un trastorno cerebeloso. Es característica la incapacidad para mantener la lengua afuera. En los casos de inicio tardío puede haber un movimiento rápido casi constante de la lengua y la boca, que simula la discinesia tardía consecutiva al uso de medicamentos neurolépticos. En el [capítulo 4](#) se describe con más amplitud el trastorno de los movimientos que caracteriza la corea de Huntington.

La función oculomotora se afecta sutilmente en la mayoría de los pacientes (Leigh et al., Lasker et al.). Son en particular característicos el inicio trastornado y la lentitud de los movimientos de persecución y de sacudida ocular voluntarios, así como la incapacidad para efectuar una sacudida

voluntaria sin mover la cabeza. La distracción excesiva puede manifestarse durante el intento de fijación ocular. El paciente se siente impulsado a mirar los estímulos extraños, incluso cuando se le pide que los ignore. Con frecuencia la mirada hacia arriba también está alterada mientras la enfermedad avanza.

La relación de los síntomas coreicos con los mentales “no se rige por una regla general”, como señaló Wilson. Más a menudo los síntomas mentales preceden a la corea, pero pueden acompañarla u ocurrir después de ella, a veces con muchos años de diferencia. Siempre se observó cierto grado de anormalidad cognitiva, una vez que el trastorno de los movimientos se instaló por completo. Se han publicado casos excepcionales en que la discinesia o trastorno del movimiento persistió durante 10 a 30 años, sin cambios mentales ([Britton et al.](#)); tal situación sería más característica de pacientes con menos repeticiones de CAG. Después de 10 a 15 años con los síntomas, la mayoría de los pacientes se deteriora hasta llegar a un estado vegetativo, incapaces de estar de pie y caminar; comen poco; una amiotrofia leve puede aparecer en esta etapa final. Es notable la tasa elevada de suicidios, como lo señaló el mismo Huntington, en los sujetos que son víctimas de enfermedad de Huntington (consúltese también [Schoenfeld et al.](#)). Además, hay una incidencia elevada de traumatismos craneoencefálicos; el hematoma subdural crónico es un hallazgo frecuente en la necropsia.

Los primeros signos de la enfermedad pueden aparecer en la infancia, antes de la pubertad (incluso antes de los cuatro años), y se cuenta con las descripciones de varias series de estos casos de iniciación temprana ([Farrer y Conneally](#); [van Dijk et al.](#)). El deterioro mental a esta edad temprana se acompaña más a menudo de ataxia cerebelosa, problemas de la conducta, convulsiones, bradicinesia, rigidez y distonía, que de corea ([Byers et al.](#)). Sin embargo, como se mencionó, se sabe que la forma rígida de la enfermedad (variante de Westphal) a veces también se presenta en adultos, en algunos casos debido al HDL2. La declinación funcional es mucho más rápida en los niños que en los adultos ([Young et al.](#)).

Por lo general, la demencia es más grave en los casos de inicio más temprano (15 a 40 años de edad), y correspondientemente, con repeticiones más largas, que en los que comienzan a edad más tardía (55 a 60 años). En pacientes adultos con inicio temprano, la alteración emocional tiende a ser más intensa al inicio y precede en años a la corea y la pérdida intelectual; cuando se inicia a una edad mayor, los componentes iniciales suelen ser características coreiformes; en la edad madura, la demencia y la corea comienzan casi al mismo tiempo. En el otro extremo de edad, las primeras características pueden ser obvias a los ochenta años, con discinesias bucofaciales u otras que se atribuyen, por error, a una exposición a medicamentos neurolépticos, o es llamada “corea senil” ([cap. 4](#)).

## Patología y patogenia

La atrofia franca bilateral de la cabeza del núcleo caudado y el putamen es la anomalía característica, y suele acompañarse de un grado moderado de atrofia de las circunvoluciones en las regiones frontales y temporales. La atrofia de los núcleos caudados altera la configuración de las astas frontales de los ventrículos laterales; los bordes inferolaterales no muestran la protuberancia ordinaria formada por la cabeza del núcleo caudado. Además, el tamaño de los ventrículos aumenta en forma difusa ([fig. 38–4](#)), en los estudios de CT la proporción bicaudada-craneal está incrementada, lo cual corrobora el diagnóstico clínico en los casos moderadamente avanzados.

### FIGURA 38–4.

CT axial de una mujer de 54 años con demencia leve y antecedentes de 10 años de corea de Huntington. El abombamiento del borde inferolateral del ventrículo lateral, en condiciones normales creado por la cabeza del núcleo caudado, desapareció. También hay un alargamiento difuso de los ventrículos laterales.





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad, Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los primeros artículos de Alzheimer y Dunlap, y el más reciente de Vonsattel y DiFiglia, contienen las descripciones más autorizadas de los cambios microscópicos. Estos últimos autores clasificaron la enfermedad en las etapas temprana, moderadamente avanzada y muy avanzada. En cinco casos incipientes verificados por medios genéticos no se encontró lesión estriatal, lo que sugiere que las primeras manifestaciones clínicas se basan en un trastorno bioquímico o en cambios estructurales. Este criterio encuentra apoyo en la observación de que los pacientes con enfermedad de Huntington estudiados mediante PET, muestran una disminución característica del metabolismo de la glucosa en el núcleo caudado, que precede la pérdida volumétrica histórica (Hayden et al.). La degeneración estriatal se inicia en la porción medial del núcleo caudado y se extiende, procurando dejar indemne el núcleo accumbens. De los seis tipos de células del cuerpo estriado (diferenciación basada en tamaño, arborizaciones dendríticas, espinas y trayectorias axónicas), las neuronas más pequeñas se afectan antes que las de mayor tamaño. La pérdida de dendritas de las pequeñas neuronas espinosas es un hallazgo temprano, las grandes células están más o menos preservadas y no muestran alteraciones especiales.

Las porciones anteriores del putamen y el núcleo caudado se afectan más que las partes posteriores. Algunos observadores han detectado cambios en el globo pálido, el núcleo subtalámico, el núcleo rojo, el cerebelo y en la zona reticulada de la sustancia negra. En la corteza cerebral se observa ligera pérdida neuronal en las capas 3, 5 y 6, con gliosis de sustitución. Se ha informado de casos con lesiones estriatales típicas, pero cortezas normales, en los que la corea sólo estuvo presente durante la parte tardía de la vida. Diversos neuropatólogos observaron pérdida celular y gliosis notables en los núcleos subtalámicos de niños y adultos jóvenes afectados con la enfermedad de Huntington con corea y trastornos de la conducta. Sin embargo, Hadzi et al. han determinado que los cambios patológicos en el núcleo estriado y en la corteza evolucionan de forma diferente y muestran relaciones separadas con la longitud de repetición de CAG.

#### Mecanismo de la enfermedad

Como se describe antes, se advierte una relación general entre el número de repeticiones de CAG y la edad en que comienzan los síntomas. Se ha observado que la secuencia más larga en cualquiera de los dos alelos es el factor que rige la edad de comienzo, y la magnitud de la expansión del alelo

normal no ejerce influencia alguna (Lee et al., 2012). En las primeras notificaciones del tema se describió el comienzo, cada vez más temprano, en generaciones sucesivas (*anticipación*) y se sabe que se puede atribuir a la longitud cada vez mayor de la secuencia de repetición de CAG.

Desde la perspectiva molecular, la patogenia de la enfermedad es una consecuencia directa, pero aún pobremente comprendida, de la expansión mencionada de la región poliglutamínica de la *huntingtina* (el producto proteínico del gen de Huntington). Se demostró que la proteína huntingtina mutante se agrega en el núcleo de las neuronas. Más aún, la proteína se acumula de preferencia en células del estriado y partes de la corteza afectadas en la enfermedad de Huntington. Las pruebas, en particular las proporcionadas por Wetz (citadas en la revisión por Bates), sugieren que estos agregados pueden ser tóxicos para las neuronas, sea de manera directa o en su forma prefibrilar (no agregada). Sin embargo, es probable que la situación sea más compleja, ya que la mayor parte del depósito de huntingtina se encuentra en neuronas corticales, en tanto que la pérdida neuronal predomina en el estriado. Una teoría se inclina por el concepto de que el complejo de poliglutamina vuelve a algunos tipos celulares extraordinariamente sensibles a la excitotoxicidad mediada por ácido glutámico. Se han planteado dos mecanismos basados en una interrupción de la transcripción proteínica, por la fijación de la huntingtina mutante a proteínas de transcripción o que la disfunción mitocondrial se produce de manera directa o usa el mismo mecanismo de transcripción, como resumió Greenamyre. Como las expansiones de poliglutamina intervienen en algunas enfermedades neurodegenerativas (que se revisan en las secciones correspondientes en este capítulo), los tratamientos que bloquean sus efectos en la función celular pudieran ser eficaces, a grandes rasgos, en varias enfermedades degenerativas.

Se ha observado que una categoría de trastornos, denominados “fenocopias” de la enfermedad de Huntington, pero sin un número excesivo de repeticiones de trinucleótidos en el gen HD, proviene de repeticiones de hexanucleótidos en *C9orf72*, el mismo gen que interviene en algunos casos de ALS. El cuadro clínico incluye corea y deterioro psíquico, pero abarca también otros signos como el mioclonos. En una cohorte de 514 pacientes de ese tipo cuyos casos fueron publicados por Hensman Moss et al., 2% de los enfermos mostraron la expansión *C9orf72*.

## Diagnósticos

El reconocimiento de la enfermedad no requiere gran agudeza clínica, una vez que se observa en su forma desarrollada por completo. La dificultad principal surge en los pacientes que carecen de antecedentes familiares, pero que presentan corea progresiva, trastornos emocionales y demencia. Dicha dificultad ha podido superarse gracias a que la mutación que produce la enfermedad fue identificada. En la actualidad es posible confirmar o descartar el diagnóstico mediante el análisis de DNA de una muestra de sangre. La presencia de 36 repeticiones de CAG conlleva el riesgo de que en un momento dado aparezcan manifestaciones clínicas, particularmente si la persona no vive lo suficiente para que se exprese la enfermedad. Muchos individuos con 40 repeticiones o más muestran el trastorno en la etapa media de la vida. Por esa razón, la longitud del segmento de repeticiones indica la posibilidad de que surjan manifestaciones clínicas y la posible edad de comienzo. No obstante, según datos de un gran estudio multigeneracional de grupos familiares en Venezuela, se estimó que, en promedio, 40% de la variabilidad de la edad en que comienza el trastorno, se explica por factores genéticos diferentes de la longitud de los tripletes y por aspectos ambientales (Wexler et al.).

Otro motivo de dificultades en el diagnóstico es la *corea que inicia durante la parte tardía de la vida*, sólo con trastorno intelectual leve o dudoso y sin antecedentes familiares de una enfermedad semejante. Pocos casos se deben a la mutación HDL2 mencionada y otros provienen de diferentes situaciones degenerativas (véase adelante). El problema no se resuelve con el hecho de etiquetarlo simplemente como “corea senil”; de hecho, la corea senil puede tener muchas causas. Los autores la han visto aparecer en casos de infecciones, hiperglucemia, farmacoterapia, embolia y tirotoxicosis, y desaparecer después de unas cuantas semanas. Algunas veces los autores han afrontado el problema de un paciente de edad avanzada que presenta discinesias bucolinguales que son muy características de la exposición a medicamentos neurolépticos, pero en quienes no existía el antecedente de dichas exposiciones; los estudios revelaron enfermedad de Huntington.

La *corea al principio de la vida adulta*, hace pensar siempre en una forma tardía de la corea de Sydenham o en lupus eritematoso con anticuerpos antifosfolípidos, o consumo de cocaína, pero la ocurrencia familiar y el deterioro mental no forman parte de estas enfermedades. Una “corea hereditaria benigna”, que se transmite con carácter autosómico dominante, sin prolongación de una secuencia de tripletes, se rastreó hasta el cromosoma 14q. Se diferencia de la enfermedad de Huntington por su inicio antes de los cinco años de edad, poco progreso y ausencia de deterioro mental asociado (Breedveld et al.). Otros trastornos neurológicos progresivos que se heredan como rasgos autosómicos dominantes y se inician en la adolescencia o la vida adulta (p. ej., polimioclonos con ataxia o sin ella, acantocitosis con corea progresiva y degeneración dentadorrubropalidoluisiana), pueden semejar muy bien a la enfermedad de Huntington, como se describe más adelante, y a veces sólo la genética y el cuadro patológico aclaran el problema. Se publicó una corea progresiva de la edad madura sin demencia (después de más de 25 años de seguimiento), que no muestra el genotipo de Huntington. Cuando menos en una familia en la que este cuadro clínico se hereda de manera dominante, el defecto fundamental es una mutación en el gen que codifica la cadena ligera de la ferritina (Curtis). Las personas afectadas presentan alteraciones

axónicas en el pálido con agrupamientos tumefactos positivos a ubiquitina y tau; pueden estar deprimidos los valores séricos de ferritina. La inferencia de esta mutación es que las alteraciones del metabolismo del hierro pueden ser tóxicas para las neuronas, una característica que también distingue a la enfermedad de Hallervorden-Spatz, ahora denominada enfermedad de PANK que, se menciona adelante.

Warner et al. describieron la *atrofia dentadorrubropalidoluisiana* (DRPLA) en familias europeas, que a menudo se diagnostica clínicamente en forma errónea como corea de Huntington, y que se comenta más adelante. Las manifestaciones extrapiramidales incluyen corea, mioclonos y rigidez. Se han descrito corea y demencia de inicio en adultos con *acidemia propiónica*; el ácido propiónico se encuentra elevado en plasma, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR). Este trastorno debe añadirse a las otras enfermedades metabólicas descritas en el [capítulo 36](#) que causan corea y discinesia en la niñez, como acidemia glutárica, sulfaturia queratínica, calcificación de núcleos basales, fenilcetonuria y enfermedad de PANK.

Otros problemas en el diagnóstico diferencial comprenden la enfermedad por priones, la enfermedad de Wilson ([cap. 36](#)), la degeneración hepatocerebral adquirida ([cap. 39](#)), corea paraneoplásica ([cap. 30](#)), y muy a menudo y en particular la discinesia tardía ([cap. 41](#)). Muchos fármacos, además de los efectos tóxicos del tratamiento con L-dopa y antipsicóticos, a veces originan corea (anfetaminas, cocaína, antidepresivos tricíclicos, [litio](#), [isoniazida](#) y linezolid). Se sabe que el estado hiperglucémico-hiperosmolar genera diversos trastornos generalizados o locales del movimiento, y entre ellos la corea es notable.

## Tratamiento

El [haloperidol](#), antagonista de la [dopamina](#), 2 a 10 mg diarios es el fármaco más eficaz para suprimir el trastorno de los movimientos. Por el peligro de sobreposición de discinesia tardía sobre el trastorno crónico, la corea sólo se trata si es incapacitante desde el punto de vista funcional, con las dosis más pequeñas posibles. El [haloperidol](#) también puede ser útil para aliviar las anomalías de la conducta o la labilidad emocional, pero no altera el progreso de la enfermedad. A los autores no les impresiona la eficacia terapéutica de otros fármacos disponibles en la actualidad. La levodopa y otros agonistas de la [dopamina](#) empeoran la corea y, en la forma rígida de la enfermedad, la desencadenan. Los fármacos que agotan la [dopamina](#) o bloquean sus receptores (como reserpina, [clozapina](#) y particularmente la [tetraabenazina](#), que es un inhibidor del transportador 2 de la monoaminooxidasa vesicular, y que ha sido validado en un estudio con grupo testigo (Huntington Study Group), suprimen en algún grado la corea, pero los efectos adversos (somnolencia, acatisia y discinesia tardía), por lo común son más graves que los efectos buscados. La deutetabenazina, un nuevo inhibidor de VMAT2 ha sido aprobada para usar en HD. Dicho fármaco, junto con la [tetraabenazina](#), está contraindicado en personas con propensión activa al suicidio o depresión tratada inadecuadamente. Es factible que la forma juvenil (rígida) de la enfermedad se trate mejor con fármacos antiparkinsonianos. Estudios preliminares del trasplante de tejido ganglionar fetal en el estriado, proporcionaron resultados mixtos. Las consecuencias psicológicas y sociales de la enfermedad requieren terapéutica de apoyo y es esencial la asesoría genética. Se han administrado ampliamente los antidepresivos ante la elevada incidencia de depresión y tendencias suicidas, pero no se ha corroborado su eficacia. La enfermedad de Huntington sigue una evolución progresiva irreversible y el sujeto muere como ya fue mencionado, en promedio 15 a 20 años después de comenzar su mal, y a veces mucho antes o después. Están en fase de estudio nuevos productos en la forma de oligonucleótidos de cadena no codificante, que se introducen por vía intratecal y se unen al mRNA de huntingtina en el sistema nervioso central. En las primeras etapas de estudios de seguridad y tolerabilidad en humanos, hubo que reducir la dependencia de las dosis en la mRNA de huntingtina y proteína, situación similar a lo que se logró en la atrofia muscular espinal (se expone más adelante).

## Demencia familiar con paraparesia espástica

De cuando en cuando los autores han encontrado familias en las que varios de los miembros desarrollan paraparesia espástica y una falla gradual de la función intelectual durante los años de la madurez. El horizonte mental del paciente se estrecha poco a poco y su capacidad para el pensamiento de nivel elevado disminuye; además, la exploración revela reflejos tendinosos intensificados, clono y signos de Babinski. En una de esas familias la enfermedad ocurrió en dos generaciones; en otra, tres hermanos de una misma generación se afectaron. Skre describió dos tipos recesivos de paraplejía espástica hereditaria en Noruega, uno de ellos con inicio en la infancia y el otro, en la vida adulta. En contraste con la forma dominante (véase más adelante), los tipos recesivos mostraron evidencias de afección más generalizada del sistema nervioso, que incluía demencia, ataxia cerebelosa y epilepsia. Asimismo, [Cross y McKusick](#) observaron un tipo recesivo de paraplejía acompañado de demencia que inició en la adolescencia. Lo llamaron *síndrome de Mast*, que era el apellido de la familia afligida.

[Worster-Drought](#) y otros informaron los hallazgos patológicos en dos casos de este tipo. Además de las placas y los cambios neurofibrilares, había desmielinización de la sustancia blanca subcortical y del cuerpo caloso, y “tumefacción irregular, pero franca, de las arteriolas”, que fue positiva a las reacciones de tinción para el amiloide (“placas perivasculares de Scholz”). [van Bogaert et al.](#) publicaron una descripción de casos semejantes que

presentaron los cambios patológicos característicos de la enfermedad de Alzheimer.

Otra relación interesante de la paraplejía espástica familiar es con la ataxia cerebelosa progresiva. Una tercera parte de los casos con esta debilidad espástica vistos por los autores, se encontraba también atáxica y podría caer en la categoría de las degeneraciones espinocerebelosas. Una variante más de este grupo de enfermedades es la descrita por [Farmer et al.](#); en sus casos la herencia fue autosómica dominante y las características clínicas principales consistieron en hipoacusia y mareos, ataxia, corea, convulsiones y demencia, que evolucionaron en ese orden. Los exámenes de necropsia de dos pacientes descubrieron calcificación del globo pálido, pérdida de neuronas en los núcleos dentados y destrucción de las fibras mielínicas en el centro semioval.

## Enfermedad de cuerpos de poliglucosano del adulto

[Robitaille et al.](#) describieron bajo este título un tipo definido de enfermedad neurológica progresiva en adultos, cuyas características clínicas son espasticidad, corea, demencia y una polineuropatía con predominio sensitivo, que se revisa con mayor detalle en el [capítulo 39](#). Encontraron estructuras muy parecidas a los cuerpos de Lafora y los cuerpos amiláceos en grandes números, tanto en las proyecciones nerviosas centrales y periféricas (sobre todo los axones) como también en los astrocitos. Estas estructuras basófilas positivas a la tinción por el ácido peryódico de Schiff (PAS), estaban formadas por polímeros de glucosa (poliglucosanos) y se identificaron con facilidad en biopsias del nervio safeno externo y por tanto probablemente mejor denominada *cuerpos poliglucosano*. Algunas también se localizaron en el corazón y el hígado.

En fecha más reciente, [Rifal et al.](#) revisaron los datos de 25 casos de esta enfermedad, uno observado personalmente y 24 informados antes. Al parecer la demencia es hasta cierto punto leve y consiste en trastorno de la memoria de retención, disnomia, discalculia y a veces afasia no fluida y diversos déficits de la integración visual; pero la rigidez y la espasticidad de las extremidades y el trastorno de los nervios periféricos ocultan este cuadro. La disfunción vesical ha constituido un signo temprano en algunos enfermos, incluidas mujeres en etapa media de la vida atendidas por los autores, que tuvieron sólo cambios difusos de la sustancia blanca detectados en la MRI cerebral, y una neuropatía sensitiva moderada. Las velocidades de conducción nerviosa disminuyeron y los músculos de las piernas estaban desnervados. La MRI descubrió grados moderados de atrofia cerebral generalizada, áreas multifocales de rarefacción de la sustancia blanca y degeneración del sistema corticoespinal. Algunos casos simulan la enfermedad de neurona motora. El hallazgo de inclusiones de poliglucosano en los axones de los nervios sometidos a biopsia, confirma el diagnóstico. En algunas ocasiones la enfermedad se diagnostica de manera errónea como suprarrenoleucodistrofia. Al parecer la enfermedad es una glucogenosis aliada a la enfermedad de Anderson, que se expone en los [Capítulos 37 y 43](#).

Las formas adultas de la leucodistrofia metacromática, la adrenoleucodistrofia, la enfermedad de Krabbe y la lipofuscinosis ceroides neuronal (enfermedad de Kufs), pueden tener un cuadro similar al de la demencia progresiva ([cap. 31](#)), y también la enfermedad de Wernicke-Korsakoff ([caps. 20 y 41](#)). Algunos casos raros del mismo síndrome que comenzó en la vida adulta resultaron ser causados por fenilcetonuria u otras aminoacidopatías ([cap. 36](#)).

## ENFERMEDADES CARACTERIZADAS POR ANORMALIDADES DE LA POSTURA y LOS MOVIMIENTOS

### Enfermedad de Parkinson

Esta enfermedad frecuente, conocida desde la antigüedad, fue descrita por primera vez con precisión por James Parkinson en 1817. En sus propias palabras, se caracteriza por “movimientos trémulos involuntarios, con fuerza muscular disminuida, en las partes que no están en acción e incluso aunque se les brinde apoyo; con propensión a inclinar el tronco hacia delante y a pasar de un ritmo de marcha a uno de carrera, sin que los sentidos y el intelecto estén dañados”. Resulta extraño que su ensayo no contenga referencias a la rigidez o la lentitud de los movimientos y que insista en forma excesiva en la reducción de la fuerza muscular. Cabría aplicar la misma crítica al término *parálisis agitante*, que apareció por primera vez en 1841 en el texto *Diseases and Derangements of the Nervous System* de Marshall Hall y que se ha dejado de usar, pero se le utilizó mucho en las publicaciones, y por ello se incluye.

Ciertos aspectos de la evolución natural de la enfermedad tienen interés. Como regla, inicia entre los 45 y los 70 años de edad, y el punto máximo de su presentación es el sexto decenio de la vida. Es poco frecuente antes de los 30 años, y la mayor parte de las series contiene una proporción un poco mayor de varones. Como factores que predisponen a la enfermedad, por años se han sugerido traumatismos, trastornos emocionales, trabajo excesivo, exposición al frío, “personalidad rígida” y muchos otros, pero no se cuenta con evidencias convincentes en favor de estas afirmaciones. La

enfermedad idiopática de Parkinson se observa en todos los países, todos los grupos étnicos y todas las clases socioeconómicas, aunque la incidencia en afroestadounidenses es apenas de la cuarta parte de la que se observa en los estadounidenses blancos. Puede encontrarse una mayor incidencia en las zonas rurales, en comparación con las urbanas, atribuida de manera tentativa pero no constante, al contacto con plaguicidas. En asiáticos, la incidencia es de un tercio a la mitad que en caucásicos. La enfermedad es frecuente en Estados Unidos, en donde hay aproximadamente un millón de pacientes y constituye alrededor del 1% de la población mayor de 65 años. La incidencia en todos los países europeos, en los que se conservan estadísticas vitales, es similar. Ha sido en particular problemática la posible relación de la enfermedad con traumatismos cerebrales repetidos y el síndrome de demencia pugilística o encefalopatía traumática crónica, y no se ha resuelto a pesar de algunos casos muy conocidos (Lees). En algunos estudios epidemiológicos ha surgido un efecto protector del tabaquismo y del consumo de café, pero es apenas significativo.

## Manifestaciones clínicas

Las características centrales de la enfermedad de Parkinson son la tétrada de hipocinesia y bradicinesia, temblor de reposo, inestabilidad postural, y rigidez. Las anteriores se manifiestan por facies inexpressiva, pobreza y lentitud de movimientos voluntarios, temblor “de reposo”, postura inclinada, inestabilidad axial, rigidez y marcha precipitada. El estudio citado de Hoehn y Yahr, publicado en 1967 antes del empleo general de L-dopa, puede ser aún muy aleccionador. El [cuadro 38-2](#) se reprodujo de ese artículo, aunque se utilizan frecuentemente escalas de estadificación más extensas como la Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), y ante el uso frecuente del instrumento mencionado en investigaciones en humanos, conviene que el clínico conozca sus definiciones generales. Tal escala compleja incluye subsecciones en la categoría motora y mental y actividades de la vida diaria, y genera una puntuación total que va de 0 a 176, y en ella los números altos denotan manifestaciones morbosas más graves. Uno de los aspectos clínicos más interesantes de la enfermedad es la discordanancia entre los síntomas, es decir, la forma predominante es un temblor, con otros pocos síntomas, hecho conocido e incluso la hipocinesia (no poder cambiar posiciones naturales y la tendencia a la inmovilidad), y la bradicinesia (lentitud del movimiento voluntario o el involuntario) y en algunos casos, parecen mostrar discordancia. Las manifestaciones de la gangliopatía basal se describieron en el [capítulo 4](#) y en este apartado se revisan sólo de algunos problemas diagnósticos y variaciones del cuadro clínico.

Cuadro 38-2

### SÍNTOMAS INICIALES EN PACIENTES DE ENFERMEDAD DE PARKINSON

Temblor	70%
Trastornos de la marcha	11%
Rigidez	10%
Lentitud	10%
Dolor muscular	8%
Pérdida de la destreza	7%
Perturbaciones en la escritura manual	5%
Depresión, nerviosismo y otras perturbaciones psiquiátricas	4%
Alteraciones del habla	3%

Fuente: Adaptado con autorización del estudio de Hoehn y Yahr de 183 casos idiopáticos, 1967.

Es difícil identificar los primeros síntomas, y los parientes cercanos a menudo no los detectan porque evolucionan con lentitud y existe la tendencia a atribuirlos a los cambios naturales del envejecimiento. El habla se torna de tono bajo, monótona y embrollada. Es posible que durante largo tiempo la persona no esté consciente de que tiene la enfermedad. En el comienzo los únicos señalamientos pueden ser dolores de la espalda, cuello, hombros o caderas y una debilidad vaga. Por lo común no se presta importancia a la rigidez o la lentitud leves de movimientos o a la disminución de la oscilación

natural de un brazo durante la marcha, hasta que el médico o un pariente se percatan que ya ha surgido el cuadro completo de enfermedad de Parkinson. Un signo temprano es la poca frecuencia del parpadeo, como señaló originalmente Pierre Marie. La frecuencia corriente de parpadeo (12 a 20/min) disminuye a 5 a 10/min en el individuo parkinsoniano, y con tal deficiencia hay un leve ensanchamiento de las aberturas palpebrales y se tiene una imagen de mirada fija. La disminución de los movimientos de los pequeños músculos de la cara genera el aspecto característico de “máscara inexpressiva” (hipomimia). La persona, al estar sentada, hace menos desplazamientos y ajustes pequeños en su posición, que el individuo normal (la hipocinesia mencionada)), y los dedos de las manos se enderezan y asumen una posición de flexión y aducción a nivel de las articulaciones metacarpofalángicas.

Con frecuencia el temblor característico, que suele afectar una mano, se considera el signo inicial; pero por lo menos en la mitad de los casos los miembros observadores de la familia notaron antes la inmovilidad relativa y la pobreza de movimientos del paciente. Todavía más, en 25% de los casos el temblor es leve e intermitente o sólo palpables evidente en alguno de los dedos o en una sola mano. El temblor del caso desarrollado por completo adopta diversas formas, como se señaló en el [capítulo 4](#). El temblor de “rodar píldoras” entre el pulgar y los otros dedos de la mano con una frecuencia de cuatro por segundo se observa sólo en casi 50% de los pacientes y por lo general se presenta cuando la mano permanece en reposo, es decir, no se emplea en algún movimiento voluntario (de aquí el término *temblor en reposo*). Sin embargo, la relajación completa disminuye o anula el temblor, de tal forma que el término *temblor de posición o de reposo*, en realidad constituye un elemento descriptivo más exacto. Los movimientos voluntarios momentáneamente lo disminuyen. El marcado rítmico coincide con un brote alternativo de actividad en músculos agonistas y antagonistas en el electromiograma (EMG); por ello también se aplica la descripción idónea de *temblor alternante*. A menudo el brazo, el maxilar inferior, la lengua, los párpados y los pies se afectan menos. Aun el menor grado de temblor se siente durante el movimiento pasivo de una zona rígida (fenómeno de rueda dentada o signo de Negro, o cuando menos constituye una explicación manifiesta de tal fenómeno, pero en muchos de los pacientes surgió una disociación de los dos signos mencionados. El temblor presenta fluctuaciones de intensidad sorprendente y es agravado por la locomoción y la excitación, pero su frecuencia permanece constante ([Hunker y Abss](#)). Debe repetirse que típicamente una mitad del cuerpo es afectada por el temblor y la rigidez antes que la otra, y el temblor, en particular, sigue siendo asimétrico conforme evoluciona la enfermedad.

[Lance et al.](#) llamaron la atención sobre otro tipo común de temblor de alta incidencia y de tipo esencial secundario en la enfermedad de Parkinson: un temblor de acción fino y ligeramente irregular con una frecuencia de siete a ocho por segundo de los dedos y las manos estirados. Este temblor, a diferencia del más lento, persiste durante todos los movimientos voluntarios, no es evidente cuando la extremidad está en reposo y se suprime con más facilidad mediante la relajación. En la electromiografía, carece de los brotes alternativos de potenciales de acción que se ven en el temblor más típico y semeja, si no es que es igual, al temblor esencial (véase [cuadro 4-1](#)). Está sujeto a modulación por medicamentos diferentes a los que se usan para el temblor parkinsoniano alternante. El paciente con parkinsonismo puede tener cualquiera de los tipos de temblor, o ambos.

Con frecuencia menor, la rigidez constituye un signo temprano. Una vez que se desarrolla, persiste y puede percibirse mediante palpación digital y como grupos musculares sobresalientes, incluso cuando el paciente se relaja. Cuando el examinador mueve en forma pasiva la extremidad, aparece una resistencia leve desde el principio (sin el intervalo corto libre que caracteriza a la espasticidad), continúa durante todo el movimiento, en los grupos tanto flexores como extensores, y solamente el fenómeno de la rueda dentada la interrumpe en distintos grados. Tanto la rigidez como el signo de rueda dentada, se desencadenan o aumentan al solicitar al paciente que mantenga ocupada la extremidad opuesta en alguna actividad motora que requiera cierto grado de concentración, como hacer círculos en el aire (denominado *signo de Froment* o signo de Noika-Froment, cuando se solicita al paciente que eleve el otro brazo al nivel más alto posible, pero tal maniobra en realidad se ha utilizado en primer lugar para inducir el movimiento de rueda dentada en el temblor esencial), o tocar cada dedo con el pulgar. El hipertono postural predomina en los músculos flexores del tronco, y confiere al paciente la postura en flexión característica. Las particularidades de los trastornos parkinsonianos de tono muscular, bipedación y marcha, se describen con amplitud en el [capítulo 4](#). No debe haber signos piramidales en la enfermedad de Parkinson, salvo que sean producto de otro trastorno como la apoplejía o la espondilosis cervical.

Habría que agregar algunos puntos más en cuanto a las características de los movimientos voluntarios y posturales. El paciente es lento e ineficaz en intentos para descargar un golpe fuerte, rápido; no puede completar un movimiento rápido (balístico). De acuerdo con [Hallett y Khoshbin](#), en el EMG la sola descarga normal de la secuencia agonista-antagonista-agonista de actividad enérgica es sustituida por varias secuencias de descargas breves. Los movimientos alternados, que al principio tienen éxito, cada vez se dificultan más, cuando se repiten, y por último, se bloquean por completo o adoptan el ritmo del temblor alternante del paciente. Asimismo, el enfermo tiene dificultad para ejecutar dos actos motores de manera simultánea. Anteriormente, el deterioro de la facilidad del movimiento se atribuía a rigidez, pero esta interpretación se rechazó al comprobarse que ciertas lesiones quirúrgicas en el sitio apropiado del encéfalo suprimen la rigidez sin afectar el trastorno de movimiento. Por lo comentado, la lentitud y la ausencia de movimientos naturales (bradicinesia e hipocinesia, respectivamente) no provienen de la rigidez, sino que son manifestaciones



independientes dentro del cuadro clínico. Los déficits bradikinéticos sustentan la pobreza característica del movimiento, se reflejan asimismo por la dificultad de la deglución, lentitud de la masticación, capacidad limitada para ajustes posturales del cuerpo y las extremidades en respuesta al desplazamiento de estas partes, ausencia de “movimientos de cooperación” pequeños (como al levantarse de una silla sin adecuar primero los pies), falta de balanceo de los brazos al caminar y muchos otros aspectos del padecimiento parkinsoniano. A pesar de una percepción de debilidad muscular, el paciente es capaz de generar una potencia normal o casi normal, en particular en músculos grandes; empero, en los pequeños la fuerza está ligeramente disminuida.

Todas las actividades cotidianas muestran los efectos del problema conforme el trastorno de los movimientos empeora. La escritura a mano se vuelve pequeña (micrografía), trémula e ilegible, como lo observó por primera vez Charcot. La voz se suaviza y el habla parece apresurada, monótona y mascullante; la voz se hace menos audible y por último el paciente apenas susurra. Caekebeke et al. se refieren al trastorno del habla como *disartria hipocinética*; la atribuyen a disfunción combinada respiratoria, fonatoria y articularia. La boca no puede cerrarse por completo. La comida se consume en un tiempo excesivamente prolongado. Debe deglutirse cada bocado de alimento antes de tomar la porción siguiente.

La marcha se reduce a un desplazamiento con los pies arrastrados; a menudo el paciente pierde el equilibrio y al caminar hacia adelante o hacia atrás debe “ajustar el centro de gravedad del cuerpo” con una serie de pasos cortos para evitar la caída (apresurado). Las reacciones de defensa y enderezamiento son deficientes. Ocurren caídas, pero con una frecuencia muy baja si se considera el grado de inestabilidad postural. La marcha suele mejorar con la orientación sensorial, como sostener al paciente por el codo, en tanto que los obstáculos, como el umbral de una puerta, tienen el efecto opuesto y a menudo determinan que el paciente se “congele” en un sitio. Entrar o salir de un vehículo, o de un elevador o entrar en una habitación o un vestíbulo, significa una gran dificultad. En forma semejante, conforme evoluciona la enfermedad, un signo característico es la dificultad de la persona para girar su cuerpo longitudinalmente en un lecho, pero rara vez el paciente lo señala voluntariamente. Algunos de los pacientes atendidos por los autores se han caído de la cama con una frecuencia que sugiere relación con la disminución de su movilidad, en combinación con lentitud de los movimientos de corrección o defensa posturales, movimientos posturales defensivos o con un trastorno conductual del sueño REM. Hay una relación directa entre la dificultad para afeitarse o utilizar lápiz labial y el incremento de la inmovilidad y rigidez de los músculos de la cara.

Suelen añadirse al cuadro la persistente extensión o flexión en garra de los dedos de los pies, apretar la mandíbula y otras manifestaciones de distonía, a menudo dolorosas, los que alguna vez son signos tempranos. Se observa el problema especial de la camptocormia en algunos enfermos de Parkinson, en que surge una flexión extrema anterógrada de la columna y, como signo correspondiente, una actitud intensa de hombros agachados (abatimiento). Al parecer es un tipo de distonía axial cuando se presenta con la enfermedad de Parkinson. La deformidad muestra resolución con la persona en decúbito o cuando se impulsa hacia arriba sobre los manubrios de una andadera. Dicho síntoma aparece en otras enfermedades diversas, algunas de ellas no distónicas, sino, en vez de ello, causadas por debilidad o desgaste muscular axial posterior. A los autores les parece un hecho natural que mejore después del consumo de L-dopa. No se explica el hecho de que algunos enfermos de mal de Parkinson muestren flexión extraordinaria de la mitad superior del cuerpo hacia adelante y otros no tengan tal anomalía.

Como se señaló antes, por lo general estos diversos impedimentos motores y el temblor se inician en una extremidad (con mayor frecuencia la izquierda) y se extienden por todo un lado y más tarde hacia ambos lados, hasta que el paciente queda casi desvalido. No obstante, ante la excitación de alguna circunstancia extraordinaria (p. ej., escapar de un incendio), el paciente, en todos los grados de la enfermedad excepto en el más avanzado, es capaz de efectuar un movimiento breve pero eficaz (*cinesia paradójica*).

Respecto a la manifestación de otros signos neurológicos, se observa incapacidad para inhibir la respuesta de parpadeo como respuesta al golpeteo sobre el puente nasal o la glabella (signo de Myerson), pero los reflejos de prensión y de succión no existen, a menos que sobrevenga demencia y los tics bucales y mandibulares rara vez aumentan. El trastorno de la mirada hacia arriba y convergencia es común; su presencia en una etapa temprana o notoria de la enfermedad sugiere la posibilidad de parálisis supranuclear progresiva. La bradinesia puede extenderse a los movimientos oculares, puesto que los pacientes muestran un retraso en el inicio de la mirada hacia un lado, enlentecimiento de los movimientos conjugados (disminución de la velocidad máxima de la sacudida), sacudidas hipométricas y desintegración de los movimientos de búsqueda en pequeñas sacudidas.

No se observan signos sensitivos, pero es frecuente que surjan diversas quejas y molestias parestésicas u otras de tipo sensitivo. Las molestias anteriores aparecen más bien en las pantorrillas y el abdomen, y constituyen algunos de los *síntomas parkinsonianos no motores* más molestos. El babeo es molesto; se ha supuesto que se trata del flujo excesivo de saliva, pero en realidad el problema tal vez sea el de la imposibilidad de deglutir con la frecuencia normal. Se afirma que la seborrea y la sudación excesiva son también manifestaciones secundarias, y la primera proviene de que la cara no se limpia lo suficientemente bien, y la segunda a los efectos de la actividad motora constante, pero, según los autores, tales explicaciones al

parecer no son suficientes; es más factible que exista una perturbación del sistema autónomo. Otros signos extramotores pertenecen más bien a la categoría de perturbaciones del sistema autónomo e incluyen, como los más notables, estreñimiento, dolores y cólicos abdominales, disfunción eréctil, artralgias y otras experiencias sensitivas que el paciente tiene dificultad para describir. En algunos enfermos se advierte la tendencia a presentar hipotensión ortostática y a veces síncope; [Rajput y Rozdilsky](#) lo han atribuido a la pérdida de neuronas en los ganglios simpáticos. No obstante, tales manifestaciones, y también el trastorno conductual en el sueño REM ([cap.18](#)), no son tan frecuentes como lo son en la atrofia de múltiples sistemas (síndrome de Shy-Drager) o en la demencia con cuerpos de Lewy. Al final, resultó que algunos de los pacientes más jóvenes de enfermedad de Parkinson en quienes reapareció el síncope, tenían arritmias cardíacas; en consecuencia, hay que investigar otras causas de la lipotimia. No hay certeza de relación alguna con la desnervación cardíaca, detectable por medio de estudios especiales.

La inestabilidad postural es la manifestación central de la enfermedad, puede desencadenarse al oprimir los hombros del sujeto desde atrás y observar la ausencia de un pequeño paso hacia adelante para conservar el equilibrio, a menudo la persona cae al suelo o comienza una marcha apresurada retrógrada. Los reflejos tendinosos varían, como en los individuos normales, entre apenas desencadenables a intensos. Los reflejos suelen ser iguales en ambos lados, incluso cuando los síntomas parkinsonianos se confinan a un lado del cuerpo, y las reacciones plantares son flexoras. En casos muy raros los reflejos del lado afectado son un poco más intensos, lo que plantea la posibilidad de participación corticoespinal, pero el reflejo plantar permanece flexor. En este sentido, el cuadro clínico difiere del de la degeneración ganglionar corticobasal, en que la rigidez, los reflejos tendinosos hiperactivos y los signos de Babinski, se combinan con apraxia (véase adelante).

Como ya se mencionó, la enfermedad de Parkinson puede complicarse con demencia, característica que Charcot comentó. La frecuencia informada de esta combinación varía mucho con base en la selección de los pacientes y el tipo de prueba efectuada. En general se acepta una estimación de 10 a 15% ([Mayeux et al.](#)) y concuerda con la experiencia de los autores, pero ha sido mayor en algunas series. La incidencia aumenta conforme envejece el sujeto y con la duración de la enfermedad y se acerca a 65% en enfermos de Parkinson que tienen más de 80 años, pero después de los 50 años se puede identificar el comienzo del deterioro mental. Las bases patológicas de la demencia senil se exponen en párrafos siguientes.

La evolución total de la enfermedad es muy variable. En la mayor parte de los casos el tiempo promedio entre la aparición de la enfermedad y su etapa terminal con el paciente inválido es 7.5 años, pero con un rango amplio ([Hoehn y Yahr](#); [Martilla y Rinne](#)). Se sabe que incluso en 10% de los casos tal situación es relativamente leve y que evoluciona de modo muy gradual, y los pacientes de esa categoría pueden permanecer estables durante 10 años o más. Estas proyecciones han sido modificadas por las terapias modernas.

#### Síndrome de hemiparkinsonismo-hemiatrofia

En este apartado será mencionado el síndrome descrito por Klawans, y que [Wijemanne y Jankovic](#) detallaron en mayor grado en una serie de 30 enfermos. El paciente típico muestra atrofia de una o más zonas del cuerpo, incluida a veces la cara, a menudo desde la niñez y de manera muy sutil. En el lado atrófico, los signos de parkinsonismo o distonía progresivos comienzan en la etapa media de la vida, y en su mayor parte mejoran con L-dopa, pero en algunos enfermos son rebeldes, como en los pacientes originales de Klawans. El síndrome se explica por algunos tipos de daño cerebral en los comienzos de la vida, pero en la mitad de los enfermos no se identifica una lesión de esa índole. Son pocos los conocimientos de casos idiopáticos. Los enfermos con lesiones profundas del cerebro posiblemente experimenten una degeneración lenta de las vías de los ganglios basales.

#### Diagnóstico

Las dos dificultades principales son diferenciar la típica enfermedad de Parkinson, de muchos síndromes parkinsonianos causados por otros trastornos degenerativos y por medicamentos o toxinas, y distinguir el temblor del mal de Parkinson respecto del de otros tipos, sobre todo temblor esencial. Es importante destacar que la enfermedad de Parkinson es mucho más común que cualquiera de los síndromes que se le asemejan pero ha sido inexacto el diagnóstico, en particular en los comienzos de la enfermedad, comparados con la verificación histopatológica, como se revisa en otro apartado. Mucha de la discrepancia, en opinión de los autores, provino simplemente de la exploración y la vigilancia inadecuadas. La bradicinesia y la rigidez de músculos axiales y de extremidades, son manifestaciones que comparten otras formas del parkinsonismo, pero en la enfermedad de Parkinson, en particular, el clínico identifica un signo temprano de temblor alternante en “reposo” más intenso en un brazo. El signo más fiable para el diagnóstico preciso en varias series ha sido la respuesta de los principales síntomas a los fármacos dopaminérgicos (como se revisa más adelante y conviene consultar).

Si el operador acepta la definición estándar de la enfermedad de Parkinson, que incluye bradicinesia, hipocinesia, temblor en “reposo”, cambios posturales e inestabilidad, rigidez en “rueda dentada” y la respuesta a la L-dopa, serán muy pocos los errores en el diagnóstico, según la experiencia

de los autores. Sin embargo, en una serie de 100 casos sobre bases clínicas e histopatológicas hecha por [Hughes et al.](#), el diagnóstico fue inexacto en 25% de los casos (véase también el trabajo de [Adler et al.](#)). La explicación ostensible de dicha dificultad es que en promedio el 25% de los pacientes de mal de Parkinson no presentan el temblor característico, y casi el 10% no responden a la L-dopa. Los autores mencionados destacaron que la demencia temprana y los trastornos autonómicos, así como la presencia de ataxia o signos corticoespinales, eran guías fiables para orientarse hacia otra entidad diagnóstica.

Si no se manifiestan todos los signos típicos, la única alternativa que tiene el clínico es explorar de nuevo al paciente a intervalos de varios meses, hasta que tiene la certeza de que existe la enfermedad de Parkinson o hasta que son claras las manifestaciones características de otros procesos degenerativos; éstas incluyen las caídas tempranas y la deficiencia de la mirada vertical en la parálisis supranuclear progresiva; la disautonomía con lipotimia (mareos), disfunción de vejiga o cuerdas vocales en la atrofia de múltiples órganos; la demencia temprana y de evolución rápida o la psicosis intermitente en la enfermedad por corpúsculos de Lewy o la apraxia en la degeneración de ganglios corticobasales. Los signos muy simétricos y en particular el temblor, sugieren que existe otra entidad y no la enfermedad de Parkinson idiopática, pero es imposible cuantificar el grado real de dicha asimetría. Asimismo, el conjunto de signos denominada “*parkinsonismo de la mitad inferior*” que consiste exclusivamente en dificultad con la marcha y la estabilidad (como se expondrá más adelante y se expuso en el [cap. 6](#)), sugiere un cuadro diferente del de la enfermedad de Parkinson.

Si los síntomas del paciente lo justifican, la respuesta benéfica a la levodopa o a agonistas de la [dopamina](#) ofrece también una seguridad razonable, aunque no del todo concluyente, de la presencia de enfermedad de Parkinson (véase más adelante). Los otros síndromes parkinsonianos cambian, en su mayor parte, muy poco, o sólo después de la administración del fármaco durante unas cuantas semanas o meses. Por el contrario, aunque algunos expertos difieren en ello, los autores están de acuerdo en que la resistencia absoluta de los síntomas a la L-dopa al inicio de la enfermedad representa una probabilidad muy alta de que se esté frente a otra entidad nosológica. Aún más, prácticamente todos los sujetos con enfermedad de Parkinson idiopática, finalmente tendrán discinesias en reacción a la L-dopa y el hecho de que no aparezca dicho signo después de tres a cinco años de uso del fármaco, planteará dudas respecto a la existencia de dicha enfermedad.

#### Trastornos que remedan a la enfermedad de Parkinson

La epidemia de *encefalitis letárgica* (encefalitis de von Economo), que se extendió por Europa occidental y Estados Unidos después de la Primera Guerra Mundial, dejó gran número de casos parkinsonianos en su camino. No se registró un solo caso definitivo de esta forma de encefalitis antes del periodo de 1914 a 1918 y casi no se ha visto ninguno desde 1930; por tanto, el parkinsonismo posencefalítico ya no se considera una posibilidad diagnóstica. Sin embargo, se ha descrito un síndrome parecido al de Parkinson consecutivo a otras formas de encefalitis, en particular por los virus japonés B, del Nilo occidental y de la encefalitis equina oriental. En los pocos casos originados por estos virus que atendieron los autores, hubo rigidez simétrica, hipocinesia y ausencia de temblor, o muy poco.

En algún momento se hizo el diagnóstico frecuente de una forma de enfermedad de Parkinson “arteriopática” o “arterioesclerótica”, pero los autores todavía dudan de su existencia, y quizá provenga de daño de la sustancia negra como consecuencia de alguna vasculopatía o de un síndrome muy similar al de la enfermedad de Parkinson, como consecuencia de daño aterosclerótico de la sustancia blanca. A pesar de ello, algunos clínicos con autoridad en la materia opinan que los sujetos cuyo problema tiene origen vascular tienen un parkinsonismo predominantemente de la “mitad inferior” del cuerpo, en el que la marcha apresurada, la rigidez en el giro corporal y las caídas, son mucho más notables que otros signos. El sujeto no presenta temblor y su reacción a la L-dopa es mínima o no se produce (consúltese [Winikates y Jankovic](#)). La MRI en esos pacientes incluye notables cambios de la sustancia blanca en ambos hemisferios cerebrales. Los autores, después de revisión de material de necropsia, se han enterado de algunos casos atribuibles a parkinsonismo de origen vascular, y en los sitios apropiados se han detectado corpúsculos de Lewy. La parálisis pseudobulbar, proveniente de una serie de infartos lacunares o de la enfermedad de Binswanger, origina un cuadro clínico que remeda algunos aspectos de la enfermedad de Parkinson, pero los signos bilaterales de fascículos corticoespinales, los reflejos faciales hiperactivos, el llanto y la risa espasmódicos y otras manifestaciones características, permiten diferenciar a la parálisis bulbar espástica de la enfermedad de Parkinson. Por supuesto, el anciano con mal de Parkinson puede presentar también enfermedad cerebrovascular y haber superposición de los dos trastornos, pero no es difícil diferenciar la marcha o los trastornos demenciales predominantes, propios del daño cerebral vascular generalizado, respecto del cuadro de la enfermedad de Parkinson idiopática.

La hidrocefalia normotensa puede crear un síndrome similar a la enfermedad de Parkinson, en particular en lo que se refiere a la marcha y la inestabilidad postural, y a veces la bradicinesia; pero las posturas rígidas, la lentitud de los movimientos alternantes, los movimientos balísticos hipocinéticos y el temblor en reposo, no son parte del cuadro clínico. La marcha tiende a incluir pasos cortos, pero no se arrastran los pies y se advierte más una tendencia a la retropulsión que en la enfermedad de Parkinson. A veces se obtiene notable beneficio con una punción lumbar, que

denota que la hidrocefalia es la causa de la lentificación motora y del trastorno de la locomoción.

El temblor esencial se distingue por su calidad fina, rápida, tendencia a manifestarse durante el movimiento voluntario y desaparecer cuando la extremidad está en una posición de reposo, y la falta asociada de lentitud del movimiento o de posturas en flexión. También puede coexistir el fenómeno insignificante de rueda dentada. La cabeza y la voz son a menudo verdaderamente trémulas en el temblor esencial que en la enfermedad de Parkinson. Es difícil diferenciar del temblor parkinsoniano algunas de las formas alternativas, más lentas, de temblor esencial; sólo es posible aguardar para ver si es la primera manifestación de enfermedad de Parkinson. Un marcado temblor asimétrico o unilateral apoya esta última. Asimismo, como se comentó, con frecuencia está combinada una oscilación más rápida con el temblor alternante lento del parkinsonismo, pero el temblor de frecuencia rápida rara vez es una característica inicial de la enfermedad, como se describe en el [capítulo 4](#).

La *parálisis supranuclear progresiva* (véase más adelante) se caracteriza por rigidez y posturas distónicas del cuello y los hombros, semblante de mirada fija e inmóvil y propensión a caer durante la marcha, que en conjunto sugieren vagamente enfermedad de Parkinson. Las caídas desde fase temprana y su frecuencia sugieren particularmente esta enfermedad, y son típicas hasta sus últimas etapas. La incapacidad para producir sacudidas oculares verticales y más tarde la parálisis de la mirada hacia arriba y hacia abajo, y por último, la pérdida de la mirada lateral con retención de los movimientos oculares reflejos, establece el diagnóstico de parálisis supranuclear progresiva (PSP), en la mayor parte de los casos.

En pacientes con el tipo de depresión anérgico o hipocinético puede observarse escasez de movimientos, actitudes y características posturales sin cambios, y marcha un tanto rígida y desequilibrada. Como una buena proporción de los pacientes con enfermedad de Parkinson está deprimida, la separación de estos dos trastornos puede ser difícil. Los autores han visto pacientes a quienes neurólogos competentes calificaron como parkinsonianos, pero cuyos movimientos se volvían normales cuando se les administraba medicación antidepressiva o tratamiento electroconvulsivo. No obstante, varios de estos pacientes han insistido que la levodopa los ayuda en alguna forma no descrita.

El comienzo rápido del parkinsonismo debe sugerir la exposición a fármacos neurolépticos (que se utilizan a veces como antieméticos o fármacos para reducir la motilidad gástrica [*metoclopramida*]), una variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, un cuadro postinfeccioso o paraneoplásico poco común o encefalitis viral. Los fármacos implicados también pueden desencadenar una inquietud interna, “impaciencia muscular”, incapacidad del sujeto para estar quieto, movimientos compulsivos muy similares a los que a veces se observan en el paciente parkinsoniano (acatisia). Podrían desencadenar tal problema los nuevos antipsicóticos, cuyo uso se ha preferido de modo específico, porque al parecer no generan efectos extrapiramidales.

El cumplimiento estricto de los criterios diagnósticos de enfermedad de Parkinson, permite también diferenciarla de otras entidades, como la degeneración ganglionar corticoestriada espinal, estriadonigral y corticobasal, calcificación de los ganglios basales, enfermedad de Wilson y degeneración hepatolenticular adquirida del coma repetido de origen hepático, intoxicación por manganeso, así como la enfermedad de Machado-Joseph, entidades todas que se exponen en otros apartados de este capítulo.

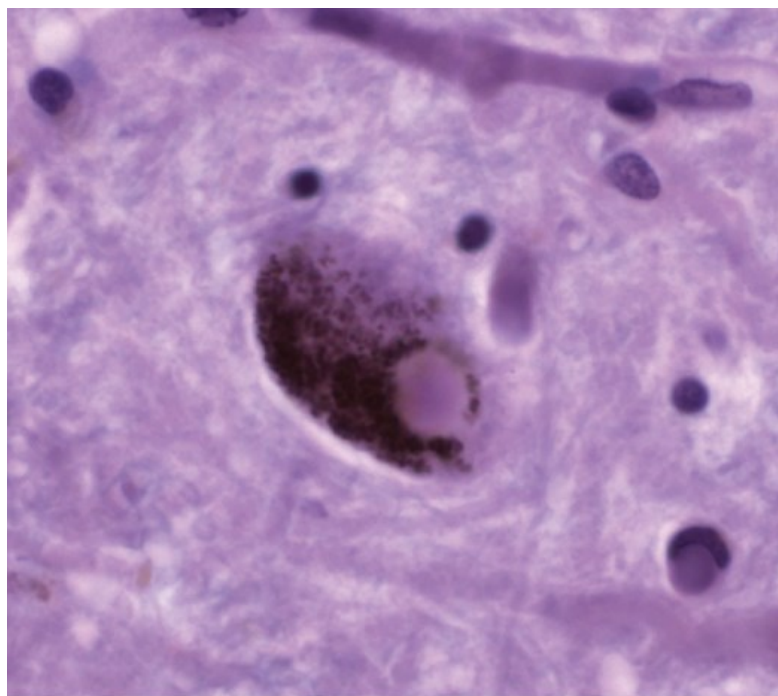
## Patología y patogenia

La pérdida de células pigmentadas de la sustancia negra y otros núcleos pigmentados (locus cerúleo, núcleo motor dorsal del vago), es el hallazgo más constante y pertinente, tanto en la enfermedad de Parkinson idiopática como en la postencefalítica. La sustancia negra se ve pálida a simple vista; en el microscopio los núcleos pigmentados muestran disminución marcada de las células y gliosis de restitución, y algunas de las células restantes tienen cantidades reducidas de melanina, datos que permiten afirmar con confianza que el paciente debió sufrir enfermedad de Parkinson. Además, muchas de las células restantes de los núcleos pigmentados contienen inclusiones citoplásmicas eosinófilas con un halo leve, los llamados *corpúsculos de Lewy* ([fig. 38-5](#)). Éstos se observan en casi todos los casos de enfermedad de Parkinson idiopática. Por lo general, no se presentan en casos postencefalíticos, y las anomalías usuales de las células nigricas son las marañas neurofibrilares. Ambas anomalías celulares aparecen a veces en la sustancia negra de individuos no parkinsonianos ancianos. Posiblemente estos individuos con corpúsculos de Lewy habrían desarrollado enfermedad de Parkinson, si hubieran vivido unos cuantos años más. En muchas de las formas hereditarias de mal de Parkinson no se identifican corpúsculos de Lewy.

FIGURA 38-5.

Fotomicrografía de una inclusión de corpúsculo de Lewy redondo en el citoplasma de una neurona nigrica. (Tinción con hematoxilina y eosina [H&E]) (Con autorización de Frosch MP, et al: The central nervous system. En Robbins SL, et al (eds): *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 8th ed.

Philadelphia, Saunders/Elsevier, 2010.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Es notable el descubrimiento de [McGeer et al.](#) de que en condiciones normales las células nigricas disminuyen en cantidad con el paso de la edad, de un complemento máximo de 425 000 a uno de 200 000 a los 80 años de edad. La tirosina hidroxilasa, enzima limitante para la síntesis de la [dopamina](#), disminuye de manera correspondiente. Sin embargo, estos autores encontraron que en los individuos con enfermedad de Parkinson el número de neuronas pigmentadas se reduce a cerca de 30% o menos, de las que se observan en testigos aparejados para la edad. Mediante el uso de técnicas de recuento más refinadas, [Pakkenberg et al.](#) estimaron que el número total promedio de neuronas pigmentadas es 550 000 y que se reduce en 66% en los pacientes de Parkinson. (El número de neuronas no pigmentadas se redujo sólo 24% en los pacientes con enfermedad de Parkinson). Por lo tanto, el envejecimiento contribuye en gran medida a la pérdida de células nigricas, pero su disminución es tan palpable en la enfermedad de Parkinson que se sospecha la interacción de algún otro factor distinto a la senectud.

Se observan otras regiones diseminadas de pérdidas de neuronas, como se mencionó, pero su importancia está menos clara. Ocurre pérdida neuronal en la formación reticular mesencefálica, cerca de la sustancia negra. Estas células se proyectan hacia el tálamo y los lóbulos límbicos. En los ganglios simpáticos hay pérdida neuronal ligera y se observan corpúsculos de Lewy. Sucede lo mismo en los núcleos pigmentados de la parte baja del tronco del encéfalo, así como en el putamen, el núcleo caudado, el globo pálido y la sustancia innominada. Por otro lado, las neuronas dopaminérgicas que se proyectan hacia las estructuras corticales y límbicas, a los núcleos caudado y accumbens, y la sustancia gris periacueductal y la médula espinal se afectan en grado ligero o se conservan intactas. Es notable la ausencia de una lesión consistente en el estriado o el pálido. Otra hipótesis planteada por [Braak y Tredici](#), mencionada al principio de este capítulo y atribuida a Braak y Braak, es que hay ataque de la sustancia negra compacta sólo en la fase final de la evolución biopatológica de la enfermedad de Parkinson. En su estudio indicaron que los primeros cambios del cerebro se producen en los núcleos del glosofaríngeo-vago dorsales y los olfatorios anteriores y sólo más tarde aparecen en los núcleos del cerebro medio. La teoría acomoda diversas manifestaciones clínicas y posibles elementos ambientales desencadenantes, pero ha sido refutada por [Burke et al.](#) y otros autores. Se ha traído a colación un estudio epidemiológico de personas sometidas a vagotomía y en las que se observaron índices menores de mal de Parkinson, comparados con la población general, lo que sugiere que dicho procedimiento bloquea la entrada de sinucleína en el tronco del encéfalo ([Svensson et al.](#)). Lang sugirió que esta distribución de la pérdida celular explicaría algunas de las características no dopaminérgicas del trastorno y plantea otras posibilidades terapéuticas.

Los datos estadísticos que relacionan la enfermedad de Parkinson con la de Alzheimer son difíciles de valorar, a causa de los diferentes métodos de exploración entre unas y otras series. No obstante, la sobreposición de ambas enfermedades es más que fortuita, como se indica en una parte anterior de este capítulo. La mayoría de los pacientes con demencia parkinsoniana mostraron algunas alteraciones parecidas a la enfermedad de Alzheimer, pero hubo varios en los que se encontraron algunas placas o alteraciones neurofibrilares y en cambio presentan pérdida neuronal cortical



acompañada de una distribución amplia de corpúsculos de Lewy, que tornó el proceso como una demencia por éstos, y no enfermedad de Parkinson.

Ha sido muy interesante la observación, tanto en seres humanos como en monos, de que una neurotoxina (conocida como MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [*1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine*]) origina signos irreversibles de parkinsonismo y destrucción selectiva de células de la sustancia negra. La toxina, un análogo de la meperidina, que se autoadministra adictos, se une con afinidad alta a la monoaminoxidasa, una enzima extraneural que transforma la MPTP en un metabolito tóxico, el metilfenilpiridinio o fenilpiridinio de metilo (1-metil-4-fenilpiridinio [*1-methyl-4-phenylpyridinium*, MPP]). Este último es fijado por la melanina en las neuronas nigricas dopaminérgicas en concentración suficiente para destruir las células. El mecanismo preciso por el que la neurotoxina MPTP produce el síndrome de Parkinson aún no se aclara. Una hipótesis señala que el segmento interno del globo pálido queda hiperactivo, a causa de la reducción de la influencia del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA, *gamma-aminobutyric acid*) del núcleo subtalámico. La hipótesis de alguna otra toxina ambiental como causa de la enfermedad de Parkinson, se estimuló considerablemente por los hallazgos de MPTP (consúltense [Uhl et al.](#); asimismo la revisión por Snyder y D'Amato). Por ejemplo, la enfermedad de Parkinson es ligeramente más frecuente en países industrializados y regiones agrícolas en donde se utilizan en forma habitual organofosforados, pero su ocurrencia universal constituye un argumento contra esta hipótesis. A pesar de un estudio extenso, hasta la fecha no se ha relacionado una toxina química, un metal pesado o una infección como causa de enfermedad de Parkinson. Algunas teorías plausibles sostienen que sólo podría estar involucrada una toxina por un fondo genético que predisponga a la afección. La enfermedad MPTP sirve mejor como un modelo para las alteraciones neurofisiológicas y neuroquímicas de la enfermedad de Parkinson por la destrucción de la sustancia negra, pero en muchos otros aspectos no refleja el trastorno que ocurre de manera natural (p. ej., la ausencia de corpúsculos de Lewy).

## Genética

Después de analizar la frecuencia de aparición, la coincidencia de los casos en una familia, con base en la aparición aleatoria o por azar, sería incluso de 5%. No obstante, estudios epidemiológicos cuidadosos sugieren que la aparición en familias puede llegar a 15%. En el comienzo se pensó que la falta de concordancia de la enfermedad de Parkinson en gemelos anulaba la participación de los factores genéticos, pero el estudio del metabolismo de [dopamina](#) con tomografía por emisión de positrones (PET; *positron-emission tomography*), demostró que 75% de los gemelos asintomáticos de pacientes de Parkinson mostraban signos de disfunción de núcleos estriados, en tanto que sólo un pequeño segmento de los gemelos dicigóticos presentó dichos cambios ([Piccini et al.](#)). Los datos anteriores indican una participación sustancial en lo que toca a rasgos hereditarios, incluso en casos de enfermedad de Parkinson ostensiblemente esporádica.

Se han vinculado mutaciones en 10 genes, cuando menos (los más importantes son *SNCA*, *LRRK2*, *VPS35*, *Parkin*, *PINK1*, *DJ1* y otros más), con las formas típicas o “clásicas” de la enfermedad de Parkinson, pero sólo 5% de los pacientes muestran formas monogénicas de ella. Algunos de esos casos y otros más han sido identificados de manera tentativa o son factores de riesgo, pero no marcadores obligados de la enfermedad. De mayor importancia para el clínico, la mayor parte de los casos típicos se vincula con los efectos combinados de una serie bastante común de variantes, demasiado numerosas como para incluirlas. Algunas han permanecido como las más comunes en comparación con otras, o han aportado datos biológicos sobre la naturaleza de la enfermedad de Parkinson (consultar la revisión de [Lill y Klein](#) para un listado más completo y la explicación de tales genes).

Los vínculos genéticos principales se resumen en el [cuadro 38-3](#) y más adelante se revisa la importancia fisiopatológica de los más sobresalientes. Se ha actualizado la antigua nomenclatura de los genes *PARK*, seguida de numerales y se ha calificado con base en el gen que interviene según el enfoque propuesto por la Junta de Trabajo de la Definición de la Enfermedad de Parkinson) ([Berg et al.](#)). Muchos genes más se vinculan con trastornos con características parkinsonianas dentro de ellos, como algunas ataxias espinocerebelosas, pero no la enfermedad de Parkinson en sí misma, y por ello no están en esa compilación. También se han relacionado tentativamente algunas variantes genéticas con signos extramotoreos particulares de la enfermedad.



Cuadro 38-3

DEFECTOS GENÉTICOS PRINCIPALES RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

DESIGNACIÓN	GEN (PROTEÍNA)	MECANISMO GENÉTICO	EDAD DE COMIENZO	CORPÚSCULOS DE LEWY	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES
Park1 y Park4	SCNA ( $\alpha$ -sinucleína)	AD	30-40 años	+	Dos mutaciones principales (A53T, A30P) estimulan la oligomerización de la sinucleína $\alpha$
Park2	PARK2 (parkina)	AR	20-40 años	-	Explica 50% de PD hereditaria de comienzo temprano; 20% de casos "esporádicos" de comienzo temprano
Park3	PAEK3 (no definido por completo)	AD	Comienzo Tardío	+	Se asemeja a PD idiopática
Park5	UCHL-1 (ubiquitina esterasa)	SNP o ARD	Decenio de los 50	+	Dos diferentes polimorfismos confieren riesgo de PD Las mutaciones disminuyeron el reciclado de monómeros de ubiquitina
Park6	PINK1 (cinasa 1 supuesta, inducida por PTEN)	AR	Variable		Gen mitocondrial
Park7	PARK7 (DJ-1)	AR	Decenio de los 30	$\dot{\iota}$	Evolución lenta; un gen interviene en la respuesta celular al estrés oxidativo
Park8	LRRK2 (cinasa 2 de la repetición con abundante leucina)	AD y riesgo conferido	Fase tardía	$\pm$	Judíos asquenácies. La proteína es la dardarina, relacionada con enfermedad de Gaucher
Park14	PLA2G6 (fosfolipasa A2)	$\dot{\iota}$	Fase tardía	-	Distonía-parkinsonismo; inicio tardío; otras mutaciones causan distrofia neuroaxonal
Park17	VPS35	AD			
Park19	DNAJC6	AR			
Park20	SYNJ1	AR			

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; PD, enfermedad de Parkinson (*Parkinson disease*).

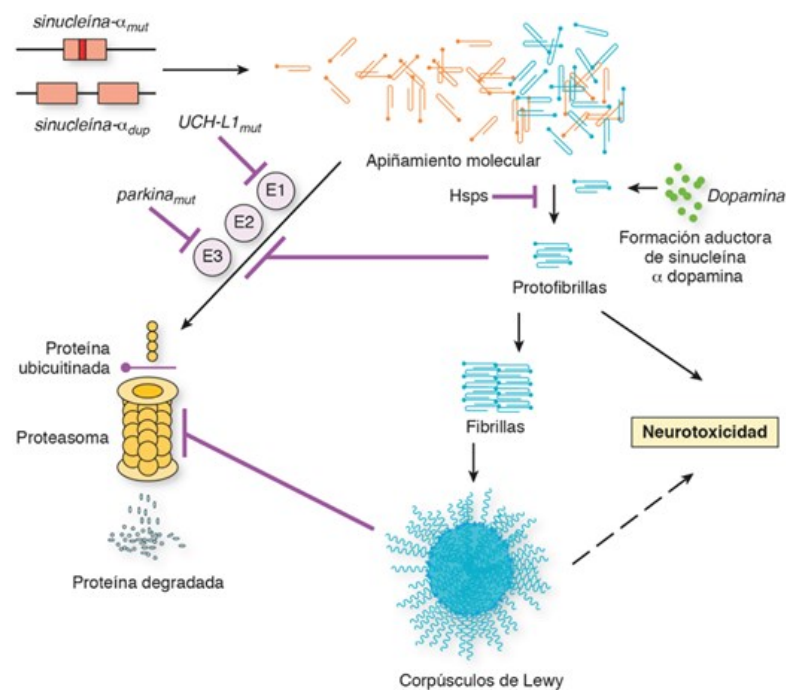
Innumerables observaciones han planteado que la sinucleína  $\alpha$ , proteína del núcleo y la sinapsis y que es el componente principal de los corpúsculos de Lewy, participa en las formas esporádica y hereditaria de la enfermedad de Parkinson, así como en la de los corpúsculos de Lewy. La sinucleína, un componente normal de la sinapsis, existe en una forma soluble sin plegamiento, pero en altas concentraciones se agrupa en los neurofilamentos que constituyen los principales (pero no los únicos) componentes de los corpúsculos de Lewy. Las técnicas de inmunotinción permiten identificar dentro de ellos algunas proteínas adicionales menos específicas, como ubiquitina y tau dentro de los cuerpos de Lewy. Incluso, en familias con una rara variedad autosómica dominante de la enfermedad de Parkinson, se identificaron diferentes mutaciones en el cromosoma 4 que codifican para una variedad aberrante de la sinucleína que disminuye su estabilidad y promueve su agregación (Polymeropoulos et al.). También se ha descrito una

familia en que la causa de la enfermedad de Parkinson fue una copia adicional no mutante del gen de la sinucleína  $\alpha$  (Singleton et al.), similar a la circunstancia o triplicación del cromosoma 21 en la enfermedad de Alzheimer del síndrome de Down. Además, se encuentran algunos casos de parkinsonismo familiar causada por mutaciones en los genes que controlan la eliminación de sinucleína  $\alpha$  de la célula a través de vías proteasómicas. En conjunto, los hallazgos anteriores denotan que un defecto primario en la enfermedad podría ser la inestabilidad o el plegamiento equivocado de la sinucleína  $\alpha$  o su eliminación deficiente. La forma protofibrilar de la proteína (p. ej., una proteína soluble en el citosol), también ejerce efecto tóxico en las neuronas dopaminérgicas. Estos procesos son acelerados por defectos en las proteínas de choque por calor, que acompañan a la sinucleína  $\alpha$  referida al interior y exterior de la célula. De manera curiosa, en pacientes con la mayor parte de las mutaciones de parkina no se encuentran corpúsculos de Lewy.

La parkina es una ligasa de la proteína ubiquitina, que participa en la eliminación de proteínas innecesarias de las células a través del sistema proteasómico (fig. 38-6). Se sabe que la unión de parkina y ubiquitina a proteínas citosólicas es un paso obligatorio en la eliminación de proteínas por proteasomas. Las mutaciones en el gen de parkina conducen a un plegamiento inadecuado de la sinucleína que da por resultado su acumulación, o a la alteración de la disposición de proteínas en células que producen dopamina. La importancia de la vía de ubiquitinación en esta enfermedad se destaca adicionalmente porque se informó de una familia que presenta características parkinsonianas con mutaciones en la hidrolasa carboxiterminal L1 de la ubiquitina (*Park5*, *UCHL-1*, *ubiquitin carboxyterminal hydrolase L1*), véase el cuadro 38-3. En la figura 38-6 se ilustran estas relaciones y el procesamiento de sinucleína en la célula. Cabe resaltar que la mayoría de los conceptos que se ilustran son especulativos o, más específicamente, derivan en gran parte del estudio molecular de la enfermedad de Parkinson familiar y, en consecuencia, es posible que no se apliquen a la enfermedad esporádica.

FIGURA 38-6.

Esquema de los mecanismos de toxicidad de la sinucleína  $\alpha$  propuestos en la enfermedad de Parkinson. En este modelo, están elevados los valores de sinucleína  $\alpha$  por: a) duplicación de una copia del gen de sinucleína  $\alpha$ ; b) mutaciones puntuales en el gen de sinucleína  $\alpha$  que generan acumulaciones excesivas de sinucleína, o c) mutaciones en los genes de parkina y *UCH-L1*, que disminuyen la eliminación normal de sinucleína por los proteasomas. El exceso de sinucleína se polimeriza para formar protofibrillas, un proceso que aumenta por defectos en las proteínas de choque por calor (*heat shock proteins*, Hsps) o por acción de la dopamina, que se une a sinucleína. A su vez, ello conduce a la formación de corpúsculos de Lewy. Este modelo atribuye la neurotoxicidad, bien a las protofibrillas o a los corpúsculos de Lewy. (Adaptada con autorización de Eriksen JL, Dawson TM, Dickson DW, Petrucelli L: Caught in the act:  $\alpha$ -Synuclein is the culprit in Parkinson's disease. *Neuron* 40:453-456, 2003.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Una mutación a la que se ha prestado gran atención ha sido la del sitio *LRRK2* (repetición de cinasa 2 rica en leucina). Se ha dicho que participa en las

formas genética y esporádica de la enfermedad, en particular en los de judíos askenazies u originarios del Norte de África. La proteína LRRK2 (dardarina), es un componente citoplásmico distribuido ampliamente en el cerebro y en los nervios periféricos. Se ha estimado que las mutaciones en el gen (principalmente en uno de los más comunes, que es G20195), es el que causa 1% de los casos esporádicos y se identifica en 5% a 8% de personas con un pariente de primer grado que tiene la enfermedad. El gen actúa como un rasgo dominante, pero la penetrancia del defecto aumenta con el envejecimiento y llega a 85% a los 70 años de vida. Por esta razón, posiblemente no existan antecedentes familiares. El síndrome clínico en muchos sentidos remeda la forma esporádica de la enfermedad, según [Papapetropoulos et al.](#), pero en otras series se ha destacado la ausencia del temblor. [Brice](#) ha revisado los aspectos genéticos de ese trastorno, llamado también *Park8*.

En el parkinsonismo familiar tienen interés varios otros defectos génicos. Uno de ellos es una mutación que se hereda, con carácter dominante en el gen *Nurr1*, cuya función normal es especificar la identidad de neuronas dopaminérgicas. Otro es en el parkinsonismo de herencia recesiva debido a defectos en el gen *DJ-1*, que codifica a una proteína esencial para la respuesta neuronal normal al estrés oxidativo. Asimismo, una enfermedad causada por una mutación en el gen denominado *PINK*, que corresponde a *Park6*, codifica una cinasa mitocondrial y, en consecuencia, involucra dicha estructura celular en ciertas formas de enfermedad de Parkinson ([Valente et al.](#)). Posiblemente, estos defectos afectan en cierta forma a neuronas dopaminérgicas.

Se ha concedido importancia a las mutaciones de uno de los doce exones en el llamado gen *Park2*, que codifica la proteína parkina ([cuadro 38-3](#)). Los tipos más comunes son las mutaciones puntuales o deleciones del exón 7, pero las anomalías de los demás exones producen síndromes similares. Las mutaciones homocigotas por lo común originan enfermedad de comienzo temprano, pero algunos cambios hemocigotas (en el exón 7) ocasionan un comienzo ulterior. Los síndromes resultantes han sido denominados *enfermedad por parkina*, para diferenciarlos de los de la variedad idiopática. [Khan et al.](#) han estimado que 50% de las familias en quienes la enfermedad de Parkinson tiene comienzo temprano y 18% de los casos esporádicos en que el trastorno comienza antes de los 40 años de vida, muestran mutaciones en dicho gen. Tal vez de mayor interés clínico sea el hecho que hasta 2% de casos de comienzo tardío se acompañaron de mutaciones de parkina y 1% provino de cambios en el gen *LRRK2* mencionado. En laboratorios comerciales se puede establecer la secuencia de tales genes, para detectar mutaciones y polimorfismos.

Desde la perspectiva clínica, el cuadro inicial de los casos de comienzo tardío, vinculados con mutaciones de parkina, ha sido muy variable. En conjunto, a menudo se les identifica por su extraordinaria sensibilidad a L-dopa, y se logra la supresión casi completa de los síntomas durante decenios, con sólo dosis pequeñas del fármaco; así mismo, también se observa aparición fácil de discinesias inducidas por L-dopa. Los autores de este texto también corroboraron por la atención prestada a sus pacientes, una excelente respuesta a los anticolinérgicos del temblor, los cambios posturales y la bradicinesia. Un segundo signo ha sido que muchos de estos enfermos pueden obtener un notable beneficio del sueño reparador, con lo cual crea un perfil diurno de síntomas. Algunas series y en particular las de [Lohmann et al.](#) y de [Khan et al.](#) han señalado que puede haber una gran diversidad de signos adicionales: hiperreflexia, distonías cervicales, podálica y otras de tipo focal, inducidas a veces por ejercicio, y con menor frecuencia disfunción del sistema autónomo, neuropatía periférica y síntomas psiquiátricos. Desde hace mucho se sabe que la sensibilidad al fármaco y los beneficios en el sueño, constituyen componentes peculiares y propios del parkinsonismo de comienzo juvenil con distonía que mejora con dopa (enfermedad de Segawa), que se expondrá más adelante en este capítulo.

De igual interés, como factor modulador en la génesis de la enfermedad, es el fuerte vínculo entre las mutaciones en el gen de glucocerebrosidasa (del cual otras mutaciones originan enfermedad de Gaucher), en judíos askenazies ([Sidransky et al.](#)), la misma población afectada predominantemente por los polimorfismos de LRRK2. Los datos de estudios poblacionales permiten sólo obtener conclusiones limitadas en cuanto a correlaciones clínicas, pero la mutación de la glucocerebrosidasa aparece más a menudo en personas con el antecedente familiar de la enfermedad; en ellas el trastorno comienza en fecha más temprana que en pacientes con un gen normal y hay una menor incidencia de temblor en el reposo. En 7% de los pacientes en los cuales se ha establecido plenamente la secuencia de los genes, se encuentran mutaciones, situación que los torna en el factor genético más común para que aparezca la enfermedad, y, sin duda, en dicha población etnográfica.

Se espera que las mutaciones genéticas que originan la enfermedad de Parkinson descubran la fisiopatología molecular de la afección. Como se comentó, en las formas familiares de enfermedad de Parkinson participan varios sitios, algunos relacionados con el gen que codifica la sinucleína, el principal componente del corpúsculo de Lewy.

## Tratamiento

Aunque no se cuenta con un tratamiento específico que detenga o revierta la degeneración neuronal que al parecer es la base de la enfermedad de Parkinson, en la actualidad se dispone de métodos que brindan alivio considerable a los síntomas. El tratamiento puede ser médico o quirúrgico,

aunque la confianza se deposita sobre todo en los fármacos, en particular la L-dopa ([cuadro 38-4](#)). Por necesidad, las secciones siguientes se detallan a fin de proporcionar al clínico una comprensión completa sobre el uso y los efectos secundarios e interacciones de estos medicamentos.

Cuadro 38-4

**FÁRMACOS DE USO COMÚN EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

MEDICAMENTO	DOSIS INICIAL	DOSIS OBJETIVO	BENEFICIO PRINCIPAL	EFFECTOS SECUNDARIOS
<b>L-dopa</b>				
Carbidopa-L-dopa	25/100 mg c/8h	Hasta 50/250 mg c/3 h	Disminución de temblor y bradicinesia; menos efecto en dificultades posturales	Náuseas, discinesias, hipotensión ortostática, alucinaciones, confusión
Carbidopa-L-dopa de liberación controlada	25/100 mg c/8h	Hasta 50/200 mg c/4 h	Puede prolongar los efectos de L-dopa	
<b>Agonistas de dopamina</b>				
Ropinirol	0.25 mg c/8h	9-24 mg/día	Efectos moderados en todos los aspectos; fluctuaciones motoras reducidas de L-dopa	Hipotensión ortostática, somnolencia excesiva y súbita, confusión, alucinaciones
Pramipexol	0.125 mg c/8h	0.75-3 mg/día	Como el anterior	
<b>Agonistas de glutamato</b>				
Amantadina	100 mg/día	100 mg c/12-c/8h	Calma de fluctuaciones motoras	Tumefacción de las piernas, insuficiencia cardiaca congestiva, obstrucción de la desembocadura prostática, confusión, alucinaciones, insomnio
<b>Anticolinérgicos</b>				
Benzotropina	0.5 mg/día	Hasta 4 mg/día	Reducción del temblor, menos efecto en otras características	Efectos atropínicos: boca seca, obstrucción de la salida de orina, confusión y psicosis
Trihexifenidilo	0.5 mg c/12h	Hasta 2 mg c/8h	Como el anterior	Como el anterior
<b>Inhibidores de COMT</b>				
Entacapona	200 mg con L-dopa		Efecto prolongado de L-dopa	Discromía de la orina, diarrea, mayor Discinesia

Inhibidores de monoaminoxidasa (MAO)				
Rasagilina	0.5 mg	1 mg/día	Disminuye el lapso de ausencia de respuesta funcional; posible neuroprotección	Crisis de hipertensión, con alimentos con abundante tiramina y sustancias simpaticomiméticas
Selegilina	5 mg	5 mg, c/12h	Posible neuroprotección	

## L-dopa y fármacos que la modifican

En la actualidad, incuestionablemente la L-dihidroxifenilalanina (L-dopa) es el fármaco más eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y los resultados terapéuticos, incluso en pacientes con la afección muy avanzada, son mucho mejores que los que se obtienen con otros medicamentos. El fármaco tiene una historia interesante que incluye muchos estudios tempranos que no lograron persuadir de su importancia a los neurólogos; el lector interesado puede consultar el trabajo de [Barbeau](#) sobre este tema histórico. En el comienzo casi todos los pacientes toleran el fármaco, y surgen pocos efectos adversos y varios grados de mejoría, a veces impresionantes, especialmente en la hipocinesia y el temblor, después de varios días o antes. No obstante, conforme continúa la farmacoterapia y evoluciona la enfermedad se tornan considerables los efectos secundarios y las limitaciones de la L-dopa, como se expondrá adelante.

La levodopa o el preparado agonista dopamínico que se describe adelante, se introducen en terapéutica cuando los síntomas comienzan a interferir en las labores y en la vida social del enfermo o las caídas se convierten en amenaza, y estos fármacos se utilizan en la dosis más pequeña posible. Las bases teóricas para utilizar tales compuestos incluyen la observación de que en pacientes de enfermedad de Parkinson se agota la [dopamina](#) de los núcleos estriados, pero las neuronas nigrales enfermas restantes aún pueden producir moderadas cantidades de [dopamina](#) al captar su precursor, la L-dopa. El número de neuronas en el estriado no está disminuido y conservan su receptividad a la [dopamina](#) que se administra, actuando a través de las neuronas nigrales residuales. Sin embargo, con el tiempo, el número residual de células de la sustancia negra, se torna inadecuado y la capacidad de receptividad de [dopamina](#) de las neuronas estriales blanco se vuelve excesiva, quizá como resultado de hipersensibilidad por deservación; lo anterior da origen tanto a disminución en la respuesta a la L-dopa con cada dosis, como a movimientos paradójicos y exagerados (discinesia).

La combinación de L-dopa con un inhibidor de la descarboxilasa (carbidopa o benserazida), que es incapaz de penetrar el sistema nervioso central (SNC), disminuye de manera muy importante la descarboxilación de la L-dopa, para producir [dopamina](#) en los tejidos periféricos. Esto permite que una mayor proporción de L-dopa llegue a las neuronas de la sustancia negra y, al mismo tiempo, reduce los efectos adversos periféricos de la L-dopa y de la [dopamina](#) (náusea, hipotensión, confusión). Se cuenta con combinaciones de carbidopa y levodopa en proporciones 1:10 o 1:4, y de la combinación con benserazida y levodopa en una proporción de 1:4. La dosis inicial típica de carbidopa y levodopa es medio comprimido de 25/100 mg dos o tres veces al día, y se incrementa con lentitud hasta lograr la mejoría óptima, por lo general un máximo de cuatro comprimidos administrados cinco o más veces al día o una dosis similar de la combinación 25/250 miligramos.

Una clase de inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), representada por la [entacapona](#), extiende la vida media plasmática y la duración del efecto de la L-dopa al prevenir su degradación (lo opuesto al incremento de su biodisponibilidad cuando se trata de carbidopa). Actualmente se dispone de una combinación de L-dopa, carbidopa y un inhibidor de la COMT en una tableta.

Los preparados de acción prolongada de levodopa-carbidopa pueden tener un efecto un poco más duradero y disminuyen las discinesias en algunos enfermos ([Hutton y Morris](#)), en las fases avanzadas de la enfermedad, pero en la experiencia de los autores, con dichos fármacos administrados en fecha más temprana de la enfermedad, los resultados han sido menos anticipables. Sin embargo, la absorción de un fármaco de acción prolongada es de 70% en promedio, y puede ser inconsistente, lo cual obliga a aumentar moderadamente la dosis total. Para facilitar el tratamiento de la rigidez y el temblor matinales, se puede administrar el comprimido del fármaco en cuestión (de acción prolongada) en una hora avanzada de la noche anterior.

En el caso de pacientes que necesitan dosis pequeñas pero muy frecuentes del fármaco, a causa de las intensas fluctuaciones motoras y discinesias,

puede recurrirse a una suspensión ingerible que permite la medición precisa de dosis por ingerir, o administrar a través de una sonda nasogástrica. La composición típica incluye 500 mg de L-dopa (de carbidopa-L-dopa 10/100 o 25/100); 500 mg de ácido ascórbico para estabilizar el medicamento y 250 ml de agua, con lo que se logra una concentración de 2 mg de L-dopa/ml, la que se administra en cantidades pequeñas. También se cuenta con un gel para administrar a través de una sonda duodenal.

En cada paciente se necesita el ajuste empírico de las dosis del momento de administración de los fármacos y si se conserva un plan posológico relativamente regular, la evolución suele ser satisfactoria, complementado cuando sea necesario, por dosis pequeñas intercaladas. La L-dopa puede tener un efecto casi inmediato (p. ej., después de su absorción en un lapso de 30 a 40 min), pero se advierte un efecto acumulativo en el curso de días si se administran constantemente las dosis. Mas adelante se presentarán los principios que orientan el ajuste de la dosificación (desaparición de la mejoría funcional al final del periodo en que actúa el fármaco; discinesias, bloqueo motor y confusión).

La noción aceptada es que la administración de L-dopa acortaría el periodo en que subsiste su eficacia, pero algunos neurólogos aún aceptan dicha idea. [Cedarbaum et al.](#), que revisaron la evolución de la enfermedad en 307 pacientes en el transcurso de siete años, y no detectaron pruebas de que el inicio temprano con L-dopa predispusiera a fluctuaciones en la respuesta motora, o en la discinesia o la demencia. De hecho, los hallazgos del estudio “Elldopa” por el Parkinson Study Group (2004), fueron que los efectos funcionales y otros síntomas fueron mejores en personas que recibieron L-dopa durante 40 semanas e interrumpieron su consumo, que en otras que no recibieron fármaco alguno. La opinión anterior fue asumida como respaldo de la noción contraria, de que la L-dopa brindaba alguna protección, pero la otra explicación fue que el medicamento conllevaba un efecto residual en la persistencia en los síntomas después de interrumpir su uso. El tema fue abordado con mayor detalle en una investigación realizada por [Verschuur et al.](#), en la que compararon pacientes que recibían L-dopa durante 80 semanas, con otros en que hubo un retraso de las primeras 40 semanas, en el comienzo del tratamiento y no se detectó diferencia alguna en los resultados ni en los índices de progresión de los síntomas. En conjunto, cada resultado señala que el fármaco no ejerce efecto alguno en la enfermedad básica en una u otra dirección, más allá de la mejoría sintomática esperada.

El estudio neuropatológico de la sustancia negra en el cerebro de pacientes con Parkinson y sus antecedentes farmacoterápicos, no corroboró la disminución en el número de neuronas pigmentadas en relación con L-dopa ([Parkkinen et al.](#)). Así mismo, los datos del estudio multicéntrico publicado por [Diamond et al.](#) indicaron que los pacientes que recibieron L-dopa en los comienzos de la enfermedad, sobrevivieron más tiempo y con menos discapacidades que otros que comenzaron tal práctica en fase más tardía, es decir que la L-dopa pudo haber sido neuroprotectora. Sin embargo, se han sucedido muchas explicaciones alternativas de tales datos. Más adelante se expone la eficacia comparativa de L-dopa con los agonistas de [dopamina](#).

#### Agonistas de la dopamina

Estos medicamentos tienen un efecto dopaminérgico directo en neuronas estriatales y, por consiguiente, evitan parcialmente a las reducidas neuronas nigricas. En la actualidad tienen un sitio en el tratamiento inicial de las fases tempranas de la enfermedad, sustituyendo la acción de la L-dopa, y para modular los efectos de esta última en la etapa tardía de la enfermedad. Sin embargo, los agonistas dopamínicos siempre son menos potentes que la L-dopa para corregir los signos principales de la enfermedad de Parkinson, y en dosis grandes y en ancianos pueden ocasionar efectos adversos motores y cognitivos (véase adelante). Se prefiere su empleo porque ocasionan menos complicaciones motoras discinéticas o al menos retrasa la necesidad de L-dopa y sus efectos discinéticos. La [bromocriptina](#) y la [lisurida](#) son derivados sintéticos del cornezuelo del centeno, cuya acción en la enfermedad de Parkinson se explica por su efecto estimulante directo en los receptores de [dopamina](#) (D2) localizados en neuronas estriatales. Los agonistas de la [dopamina](#) no derivados del cornezuelo del centeno, [ropinirol](#) y [pramipexol](#), tienen un tipo y duración de efectividad similares y se administran de modo más amplio, porque sus mínimos efectos, similares a los de la ergotamina. Se ha abandonado el uso de la [pergolida](#) y la [cabergolina](#), fármaco afín por el peligro de daño de válvulas cardíacas, en particular en dosis elevadas.

Los agonistas dopamínicos se introducen en la posología poco a poco. Por ejemplo, la dosis inicial de [pramipexol](#) es de 0.125 mg tres veces al día, y después de tal fase dicha cantidad se duplica cada semana hasta llegar a un total de 3 a 4.5 mg/día, si el fármaco se usa sin L-dopa. Si la persona está tomando L-dopa, los fármacos en cuestión por lo común permiten la disminución gradual de la dosis de levodopa-carbidopa aproximadamente a la mitad. Su duración de acción es un poco más prolongada que la de la L-dopa y ocasiona náusea con menor frecuencia. Los fármacos mencionados también pueden ser útiles para aplacar las fluctuaciones motoras de la L-dopa.



La experiencia de los autores concuerda en general con la de Marsden, quien encontró que de 263 pacientes que recibieron agonistas de [dopamina](#) como tratamiento único, 181 habían abandonado el medicamento después de seis meses por falta de efecto o reacciones adversas. No obstante, el hecho de que una proporción bastante grande de pacientes continuara beneficiándose hasta tres a cinco años, indica que tiene mérito el uso inicial de agonistas de la [dopamina](#) (consúltese también [Rascol et al.](#)). Un hecho reciente de algún interés es la posibilidad de contar con la [rotigotina](#), agonista dopamínico de absorción transdérmica. Los datos de algunas investigaciones sugieren que, por el uso del sistema transdérmico, se puede conservar un nivel plasmático estable del medicamento. En el estudio de [LeWitt et al.](#), el efecto principal fue duplicar el término de actividad manifiesta del fármaco sin discinesias adversas. Los efectos en la calidad de vida en los enfermos de Parkinson al parecer son positivos, pero leves. Las reacciones cutáneas son frecuentes y los sulfitos utilizados en el parche pueden ocasionar graves reacciones sistémicas en personas sensibles.

Es difícil contrastar los méritos relativos de los agonistas de [dopamina](#) y la L-dopa. Una señal fue dada por el PD Med (PD Med collaborative Group), en el cual se compararon con el esquema abierto, a L-dopa, los agonistas de [dopamina](#) y los inhibidores B de la monoaminoxidasa (consultar adelante). Dicho estudio usó un cuestionario sobre la calidad de vida, y no la escala UPDRS y reveló que después de una mediana de tres años, la puntuación obtenida por la L-dopa fue levemente mayor. Otro dato destacable fue con los otros dos fármacos fueron mayores las cifras de deserción o interrupción, predominantemente por los efectos psicológicos adversos.

Cuando se introducen por primera vez, incluso las dosis pequeñas de medicamentos dopaminérgicos pueden inducir hipotensión ortostática, pero la mayoría de los pacientes los tolera. También pueden causar somnolencia repentina e impredecible y es necesario advertir a los enfermos esta posibilidad en relación con la conducción de vehículos. En algunas personas, particularmente en los ancianos, los agonistas dopamínicos pueden producir alucinosis o confusión, problemas que son mucho más graves en personas en quienes se detecta más adelante enfermedad por corpúsculos de Lewy (véanse párrafos siguientes). En pocos pacientes (véase más adelante) surgieron problemas graves, como conductas excesivas y disfuncionales (incluida la ludopatía (juegos de azar directos)) y la hipersexualidad.

Muchos clínicos comienzan el tratamiento con dosis pequeñas de un agonista dopamínico, cuando menos en lo que se refiere al supuesto retraso de la aparición de discinesias, en comparación con el hecho de comenzar con L-dopa. Como otra posibilidad, es factible comenzar el esquema con carbidopa/L-dopa y complementarlo por un mes con un agonista dopamínico. Los efectos adversos y las sutilezas de la posología se explican en las secciones anteriores sobre cada una de estas clases de fármacos. Más adelante se revisa el caso de iniciar también el uso de un inhibidor de MAO, como la [rasagilina](#), en los comienzos de la enfermedad.

#### Fármacos complementarios

Debido a los efectos secundarios de la levodopa y los fármacos dopaminérgicos, algunos neurólogos evitan cualquier tipo de farmacoterapia si el paciente se encuentra en la fase inicial de la enfermedad y los síntomas parkinsonianos no son molestos. Cuando la manifestación principal es temblor, en algunos enfermos es posible obtener resultados muy satisfactorios, hasta por varios años únicamente con medicamentos anticolinérgicos. Estos fármacos ejercen poco efecto en las manifestaciones posturales, hipocinéticas y otras de la enfermedad. El estudio de Koller en el que se cuantificó el efecto del medicamento anticolinérgico en el temblor, comparado con L-dopa, concluyó que había considerable variación en la respuesta de los pacientes, pero que la L-dopa fue más eficaz en promedio. No obstante, los medicamentos anticolinérgicos se utilizan desde hace mucho tiempo para el tratamiento del temblor en los pacientes más jóvenes y los autores aún los emplean en ocasiones, bien aunados a L-dopa, o en pacientes que no toleran esta última. La dosificación óptima es cuando se obtiene el máximo alivio del temblor, dentro de los límites de efectos secundarios tolerables, sobre todo de resequedad de la boca. En pacientes de mayor edad, es necesario estar pendientes de cambios en la función cognitiva, alucinaciones y obstrucción urinaria.

Se dispone de varios preparados anticolinérgicos sintéticos, pero los que se utilizan con mayor frecuencia son el [trihexifenidilo](#) (comenzando con 1 a 2 mg/día y aumentándolo hasta 6 a 8 mg en varias semanas) y el mesilato de bztropina (1 a 4 mg/día en dosis divididas). Si es factible contar con el agente afín etopropazina, los autores han obtenido buenos resultados (50 a 200 mg/día en fracciones; pero ha sido difícil obtenerlo). Los efectos en el temblor son acumulativos y quizá no sean obvios en varios días. A fin de obtener el beneficio máximo con el uso de estos medicamentos, deben administrarse en dosis gradualmente crecientes hasta el punto en que se presenten efectos tóxicos: resequedad de la boca (que puede ser benéfica cuando existe el problema de escurrimiento salival), borramiento visual por midriasis pupilar, estreñimiento y, como se mencionó, retención urinaria (en especial con prostatismo). La presencia de glaucoma de ángulo cerrado es una contraindicación para su uso. El temblor disminuye en varios días y la mayoría de los pacientes de los autores tolera la resequedad bucal después de varias semanas. A fin de reducir la resequedad pueden administrarse [piridostigmina](#), propantelina o glucopirrolato.

Con límites posológicos más altos, los efectos secundarios que limitan la utilidad son estados confusionales, alucinaciones y deterioro de la memoria en pacientes de edad avanzada, específicamente si ya existe cierto grado de olvido. En ocasiones, es posible obtener un beneficio mayor si se añade un antihistamínico, como [difenhidramina](#) o fenindamina.

La [amantadina](#) (100 mg cada 12 h), es un antiviral que produce un beneficio leve o moderado en el temblor, la hipocinesia y los síntomas posturales. En algunos pacientes reduce las discinesias inducidas por L-dopa (véase más adelante). Se desconoce su mecanismo de acción, pero se ha planteado la posibilidad de antagonismo de NMDA o la liberación de [dopamina](#) almacenada. Es importante destacar que la [amantadina](#) suele originar edema de extremidades pélvicas, empeora a veces la insuficiencia congestiva cardíaca y origina un efecto adverso en el glaucoma y también agrava los cambios cognitivos que surgen con los anticolinérgicos. El uso de donepezil, anticolinérgico de acción central, se está estudiando en busca de un posible efecto para mejorar la estabilidad de la marcha, pero se necesitan más investigaciones. Por último, los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) que se describirán adelante bajo el rubro de agentes neuroprotectores, tienen un efecto beneficioso en las fluctuaciones motoras inducidas por L-dopa y pueden originar un efecto benéfico pequeño en los síntomas principales del mal de Parkinson, como se ha descrito en algunas investigaciones, como la publicada por [Rascol et al. \(2000 and 2005\)](#).

### Fármacos neuroprotectores

Otra estrategia más, aunque motivo de controversias, ha sido iniciar el tratamiento en fecha temprana de la evolución del trastorno, con un inhibidor de la monoaminoxidasa-B (inhibidor MAO-B), orientado a disminuir el estrés oxidativo en las neuronas dopaminérgicas. El estudio DTAATOP realizado por el *Parkinson Study Group* (1989), indicó lentificación de la evolución del trastorno, pero el seguimiento posterior señaló que no hubo gran diferencia entre los grupos, tratados y no tratados. Otros agentes de dicha categoría y en particular la [rasagilina](#), han dado similares resultados desiguales en lapsos breves, incluido el estudio ADAGIO que notificaron Olanow y colegas. La dificultad para evaluar el beneficio de los agentes depende de sus efectos de poca intensidad, pero con un beneficio sistemático definido en los síntomas motores. En un estudio a largo plazo con resultados fidedignos, el comienzo temprano de la administración de [bromocriptina](#) (poco usada en la actualidad), no disminuyó la mortalidad ni la discapacidad motora durante 14 años y no se comprobó disminución de las complicaciones motoras ([Katzenschlager et al.](#)). Sin embargo, los autores emprenden el uso de inhibidores de MAO-B en muchos enfermos.

Siguiendo la misma línea de razonamiento, varios estudios, casi todos refutados o carentes de confirmación hasta este momento, sugirieron que [ropinirol](#), [pramipexol](#) e incluso la L-dopa, tienen efectos “neuroprotectores” en la enfermedad de Parkinson. En párrafos anteriores se revisan los puntos sobre la L-dopa. Sin embargo, no se ha verificado la lentificación de la progresión de los síntomas, medida con varias escalas. En las revisiones por [Wooten](#) y por [Clarke y Guttman](#) se discuten ampliamente los problemas técnicos para interpretar estos resultados. Las incertidumbres en estos casos se relacionan con los sistemas de gradación clínica, las técnicas de imágenes funcionales y los puntos de comparación con el tratamiento mediante L-dopa.

Finalmente, los intentos para retardar la enfermedad mediante [vitaminas](#) antioxidantes como la vitamina E, han proporcionado resultados mixtos, pero en general negativos. Una posible excepción fue el estudio clínico de coenzima Q10 por [Shults et al.](#) Se encontró que dosis masivas de este agente, 1 200 mg/día, ofrecen algunas ventajas marginales en la progresión durante 6 a 18 meses, valoradas con ciertas calificaciones estándar de la función diaria total, pero no con la mayor parte de las escalas neurológicas.

### Efectos secundarios de la administración de dopamina y sus tratamientos

Los efectos adversos de la L-dopa a veces asumen importancia tal que es imposible tolerar su continuación. Algunos pacientes en el comienzo sienten náusea como molestia, aunque puede disminuir si se ingiere el fármaco junto con los alimentos. La náusea por lo común desaparece después de semanas de empleo ininterrumpido o puede ser disminuida por la [domperidona](#), antagonista específico de quimiorreceptores dopaminérgicos. Unos pocos pacientes tienen episodios leves de hipotensión ortostática.

Los efectos más molestos de la L-dopa al evolucionar la enfermedad, por lo común después de varios años de administración, son la disminución de la eficacia cuando terminan los efectos de cada dosis y la inducción de movimientos discinéticos involuntarios como son inquietud, oscilaciones de la cabeza, gesticulación, discinesia linguolabial, blefaroespasmos, y, en particular, coreoatetosis y distonía de extremidades, cuello y tronco. La disminución de la eficacia al finalizar la acción de cada dosis, que es típicamente de 2 a 4 h, puede combatirse con la administración más frecuente del fármaco, la adición de un agonista dopaminérgico o un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa (COMT).

El *fenómeno on-off* es un cambio rápido y en ocasiones impredecible, en unos minutos o de 1 h a la siguiente, de un estado de relativa ausencia de síntomas a otro de inmovilidad completa o casi total. Tanto las discinesias como los periodos *off* graves se presentan en aproximadamente el 75% de los pacientes en el transcurso de cinco años. Son pocos los pacientes que no muestran estos efectos antagónicos y ello obliga a aumentar la frecuencia de administración de los fármacos y por lo común a disminuir sus dosis.

Cuando se inducen movimientos discinéticos involuntarios con dosis relativamente pequeñas de L-dopa, es posible suprimir el problema en cierto grado si se añaden fármacos dopaminérgicos de acción directa o con la administración concurrente de [amantadina](#) (Verhagen et al.), o con el uso de una suspensión oral de L-dopa, como se mencionó antes. También suele ser útil para reducir las discinesias utilizar dosis más bajas de preparados de L-dopa de acción prolongada, y se dice que resultan útiles los medicamentos antipsicóticos atípicos, pero tienen sus propios riesgos.

También puede originar problemas el inicio de síntomas psiquiátricos concurrentes con el uso de L-dopa o agonistas de [dopamina](#) y eventualmente cabe esperarlos en 15% a 25% de los pacientes, en particular en los de edad avanzada. Se observan confusión y *psicosis* franca (alucinaciones y delirios) en casos avanzados de enfermedad de Parkinson, cuando se requieren dosis altas de L-dopa y la enfermedad presenta una evolución de muchos años. El primer tratamiento puede consistir en reducir la dosis del medicamento. Si no se tolera lo anterior, los neurolepticos atípicos [olanzapina](#), [clozapina](#), [risperidona](#) o [quetiapina](#) pueden utilizarse en dosis bajas. Los efectos secundarios de estos medicamentos incluyen somnolencia, hipotensión ortostática y sialorrea. Como se comentó anteriormente, se dice que la [clozapina](#) proporciona el beneficio adicional de suprimir las discinesias en la enfermedad de Parkinson avanzada, pero su riesgo hematológico ha llevado a limitar su uso. Aunque estos medicamentos son útiles en el tratamiento de pacientes francamente psicóticos, tienden a ser menos eficaces una vez que se presenta demencia. Se dice asimismo que en estas circunstancias es útil el anticonvulsivo valproato, pero en la experiencia de los autores no ha sido tan eficaz como la [clozapina](#) y fármacos relacionados. A pesar de su menor tendencia a producir rigidez, la [olanzapina](#) y tal vez los restantes medicamentos similares, en dosis altas, pueden empeorar ligeramente la incapacidad motora.

La depresión, a pesar de ser frecuente, sólo ocasionalmente constituye un problema grave, y puede llevar incluso al suicidio. En estas circunstancias también pueden presentarse pensamientos delusorios. La combinación de cinopatías y trastornos psiquiátricos es difícil de tratar, y el clínico se enfrenta a la situación de emprender un régimen con antidepresivos o tal vez utilizar algunas de las nuevas clases de fármacos antipsicóticos, que tienen la menor frecuencia de reacciones extrapiramidales adversas (véase adelante). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han sido útiles en casos de depresión apática, pero pueden empeorar un poco los síntomas parkinsonianos. La [trazodona](#) ha sido útil para combatir la depresión y el insomnio, y este constituye un problema grave en algunos pacientes. En unos cuantos surge excitación y agresividad. La reaparición del apetito sexual puede ocasionar una conducta de “agresividad” sexual. Otros efectos curiosos del impulso excesivo por L-dopa y agonistas dopamínicos, ha sido la *ludopatía patológica* (se ha observado en la misma complicación en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas) y el *travestismo* (Quinn et al., 1983).

Los agentes anticolinérgicos o la L-dopa *no* deben discontinuarse de manera repentina en casos avanzados de la enfermedad de Parkinson. Si esto ocurre, el paciente puede quedar por completo inmóvil por el incremento importante del temblor y la rigidez; rara vez dicha abstinencia puede inducir un síndrome neuroleptico, algunas veces letal. Suele ser adecuado reducir la dosis del medicamento en un lapso aproximado de una semana.

Con la pérdida progresiva de las células nigricas, la incapacidad para almacenar L-dopa se incrementa y los periodos de eficacia del fármaco se acortan. En algunos casos el paciente se vuelve tan sensible a la L-dopa, que un exceso tan ligero como 50 a 100 mg precipita discinesias; el individuo puede desarrollar rigidez incapacitante si la dosis se reduce en la misma cantidad. Con la pérdida de la eficacia de la dosis final y el fenómeno de oscilaciones al azar, que con el tiempo se vuelve cada vez más frecuente e impredecible, el paciente puede experimentar dolor, insuficiencia respiratoria, acatisia, depresión, ansiedad e incluso alucinaciones. Algunos pacientes funcionan bastante bien por la mañana y mucho menos bien en la tarde o viceversa. En estos casos, y contra el fenómeno de dosis final y de oscilaciones al azar, la dosis de L-dopa debe ajustarse y utilizar administraciones más frecuentes durante las 24 h del día; combinarla con un agonista de la [dopamina](#) o emplear las preparaciones de acción prolongada, puede ser de utilidad. A veces, las oscilaciones al azar se controlan al interrumpir por un tiempo la administración de L-dopa y al mismo tiempo sustituirla por otros medicamentos.

El empleo de una dieta baja en proteínas como medio para controlar las fluctuaciones motoras descritas, se aconseja con base en la hipótesis de que los aminoácidos que se ingieren en la alimentación compiten en la absorción de la L-dopa (Pincus y Barry). A menudo, los síntomas pueden reducirse con la simple medida de eliminar las proteínas dietéticas del desayuno y el almuerzo. Más aún, es posible que este régimen dietético permita al paciente reducir la dosis diaria total de L-dopa. Vale la pena intentar esta manipulación dietética en los pacientes apropiados; no es dañina y la

mayoría de los pacientes de los autores que se mantienen con esta dieta, informan alivio de sus síntomas o un aumento en el efecto de la L-dopa. Una observación reciente hecha por [Pierantozzi et al.](#), ha sido que la absorción de L-dopa puede ser influenciada de la presencia de infección por *Helicobacter pylori* en el estómago, y que la erradicación de dicho microorganismo se acompañó de un lapso más largo con actividad del medicamento.

### Estimulación cerebral profunda y tratamientos quirúrgicos

Hasta fecha reciente, el éxito con la L-dopa había reemplazado prácticamente al uso de la terapéutica quirúrgica ablativa introducida por [Cooper](#) hace 50 años. El procedimiento quirúrgico incluía la producción de lesiones en el globo pálido, el tálamo ventrolateral o el núcleo subtalámico contralaterales al lado del cuerpo más afectado. Los mejores resultados se obtuvieron en pacientes relativamente jóvenes, en quienes predominaba el temblor o la rigidez unilateral en lugar de la acinesia. Los síntomas que respondieron menos bien a la operación en los pacientes de Cooper, fueron el desequilibrio e inestabilidad posturales, la acinesia paroxística, las alteraciones vesicales e intestinales, la distonía y las dificultades en el habla.

Gracias a las investigaciones de Laitinen, Leksell *et al.*, se ha revalorado esta forma de tratamiento como un método con orientación estereotáctica y ha progresado gracias a las técnicas nuevas de electrodos implantados (estimulación cerebral profunda; DBS; *deep brain stimulation*). En el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se colocan los electrodos en las zonas posterior y ventral (medial) del núcleo subtalámico o en el segmento interno del globo pálido. Casi todos los enfermos que han sido sometidos a DBS presentaron mayor reactividad a L-dopa y disminución de las discinesias farmacoinducidas. La estimulación bilateral del núcleo subtalámico ha logrado mejoría en todas las características de la enfermedad, incluso la bradicinesia que se pierde después de varios años, pero, en términos generales, ha sido escaso el beneficio en las deficiencias de la locomoción y el equilibrio ([Limousin et al.](#); [Weaver et al.](#), quienes realizaron un estudio más extenso que duró únicamente seis meses). La *Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease* demostró al menos un beneficio breve en las fluctuaciones motoras después de la implantación bilateral de electrodos estimuladores en los núcleos subtalámicos, y la duración de ese efecto, con DBS persistente en nuevos estudios, varió de dos a siete años.

Los sujetos ideales para la realización de DBS son los que después de algunos años, enfrentan la ineficacia de fármacos para aliviar los síntomas, pero, en particular por las discinesias no tratables que son consecuencia de la L-dopa. Planteado en otra forma, el paciente típico que obtendrá beneficio de la estimulación cerebral profunda es aquel que para conservar la movilidad necesita una dosis de L-dopa que produce discinesias inaceptables y que tiene que soportar cíclicamente períodos de actividad y de inactividad del fármaco. La investigación con asignación al azar y ciega de [Deuschl et al.](#), confirmó dicho efecto y demostró una mejoría global en la calidad de vida a los seis meses. El beneficio con la estimulación bilateral del globo pálido, ha sido esencialmente equivalente a los resultados de la estimulación subtalámica ([Follett et al.](#)). La distonía, cuando surgió como parte de la enfermedad original o como consecuencia de farmacoterapia, puede también beneficiarse del tratamiento, quizá más con la estimulación del globo pálido. Son menos previsibles los efectos en los síntomas no motores como el dolor, pero nuestros pacientes no percibieron gran mejoría, salvo que el dolor provenía de la distonía. En la serie pequeña de [Cury et al.](#) se llegó a la misma conclusión.

Algunos grupos han destacado que, con la estimulación del globo pálido comparado con la estimulación subtalámica la función cognitiva puede disminuir un poco con DBS, pero tal deterioro no es notable en algunas esferas de realización o rendimiento, como sería la velocidad de procesamiento. En un corto número de pacientes sometidos a tal tratamiento, se produjo hemorragia en los ganglios basales e infección local cerca del estimulador. La depresión y los suicidios también al parecer son hechos adversos en algunas investigaciones con estimulación. Un paciente destacable mostró un profundo estado emocional depresivo y afectivo, que pudo activarse y desactivarse con la estimulación; la punta del electrodo se desplazó del sitio escogido en el núcleo subtalámico, al mesencéfalo, pero no hay certeza del mecanismo de la depresión ([Bejjani et al.](#)). Los autores han atendido a algunos pacientes con delirio grave después de la implantación de los electrodos, como se observó en la serie publicada por [Carlson et al.](#), (rara vez durante el procedimiento si el sujeto estaba consciente).

En fecha reciente, se ha practicado DBS más temprano en la evolución de la enfermedad, cuando la persona aún reaccionaba en gran medida a L-dopa y antes de que surgieran graves complicaciones motoras como las discinesias. Por supuesto, los pacientes mencionados tenían menor edad y también un lapso más breve con la enfermedad. En una investigación realizada por [Schuepbach et al.](#), en pacientes cuya enfermedad había durado (promedio) 7.5 años y que tenían 52 años de vida, hubo un beneficio significativo y sostenido en la calidad de los índices de vida, en las complicaciones motoras y con el tiempo, para someterlos a DBS subtalámico.

El estimulador se introduce en una depresión creada cerca del músculo pectoral en su porción rostral y por debajo de la clavícula. Un controlador externo permite ajustar el estimulador, para que cuatro electrodos en cada lado son activados y se manipula su polaridad, el voltaje aplicado y la frecuencia de pulsos y la duración de los mismos. Todos los pacientes con electrodos implantados necesitan, en el comienzo, contacto frecuente con

el médico experto en programar su estimulador. Algunos pueden hacer ajustes pequeños o incluso interrumpir la actividad del estimulador por cuenta propia, con un pequeño dispositivo de control que posee límites prefijados. Es necesario cambiar periódicamente la batería, y la duración del servicio depende del voltaje utilizado en el tiempo y otros parámetros de uso. Okun hizo una revisión integral del tema, incluidos comentarios sobre las controversias en cuanto a las diferencias en las perturbaciones cognitivas y la disminución de las dosis de L-dopa, y comparó la estimulación del globo pálido con la del núcleo subtalámico.

Es posible que los impulsos eléctricos de alta frecuencia perturben la actividad neuronal local, que es el equivalente funcional de una lesión por ablación, pero los efectos de la estimulación cerebral profunda pueden ser más complejos por la estimulación de la liberación de neurotransmisores.

La implantación cerebral de tejido dopaminérgico fetal produjo una mejoría pequeña de la función motora por un lapso limitado (Spencer et al.; Freed et al.). En el estudio de Freed et al. se observó una pequeña mejoría en la escala global que medía los aspectos funcionales, psicológicos y neurológicos, pero solamente en personas más jóvenes, tal efecto se desvaneció al año, aunque no ha sido reproducido satisfactoriamente. Las técnicas en cuestión se topan con innumerables dificultades, básicamente para obtener tejido, y el hecho de que los injertos no sobreviven, pero también surge el problema de discinesias incontrolables en algunos pacientes. Otro esquema interesante ha sido la introducción de factores tróficos neurales directamente o por medio de un virus vector a través de un catéter fino; por lo menos en dos estudios, no se demostró beneficio alguno. En forma similar está en fase de exploración la implantación de células madre, pero se han presentado obstáculos.

Están en fase de estudio técnicas de energía ecográfica dirigida, a fin de generar lesiones por ablación en núcleos profundos. Hasta la fecha, han tenido utilidad para el tratamiento del temblor esencial, como lo observado en la investigación realizada por Elías, en lesiones talámicas (núcleo intermedio ventral).

#### Tratamientos auxiliares

En el tratamiento del paciente con enfermedad de Parkinson no debe descuidarse el mantenimiento de la salud en general y la eficiencia neuromuscular mediante un programa de ejercicios, actividad y reposo; la fisioterapia y el ejercicio como la práctica del yoga, pueden ser útiles para lograr estos resultados. El sueño puede apoyarse con antidepresivos soporíferos. Es posible mejorar el desequilibrio postural y evitar las caídas mediante un bastón o una andadera. Se idearon varios excelentes programas de ejercicio, específicamente para pacientes con enfermedad de Parkinson y algunos apoyan medidas como masaje y yoga. Entre estos tratamientos mecánicos que han sido estudiados sistemáticamente, se ha observado que el tai chi mejora el equilibrio y aminora las caídas, medido por criterios objetivos (Li et al.), y ello denota que tales estrategias tienen utilidad substancial. Algunos de nuestros pacientes han emprendido sesiones de baile y señalan que mejoró su equilibrio en las circunstancias diarias. Los autores piensan que cualquier actividad que conserve al paciente en movimiento y comprometido, encierra un gran valor. Los ejercicios para el habla ayudan a los enfermos motivados.

Los episodios de hipotensión responden a fludrocortisona, droxidopa, piridostigmina o a midodrina, administrados cada mañana. Se ha recomendado el uso de medias elásticas, y un mayor consumo de agua y sodio, pero no se han estudiado a fondo. Wu y Hohler han revisado el tema. Las distonías focales del pie han sido tratables parcialmente con inyecciones locales de toxina botulínica. Asimismo, a menudo el paciente requiere gran apoyo emocional para afrontar la tensión que esta enfermedad le produce, la ansiedad que parece ser una parte integral del padecimiento en algunos pacientes, el entender su futuro y el mantener la motivación, a pesar de ella.

## Atrofia de múltiples órganos (degeneración nigroestriatal; síndrome de Shy-Drager; degeneración olivopontocerebelosa)

### Historia y antecedentes

Como lo indica el término *atrofia de múltiples órganos*, éste denota un grupo de trastornos caracterizados por degeneración de neuronas predominantemente en la sustancia negra, el núcleo estriado, el sistema nervioso autónomo y el cerebelo. Después de que Adams et al. señalaron en 1964 lo que en esa época se llamó *degeneración nigroestriatal*, se identificaron innumerables pacientes en los que hubo combinaciones de los cambios de la degeneración nigroestriatal y olivopontocerebelosa y que tuvieron síntomas y signos de ataxia cerebelosa y manifestaciones parkinsonianas. Los cambios patológicos de la *degeneración nigroestriatal*, se identificaron accidentalmente en cuatro sujetos en etapa media de la vida, y de ellos, en tres se había descrito clínicamente un síndrome parkinsoniano, ninguno tuvo el antecedente familiar de una enfermedad similar. En una mitad del cuerpo comenzaron a aparecer rigidez, endurecimiento y acinesia, para después extenderse a la otra mitad, que evolucionaron en un

lapso de cinco años, pero fue mínimo el temblor característico del parkinsonismo idiopático. Los otros elementos fueron la postura en flexión del tronco y las extremidades, la lentitud de todos los movimientos, el desequilibrio, el habla mascullada y una tendencia a la lipotimia al ponerse de pie la persona. El cuarto paciente presentó ataxia cerebelosa de inicio temprano, a la que después enmascaró un síndrome de Parkinson.

Los exámenes de las necropsias descubrieron pérdida extensa de neuronas en la zona compacta de la sustancia negra, pero de manera notable, no había corpúsculos de Lewy ni marañas neurofibrilares en las células restantes. Incluso fueron más sobresalientes los cambios degenerativos de los putámenes y, en menor grado, de los núcleos caudados. Se identificó atrofia secundaria del globo pálido (predominantemente pérdida de fibras palidoestriales). En la persona con ataxia, se observó además degeneración avanzada de la protuberancia, las olivas y el cerebelo (véase más adelante). [Bannister y Oppenheimer](#) hábilmente denominaron al síndrome “atrofia de múltiples órganos”.

## Manifestaciones clínicas

[Graham y Oppenheimer](#), al reconocer que las características clínicas y patológicas de la degeneración nigroestriatal, con insuficiencia autónoma o sin ella, pueden coexistir con atrofia olivopontocerebelosa, propusieron el término *atrofia de múltiples órganos* (MSA, *multiple system atrophy*), que ha tenido gran aceptación. Se han publicado extensas series de los casos de este síndrome complejo y así se ha obtenido una perspectiva amplia de la frecuencia y naturaleza de los síndromes que la componen. Pueden predominar el parkinsonismo o la ataxia cerebelosa. En muchos trabajos, la califican como MSA-P y MSA-C, que depende, respectivamente, de si predomina el cuadro parkinsoniano o el de ataxia cerebelosa. Más de la mitad de los pacientes con degeneración estriado nigral tienen *hipotensión ortostática*, situación que en la necropsia fue vinculada con la pérdida de las neuronas del asta intermediolateral y los núcleos pigmentados del tronco encefálico. Esta combinación de un cuadro parkinsoniano y un trastorno del sistema autónomo, conocido anteriormente como el síndrome de Shy-Drager, fue señalado en los [capítulos 17 y 25](#) y ahora recibe el nombre de atrofia de múltiples sistemas con cambios del sistema autónomo (MSA-A, *multiple system atrophy with autonomic changes*). La frecuencia de MSA-P es mayor que la de MSA-C y mucho mayor que la de MSA-A aislada. La excepción parece localizarse en Japón, en el que el tipo cerebeloso es más frecuente que MSA-P, y todavía más que en otras zonas del mundo.

A pesar de la igualdad de síntomas clínicos en la degeneración estriado nigral, la degeneración olivopontocerebelosa y el síndrome de Shy-Drager, cada uno de los trastornos aparece casi siempre de forma aislada; por ello se le recuerda al lector las designaciones originales. No obstante, los clínicos expertos sospechan que la ataxia de evolución lenta del adulto proviene de MSA-C, y que un síndrome parkinsoniano inusual podría ser MSA-P, pero el diagnóstico podría ser más confiable cuando los signos autonómicos aparecen algún tiempo después.

Además de la hipotensión ortostática, otras manifestaciones de la insuficiencia del sistema autónomo incluyen disfunción eréctil, pérdida de la sudoración, xerostomía, miosis y retención o incontinencia urinaria. La parálisis de las cuerdas vocales es una manifestación importante y a veces la inicial del trastorno; puede ocasionar disfonía o estridor y obstrucción de vías respiratorias, que obligue a practicar una traqueostomía. El color pardusco de las manos, como signo de este trastorno, fue atribuido al deficiente control del flujo circulatorio de la piel, por [Klein et al.](#) En muchos pacientes, con la evolución de la enfermedad, aparecen estreñimiento, anhidrosis y apnea hipócnica. Surge un problema diagnóstico, porque la hipotensión ortostática también se observa en casi 15% de personas con enfermedad de Parkinson y tal vez una proporción mayor en la enfermedad con cuerpos de Lewy, situación que puede ser agravada por fármacos, pero el grado de disminución de la tensión arterial es mucho más intenso y más frecuente en sujetos con esta forma de atrofia múltiple de sistemas. Tales aspectos no motores han sido denominados “prodrómicos”, pero son simplemente manifestaciones iniciales de la enfermedad.

En el *Brain Tissue Bank* de la *Parkinson Disease Society of Great Britain*, la MSA constituye 13% de los casos que se identificaron durante la vida como enfermedad de Parkinson idiopática. Todos los pacientes con MSA tuvieron uno o más síntomas de insuficiencia vegetativa (hipotensión postural, necesidad urgente de orinar o retención urinaria, incontinencia urinaria o fecal, disfunción eréctil) y disfonía o estridor. La mitad de los pacientes mostró signos de Babinski y una tercera parte, ataxia cerebelosa. El temblor fue raro. Los hombres fueron pacientes más frecuentemente que las mujeres. En una serie comparable de 100 pacientes (67 varones y 33 mujeres) estudiados por [Wenning et al. \(1994\)](#), la enfermedad inició con un síndrome nigroestriatal, parkinsoniano en aproximadamente la mitad; a menudo con una configuración asimétrica. En algunos de los casos se detectó temblor leve, pero sólo en unos cuantos correspondía al tipo “en reposo” de Parkinson. En casi la mitad de los casos, la enfermedad comenzó con manifestaciones autónomas; la hipotensión ortostática se presentó en casi todos los pacientes, pero fue discapacitante en sólo unos cuantos. Las características cerebelosas dominaron las etapas iniciales de la enfermedad en sólo 5%, pero la ataxia fue obvia en la mitad del grupo. Este cuadro atáxico inicial de atrofia de múltiples órganos se presentará en detalle en la sección de ataxias cerebelosas degenerativas.

De modo global, el ataque extrapiramidal es más intenso que en la enfermedad de Parkinson, y en término de cinco años, más de 40% de los pacientes



quedan invalidados y necesitan una silla de ruedas, o están gravemente discapacitados. Estas observaciones concuerdan con los datos del grupo descrito por [Quinn et al. \(1986\)](#), pero ellos destacaron que en 60% de sus casos aparecían signos piramidales. Entre los síntomas que no apoyan el diagnóstico de MSA, están el típico temblor “de pildorero”, de la enfermedad de Parkinson, alucinaciones no farmacoinducidas (más compatibles con las enfermedades de cuerpos de Lewy o de Parkinson), demencia, o el antecedente familiar de ataxia y parkinsonismo.

[Colosimo et al.](#), quienes revisaron los hallazgos clínicos de 16 casos de MSA verificados por medios patológicos, encontraron que varios de los signos (tales como simetría relativa de los signos y evolución rápida, falta de respuesta a la L-dopa y ausencia o grado mínimo de temblor, además de presencia temprana de trastornos vegetativos), permitían distinguir con confianza este síndrome de la enfermedad de Parkinson. Estas observaciones concuerdan con las de los autores, quienes añadirían que en las MSA no son muy notables las anormalidades de los movimientos oculares. Las características adicionales que se presentan de manera aislada en MSA son comentadas en otras series; la flexión cervical anterior o distonía de los músculos faciales inferiores, por ejemplo, son llamativas en algunos casos. Llama la atención que la levodopa no tuvo efecto, o muy poco, o ha empeorado a estos pacientes temprano en la enfermedad, pero los autores han observado excepciones. Ello se atribuye a la posible pérdida de receptores de [dopamina](#) estriatales.

Las técnicas de imágenes contribuyen al diagnóstico de MSA, sobre todo la forma con ataxia. Tanto los estudios de MRI como de CT suelen mostrar atrofia del cerebelo y del puente en quienes presentan características cerebelosas. Los putámenes son hipodensos en las imágenes ponderadas T2 de la MRI y pueden mostrar mayor depósito de hierro en la forma parkinsoniana. En la forma cerebelosa, en MRI se identifica un signo de “rosquilla en cruz” que produce atrofia de las fibras pontocerebelosas y que se manifiesta por una señal de alta intensidad en T2 en la atrofia de la protuberancia. Los estudios con PET demuestran un deterioro del metabolismo de la glucosa en el estriado y en menor grado en la corteza frontal, sin duda una indicación de la pérdida de elementos neuronales funcionales en esas partes.

Se desconoce el origen de esta situación, pero en la mayor parte de los casos es esporádica. El *Multiple System Atrophy Research Collaboration*, identificó en casos familiares, una mutación en el gen *COQ2* que codifica una proteína que participa en la síntesis de coenzima Q<sub>10</sub>, y en una proporción pequeñísima de casos esporádicos. No se ha detectado la mutación en familias europeas ni norteamericanas.

### Histopatología

En años recientes se ha prestado atención a la presencia de material de tinción anormal en el citoplasma de la astroglia y de los oligodendrocitos y asimismo en algunas neuronas. Estos agregados citoplásmicos se denominan *inclusiones citoplásmicas gliales* ([Papp et al.](#)). Aunque por su aspecto morfológico se asemejan poco a otras inclusiones discretas, que en la actualidad se aceptan como características de ciertas enfermedades degenerativas del SNC (p. ej., los corpúsculos de Lewy), no obstante, contienen sinucleína  $\alpha$  (que es el principal componente de los corpúsculos de Lewy). Para los autores aún no es claro si estas acumulaciones citoplásmicas gliales representan una característica histopatológica de casos esporádicos de MSA, como lo sugirieron [Chin y Goldman](#) y por Lantos, ya que su presencia no es específica; se han identificado prácticamente en todas las enfermedades degenerativas que se someten a tinciones sensibles de impregnación argéntica. En varios síndromes neurodegenerativos se han detectado diversos tipos de inclusiones que, por supuesto, son inespecíficas, como las que muestran positividad a sinucleína  $\alpha$ . Se requieren estudios con control adecuado para determinar si las inclusiones gliales se presentan en lesiones *no degenerativas* del cerebro (p. ej., en los bordes de una zona de infarto). También se necesita información acerca de la frecuencia de estas inclusiones citoplásmicas, en relación con el envejecimiento cerebral.

## Parálisis supranuclear progresiva

### Aspectos históricos y antecedentes

En 1963, [Richardson, Steele y Olszewski](#) cristalizaron el pensamiento médico respecto a una entidad clinicopatológica, la parálisis supranuclear progresiva (PSP), a la que sólo se habían hecho referencias ambiguas en el pasado. El trastorno no es poco común y se conocen ejemplos en la práctica de la neurología. En 1972, cuando Steele revisó el tema, la bibliografía médica consignaba las descripciones de 73 casos (22 con exámenes de necropsia). Se han descrito grupos familiares raros en los que el tipo de herencia es compatible con la transmisión autosómica dominante ([Brown et al.](#); de [Yébenes et al.](#)). [Rojo et al.](#) describieron 12 árboles genealógicos patológicamente confirmados y destacaron la expresión fenotípica variable de la enfermedad, incluso dentro de un solo árbol genealógico. No se atribuyó el problema a algún factor tóxico, encefalítico, racial o geográfico.

### Manifestaciones clínicas

Por lo general, la enfermedad inicia en el sexto decenio de la vida (límites de 45 a 75 años), con alguna combinación de dificultades en el equilibrio, caídas repentinas, trastornos visuales y oculares (dándole al síndrome su nombre), habla farfullante, disfagia y algunas veces cambios vagos de la personalidad, que incluyen ansiedad e irritabilidad, que sugieren depresión agitada. La queja temprana más común es inestabilidad de la marcha y caídas inexplicables, sin la pérdida de la consciencia. El enfermo tiene dificultad para describir su desequilibrio y utiliza términos como “mareo”, “tambaleo” o un problema ambiguo con la marcha. El enfermo cae a menudo hacia atrás. Al principio, los exámenes neurológico u oftalmológico pueden no ser reveladores y quizá deba pasar un año o más para que el síndrome característico, que comprende oftalmoplejía supranuclear, parálisis pseudobulbar y distonía axial, se desarrolle por completo.

La dificultad para mover voluntariamente hacia arriba los ojos, a menudo hacia abajo pero algunas veces sólo hacia arriba, y más tarde los movimientos oculares voluntarios hacia todos lados, al principio son manifestaciones características. Un signo relacionado, pero más sutil, es el hallazgo de sacudidas hipométricas en respuesta a un golpeteo optocinético o una tira de tela que se desplaza en sentido vertical en una sola dirección (suele verse mejor con tiras que se mueven hacia abajo). Más tarde se deterioran tanto los movimientos oculares de búsqueda como los de fijación repetitiva y, por último, se pierden todos los movimientos voluntarios de los ojos, primero los verticales y después los horizontales. Sin embargo, si la persona centra los ojos en un punto fijo (blanco) y gira lentamente la cabeza, es posible lograr movimientos completos, lo cual demuestra el carácter supranuclear no paralítico de la parálisis en la búsqueda ocular. Otros signos oculomotores notables son los espasmos repentinos de los ojos durante la fijación, los movimientos en rueda dentada o sacudidas de búsqueda y los movimientos oculares hipométricos de larga duración (Troost y Daroff). Al final, se pierden el fenómeno de Bell (llevar de forma refleja los ojos hacia arriba cuando se cierran con tensión los párpados) y la capacidad de convergencia, pero las pupilas muestran miosis y su contorno sigue siendo circular y reactivas a la luz y a los estímulos de acomodación. Los párpados superiores pueden retraerse y la mirada con los ojos muy abiertos y sin parpadear, imparten una expresión de sorpresa perpetua al paciente. El blefaroespasma y el cierre involuntario de los ojos son muy marcados en algunos casos. En las etapas tardías los ojos pueden fijarse a nivel central y se pierden también todos los reflejos oculocefálicos y vestibulares. Empero, debe aclararse que *una proporción de los casos no muestra estos signos oculares hasta por un año o más* tras el inicio de la enfermedad. Los autores también siguieron a varios pacientes sin alteración del movimiento ocular durante la vida, pero en quienes, sin embargo, se encontraron las alteraciones patológicas típicas de parálisis supranuclear progresiva (PSP) en la autopsia. En uno de estos enfermos había un tipo subcortical de demencia; en otro, distonía focal de la extremidad y parkinsonismo. Más aún, otros padecimientos degenerativos manifiestan un trastorno supranuclear de la mirada vertical, aunque nunca al grado que se observa en la PSP; éstos incluyen degeneración corticobasal-ganglionar, y las enfermedades de corpúsculo de Lewy, de Parkinson, y de Whipple.

Las *alteraciones de la marcha* y las *caídas repetidas* son difíciles de analizar, como se discutió en el [capítulo 6](#). La marcha se vuelve cada vez más torpe e incierta; los pacientes tienden a tambalearse y caer en forma repetida, pero no se observa ataxia al caminar o en las extremidades, no se presentan el signo de Romberg ni el temblor ortostático. Algunos individuos tienden a inclinarse hacia atrás y caer (retropulsión). Un paciente de los autores, un varón muy corpulento, sufrió varias caídas, destruyendo el mobiliario de la casa, pero el examen cuidadoso no reveló pistas del defecto básico en su “fenómeno de desequilibrio”. Junto con los trastornos oculomotores y del equilibrio, también se presenta extensión y rigidez gradual del cuello (en uno de los casos de los autores estaba notoriamente flexionado, como con camptocormia), pero este no es un signo invariable. En el rostro puede observarse la mirada fija, una expresión “como de preocupación” con el ceño fruncido (un resultado de la contracción tónica del músculo piramidal), que se intensifica aún más por la disminución de la movilidad ocular. Algunos pacientes de los autores muestran una postura distónica leve de la mano o el pie, en especial conforme la enfermedad avanza, pero a veces en forma temprana. Las extremidades pueden verse un poco rígidas, con signos de Babinski en unos cuantos casos.

Rigidez, lentitud de los movimientos, dificultades para girar y sentarse, e hipomimia pueden sugerir el diagnóstico de enfermedad de Parkinson. No obstante, la expresión facial del paciente con PSP es más un asunto de muecas tónicas que de falta de movimientos, y la ausencia de temblor, la postura erguida más que inclinada y las anomalías oculomotoras acentuadas, sirven para distinguir los dos trastornos. Al final son importantes los signos de parálisis pseudobulbar, y esta característica, aunada a los movimientos oculares, distingue a este proceso con mayor claridad de otros padecimientos degenerativos. El rostro se torna menos expresivo (“como máscara”), el habla es farfullante con una expresión espástica lenta, la boca tiende a mantenerse abierta y la deglución se dificulta. Muchos pacientes se quejan de trastornos del sueño. El tiempo total de sueño y el sueño de movimientos oculares rápidos (REM) se reducen, y los despertares espontáneos durante la noche son más frecuentes y prolongados que en los individuos normales de la misma edad. Las quejas de frecuencia y urgencia urinarias son muy comunes en los casos avanzados al cuidado de los autores. Dubois et al. propusieron que un “signo del aplauso” era característico de esta enfermedad; a la persona no le es posible dejar de aplaudir después de que se le pide hacerlo sólo tres veces.

Es difícil plantear el diagnóstico si las características principales no son notables. En algunos pacientes se observan otras manifestaciones como

temblor, palilalia, mioclonos, corea, discinesias orofaciales y alteraciones de la función vestibular. El cuadro final es de anartria, inmovilidad y dependencia total. En muchos casos probablemente hay demencia de alguna magnitud, pero en gran parte de ellos es leve. Algunos enfermos muestran desmemoria y parecen apáticos y lentos en pensar, muchos otros son irritables o a veces eufóricos.

En la MRI es posible observar, en casos avanzados, la atrofia del mesencéfalo dorsal (colículos superiores, núcleos rojos), que origina una configuración en “orejas de ratón” (fig. 38-7A), pero quizás estos cambios no sean evidentes en la fase temprana de la afección, cuando es más difícil el diagnóstico. Se han propuesto algunas mediciones específicas de la atrofia mesencefálica como ayuda al diagnóstico, por ejemplo, es poco el traslape entre PSP, atrofia de múltiples órganos y enfermedad de Parkinson en la proporción del área cruzada-sagital entre el mesencéfalo y la protuberancia, según Oba et al. Se ha denominado a la atrofia selectiva del mesencéfalo dorsal en las imágenes mesosagitales, “signo del colibrí” (fig.38-7B). Sin embargo, hay que considerar la atrofia mesencefálica dentro del contexto de la atrofia cerebral global (y de los síntomas) en un paciente particular. El líquido cefalorraquídeo sigue siendo normal. Sin embargo, para el diagnóstico se necesita depender del cuadro clínico y, en particular, la afección de movimientos oculares.

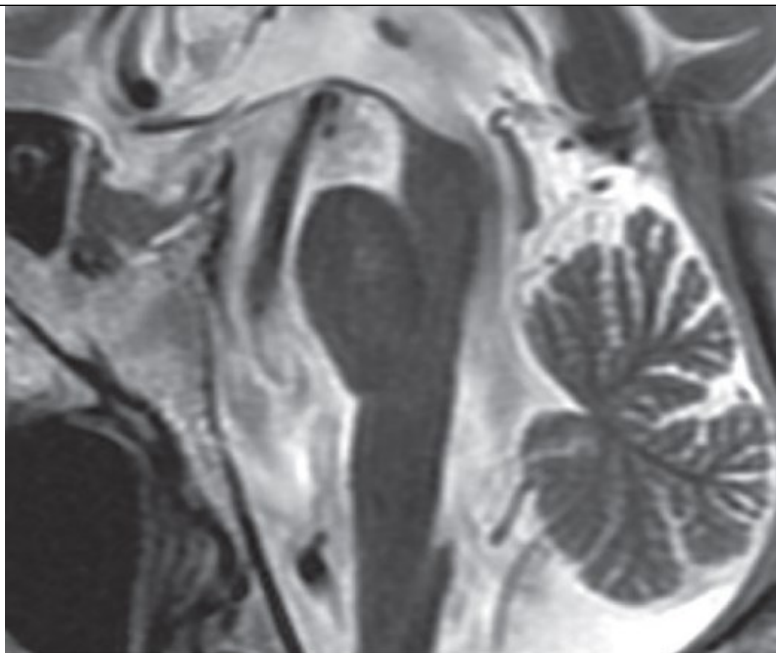
FIGURA 38-7.

Parálisis supranuclear progresiva. A. Imagen por resonancia magnética axial ponderada en T2, en que se observa la atrofia del mesencéfalo dorsal, que da surgimiento a una imagen de “orejas de ratón”. B. Imagen mesosagital en que se advierte atrofia del mesencéfalo dorsal, que guarda semejanza con los contornos de un colibrí.



A



**B**

Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

### Histopatología

Los *exámenes en la necropsia* descubren pérdida bilateral de las neuronas y gliosis en la sustancia gris periacueductal, el colículo superior, el núcleo subtalámico, el núcleo rojo, el globo pálido, el núcleo dentado, los núcleos pretecales y vestibulares y, en cierto grado, el núcleo oculomotor. Se ha comentado la pérdida esperada de los fascículos de fibras mielínicas que surgen de estas estructuras nucleares. Un hallazgo notable es la degeneración neurofibrilar de muchas de las neuronas residuales. Las marañas neurofibrilares son gruesas y con frecuencia están compuestas de filamentos únicos, torcidos o dispuestos en forma paralela. En algunos casos se incluyen las neuronas de la corteza cerebral (demostrado mediante tinción de la proteína tau), pero estas alteraciones no se correlacionan con demencia. No suele afectarse la corteza del cerebelo.

No hay certeza del origen ni de la naturaleza de esta enfermedad. A pesar de que se advierte alguna heterogeneidad clínica y patológica, la mayoría de los casos de PSP siguen el perfil típico tal como los autores han descrito. [William y Lees](#) han resumido estos aspectos diagnósticos y clinicopatológicos interesantes. Estudios con PET demostraron una disminución del flujo sanguíneo, más intensa en los lóbulos frontales y un grado menor de uso del [oxígeno](#) en estructuras centrales ([Leenders et al.](#)). La formación y almacenamiento estriatales de [dopamina](#) disminuyen de manera marcada al compararlos con valores testigo. Gran parte del interés actual se dirige a las marañas neurofibrilares y el depósito de tau en la PSP y un posible vínculo con la patología de tau que se observa en la demencia frontotemporal y en la degeneración corticobasal-ganglionar (véase más adelante). Ciertos haplotipos del gen tau en el cromosoma 17p (el mismo sitio implicado en la demencia frontotemporal familiar), se relacionan con mayor frecuencia con PSP que en individuos sanos. Una investigación reciente del mecanismo de la inestabilidad postural, para el cual se utilizaron estudios de imagen funcionales, indicó una correlación entre la inestabilidad de la marcha y la disminución del metabolismo, con activación de la glucosa en el tálamo ([Zwergal](#)).

Debe sospecharse PSP siempre que un adulto mayor presente, de manera inexplicable, un estado de desequilibrio, caídas frecuentes con preservación de la consciencia y síntomas extrapiramidales variables, en particular distonía del cuello, parálisis oculares, o un cuadro que semeja parálisis pseudobulbar. Si existen las anomalías clásicas de los movimientos oculares, no es difícil el diagnóstico. Cuando sólo se presenta un síndrome parkinsoniano sin temblor, la principal consideración diagnóstica es degeneración nigroestriatal o un síndrome nuclear corticobasal, como se describe más adelante.

### Tratamiento

La L-dopa produce un efecto leve e inconstante en algunos pacientes y la combinación de L-dopa y medicamentos anticolinérgicos es del todo ineficaz

en otros. Una respuesta favorable muy evidente al administrar estos medicamentos sugiere el diagnóstico de enfermedad de Parkinson. En fecha reciente se informó que el fármaco [zolpidem](#), un agonista gabaérgico de los receptores benzodiazepínicos, disminuye la acinesia y la rigidez de la PSP ([Daniele et al.](#)); pese a ello, estas observaciones requieren corroboración. La benzotropina o el [trihexifenidilo](#) han tenido cierta utilidad para reducir la distonía, pero las inyecciones de toxina botulínica suelen ser una alternativa más adecuada si existen signos focales. El tratamiento de las dificultades en el sueño y de la incontinencia urinaria ayudan considerablemente al paciente y a la familia. En casos avanzados se requiere una sonda para alimentación. Una situación frustrante para todos los que participan, es observar el deterioro de dichos pacientes y las limitaciones terapéuticas.

## Degeneración ganglionar corticobasal (CBGD)

Muchos neurólogos han observado a pacientes ancianos, en quienes la principal alteración es una rigidez extrapiramidal asimétrica progresiva, combinada con signos de enfermedad corticoespinal. A veces se agrega un temblor postural leve, de inicio unilateral y sugestivo en algunos aspectos de enfermedad de Parkinson. El parkinsonismo no suele responder a la L-dopa. En la actualidad, estos casos se denominan con los nombres *degeneración corticobasal-ganglionar* o *corticobasal* y otros términos parecidos. La relación clínica de dichos pacientes no guarda vínculo alguno con la degeneración corticoestriadoespinal ya descrita, y se basa en la detección de las inclusiones tau, con la demencia frontotemporal, y la parálisis supranuclear progresiva.

[Wenning et al. \(1994\)](#), describieron una serie de pacientes en quienes el diagnóstico se confirmó en el estudio de necropsia. La manifestación temprana más frecuente fue una torpeza asimétrica de las extremidades con rigidez, y en el 50% de los sujetos, con temblor; tales características se consideran actualmente como los rasgos tempranos más definitorios del trastorno. Conforme evolucionó la enfermedad, prácticamente todos los sujetos terminaron por mostrar un síndrome de acinesia-rigidez asimétrico o unilateral, que podría ser considerado como la discinesia esencial propia de la enfermedad y varias formas de trastornos locomotores y de disartria. En los casos atendidos por los autores, el mioclonos inducido por estímulo o espontáneo, ni los signos piramidales mencionados en otros informes y frecuentes en los pacientes de los autores no fueron prominentes en sus series publicadas; eventualmente, en 50% de los sujetos se manifestaron limitaciones de la mirada vertical y de los signos de liberación del lóbulo frontal.

Estos pacientes, al final, a pesar de tener notable potencia muscular, no dirigieron de manera eficaz sus actos voluntarios. Los intentos por desplazar una extremidad para efectuar alguna actividad específica pueden resultar en un movimiento por completo inapropiado, siempre con gran rigidez en la extremidad y otras partes afectadas, o la extremidad se desplaza de manera fortuita y asume posturas extrañas, como la elevación persistente del brazo sin que el paciente se percate de ello, una clase de catalepsia. El trastorno de la función de las extremidades tiene algunas características similares a las de una apraxia del movimiento de las extremidades o ideomotora ([cap. 3](#)), pero las posturas de la mano, los movimientos involuntarios y los cambios en el tono, semejan más lo que podría describirse como una “mano alienígena”. Algunos pacientes presentan anosognosia, signos de Babinski, deterioro del movimiento ocular o de los párpados (paresia de la mirada hacia arriba o movimientos de sacudida oculares anormales), o discinesia lingual, signos de liberación frontal, mioclonos y disartria.

Otro grupo peculiar mostró demencia como signo temprano, según describieron [Grimes et al.](#), pero el deterioro psíquico fue más bien tardío y tal vez no se manifestó en todos los enfermos. Se sabe también de pacientes ocasionales que tienen como manifestaciones iniciales perturbaciones conductuales o afasias no fluidas, difíciles de diferenciar de los subtipos de demencia frontotemporal ([Lee et al., 2011](#)). En ocasiones se advirtió moderada afección de motoneuronas inferiores y, como resultado, amiotrofia. Algunos de los pacientes atendidos por los autores presentaron mioclonos como signo inicial; uno lo presentó en un solo lado de la cara y el otro en un brazo. El trastorno evoluciona durante cinco años o más, antes de que alguna complicación médica termine con la vida del enfermo.

El estudio forense de varios de los pacientes, informado originalmente por [Rebeiz et al.](#), descubrió una combinación de hallazgos que diferencia el proceso patológico de otros procesos neurodegenerativos. La atrofia cortical (sobre todo en los lóbulos frontal motor-premotor y parietal anterior), se relacionó con degeneración de la sustancia negra y, en un caso, de las fibras dentadorrubrolámicas. La pérdida de células nerviosas es muy marcada, pero no se observa atrofia lobular importante, como ocurre en la enfermedad de Pick. La degeneración de las neuronas es más notoria en un lado que en el otro. Se identifica gliosis moderada en la corteza y en la sustancia blanca subyacente. En la actualidad se considera evidente que la enfermedad está vinculada con el depósito de tau en estructuras cerebrales específicas; sin embargo, a los autores originales les impresionaron más las neuronas globosas y cromatolíticas con núcleos excéntricos, estado que llamaron *acromasia neuronal*. Sigue considerándose a la presencia de tales células acromáticas en las neuronas frontal, posterior y parietal, como un signo esencial de la enfermedad, aunque las áreas redondeadas dentro de las neuronas captan el colorante de tau y se semejan a ovillos globosos que aparecen ocasionalmente en la enfermedad de Alzheimer (cuerpos corticobasales); en esta forma, la CBD está vinculada con otras enfermedades neurodegenerativas relacionadas con tau, que han sido



denominadas “*taupatías*”. Además, la glía vecina está llena de diversas configuraciones de la proteína tau, y por ende, la enfermedad está vinculada con la degeneración lobar frontotemporal y con PSP. [Feany, colega](#) de los autores, junto con Dickson, han identificado la corteza un tipo de estas proteínas en la forma de “placas”, compuestas de cúmulos de tau dentro de las prolongaciones distales de los astrocitos.

Tanto la CT como la MRI evidencian atrofia cerebral y pontina asimétrica, y los estudios de PET revelan asimetrías metabólicas talamoparietales, una reducción mayor del metabolismo de la glucosa en el lado de la lesión más extensa ([Riley et al.](#)).

No se tienen indicios de la causa ni de la naturaleza de la enfermedad. Hay raros tipos familiares, pero no causa genética definitiva identificada. Salvo el sistema nervioso central, no hay ataque de otros órganos. La evolución es irreversible. No han sido útiles los fármacos de uso común contra espasticidad, rigidez y temblor.

## Degeneraciones corticoestriadoespinales

Dentro de esta categoría está un grupo heterogéneo de enfermedades degenerativas en que existen en combinaciones diversas, los síntomas de parkinsonismo y degeneración corticoespinal. Algunos de los trastornos que componen dicho grupo no han sido definidos en forma neta y es difícil separarlos entre sí. Aún más, tampoco hay certeza de la relación de dicho proceso con la degeneración corticobasal mejor definida.

En 1921 Jakob con la denominación de “seudoesclerosis espástica” describió un cuadro crónico que aparece en las etapas media a tardía de la vida adulta y se caracteriza por anormalidades de la conducta y el intelecto, debilidad, ataxia y espasticidad de las extremidades (principalmente las piernas); síntomas extrapiramidales como rigidez, lentitud de movimientos, temblores, posturas atetósicas y habla vacilante disártrica, pero el LCR es normal. Los cambios histopatológicos fueron difusos y comprendieron predominantemente una disminución en el número de neuronas en las circunvoluciones frontal, temporal, motora central, núcleo estriado, zona ventromedial del tálamo y núcleos motores bulbares. En uno de los pacientes de Jakob se identificaron también cambios notables de las neuronas del asta anterior y los haces corticoespinales de la médula, similares a los de ALS. Este último hallazgo generó el concepto de Wilson de enfermedad corticoestriada espinal. Algunos casos restringidos se asemejan al tipo de demencia frontotemporal que aparece con neuronopatías motoras.

No han cesado de aparecer las variantes de esta categoría, entidades todas raras. Los autores de este texto han atendido a varios pacientes en quienes surgieron en un lapso de años manifestaciones como rigidez extrema, signos corticoespinales, pero no demencia. En las etapas posteriores de la enfermedad el paciente todavía está alerta, está completamente inerte y no puede hablar, deglutir, ni mover las extremidades. Conserva únicamente los movimientos oculares e incluso padece parálisis de la visión supranuclear en casos avanzados. En esa etapa al parecer las funciones intelectuales están conservadas mejor que los movimientos, aunque ello es difícil de valorar. Están intactas otras funciones corporales. La evolución es progresiva lenta y culmina en la muerte en término de cinco a 10 años. No existen antecedentes familiares de enfermedades similares ni información respecto a su origen. [Gilbert et al.](#) describieron casos similares que tenían signos del mal de Parkinson, neuronopatía motora y demencia, y en ellos no hubo placas seniles ni cuerpos de Lewy. La coexistencia de neuronopatía motora y enfermedad de Parkinson pudiera ser accidental, pero [Qureshi et al.](#) describieron los casos de 13 pacientes en quienes ambos fenómenos clínicos comenzaron en un lapso muy breve y los autores consideraron que sí estaban vinculados. En la variante descrita por Tandam *et al.* hubo una combinación de un síndrome dominante autosómico de polineuropatía de Charcot-Marie-Tooth con ptosis, parkinsonismo y demencia, de nuevo sin cuerpos de Lewy ni placas de amiloide. Schmidt *et al.* y [Mata et al.](#) han descrito otras variantes. Hudson revisó 42 casos esporádicos en que hubo una combinación de ALS, parkinsonismo y demencia.

El trastorno degenerativo probablemente de índole familiar que describió en épocas pasadas Creutzfeldt, fue considerado por Spielmeyer, lo suficientemente similar al cuadro de Jakob, para justificar la denominación de *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob*. Como se expone en el [capítulo 32](#), el trastorno descrito originalmente por los dos autores ha sido un punto de incontables controversias por su carácter indeterminado. Se le ha confundido con la demencia mioclónica de evolución subaguda o con la encefalopatía espongiiforme subaguda, de la cual se sabe ahora, que es causada por un prion infeccioso y en esta última enfermedad, cuando menos guarda semejanza superficial con la descrita por Creutzfeldt y Jakob, y es necesario diferenciar las dos enfermedades. Por desgracia, el empleo del epónimo del trastorno por priones está tan arraigado que han sido inútiles los intentos de desecharlo, y tal vez sean innecesarios. Sin embargo, se ha usado el término enfermedad de Jakob para el tipo degenerativo de degeneración corticoestriada espinal.

El complejo de Guam-Parkinson y demencia justifica un comentario separado porque en él ha habido muchos casos estudiados, con características clínicas y patológicas casi uniformes. La enfermedad afecta a personas de la etnia indígena chamorro de las islas de Guam y las Marianas, varones entre 50 y 60 años. Se combinan el parkinsonismo progresivo con la demencia en una motoneuropatía superior o inferior (ALS) (y también es común en la etnia chamorro), y el paciente fallece en término de 5 años. Los cambios histopatológicos descritos por [Hirano et al.](#) consisten en atrofia cortical



profunda con ovillos de neurofibrillas “desertificación” de la sustancia negra, pero sin cuerpos de Lewy ni placas de amiloide, incluso con tinciones neuroquímicas sensibles. Los pacientes con amiotrofia tienen desaparición de las neuronas del asta anterior. Se desconoce la causa de la degeneración múltiple de Guam, aunque algunos estudios la han achacado a una o más neurotoxinas en los alimentos ([cap.41](#)). Existen algunas semejanzas clínicas y patológicas con la forma de demencia frontotemporal y la neuronopatía motora.

## Acantocitosis con corea

Se han identificado dos categorías de enfermedades neurológicas, que incluyen la acantocitosis eritrocítica, una con un defecto en la membrana lípida (que consiste en la enfermedad de Bassen Kornzweig) y la entidad denominada HARP (hipobetalipoproteinemia), acantosis y retinitis pimentosa, y degeneración del globo pálido. (Véase [cap. 36](#)). Hay un segundo tipo que no muestra la anormalidad de los lípidos. Desde hace tiempo, se sabe que el síndrome principal y el otro en el cual se ha usado la denominación neuroacantocitosis son causados por una mutación recesiva autosómica. Sin embargo, se han identificado cuatro tipos adicionales, y de ellos, uno es transmitido por mecanismos dominantes, y el otro está ligado al X (tipo de McLeod, que se revisa en esta obra). Todos ellos son diferentes de la enfermedad de Bassen Kornzweig, que es causada por un defecto en la membrana lípida eritrocítica (consúltese un apartado delante).

En la serie de 19 casos de neuroacantocitosis típica publicados por [Hardie et al.](#), las manifestaciones incluyeron distonía, tics, vocalizaciones, rigidez y mordedura de labio y lengua. Más de la mitad de los afectados mostraron deficiencias cognitivas o signos psiquiátricos. El promedio de la edad de comienzo fue de 32 años; 7 de los 19 enfermos fueron casos esporádicos. Dicha enfermedad ha sido vinculada en casi todas las familias con el cromosoma 9q, sitio en que hay una mutación en el gen que codifica una proteína (3 100 aminoácidos) denominada coreína que interviene en la selección y desplazamiento de proteínas celulares. Algunas de las familias con neuroacantocitosis por herencia dominante mostraron mutaciones en el gen de coreína. Surgen atrofia y gliosis en el núcleo caudado y el putamen, pero no hay pérdida neuronal en la corteza cerebral o en otras partes del cerebro.

Según [Sakai et al. \(1991\)](#), la acantocitosis es resultado de la composición anormal de ácidos grasos de enlace covalente (con avidez por las proteínas) de la membrana eritrocítica (incremento de los ácidos palmítico y docosahexaenoico, y disminución del ácido esteárico.) Es necesario estudiar los eritrocitos en una preparación reciente en solución salina isotónica, pues con la tinción corriente de Wright en un laboratorio de hospital, fácilmente pasan inadvertidos. Más del 5% de los glóbulos rojos tienen la característica anormalidad estructural de individuos afectados. La acantocitosis también se detecta con el microscopio electrónico de barrido. Puede ser necesario recurrir a él en casos de corea inexplicable, que tienen los demás signos de la enfermedad, porque no se cuenta ni practican las pruebas genéticas para detectar el gen (consultar el texto siguiente).

La segunda categoría menos común en la neuroacantocitosis debe incorporarse al diagnóstico diferencial de corea de Huntington o coreas progresivas inexplicables y posee las características siguientes: 1) comienzo de movimientos involuntarios generalizados en adolescentes y personas en el inicio de la vida adulta (descritos como corea), pero que incluyen distonía, pero que por lo común comienzan con la forma de discinesia bucofacial y se propagan a otras zonas del cuerpo y sistemas nerviosos; 2) deterioro psíquico leve o moderado con perturbaciones conductuales en algunos de los casos, aunque no en todos; 3) hiporreflexia o arreflexia tendinosa con manifestaciones de neuronopatía axónica crónica y atrofia por denervación de músculos; 4) el signo definitorio de acantocitosis (imagen espiculada o espinosa de los eritrocitos).

La enfermedad de McLeod, otra entidad con acantocitosis y la aparición y evolución gradual de corea, en las etapas media y tardía de la vida adulta, se caracteriza por la degeneración del núcleo caudado y el putamen (mayor nivel sérico de creatina fosfoquinasa). Los pacientes tienen menos tics faciales y signos bucofaciales que los que padecen neuroacantocitosis. El síndrome comentado surge de mutaciones de un gen del cromosoma X que codifica la proteína KX que se liga con antígenos Kell de superficie en los eritrocitos. Además de las mutaciones del gen primario KX los pacientes tienen una menor expresión del antígeno Kell en la superficie de tales células.

## Trastornos distónicos

La distonía como síntoma se presentó en los [capítulos 3 y 4](#). Aquí se describe una enfermedad o varias enfermedades en que la manifestación principal es la distonía. La categoría amplia de distonías primarias y la llamada “distonía-plus”, que significa la adición de caracteres como parkinsonismo o temblor, ha sido denominada “DYT”, seguida de un número. Es más práctico saber que el gen guarda correlación con cada trastorno clínico. De ellos, el más importante es DYT1, o distonía muscular deformante.

### Distonía muscular deformante (por torsión)

## Aspectos históricos

Tal vez la primera descripción de una enfermedad en que la distonía es grave y progresiva y era una sola manifestación, esté contenida en el informe de Schwalbe, en 1908, de tres hermanos de una familia judía que se vieron afligidos por movimientos progresivos involuntarios del tronco y las extremidades. En 1911, Oppenheim contribuyó con otros casos y acuñó el término *distonía muscular deformante*, con la creencia equivocada de que el trastorno era sobre todo de los músculos y siempre relacionado con deformidad. En el mismo año, [Flatau y Sterling](#) sugirieron por primera vez que la enfermedad podría tener una base hereditaria y le dieron el nombre más preciso de *distonía de torsión de la infancia*. Aunque al principio se consideró una manifestación de histeria, poco a poco se estableció como una entidad mórbida con preferencia por los judíos originarios del Este de Europa. Algún tiempo después se describió una segunda forma hereditaria de la distonía de torsión, presente en individuos de origen distinto al judío. La forma recesiva se inicia al principio de la infancia, progresa durante unos cuantos años y se restringe a personas judías. La forma dominante comienza más tarde, por lo general al final de la infancia y la adolescencia, progresa con mayor lentitud y no se limita a ningún grupo étnico.

Como se revisa en el [capítulo 4](#), casi todos los casos de distonías idiopáticas (primarias) que llegan a la atención de los autores, en particular los tipos segmentarios o restringidos, no concuerdan con los trastornos hereditarios clásicos como se definieron antes, aunque es posible que algunos representen variantes limitadas de la enfermedad. En general, estas variedades más limitadas tienen un inicio tardío y son hasta cierto punto más leves, de evolución más lenta, con una tendencia a afectar sólo las regiones axiales o distales; pueden afectarse únicamente los músculos paravertebrales, cervicales o craneales (distonía focal, así como tortícolis y calambres del escribano), sin grandes cambios de un año a otro. La clasificación clínica de las distonías predominantes que se inician en el adulto se ha vuelto más compleja por el hecho de que tanto las formas restringidas como las generalizadas pueden ser de tipo esporádico o genético.

## Aspectos genéticos

Gracias a los estudios de genética molecular, aún incompletos, será posible esclarecer la clasificación de las distonías hereditarias. Se han identificado seis genes como causantes de distonías primarias y otros ocasionan la denominada “distonía-plus”, porque incluyen temblor, parkinsonismo o mioclono. El más importante de estos es la anomalía de un gen (*DYT1*, también conocido como *TOR1A*), en el cromosoma 9q que codifica la proteína torsina A en familias judías y no judías. Casi en todos los casos de distonía muscular deformante se encuentra la mutación *DYT1* más común, que causa la eliminación de un solo glutamato del péptido torsina A. Esta enfermedad se hereda como rasgo autosómico dominante. Aunque la penetrancia del carácter clínico en estas familias es baja, el estudio de PET demuestra hipermetabolismo en el cerebelo, los núcleos lentiformes y la corteza motora suplementaria en todos los portadores del gen mutado.

Aún no se define por completo la función de la torsina A. Se encuentra en neuronas en todo el encéfalo, y tiene ligado trifosfato de [adenosina](#) (ATP, *adenosine triphosphate*) y se localiza en el núcleo. Es probable que actúe como una proteína acompañante que transporta otras proteínas al interior y el exterior de las células. Una teoría actual, que comparten otras enfermedades degenerativas, es que la ausencia de torsina A torna a las neuronas frecuentemente sensibles al estrés oxidativo ([Walker y Shashidharan](#)).

La mayor parte de los casos hereditarios de distonía generalizada, a pesar de que provienen de mutaciones de *DYT1*, participan en una proporción relativamente pequeña de las distonías más peculiares o restringidas, en particular blefaroespasmos (véase adelante). Algunas personas de familias afectadas por la distonía generalizada mostrarán únicamente las formas localizadas (como el calambre de los escribanos o la tortícolis). Es válida aún la norma general ya mencionada, en particular, que la variedad hereditaria (distonía muscular deformante), que proviene de la alteración de *DYT1* y se manifiesta en los comienzos de la vida, se inicia en una extremidad para propagarse a muchos músculos corporales, en tanto que en el caso de las distonías frecuentes (predominantemente esporádicas, pero algunas hereditarias), la enfermedad se circunscribe a la región craneocervical u otras, no se generaliza y comienza en la etapa adulta de la vida.

## Manifestaciones clínicas

Las primeras manifestaciones de la enfermedad idiopática generalizada pueden ser muy sutiles. El paciente (casi siempre un niño de seis a 14 años de edad y menos a menudo un adolescente), empieza de manera intermitente y por lo general después de la actividad (por la tarde) a invertir un pie, extender una pierna y el pie en forma no natural o a encoger un hombro, lo que plantea la posibilidad de tic nervioso. Conforme transcurre el tiempo, el trastorno motor se vuelve más persistente e interfiere cada vez más con las actividades del paciente. Pronto los músculos de la columna vertebral y la cintura escapular o la pélvica participan en movimientos de fasciculación espasmódica involuntaria. La característica cardinal de estas contracciones musculares distónicas graves, es la contracción simultánea de agonistas y antagonistas en una articulación. Los espasmos de

contracción son intermitentes inicialmente; en los lapsos en que no aparece la distonía son normales el tono muscular y los movimientos volitivos. En algunas situaciones, hay hipotonía muscular. De manera gradual los espasmos se vuelven más frecuentes; por último, son continuos y el cuerpo puede contorsionarse en forma grotesca, como se muestra en la [figura 4–5A](#). Las escoliosis lateral y rotatoria son deformidades secundarias regulares. Durante cierto tiempo el decúbito alivia los espasmos, pero más tarde la posición no tiene influencia. Rara vez se afectan las manos, aunque a veces se encuentran en postura empuñada. Los músculos craneales no escapan del problema y en unos cuantos casos la manifestación inicial es habla farfullante y entrecortada. Un blefaroespasma incontrolable fue la alteración inicial en uno de los casos de los autores; en otros dos los primeros signos fueron disartria y disfagia, causadas por distonía de los músculos de la lengua, la faringe y la laringe.

Otras manifestaciones son tortícolis, tortípelvis, marcha de dromedario, marcha propulsiva, temblor de acción, sacudidas mioclónicas durante los movimientos voluntarios y coreoatetosis leve de las extremidades. La excitación empeora la distonía y el sueño la suprime. Conforme pasan los años la deformidad postural puede fijarse al punto de no desaparecer, incluso durante el sueño. Los reflejos tendinosos son normales; los signos corticoespinales están ausentes; no se observa ataxia, anomalías sensitivas, trastornos convulsivos o demencia.

### Histopatología

Aún no se alcanza ningún acuerdo respecto al sustrato patológico de la enfermedad. Ninguna de las características de la distonía sintomática se identifica, como la ferrocalcinosis de PKAN, las lesiones de la enfermedad de Wilson o del kernícterus, el estado marmóreo de la hipoxia neonatal o la cavitación de la necrosis estriatal familiar. No obstante, en las formas hereditarias de la distonía, que son el tema de esta sección, no se puede estar seguro de ninguna lesión específica que explique las manifestaciones clínicas. El encéfalo es normal a simple vista y el tamaño de los ventrículos se conserva normal. Según [Zeman](#), quien revisó todos los estudios de necropsia publicados hasta 1970, no se constatan cambios importantes en el cuerpo estriado, el globo pálido u otros sitios. Ello significa sólo que no son adecuadas las técnicas que se utilizan (análisis cualitativo de cortes al azar mediante microscopia óptica), que demuestra que el problema es subcelular. Es desafiante el informe reciente de [McNaught et al.](#) sobre la detección de inclusiones perinucleares en neuronas periacueductales utilizando métodos de inmunotinción especiales. Se había observado un tentativo interés con el incremento de la  $\beta$ -hidroxilasa de la [dopamina](#), en los pacientes con la forma autosómica dominante de la enfermedad, pero el significado de estos hallazgos aún se desconoce.

### Tratamiento

Al principio de la evolución de la enfermedad parecen ser útiles diversos fármacos, incluida L-dopa, [bromocriptina](#), [carbamazepina](#), [diazepam](#) y [tetraabenazina](#), pero sólo en unos cuantos pacientes y con beneficios poco duraderos. En algunos niños resulta útil la administración intratecal de baclofén. La forma hereditaria rara de distonía-parkinsonismo (que se describe más adelante), responde bien a pequeñas dosis de L-dopa y a los agonistas de la [dopamina](#), y es excepcional a este respecto. [Burke et al.](#) aconsejan emplear dosis muy altas (30 mg/día o más) de [trihexifenidilo](#) (Artane). Al parecer, los niños distónicos pueden tolerar estas dosis elevadas del medicamento si se incrementan de manera gradual, 5 mg cada semana. En los adultos el tratamiento anticolinérgico a grandes dosis tiene resultados menos satisfactorios, pero vale la pena probarlo. El [clonazepam](#) es beneficioso en algunos pacientes con mioclono segmentario.

Resultados impresionantes se obtuvieron en el pasado mediante el uso de técnicas estereotáxicas para producir lesiones en los núcleos ventrolaterales del tálamo o en la región palidolenticular curva. Algunos niños en extremo deshabilitados e incapaces de sentarse o ponerse de pie, se recuperaron casi hasta la normalidad por un tiempo. Cerca de 70% de los pacientes de la serie de Cooper en el decenio de 1950 mejoró en grado moderado a notable mediante operaciones unilaterales o bilaterales y, por lo general, la mejoría se mantuvo de acuerdo con un estudio de vigilancia a 20 años. Estudios más recientes informan una mejoría un tanto menos favorable, pero de cualquier manera clara (consúltense [Tasker et al.](#); [Andrew et al.](#); [de Bie et al.](#)). El riesgo principal de la operación es una lesión accidental de los fascículos corticoespinales que se produce al lesionar la cápsula interna. En ocasiones, las lesiones bilaterales han resultado desastrosas, causando parálisis pseudobulbar. El procedimiento de causar lesiones ha sido sustituido, con buenos resultados durante largo tiempo, por estimulación bilateral de los segmentos internos del globo pálido ([Vidailhet et al.](#)).

### Distonía-parkinsonismo hereditarios (síndrome de Segawa, distonía juvenil que responde a dopa, mutación *GCH1*)

Este proceso se comenta aquí porque su característica principal es una distonía que responde a L-dopa, pero casi todos los casos también tienen características de parkinsonismo; por esta razón, fueron mencionadas en la presentación anterior de las formas hereditarias de la enfermedad de Parkinson, especialmente en pacientes jóvenes. Tras la descripción de esta enfermedad por [Segawa et al.](#) en 1976, aparecieron otros informes que llamaban la atención sobre este tipo único de distonía hereditaria ([Allen y Knopp](#); [Deonna](#); [Nygaard y Duvoisin](#)). El tipo de herencia de este trastorno es

autosómico dominante y no muestra predilección por algún grupo étnico. Nygaard et al. encontraron una vinculación con el gen en el cromosoma 14q que codifica la proteína GTP ciclohidrolasa 1 (gen *GCH1* [*GTP cyclohydrolase 1*]). Ésta participa en la síntesis de tetrahidrobiopterina, un cofactor para la tirosina hidroxilasa. Es probable que la mutación deteriore la producción de **dopamina**, una predicción que concuerda con la respuesta de las características parkinsonianas y distónicas a L-dopa. En un caso con necropsia (una muerte accidental), se encontró una disminución de la cantidad de tirosina hidroxilasa en el estriado y despigmentación, pero no pérdida celular en la sustancia negra (Rajput et al.). La enzima afectada estaba reducida en el estriado y asimismo el nivel de **dopamina**.

Las manifestaciones de la distonía suelen aparecer durante la infancia, por lo general entre los cuatro y los ocho años de edad; las mujeres superan a los varones en una tasa de 3:2. A menudo se afectan primero las piernas por rigidez intermitente, con caídas frecuentes y posturas peculiares, en ocasiones los pies toman la posición equinovara. Los brazos también se afectan, lo mismo que los músculos del tronco; puede aparecer retrócolis o tortícolis. En cuatro a cinco años todas las partes del cuerpo se comprometen, incluso los músculos bulbares. En ocasiones las características del parkinsonismo leve (rigidez, bradicinesia, inestabilidad postural), pueden detectarse al principio de la evolución de la enfermedad, pero por lo general se añaden al cuadro clínico varios años después. Entre los pacientes de Deonna y de los autores se observaron tanto rigidez de las extremidades como lentitud de los movimientos y temblor en reposo, todos aspectos más parkinsonianos que distónicos. En algunos otros el cuadro clínico corresponde al de una diplejía espástica cerebral.

La característica especial de este *síndrome juvenil de distonía y parkinsonismo*, es la respuesta impresionante de los síntomas tanto distónicos como parkinsonianos al tratamiento con L-dopa. Con sólo 20–200 mg al día, pueden eliminar el trastorno de los movimientos y permitir el funcionamiento normal. A diferencia de la enfermedad idiopática de Parkinson, la medicación puede administrarse de manera indefinida sin que se desarrolle tolerancia o los efectos se desvanezcan o las discinesias. La enfermedad de Segawa puede explicar algunos casos que en el pasado se informaron como enfermedad de Parkinson juvenil. Otro signo es la desaparición o la persistencia notable de síntomas después de un periodo de sueño y empeoramiento conforme avanza el día. Dicha variación diurna es compartida con muchas de las formas hereditarias (y esporádicas) de la enfermedad de Parkinson incluidas en la [tabla 38–3](#). En algunos casos se han observado fluctuaciones de los síntomas con el ejercicio y la menstruación y en el quinto mes del embarazo.

### Tortícolis y otras discinesias y distonías restringidas

Un gran número de alteraciones motoras degenerativas, locales o regionales, aparece conforme la edad avanza (véase [cap. 4](#)). Se ha dicho que participan algunas anormalidades neurofisiológicas, que se resumieron en el [capítulo 4](#). En las distonías más restringidas, grupos localizados de músculos adyacentes manifiestan espasmos cocontráctiles arrítmicos (se activan simultáneamente músculos agonistas y antagonistas). La incapacidad del paciente para suprimir la distonía y el reconocimiento de que la mayor parte de dichos movimientos escapa al control voluntario, permiten distinguirla de otras formas de estereotipias o tics, espasmos por hábito y manierismos, descritos en el [capítulo 4](#). Si la contracción muscular es frecuente y prolongada, puede acompañarse de un dolor intenso, que a veces se atribuye de manera errónea a la presencia de espasmo y es posible que el músculo afectado presente hipertrofia progresiva. El empeoramiento bajo condiciones de excitación y estrés y la mejoría durante el estado de reposo y relajación, son típicos de este conjunto de alteraciones y contribuyeron a que en el pasado se estableciera el concepto erróneo de que los espasmos tienen una causa psicógena.

El tipo más frecuente y familiar es la *tortícolis*, de la que el adulto, más a menudo una mujer, se percata al desviar la cabeza hacia un lado mientras camina. Por lo general, este trastorno empeora en forma gradual hasta el punto en que puede ser más o menos continuo, pero en algunos pacientes permanece leve o es intermitente durante años. La vigilancia a través del tiempo permite observar que el trastorno se limita a los mismos músculos (en especial escaleno, esternocleidomastoideo y parte superior del trapecio). En ocasiones raras la tortícolis se combina con distonía de hombro, brazo y tronco, temblor, espasmos faciales o calambre distónico de los escribanos.

Otras discinesias restringidas afectan los músculos del cuello en combinación con los faciales, el orbicular de los párpados (*blefaroespasmo* y *blefaroclono*), los de la garganta y los respiratorios (*disfonía espástica*, *discinesia bucofacial* y *espasmos respiratorios y fonatorios*), distonía de las manos como en el calambre de los escribanos (*grafoespasmo*), o distonía de los músicos y otros artistas, y los músculos proximales de la pierna y la cintura escapular, donde la discinesia se desencadena al caminar. Todos estos trastornos y su tratamiento se estudiaron en el [capítulo 4](#).

### Otras formas de distonía hereditaria

Se han descrito diversas formas familiares de síndromes distónicos de movimientos inducidos (cinesógenos) y un tipo que no es kinesógeno y aparece

de manera súbita en la adolescencia, a veces con características parkinsonianas. Otras enfermedades degenerativas combinan la distonía hereditaria con hipoacusia nerviosa y alteraciones en las funciones mentales superiores ([Scribanu y Kennedy](#)) y con amiotrofia en distribución parapléjica ([Gilman y Romanul](#)). Éstas se revisaron en detalle en el [capítulo 4](#) y se les ha denominado con arreglo a la nomenclatura DYT. Las mutaciones que causan las distonías se distribuyen en todo el genoma y tienen ambos mecanismos de herencias dominantes, recesivos o ligados al X.

Otras importantes distonías sintomáticas, que caen en la categoría de distonía hereditaria, se describen en el [capítulo 36](#). Son PKAN y la calcificación de los núcleos basales; por supuesto, la enfermedad de Wilson puede tener la distonía como rasgo central. Asimismo, muchas enfermedades extrapiramidales, como la enfermedad de Parkinson idiopática y la parálisis supranuclear progresiva, pueden acompañarse de distonías fragmentarias de músculos de la mano, el pie, la cara o los periorbitarios.

## SÍNDROME DE ATAXIA PROGRESIVA

Wilson señaló que “no se ha creado una clasificación realmente idónea para el grupo de cuadros degenerativos vinculados entre sí por el signo común de la ataxia”, planteamiento que no es adecuado hoy día, como lo fue hace 80 años cuando se escribió. El tema fue presentado introductoramente en el [capítulo 5](#) y en él se mencionan algunas de las variedades congénitas y variedades adquiridas agudas. En este apartado se revisan de las *formas progresivas y crónicas de la enfermedad cerebelosa*. Muchos de estos cuadros son conocidos del neurólogo y limitados en mayor o menor grado a esta zona del sistema nervioso, pero puede haber afectación de otros sistemas en grado variable. Gran parte de las enfermedades cerebelosas progresivas y crónicas ha sido agrupada bajo el rubro de “atrofias del sistema”. Pero ninguna clasificación que intentó poner orden en esta categoría de trastornos ha sido satisfactoria y apenas comienza a surgir la preferible clasificación genética.

[Harding \(1993\)](#), después de dejar a un lado los trastornos de tipo congénito y los causados por alguna metabolicopatía, agrupó las ataxias con arreglo a la edad de comienzo, perfil de herencia y características correspondientes. Aún es útil la modificación de las clasificaciones de [Greenfield](#) y de Harding que se incluyeron en la lista introductoria en este capítulo. Ésta divide las ataxias cerebelosas progresivas en tres grupos principales: 1) ataxias espinocerebelosas, con compromiso inequívoco de la médula espinal (signo de Romberg, pérdida sensitiva, disminución de los reflejos tendinosos, signo de Babinski); 2) ataxias cerebelosas puras, sin otros trastornos neurológicos relacionados, y 3) las ataxias cerebelosas complicadas que se acompañan de signos de tipo piramidal, extrapiramidal, retiniano, de nervio óptico, oculomotor, auditivas, nervios periféricos, y cerebrocorticales, y que incluyen el cuadro conocido ahora como atrofia de múltiples órganos.

Indudablemente los progresos de la genética molecular en años recientes han mejorado los conocimientos de las ataxias hereditarias, y se han identificado innumerables relaciones inesperadas entre las mutaciones y otros trastornos nerviosos y extranerviosos. Los datos en cuestión se incorporan en los puntos apropiados en los comentarios que se harán en el [cuadro 38-5](#) y más adelante en esta sección. Las ataxias hereditarias de comienzo temprano (antes de los 20 años de vida), por lo común son recesivas y en las que tienen comienzo tardío hay una mayor posibilidad de que surja un perfil dominante, pero pueden ser autosómicas recesivas. El [cuadro 38-5](#) enumera algunos tipos de ataxia que tienen un origen genético. Para la fecha de elaboración de este texto, en las publicaciones se han enumerado 29 tipos, muchos de consecuencia clínica escasa y pequeña incidencia. Los autores incluimos las variedades principales que pudieran tener interés para los clínicos, porque aparecen de manera regular o permiten tener una “visión panorámica” de esta clase de trastornos. Al mismo tiempo, hay que destacar que muchos individuos con ataxia progresiva crónica no tienen antecedentes familiares de ataxia, y su caso pudiera deberse a una mutación espontánea; incluso en tales circunstancias no se han dilucidado los aspectos genéticos de muchos casos.

Cuadro 38-5

### DEFECTOS GENÉTICOS RELACIONADOS CON LA ATAXIA ESPINOCEREBELOSA (SCA)

DESIGNACIÓN	GEN (PROTEÍNA)	HERENCIA	EDAD DE INICIO	SIGNOS CLÍNICOS, ADEMÁS DE LA ATAXIA
<b>Progresivos</b>				
Atrofia dentadorrubropalidoluisiana (DRPLA)	ATN1 (atrofina 1)	AD <sup>a</sup>	Niñez	Corea, distonía, convulsiones y demencia

SCA1	<i>ATXN1</i> (ataxina-1)	ADa	Variable	10–25% de ataxias dominantes; espasticidad, polineuropatía, oftalmoparesias, demencia
SCA2	<i>ATXN2</i> (ataxina-2)	ADa	Adolescencia	Neuropatía, oftalmoparesias, signos Extrapiramidales
SCA3 (Machado-Joseph)	<i>ATXN3</i> (ataxina-3)	ADa	Adolescencia	25% de ataxias dominantes, espasticidad, neuropatías, signos extrapiramidales
SCA6	<i>CACNA1A</i> (canal $\alpha_{1A}$ de calcio)	ADa	Vida adulta	20% de ataxias dominantes; disartria, nistagmo, signos de columna posterior (véase episodios de ataxia abajo; gen causante de migraña hemipléjica familiar
SCA7	<i>ATXN7</i> (ataxina-7)	ADa	Finales de la Adolescencia	Atrofia olivopontocerebelosa y síndrome de degeneración retiniana, hipoacusia, oftalmoplejía, espasticidad; anticipación generacional
			Niñez	Fulminante, con gran expansión CAG
SCA8	<i>ATXN8</i> (ataxina-8; repetición CTG /no codificadora)	AD, AR, esporádica	Vida adulta	Progresión lenta a neuropatía sensitiva, espasticidad; se conoce una variante infantil rápida
SCA10	Repetición <i>ATTCT</i> (ataxina-10)	AD	Adolescencia-vida Adulta	Convulsiones, cambios de la personalidad
SCA11	<i>TTBK2</i> (serina/ treonina cinasa)	AD	Vida adulta	Fenotipo poco intenso, nistagmo, ataxia cerebelosa, neuropatía, distonía
SCA12	<i>PPP2R2B</i> (proteína fosfatasa 2A); repetición CAG, no codificadora	AD	Vida adulta	Temblo de cabeza y manos
SCA13	<i>KCNC3</i> (conducto Kv3.3)	AD	Niñez	Retraso del desarrollo psicomotor
SCA14	<i>PRKCG</i> (proteína cinasa C gamma)	AD	Adolescencia-vida Adulta	Mioclono, temblor
SCA15 y 16	<i>ITPR1</i>	AD	Variable	Temblo de cabeza y manos; parálisis de la mirada
SCA17	<i>TATA</i> (proteína fijadora de la homeosecuencia TATA; TBP)	ADa	Variable	Deterioro cognitivo, convulsiones, signos Extrapiramidales
SCA con temblor	Factor 14 del crecimiento fibroblástico	AD	Niñez	Temblo, defectos cognitivos, discinesia facial
Ataxia de Friedreich	<i>FXN</i> (frataxina)	AR	Adolescencia	Ataxia espinocerebelosa, neuropatía, miocardiopatía, arritmia
Deficiencia de vitamina E	<i>TTPA</i> (proteína de transferencia de vitamina	AR	Niñez	Ataxia espinocerebelosa, neuropatía, miocardiopatía, arritmias



	E)			
<b>Episódicas</b>				
Ataxia episódica con mioquimia (EA1, EAM)	KCNA1 (Kv1.1)	AD	Adolescencia	Rigidez de extremidades, mareos, visión borrosa
Ataxia episódica paroxística (EA2)	CACNA1A (Cav2.1)	AD	Adolescencia	Nistagmo, vértigo, debilidad
Ataxia episódica (EA5)	CACNB4 (subunidad beta del canal de calcio)	AD	Adolescencia	Convulsiones, mioclono, nistagmo

<sup>a</sup>Expansión de CAG. AD, autosómica dominante. AR, autosómica recesiva.

## Ataxia de Friedreich (mutación FXN)

Es el prototipo de todas las formas de ataxia espinocerebelosa progresiva y constituye casi la mitad de todos los casos de ataxia hereditaria en la mayor parte de las series amplias (86 de 171 pacientes en la serie de Sjögren); su incidencia entre europeos y estadounidenses es de 1.5 por 100 000 casos por año. En 1861, Friedreich, en Heidelberg, empezó a informar acerca de una forma de ataxia progresiva familiar que observó entre los aldeanos vecinos. Por los escritos de Duchenne se sabía ya que la ataxia locomotora era un aspecto notable de la sífilis de la médula espinal, la tabes dorsal, y fue Friedreich quien demostró que existía también un tipo hereditario no sífilítico. Este concepto se recibió con cierto escepticismo, pero pronto el mismo Duchenne afirmó la existencia de la nueva enfermedad y otros informes de casos aparecieron en Inglaterra, Francia y Estados Unidos. En 1882, en una tesis sobre este tema presentada por Brousse, de Montpellier, el nombre de Friedreich se vinculó a esta nueva entidad.

El patrón de herencia es autosómico recesivo. Se ha demostrado que prácticamente en todos los casos, la mutación era una expansión de la repetición del trinucleótido GAA dentro de un gen que codifica la proteína *frataxina*. (Es interesante que esta mutación se localiza dentro de un intrón). En una proporción muy pequeña de pacientes, la mutación es sin sentido, en lugar de una expansión. En todo caso, la consecuencia es una reducción de las concentraciones de frataxina y pérdida de su función.

La expansión GAA aparece en ambos alelos del intrón-1 (no codificador) del gen de la frataxina, en la mayoría de los pacientes. Se han planteado diversos mecanismos para explicar la pérdida de la función causada por la mutación. Se ha demostrado que existe una correlación de la expansión GAA con la intensidad de la enfermedad y la fecha de su comienzo. El tamaño de la expansión más corta de las dos constituye el elemento anticipatorio más importante. Se ha sugerido la menor producción de mRNA por el silenciamiento anormal del gen por medio de mecanismos epigenéticos, lo que podría constituir un punto de acción posible contra el cual se elaboren tratamientos (ver apartados siguientes). En el silenciamiento patológico del gen pueden intervenir la metilación aberrante de DNA, la metilación de histonas, la transcripción de cadenas no codificantes y la formación de una estructura secundaria.

### Manifestaciones clínicas

La ataxia de la marcha es casi siempre el síntoma inicial. Los síntomas tempranos incluyen dificultad para estar estable de pie y en la carrera. Los periodos típicos de comienzo son la niñez y la adolescencia. Hay torpeza en las manos meses o años después del trastorno locomotor y la disartria en el habla aparece después de que los brazos sean afectados (esto rara vez constituye un síntoma temprano). En casos excepcionales, la ataxia comienza en una forma bastante repentina después de un cuadro febril, y una extremidad pélvica puede tornarse torpe antes que la otra. En algunos pacientes los pies cavos y la cifoescoliosis (escoliosis), preceden por bastante tiempo a los síntomas neurológicos; en otros ocurren varios años después. La deformidad característica del pie adopta la forma de un arco plantar alto con retracción de los dedos en las articulaciones metatarsofalángicas y flexión en las articulaciones interfalángicas (dedos en martillo).

En el estado desarrollado por completo, la anomalía de la marcha es de tipo sensitivo y cerebeloso mixto, llamada con propiedad por Charcot *marcha tabetocerebelosa*. Según Mollaret, el autor de una autorizada monografía de esta enfermedad, el componente cerebeloso predomina, pero en la serie

hasta cierto punto pequeña de casos de los autores, éstos se han impresionado casi en el mismo grado por el aspecto sensitivo (tabético). El paciente está de pie con los pies muy separados entre sí y cambia constantemente de posición para mantener el equilibrio. Friedreich se refirió a las oscilaciones y los cambios constantes de estar de pie como *ataxia estática*. Al caminar, como sucede con todas las ataxias sensitivas, los movimientos de las piernas tienden a ser bruscos, con golpes desiguales e irregulares de los pies al chocar con el suelo y el cierre de los ojos causa la caída del paciente (signo de Romberg); constituye un componente del elemento espinal (columnas posteriores) de la enfermedad. Los intentos para corregir el desequilibrio pueden resultar en movimientos violentos repentinos. A menudo se observa un temblor rítmico de la cabeza. Al final, los brazos son notoriamente atáxicos y son evidentes los temblores, de acción y de intención. El habla es lenta, farfullante, explosiva y por último casi incomprensible. La respiración, el habla, la deglución y la risa pueden ser tan descoordinados que el paciente casi se ahoga mientras habla. [Holmes \(1907a\)](#) hizo hincapié en la ataxia de la respiración que produce “estertores inspiratorios cortos curiosos”. Los músculos faciales, bucales y de los brazos pueden presentar movimientos trémulos y a veces coreiformes.

Las funciones psíquicas se conservan, pero la labilidad emocional adquiere suficiente intensidad como para provocar comentarios. Es poco común el nistagmo vertical y por torsión, pero en las etapas iniciales de la enfermedad se identifican “sacudidas de onda cuadrada”. Puede aparecer el nistagmo horizontal en etapa tardía de la enfermedad, pero no antes, y de poca amplitud. Los movimientos oculares suelen mantenerse completos y los reflejos pupilares son normales. Los músculos faciales pueden parecer un poco débiles y en ocasiones se trastorna la deglución. La amiotrofia ocurre de manera tardía durante la enfermedad y suele ser ligera, pero se extrema en los pacientes una neuropatía relacionada (véase después).

Los reflejos tendinosos están abolidos casi en todos los casos; rara vez pueden obtenerse cuando el paciente se examina al principio de la enfermedad (véase más adelante). Los reflejos plantares son de tipo extensor y pueden observarse espasmos flexores incluso con la desaparición completa de los reflejos tendinosos (otra manifestación del componente medular). Por lo general, los reflejos abdominales se retienen hasta la parte tardía de la enfermedad. La pérdida de los sentidos vibratorio y de posición, es invariable desde el principio; más tarde puede observarse también cierta disminución de las sensaciones táctil, del dolor y de la temperatura. El control de esfínteres suele preservarse.

La miocardiopatía es un signo sobresaliente en más de la mitad de los pacientes. Las fibras del miocardio se hipertrofian y pueden contener gránulos feroreactivos (Koeppen). Muchos de los pacientes fallecen como resultado de arritmias o insuficiencia cardíaca congestiva. Por ello, es esencial realizar una valoración cardiológica a los pacientes afectados, que incluyen ECG y ecocardiogramas. La miocardiopatía de la enfermedad de Friedreich puede aparecer de modo insidioso, pero sus consecuencias son fulminantes. Otras causas contribuyentes de la muerte son la cifoescoliosis y la restricción de la función respiratoria. Harding observó que 10%, aproximadamente, de los pacientes tenían diabetes mellitus y en una proporción mayor, alteraciones de la prueba de tolerancia a la glucosa. Se observa deficiencia y resistencia periférica a la insulina.

#### Variante de ataxia de Friedreich

En una importante *variante de ataxia de Friedreich* los reflejos tendinosos se conservan o incluso aumentan y las extremidades pueden encontrarse muy espásticas. El hallazgo de un gen aberrante de frataxina relaciona estos casos inusuales con la ataxia de Friedreich, algunos se relacionan con hipogonadismo. [Harding \(1981\)](#) encontró 20 de estos pacientes entre sus 200 familias con ataxia estudiadas en el *National Hospital*, en Londres. De cualquier manera, la diferencia entre la ataxia clásica de Friedreich y la ataxia con preservación de los reflejos tendinosos es importante desde el punto de vista clínico, toda vez que la cifoescoliosis y la cardiopatía no se presentan en el último grupo y el pronóstico es mejor. Dos de los pacientes con enfermedad de Friedreich, atendidos por los autores, mostraron convulsiones ocasionales. Se conocen muchas formas más de ataxia espinocerebelosa, la mayoría de ellas presenta, de modo predominante, atrofia cerebelosa que puede remedar la enfermedad de Friedreich, pero causada por mutaciones diferentes. Se exponen en párrafos posteriores.

#### Estudio de laboratorio

Entre las pruebas de laboratorio útiles en el diagnóstico están la medición de las velocidades y amplitudes de conducción de nervios sensitivos, las que, en su mayor parte, son normales porque la neuropatía periférica no es componente de la entidad clínica. En la electrocardiografía y la ecocardiografía se puede demostrar el bloqueo cardíaco y la hipertrofia ventricular. En la CT y la MRI rara vez se identifica un grado importante de atrofia cerebelosa, pero la médula espinal es pequeña. No siempre se detectan anomalías de la sangre ni del líquido cefalorraquídeo; tampoco se han demostrado anomalías bioquímicas. Se cuenta con una prueba genética para medir la longitud del segmento de repetición del trinucleótido en *FXN*.

#### Histopatología

La médula espinal es delgada. Las columnas posteriores y los fascículos corticoespinales y espinocerebelosos están reducidos de fibras mielínicas, y se observa gliosis leve que no reemplaza el total de las fibras perdidas. El número de las células nerviosas de la columna de Clarke y las grandes neuronas de los ganglios de la raíz dorsal, en especial las lumbosacras, se reduce, pero tal vez no en un grado que explique por completo la degeneración posterior de la columna. Las raíces posteriores son delgadas. En algunos casos también el número de células de Betz disminuye, pero los fascículos corticoespinales están relativamente intactos hacia abajo, hasta la unión entre el bulbo raquídeo y la médula cervical. Más allá de este punto los fascículos corticoespinales se encuentran degenerados, pero en menor grado que las columnas posteriores. Los núcleos de los pares craneales VIII, X y XII, todos muestran reducción de células. Se observa también pérdida neuronal ligera a moderada en los núcleos dentados y los pedúnculos cerebelosos medio y superior tienen tamaño reducido. Puede verse cierta disminución de las células de Purkinje en el vermis superior y en las neuronas en las partes correspondientes de los núcleos olivares inferiores. Muchas de las fibras musculares del miocardio presentan degeneración y se sustituyen por tejido conjuntivo fibroso.

Mediante la exploración de las bases anatómicas de los hallazgos clínicos, se estableció que el pie cavo no es diferente del que se observa en otras enfermedades neuromusculares de inicio temprano, con hipertonía leve de los extensores y flexores largos de los pies. Hay también causa de amiotrofia de los músculos intrínsecos del pie cuando los huesos de esta región aún son maleables. La cifoescoliosis quizá se deba a pérdida del equilibrio de los músculos paravertebrales durante el desarrollo. Los aspectos tabéticos de la enfermedad se explican por la degeneración de las grandes células de los ganglios de la raíz dorsal y las largas fibras sensitivas de nervios, raíces dorsales y columnas de Goll y Burdach. La pérdida de grandes neuronas en los ganglios sensitivos produce también abolición de los reflejos tendinosos. La ataxia cerebelosa es atribuible a la degeneración combinada del vermis superior y las vías dentadorrubricas, aunque también participan las vías espinocerebelosas, en diversas combinaciones. Las lesiones corticoespinales son las que explican la debilidad y los signos de Babinski y contribuyen al pie cavo.

### Diagnóstico

La enfermedad de Friedreich y sus variantes deben distinguirse de la atrofia cortical cerebelosa familiar, que se describe más adelante, y de la paraparesia espástica familiar con ataxia, así como de la atrofia muscular peronea y del síndrome de Levy-Roussy, que se estudian también con las neuropatías hereditarias en el [capítulo 43](#). Es aconsejable valorar las concentraciones séricas de vitamina E, ya que una carencia hereditaria rara (excepto en el norte de África), pero tratable, de una proteína de transporte de vitamina E causa en niños un síndrome espinocerebeloso con arreflexia que semeja enfermedad de Friedreich, ([capítulo 40](#)).

La ataxia espinocerebelosa recesiva por hipovitaminosis E, que es muy poco común, surge por mutaciones en el gen que codifica la proteína transportadora de alfa-tocoferol. Un dato que puede ser útil es la ausencia de disartria y de anomalías esqueléticas o cardíacas en la enfermedad por hipovitaminosis. Como un dato excepcional, en esta última se ha identificado una alteración del corazón. Una forma de polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, sobrepasó a la tabes dorsal como el tipo más frecuente de ataxia arrefléxica. Tiene una semejanza superficial con la ataxia de Friedreich cuando se inicia en la niñez, pero carece de disartria y signos de Babinski. En el diagnóstico diferencial de los casos de inicio tardío, también debe incluirse una forma de degeneración espinocerebelosa relacionada con el virus linfotrópico de células humanas T tipo 1 (HTLV-I, *human T-cell lymphotropic virus type 1*; [cap. 32](#)), que causa la llamada paraparesia espástica tropical y asimismo la mielopatía vacuolar del sida, esclerosis múltiple, siringomielia, neuroacantocitosis y espondilosis cervical. Las pruebas genéticas resuelven el caso.

### Tratamiento

No puede decirse mucho sobre este tema, porque la terapéutica eficaz es muy limitada. En un estudio doblemente ciego cruzado de [Trouillas et al.](#), se encontró que la administración oral de 5-hidroxitriptófano modificó los síntomas cerebelosos. Este estudio no se ha repetido. Aparte de esta forma de tratamiento, en la que no tienen experiencia los autores, no se conocen medidas terapéuticas que modifiquen el curso de la enfermedad. En varios estudios clínicos pequeños se demostró que la [idebenona](#), un antioxidante (el análogo de cadena corta de la coenzima Q10), reduce la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda, un factor de riesgo de arritmias y muerte súbita en estos pacientes, pero esto no se confirmó en tratamientos subsecuentes. Estos resultados se resumen en el artículo de [Filla y Moss](#). La insuficiencia y las arritmias cardíacas y la diabetes mellitus se tratan con las medidas médicas usuales y habrá que repetir que con la evaluación minuciosa de la cardiopatía se puede evitar la muerte prematura. En casos seleccionados, suele ser útil la cirugía para la escoliosis y las deformaciones del pie.

Al plantear el mecanismo que interviene en el supuesto silenciamiento epigenético del gen, los inhibidores de la histona desacetilasa se tornaron candidatos para investigar su capacidad de modificar la enfermedad. Uno de ellos es la [nicotinamida](#), una forma de la vitamina B<sub>3</sub>. En los estudios en

fase inicial se informó un aumento en la expresión de la frataxina después de administrar **nicotinamida** a los sujetos con ataxia de Friedrich. También se estudia a la geneterapia como posible modificador de la enfermedad, con introducción de un minigen de frataxina totalmente funcional en las células, por medio de un adenovirus.

## Ataxias corticales cerebelosas (de tipo Holmes)

Poco después de la publicación de las descripciones de Friedreich de un tipo espinal de ataxia hereditaria, empezaron a aparecer informes de enfermedades un poco diferentes en que la ataxia se relacionaba con cambios degenerativos en el cerebelo y en el tallo cerebral, más que en la médula espinal. Las afirmaciones de su independencia del tipo espinal se basaron, en gran medida, en la edad tardía de inicio, la transmisión hereditaria más definida (por lo general del tipo autosómico dominante), la persistencia o la hiperactividad de los reflejos tendinosos y la asociación con oftalmoplejía, degeneración retiniana y atrofia óptica. Varias de estas características clínicas, en particular la viveza de los reflejos tendinosos, son extrañas a la forma clásica de ataxia de Friedreich.

En 1893, Pierre Marie consideró conveniente crear una nueva categoría de ataxia hereditaria, que abarcara todos los casos que no eran de ataxia de Friedreich. Recopiló los casos familiares de ataxia progresiva descritos por Fraser, Nonne, Sanger Brown y Klippel, y Durante (consúltense [Greenfield y Harding \[1993\]](#) para las referencias), y propuso que todos eran ejemplos de una entidad que denominó *heredoataxia cerebelosa*. La propuesta de Marie se basó casi por completo en observaciones clínicas, no propias sino obtenidas de los autores mencionados. Más tarde, conforme más miembros de esas familias morían, los exámenes de necropsia descubrieron que la ataxia cerebelosa hereditaria de Marie no era una sola enfermedad, sino varias entidades patológicas. De hecho, como señaló [Holmes \(1907b\)](#) y más tarde [Greenfield](#), en tres de las cuatro familias el cerebelo no mostró lesiones de importancia. Aun así, no había duda de que se trataba de atrofia con predominio cerebeloso de clase distinta, algunas corticales puras y otras relacionadas con diversos desórdenes no cerebelosos.

[Holmes \(1907a\)](#), describió los datos de una familia de ocho hermanos y en ella tres varones y una hermana estuvieron afectados por ataxia progresiva que comenzó con marcha oscilante; después surgieron torpeza de las manos, disartria, temblor de la cabeza y nistagmo variable, pero sin más signos en que pudiera fundarse la participación de ataque de la médula espinal o del tronco encefálico. Podría tomarse como prototipo de la degeneración cortical cerebelosa pura. La diferencia principal respecto a la atrofia de múltiples órganos con degeneración cerebelosa es que la de tipo Holmes no afecta los núcleos protuberanciales.

## Manifestaciones clínicas

La ataxia comienza de manera insidiosa por lo común después de los 40 años, pero la fecha de comienzo es muy variable y en el curso de muchos años evoluciona de forma lenta. El cuadro clínico usual incluye ataxia locomotora, inestabilidad del tronco, temblor de manos y cabeza y habla vacilante un poco lenta. El nistagmo es raro y la persona conserva su inteligencia. Puede haber intensificación leve de los reflejos rotulianos, pero ello puede manifestarse con base en el carácter pendular de los reflejos en enfermedades del cerebelo; los reflejos plantares son flexores y hay espasmos del tobillo (aquileo), pero hay excepciones y tal vez etiqueten el proceso como una de las otras ataxias genéticas.

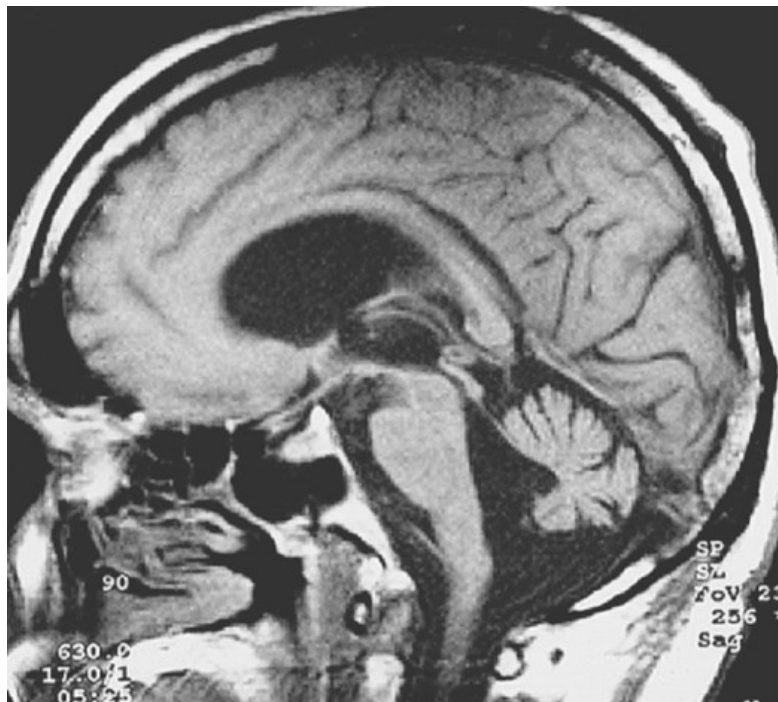
Es probable que dicho síndrome clínico sea consecuencia de una serie de fenómenos de origen genético, de los cuales algunos se manifiestan intrínsecamente conforme evoluciona la enfermedad, al mostrar signos característicos diferentes de la ataxia. Son muchas las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de casos no familiares y comprenden muchos de los tipos adquiridos de ataxias que se expusieron en el [capítulo 5](#) (véase [cuadro 5-3](#)).

## Histopatología

La necropsia de los casos del tipo de Holmes reveló atrofia simétrica del cerebelo que afectaba sobre todo el lóbulo anterior y el vermis, este último fue más afectado. Las células de Purkinje estaban ausentes en la llingula, la porción central y la porción piramidal del vermis superior, y su número estaba reducido en los lóbulos cuadrangular, del flóculo, biventral y piramidal. Hay una menor disminución en el número de otras neuronas de la corteza cerebelosa y células granulosas, así como de las partes dorsal y medial de los núcleos olivares inferiores. La sustancia blanca muestra una palidez mínima en los cortes teñidos para identificar mielina. En la resonancia magnética se advierten con claridad la atrofia del vermis y de las zonas vecinas del cerebelo ([fig. 38-8](#)).

FIGURA 38-8.

Atrofia cerebelosa cortical familiar. Imagen ponderada en T1 de MRI en el plano sagital que muestra atrofia marcada del vermis y aumento de tamaño notable del cuarto ventrículo. El tallo cerebral sólo está ligeramente atrófico y la fosa posterior es de tamaño normal. Compárese con la [figura 38-9](#), donde se observa atrofia de cerebelo y puente.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El clínico inmediatamente se percata de la semejanza vaga de los cambios patológicos (y clínicos) con los de la *degeneración cerebelosa alcohólica* y debe plantear la duda de que se tenga una causa alcohólica-nutricional en casos esporádicos ([cap. 40](#)). En la enfermedad alcohólica-nutricional grave, por lo común, también hay polineuropatía y disminución de los reflejos aquileos.

### Síndrome atáxico-temblor asociado con premutación del cromosoma X frágil (mutación FMR1)

El tipo de retraso en el desarrollo, causado por la inestabilidad de una secuencia de repetición extendida de nucleótido y rotura del cromosoma X, se expone en el [capítulo 36](#). En este apartado los autores se ocupan de un proceso degenerativo inusual que comienza en la etapa media o tardía de la vida adulta y que afecta principalmente varones, aunque no de manera exclusiva, y que comprende ataxia locomotora o de extremidades y temblor leves. El cuadro afecta a los portadores de una “premutación” que tiene de 50 a 200 repeticiones de la secuencia CGG en el gen *FMR1*, que puede manifestar temblor y ataxia en fase tardía de la vida. Se sabe mejor que la mutación total es una causa de retraso del desarrollo y un síndrome similar al autismo en niños ([cap.37](#)). La frecuencia de la premutación es en promedio, de un caso en 150 a 300 en mujeres y de un caso en 400 a 850 en varones.

A diferencia de la mutación completa que tiene más de 200 repeticiones, al parecer se acumula el ácido ribonucleico mensajero (mRNA) en la forma adulta, que interfiere de alguna manera en la función celular. Como resultado de anticipación en las generaciones, se observó que el cromosoma X frágil apareció en un niño varón cuyo abuelo materno tuvo un síndrome de temblor-premutación. Al combinar los datos de varios estudios, la frecuencia de dicha anomalía genética entre los casos de ataxia del adulto, por lo demás no asignables, fue menor a 10%.

No se ha definido el espectro clínico completo, pero la experiencia de los autores incluyó dos pacientes que tuvieron una leve ataxia locomotora progresiva en el sexto decenio de la vida, atribuida por error a hidrocefalia normotensa y temblor manual intermitente, probablemente de tipo atáxico. Algunos informes han incluido un síndrome parkinsoniano, y con mayor frecuencia, demencia frontal de poca intensidad, de tal forma que se dificulta diferenciar tal cuadro, de la demencia frontotemporal. Ha habido confusión en muchos casos, con la atrofia de múltiples órganos.

La hiperintensidad T2 en los pedúnculos cerebelosos es característica en algunos casos, pero no en los de los autores, en quienes hubo sólo atrofia cerebelosa de la línea media. El antecedente familiar de retraso del desarrollo o espectro autístico, pueden orientar en el diagnóstico y una fracción de

personas con la premutación muestran deficiencia cognitiva no progresiva.

El estudio neuropatológico hecho por Greco et al., indicó cambios espongiiformes en la sustancia blanca de cerebro y cerebelo y también inclusiones intranucleares y astrocíticas. Dicho informe mostró correspondencia entre el número de repeticiones de trinucleótidos y el de corpúsculos de inclusión.

### Degeneración cerebelosa combinada con el tronco encefálico y características extrapiramidales (atrofia de múltiples sistemas; MSA-C)

En 1900, Déjerine y André-Thomas describieron un trastorno de ocurrencia esporádica, muy similar al tipo de Holmes de degeneración cerebelosa cortical, pero con características adicionales de atrofia del tronco del encéfalo, que denominaron *atrofia olivopontocerebelosa* (OPCA). Conforme se reunieron más casos de este tipo, se advirtió un perfil hereditario autosómico dominante en algunos de ellos y degeneración en uno o más fascículos largos de la médula espinal. Más tarde, en aproximadamente la mitad de los enfermos, se desarrolló el parkinsonismo con degeneración de neuronas nigricas, y en unos cuantos pacientes, de células del núcleo estriado, de tal forma que la enfermedad se pudo caracterizar como una variante de la degeneración nigroestriatal, que es esencialmente una forma de *atrofia de múltiples sistemas* (MSA-C) véanse los comentarios en párrafos anteriores y en párrafos siguientes. La diferencia principal con el tipo Holmes es que MSA-C comprenden la degeneración de las fibras pontocerebelosas y olivocerebelosas.

Entre los hallazgos notables de las formas esporádica y familiar de muchas de las variantes de atrofia cerebelosa, están la degeneración extensa de los pedúnculos cerebelosos medios, de la sustancia blanca del cerebelo y de los núcleos protuberanciales olivares y arqueados; ha sido variable la pérdida de neuronas de Purkinje. Es muy probable que esta degeneración represente una “muerte retrógrada” de los axones de los núcleos cerebelosos, pontino y olivar, con degeneración secundaria de la mielina. La atrofia extrema de los núcleos olivares bulbares, evidente en la MRI, identifica un proceso especial que conforma la OPCA (fig. 38–9). Schmahmann, en una serie de 12 casos definidos y observados personalmente y un número grande de casos probables de MSA-C (Lin et al.) describió signos autonómicos y un trastorno conductual del sueño REM y edad añosa de comienzo, una evolución más rápida del trastorno, diferenciado de las formas idiopáticas-esporádicas de inicio tardío de las ataxias cerebelosas; ambas categorías se acompañan de signos extrapiramidales. En su serie, fueron particularmente comunes la edad media de comienzo de los síntomas después de los 65 años, y las disfunciones urinarias y eréctiles.

FIGURA 38–9.

Atrofia olivopontocerebelosa. Imagen por resonancia magnética en el plano sagital que muestra tanto atrofia del vermis (*flecha negra y corta*), como pequeñez del puente (*flecha blanca y larga*). (Tomada de Bisese JH: *Cranial MRI*, New York, McGraw-Hill, 1991, con autorización.)





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

### Otras formas complejas de degeneración cerebelosa

Se ha podido reconocer a algunas constelaciones clínicas, útiles en la práctica. Se les dio el nombre de la persona que las describieron o por alguna característica clínica particular, pero se las clasifica como ataxias espinocerebelosas (degeneraciones) y su origen genético ([cuadro 38-5](#)). Por ejemplo, [Konigsmark y Weiner](#) las subdividieron en varios tipos: OPCA que se heredaba por un mecanismo dominante (de Menzel); un tipo recesivo (de Fickler-Winkler); un tipo dominante con degeneración retiniana; otro con paraplejía espástica y arreflexia, y otro con demencia, oftalmoplejía y signos extrapiramidales. A todos los anteriores se han agregado casos de OPCA con neuropatía y lentificación de movimientos oculares (de tipo [Wadia](#)); los autores han atendido dos pacientes de ese tipo, así como casos con distonía y una variedad de otros signos clínicos, más bien en familias aisladas: hemibalismo, atetosis, contracturas de las extremidades, pupilas fijas, oftalmoplejía, ptosis, parálisis de la mirada, hipoacusia, degeneración retiniana, retraso mental y epilepsia, pie en garra y escoliosis, incontinencia, síntomas y signos parkinsonianos, y muy diversos cuadros iniciales, incluido un tipo neonatal. Más adelante se describen algunas de las variantes.

Los casos de *atrofia olivopontocerebelosa esporádica* son más frecuentes y tienden a ocurrir a mayor edad que los familiares y, por lo general, no se observa nistagmo, atrofia óptica, degeneración retiniana, oftalmoplejía o incontinencia urinaria. Sin embargo, son muchas las variantes que incluyen signos extrapiramidales y neuropáticos leves, movimientos oculares lentos, distonía, trastornos de los movimientos oculares verticales a sacudidas (que simulan parálisis supranuclear progresiva), parálisis de las cuerdas vocales, todos los cuales probablemente marcan el proceso como atrofia sistémica múltiple (MSA-C) o enfermedad de Machado-Joseph-Azorean (SCA3, descrita más adelante) y algunos casos con hipoacusia.

Esta entidad de MSA-C se expuso entre los trastornos degenerativos de los ganglios basales, en párrafos anteriores. En este apartado se destacan que diversos casos de ataxia progresiva en las etapas media y tardía de la vida son atribuibles a ese proceso y se les ha denominado MSA-C para destacar la característica cerebelosa predominante. Pueden aflorar o no los aspectos extrapiramidales, corticoespinales o autonómicos con la observación continua o por estudios histopatológicos. El estudio de [Abele et al.](#) aportó alguna orientación de la frecuencia de MSA como la causa de la ataxia esporádica por lo demás indiferenciada, y detectaron que se abre la posibilidad de cuestionar el tema que se acerca al 33% de los casos, porque no se hicieron estudios histopatológicos.

### Enfermedad de Machado-Joseph-Azores (SCA3, *ATXN3*)

Una forma especial de ataxia hereditaria con signos del tronco del encéfalo y extrapiramidales, se describió principalmente en pacientes portugueses originarios de las Azores, pero no de manera exclusiva. El trastorno se caracterizó por un rasgo de herencia autosómica dominante y una ataxia de progreso lento que se inicia en la adolescencia o en el principio de la edad adulta, en relación con hiperreflexia, característica extrapiramidal, distonía,

signos bulbares, debilidad motora distal y oftalmoplejía. El intelecto no estaba trastornado y en los ejemplos que los autores han visto, los síntomas extrapiramidales consistieron sobre todo en rigidez y lentitud del movimiento. La enfermedad de Machado-Joseph en sus comienzos muestra característicamente el signo de movimientos de sacudidas oculares horizontales y verticales dismétricas, aún antes de que se manifieste la ataxia (Hotson et al.) Esta combinación del síndrome de Parkinson con la ataxia cerebelosa recuerda a la MSA, salvo que comienza en edad más temprana y sobresalen, en algunos pacientes, signos como distonía, amiotrofia y oftalmoplejía. En el estudio de necropsia se identifica degeneración de los núcleos dentados y de los fascículos espinocerebelosos y pérdida de neuronas del asta anterior y de la protuberancia, sustancia negra y núcleos oculomotores. Cancel et al., identificaron un número inestable de repeticiones de las secuencias CAG en un gen, que codifica para ataxina-3 y denominaron al trastorno ataxia espinocerebelosa de tipo 3 (SCA3; *spinocerebellar ataxia type 3*).

Rosenberg et al. (1976), describieron a una familia de las Azores afectada de manera similar, cuyo apellido era Joseph, bajo el nombre de *degeneración nigroestriatal autosómica dominante*. Utilizando el término *enfermedad de las Azores del sistema nervioso* (ahora mejor conocida como *enfermedad de Machado-Joseph*), Romanul et al. describieron a una familia más de origen portugués-Azores, muchos miembros de la cual se vieron afectados por un síndrome de ataxia progresiva de la marcha, características parkinsonianas, limitación de la mirada conjugada, fasciculaciones, arreflexia, nistagmo, temblor atáxico y respuestas plantares extensoras; los cambios patológicos se parecían mucho a los descritos por Woods y Schaumburg. Romanul et al. compararon los aspectos genéticos, clínicos y patológicos de sus casos, con los descritos en otras familias portuguesas de las Azores y concluyeron que todos representaban una sola entidad genética, con expresión variable; este concepto de la enfermedad ha sido corroborado por nuevas observaciones de Rosenberg y de Fowler, quienes estudiaron a 20 sujetos con la enfermedad de Machado-Joseph-Azores en un lapso de 10 años, y en fecha reciente, por medio de estudios genéticos.

La enfermedad no se limita a los habitantes de las Azores. En la actualidad se observan casos que se ajustan a las descripciones mencionadas entre familias afroestadounidenses, de razas india y japonesa (Sakai et al., Yuasa et al., Bharucha et al.). No se identifican signos de polineuropatía, que es la manifestación principal de otra enfermedad en los emigrantes portugueses, causada por depósito de amiloide y descrita por Nakano et al., como “enfermedad de Machado”, que es el nombre del progenitor de la familia afectada.

En casos desarrollados por completo, los hallazgos de la MRI son reducción de la amplitud de los pedúnculos superior y medio cerebelosos, atrofia de los lóbulos frontal y temporal, y disminución del tamaño del puente y del globo pálido (Murata et al.). No hay tratamiento con valor probado.

### Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (DRPLA, *ATN1*)

Es un trastorno familiar raro que se describe sobre todo en Japón y en pequeñas áreas de Europa, y en el que los síntomas de ataxia cerebelosa se acoplan con los de coreoatetosis y distonía y, en pocos casos, mioclono, parkinsonismo, epilepsia o demencia. Desde el punto de vista patológico, hay degeneración de los sistemas dentatorrubro y palidoluisiano. La consideración diagnóstica principal es la distinción entre este trastorno y la enfermedad de Huntington, cuando la corea es notable. El defecto génico en DRPLA es una repetición inestable del trinucleótido CAG, en el gen que codifica la proteína atrofina. Se definió esta misma mutación en familias de todo el mundo (p. ej., Warner et al.). Las manifestaciones clínicas dependen de los tripletes de repetición 48 a 93, en comparación con 7 a 35 en la población general. Igual que la corea de Huntington (en la que la región poliglutamina expandida se localiza en la huntingtina), esta enfermedad se hereda con carácter autosómico dominante y muestra una correlación inversa entre la edad de inicio y el tamaño de la expansión génica (anticipación). Si predomina la corea en los comienzos de la enfermedad, puede ser difícil diferenciar DRPLA de la enfermedad de Huntington. Iizuka et al. han resumido el cuadro patológico. El diagnóstico suele confirmarse mediante secuenciación del gen afectado.

### Degeneración dentatorrubrica

Es una entidad rara y aún un poco nebulosa, pero probablemente distinta del estado descrito antes. Existen varias características instructivas. En 1921, Ramsay Hunt publicó la descripción de seis pacientes (dos de ellos hermanos gemelos), en los que el mioclono se combinaba con ataxia cerebelosa progresiva. En los cuatro casos no familiares, la edad de inicio estaba entre los siete y los 17 años, y la ataxia cerebelosa siguió al mioclono en un intervalo de uno a 20 años. Hunt designó este trastorno *disinergia cerebelosa mioclónica*. En los hermanos gemelos se observaron signos de ataxia de Friedreich; el examen de necropsia de uno de ellos mostró, atrofia cerebelosa, degeneración de las columnas posteriores y de los fascículos espinocerebelosos, pero no de los fascículos corticoespinales. En 1947, Louis-Bar y van Bogaert publicaron un caso semejante y notaron, además de los signos mencionados, degeneración de los fascículos corticoespinales y pérdida de fibras en las raíces posteriores. Por tanto, la patología era idéntica a la de la ataxia de Friedreich, excepto por la atrofia más grave de los núcleos dentados.

Hunt, a principios de 1914 con el nombre de *disinergia cerebelosa progresiva*, atrajo la atención hacia una enfermedad progresiva en sujetos jóvenes, que se manifestaba por lo que él consideró era un síndrome cerebeloso puro, pero en la necropsia se advirtió que uno de los pacientes tenía enfermedad de Wilson. Los señalamientos de Hunt destacan el riesgo de clasificar ataxias cerebelosas con base únicamente en las manifestaciones clínicas, situación en la que ha insistido eficazmente Holmes.

### Ataxias paroxísticas

Dos formas de ataxia cerebelosa hereditaria de adultos son de naturaleza paroxística (véase también el [cap. 5](#)). En un tipo (ataxia episódica tipo 2 [*episodic ataxia type 2*, EA-2]), los episodios ocurren sin explicación y duran varias horas; una característica importante de los ataques suele ser vértigo. Entre los ataques el paciente es normal o sólo tiene ataxia y nistagmo mínimos ([Griggs et al.](#)). Estos ataques episódicos responden notablemente a la [acetazolamida](#) administrada por vía oral. Se encontró que el trastorno se debe a una mutación del gen del canal del calcio, localizado en el cromosoma 19, como se indica en el [cuadro 38-5](#).

Una ataxia paroxística similar, pero sin relación desde los puntos de vista fisiológico y genético (EA-1), se caracteriza por episodios que pueden ser precipitados por ejercicio y miocimia muscular (rizamiento) entre los ataques. No ocurre vértigo y la [acetazolamida](#) no es eficaz en lo absoluto o actúa poco. El trastorno se debe a una anomalía del gen del canal del potasio en el cromosoma 12 ([cuadro 38-5](#)).

Por consiguiente, estas dos ataxias episódicas son “conductopatías” (que difieren de los trastornos musculares y neuromusculares que se exponen en el [cap. 46](#)). También es interesante la atrofia espinocerebelosa tipo 6, un estado progresivo en el que la mutación se localizó en el mismo gen implicado en la ataxia paroxística EA-2, que responde a [acetazolamida](#), pero este trastorno no es paroxístico y da por resultado ataxia progresiva, disartria y pérdida de la propiocepción.

### Diagnóstico diferencial de las ataxias degenerativas

En algunos casos es posible asignar, de manera retrospectiva, formas esporádicas de ataxia cerebelosa a apoplejías que incluyeron vías cerebelosas ([Safe et al.](#)) (Véase también [cuadro 5-3](#)). Por supuesto, su inicio es agudo. Algunos casos de ataxia son de origen alcohólico-nutricional y unos cuantos se relacionan con abuso de drogas o de tratamientos terapéuticos, en especial anticonvulsivos, que en unos pocos casos suelen causar una ataxia que progresa en forma lenta y se vuelve permanente. Con frecuencia se incluye en el diagnóstico diferencial la variedad paraneoplásica de degeneración cerebelosa; ocurre en particular en mujeres con cáncer de mama u ovario y evoluciona con mucho mayor rapidez que cualesquiera de las formas heredodegenerativas. El inicio más rápido de la ataxia y la presencia de anticuerpos anticélulas de Purkinje (anti-Yo; véase “Degeneración cerebelosa paraneoplásica” en el [cap. 30](#)) son centrales para identificar la naturaleza de esta enfermedad. En la atención de adultos, muchos casos no atribuibles a un trastorno paraneoplásico o a una deficiencia alcohólica-nutricional resultaron ser (o cuando menos se les pudo atribuir) a atrofia de múltiples órganos, del tipo cerebeloso. El mercurio orgánico induce degeneración cerebelosa subaguda y la heroína adulterada causa un síndrome atáxico más súbito y grave. Como se comenta en el [capítulo 5](#), se han asociado casos raros de ataxia con las enfermedades celiaca y de Whipple y con el [metronidazol](#). La ataxia también puede ser una manifestación temprana e importante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, causada por un prión transmisible ([cap. 32](#)), o de una enfermedad metabólica hereditaria ([cap. 36](#)). De estas últimas, la gangliosidosis GM<sub>2</sub> de inicio tardío puede simular una degeneración cerebelosa en adultos. Casos raros de aminoacidopatía que se manifiestan por primera vez en la vida adulta, también han provocado un síndrome cerebeloso (véase [cap. 36](#)).

### Polimioclono hereditario

El síndrome de fasciculaciones rápidas, arrítmicas, involuntarias, únicas o repetitivas, de un músculo o de un grupo de músculos, se describió en el [capítulo 4](#), donde se señaló que este trastorno tiene muchas causas. Los casos que se deben a enfermedades metabólicas hereditarias se presentaron en el [capítulo 36](#). Se conocen formas familiares, una de las cuales, relacionada con ataxia cerebelosa, se discutió antes (disinergia cerebelosa mioclónica de Ramsay Hunt). Pero hay otra enfermedad, que se conoce como *mioclono benigno esencial hereditario*, que se presenta en forma más o menos sola sin acompañarse de ataxia (mioclono, llamado esencial o mioclono familiar, véase [cap. 4](#)). En este último trastorno a veces es difícil valorar la coordinación, porque el mioclono interrumpe los movimientos voluntarios y pueden confundirse con temblor de intención. El mioclono puede reducirse o eliminarse sólo si el movimiento voluntario se hace más lento. Esta enfermedad mioclónica se hereda como rasgo autosómico dominante. Se manifiesta muy al principio de la vida; una vez que se establece, persiste con gravedad poco variable o sin cambios, durante el resto de la vida, a menudo con muy poca incapacidad. Por su evolución natural puede distinguirse de algunas de las enfermedades metabólicas hereditarias, como los tipos de Unverricht y Lafora de epilepsia mioclónica, las lipidosis, la esclerosis tuberosa y los trastornos mioclónicos que ocurren después de ciertas

infecciones víricas y de encefalopatía anóxica. Es de interés la respuesta de esta forma de trastorno de los movimientos, justo como en los casos de mioclonos postanóxicos, a ciertos agentes farmacológicos, de manera notable [clonazepam](#), ácido valproico y 5-hidroxitriptófano, aminoácido precursor de la serotonina, en particular cuando estos agentes se usan en combinación.

Otra forma de mioclonos no progresivos, heredados por un mecanismo dominante, se acompaña de distonía, y se debe a una mutación de un gen de sarcoglicano SGCE.

Las entidades clínicas principales que deben diferenciarse son: epilepsia mioclónica juvenil ([cap. 15](#)); mioclonos farmacoinducidos, en particular por [litio](#) y opiáceos; insuficiencia renal y otras metabolopatías adquiridas; asterixis y de las sorprendentes respuestas en algunas de las enfermedades que incluyen dicho signo entre sus características principales ([cap. 4](#)). La encefalopatía espongiiforme subaguda de Creutzfeldt-Jakob puede ocasionar dificultades en el diagnóstico inicialmente, pero la evolución del trastorno es el elemento que esclarece la situación con rapidez. El mioclonos también es un componente de la discinesia compleja en la degeneración corticobasal-gangliónica, descrita en la sección anterior.

No hay certeza de su importancia en la nosología de las hiperplexias, y en particular su relación con las mioclonías.

## SÍNDROME DE DEBILIDAD y AGOTAMIENTO MUSCULAR SIN CAMBIOS SENSITIVOS

### Enfermedad del sistema motor

Este término general se emplea para designar un trastorno degenerativo progresivo de las motoneuronas de la médula espinal, el tronco del encéfalo y la corteza motora, manifestado desde el punto de vista clínico por debilidad y atrofia musculares, así como signos de los fascículos corticoespinales en combinaciones variables. Es una enfermedad de la madurez, en su mayor parte, y progresa hasta la muerte en cuestión de dos a cinco años o más, en casos excepcionales.

Por costumbre las enfermedades del sistema motor se subdividen en varios tipos con base en el grupo particular de síntomas y signos. La forma más frecuente, en la que se combinan amiotrofia e hiperreflexia, o *ALS* (*amiotrofia* es el término que se aplica a la atrofia por desnervación y debilidad muscular). Son menos frecuentes aquellos casos en que la debilidad y la atrofia ocurren de manera aislada, sin evidencias de disfunción de los fascículos corticoespinales; para estos casos se usa el término *atrofia muscular espinal progresiva*. Cuando la debilidad y el agotamiento predominan en los músculos inervados por los núcleos motores de la parte inferior del tronco del encéfalo (p. ej., músculos de los maxilares, la cara, la lengua, la faringe y la laringe), suele hablarse de *parálisis bulbar progresiva*. En una proporción pequeña de los pacientes, predominan en el estado clínico debilidad espástica, hiperreflexia y signos de Babinski, y la afección de neurona motora inferior sólo se torna aparente en una etapa más tardía de la enfermedad, si acaso. Ésta se designa *esclerosis lateral primaria*, una forma infrecuente de enfermedad del sistema motor, en la que el proceso degenerativo permanece limitado a las vías corticoespinales ([Pringle et al.](#)) y su relación con ALS ha sido siempre un tema de incertidumbre. Las parálisis espásticas puras, sin amiotrofia, representan una clase especial de enfermedad, por lo que se describen por separado. También existe una variedad familiar relativamente común de parálisis espástica, en la que el proceso patológico se limita a los fascículos corticoespinales o, en algunos casos, se combina con signos de la columna posterior u otros datos neurológicos.

Además, en la infancia y la niñez se presenta un importante grupo de atrofia muscular espinal, de hecho, este padecimiento es la principal causa de mortalidad hereditaria en lactantes y, después de la fibrosis quística, la forma más frecuente de enfermedad autosómica recesiva en la niñez (Pearn). La que se conoce mejor es la *atrofia muscular espinal infantil* tipo Werdnig-Hoffmann (SMA tipo I), pero hay otras formas que se inician en la niñez tardía, la adolescencia o la vida adulta temprana (SMA tipos II y III, o el tipo Wohlfart-Kugelberg-Welander). A pesar de la heterogeneidad clínica de las atrofia muscular espinal hereditarias de la niñez, todas derivan de mutaciones en el gen SMN (véase más adelante; consúltense [Gilliam et al.](#); [Brzustowicz et al.](#)). Este grupo de atrofia muscular espinal de inicio temprano es diferente genéticamente de una forma de la ALS familiar.

### Esclerosis lateral amiotrófica

#### Historia

El crédito de la descripción original de la esclerosis lateral amiotrófica se atribuye con propiedad a Charcot. Con Joffroy en 1869 y con Gombault en 1871, Charcot estudió los aspectos patológicos de la enfermedad. En una serie de conferencias presentadas entre 1872 y 1874, ofreció una descripción lúcida de los hallazgos clínicos y patológicos. Aunque llamada enfermedad de Charcot en Francia, en el mundo de habla inglesa se prefiere el término *esclerosis lateral amiotrófica* (ALS) (recomendado por Charcot). Duchenne describió antes (1858) la *parálisis labioglosolarígea*, un término que en

1864 Wachsmuth cambió por *parálisis bulbar progresiva*. En 1869, Charcot llamó la atención sobre el origen nuclear de la parálisis bulbar progresiva y, en 1882, Déjerine estableció su relación con la esclerosis lateral amiotrófica. La mayoría de los autores otorga el crédito a Aran y a Duchenne por las primeras descripciones de la atrofia muscular espinal progresiva, que consideraron de origen miógeno. Desde luego, esta interpretación era incorrecta; unos cuantos años después, Cruveilhier observó las raíces anteriores más delgadas y un poco más tarde la enfermedad se colocó con la ALS como una atrofia muscular espinal. El singular descubrimiento genético, en relación con esta enfermedad, ha sido el de la mutación del gen de superóxido dismutasa (*SOD1*; *superoxide dismutase*) en casos familiares de enfermedad de motoneurona. Se considera que otras mutaciones esporádicas seguidas en sucesión o simultáneas, explicarían a algunas clasificadas como casos esporádicos.

### Epidemiología

Es una enfermedad comúnmente diagnosticada por los neurólogos, con una tasa de incidencia anual de 0.4 a 1.76 por 100 000 habitantes. Los varones se afectan casi el doble de frecuencia que las mujeres. La mayoría de los pacientes tiene más de 45 años de edad cuando los síntomas se inician y la incidencia se incrementa con cada decenio de la vida (Mulder). La enfermedad tiene una distribución fortuita mundial, excepto por una acumulación impresionante de pacientes entre los habitantes de la península Kii, de Japón y en Guam, donde a menudo la ALS se combina con demencia y parkinsonismo. En cerca de 10% de los casos la enfermedad es familiar y se hereda como rasgo autosómico dominante con penetrancia dependiente de la edad. Los síntomas y evolución clínica de los casos familiares no difieren respecto de los no familiares, aunque como grupo, los primeros tienen una edad de inicio algo más temprana, una distribución igual entre varones y mujeres, y una supervivencia ligeramente más breve. En ocasiones se han señalado vinculaciones inusuales con elementos ambientales, por ejemplo, una mayor incidencia en futbolistas italianos profesionales (Chio et al., 2005). A menudo coincidieron con la tauopatía, la encefalopatía traumática crónica y en soldados que han servido en diversas regiones y que estuvieron expuestos a toxinas como el agente naranja. Todos los elementos son metodológicamente cuestionables, aunque convendría un mayor análisis del asunto.

### Manifestaciones clínicas

En las formas más típicas de la enfermedad, el paciente percibe el inicio como debilidad en una parte distal de una extremidad. Es posible que se note primero por un tropezón inexplicable debido a una caída ligera del pie, o puede haber torpeza en las labores que requieren movimientos finos de los dedos de las manos (manejar botones y las llaves del encendido del automóvil), rigidez leve de los dedos de las manos y ligera debilidad o desgaste de los músculos de un lado de la mano. En otras palabras, pueden aparecer insidiosamente en una extremidad las características relacionadas con degeneración de neurona motora superior o inferior (o ambas). Se presentan asimismo calambres, más allá de lo que parece natural, y fasciculaciones de los músculos del antebrazo, el brazo y la cintura escapular. La manifestación más temprana del componente de neurona motora inferior de esta enfermedad, suelen ser calambres por movimientos voluntarios, por ejemplo, calambres de la pierna cuando el paciente gira en la cama durante las primeras horas de la mañana.

A medida que transcurren las semanas y los meses, suelen afectarse en forma similar la otra mano y el brazo con debilidad, rigidez, lentitud, atrofia o calambres. En poco tiempo, la tríada de debilidad atrofica de las manos y los antebrazos, fasciculación, ligera espasticidad de los brazos o las piernas e hiperreflexia generalizada (todas ellas sin alteración sensitiva), no dejan duda en cuanto al diagnóstico. Al mismo tiempo, disminuyen la fuerza y el volumen musculares o hay una preservación relativa de la fuerza temprano en la enfermedad. A pesar de la amiotrofia, es notable la vivacidad de los reflejos tendinosos. Es variable la presencia de signos de Babinski y Hoffmann. Como hecho sorprendente, es posible que no se presenten incluso a medida que progresa la enfermedad. Los músculos abductores, aductores y extensores de los dedos y del pulgar tienden a debilitarse antes que los flexores largos, de los que depende la empuñadura, y los espacios interóseos dorsales se ahuecan y dan origen a la llamada mano “cadavérica” o “esquelética”. Los músculos del brazo y la cintura escapular se afectan más adelante. Se observa una tendencia general a que zonas vecinas se involucren, antes que las más distantes. Cuando un brazo es la primera extremidad afectada, todo esto ocurre mientras los músculos del muslo y la pierna parecen relativamente normales, y en algunos casos puede llegar un momento en que el paciente camine con los brazos inútiles y balanceándolos. Más tarde, la debilidad atrofica se extiende a los músculos del cuello, la lengua, la faringe y la laringe, y por último los del tronco y las extremidades inferiores ceden a los ataques violentos de la enfermedad.

Las partes afectadas pueden doler y sentirse frías, pero no ocurren parestesias verdaderas o son mínimas, salvo por la posición deficiente y la presión sobre los nervios. El control de esfínteres se mantiene bien, incluso aunque ambas extremidades inferiores se tornen débiles y espásticas, pero muchos de los pacientes en etapa avanzada de la enfermedad, presentan urgencia urinaria y, en ocasiones, fecal. Los reflejos abdominales pueden desencadenarse aun cuando los reflejos plantares son extensores. Rara vez se observa espasticidad extrema.



Las fasciculaciones burdas suelen ser evidentes en los músculos debilitados, pero tal vez el paciente no se percate de ellas hasta que el médico llama su atención en este sentido. Las fasciculaciones casi nunca son la única característica de presentación de la ALS, axioma clínico que puede tranquilizar a los médicos y los estudiantes de medicina que temen, con base en las fasciculaciones musculares focales persistentes en el pulgar, la cara, el pie, o el antebrazo, que en ellos la enfermedad se está desarrollando.

Independientemente de su modalidad de inicio y pauta de evolución particulares, el curso de la enfermedad es progresivo. Es posible que haya periodos de semanas o meses durante los que el paciente no observa un incremento de los síntomas pero, no obstante, pueden detectarse cambios clínicos. La mitad de los enfermos muere en el transcurso de tres años del inicio y 90% en el curso de seis años (Mulder et al.). A continuación, se describen las variantes clínicas que ocurren con regularidad y tienen características clínicas que las distinguen.

#### Otros patrones de evolución clínica

Además de las configuraciones especiales que se revisan más adelante, hay variantes de afección neuromuscular distintas a la que se acaban de describir. Una pierna puede afectarse antes que las manos. La caída del pie con debilidad y agotamiento de los músculos pretibiales, puede atribuirse por error a compresión del nervio peroneo, hasta que la debilidad del gastrocnemio y otros músculos denuncia una afección más diseminada de las neuronas lumbosacras. En la experiencia de los autores, esta amiotrofia crural es menos frecuente que la de tipo braquialmanual. Otra variante es la afección temprana de músculos del tórax, el abdomen o la cara posterior del cuello, y esta última sería una de las causas de que la cabeza penda y haya camptocormia (flexión del cuello y el tronco hacia delante) en ancianos. Otra configuración es el debilitamiento temprano del diafragma; tales casos llaman la atención a causa de insuficiencia respiratoria. El tipo de la amiotrofia simétrica de la parte proximal de las extremidades o de la cintura escapular, con inicio a una edad temprana, es otro fenómeno identificado y simula distrofia muscular (enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander; se discute en una sección posterior de este capítulo). Los autores observaron, en diversas ocasiones, un tipo que comprende el brazo y la pierna del mismo lado, primero con espasticidad y luego con algún grado de amiotrofia; esto se denomina *variante hemipléjica* o *de Mills*. Sin embargo, más a menudo se comprueba que este patrón clínico se debe a esclerosis múltiple de compresión lateral de la médula espinal, como sucede con un neurofibroma.

Las primeras manifestaciones y las dominantes de la enfermedad de neurona motora pueden ser la debilidad espástica de extremidades pélvicas y, en este caso, a veces se hace el diagnóstico provisional de esclerosis lateral primaria (que se describirá más adelante); sólo después de que transcurren uno o dos años, los músculos de la mano y el brazo se debilitan, muestran consunción y fasciculaciones de tal forma que se advierte con mayor claridad el ataque de las motoneuronas superiores e inferiores. Temprano, la fase inicial de la enfermedad puede ser una parálisis bulbar espástica con disartria y disfagia, sacudida mandibular hiperactiva y reflejos faciales, pero sin atrofia muscular.

A medida que avanza la enfermedad, se observa pérdida sensitiva distal muy leve e inexplicable en los pies, pero siempre el diagnóstico es dudoso si la pérdida sensitiva es una característica definida y temprana. Entre el 5% y el 20% de los pacientes se observa que los casos de ALS se aúnan a una demencia frontotemporal, aunque las pruebas cuidadosas, según los expertos, exponen a una proporción mayor de disfunción ejecutiva o neuropsiquiátrica de otro tipo; con menor frecuencia, acompaña a un síndrome de Parkinson.

#### Datos de estudios de laboratorio en enfermedad de neurona motora

Las investigaciones aportan pruebas útiles y confirmatorias incluso en el típico síndrome clínico. Como cabe esperar, en el electromiograma se identifican fibrilaciones amplias, (prueba de desnervación activa) y fasciculaciones y unidades motoras mayores, o que denota reinervación, y los estudios de conducción de nervios motores indican mínima lentificación, en bloqueo motor focal de conducción. Si la paresia atrófica se circunscribe a un brazo o una mano, plantea el dilema de espondilosis cervical, las pruebas de desnervación en muchos segmentos somáticos muy separados inclina la balanza hacia el diagnóstico de ALS. En casos dudosos una práctica adecuada es insistir en demostrar la desnervación como mínimo en tres extremidades antes de concluir que la entidad es ALS. (Los actuales criterios de El Escorial referidos para fines de investigación clínica exigen que esté presente tal hallazgo). La desnervación amplia de los músculos pararraquídeos y del geniogloso o músculos de la cara sugieren fuertemente la enfermedad, pero el estudio EMG de los músculos obliga a contar con experiencia considerable y es incómodo para los pacientes. A veces es útil la obtención de un fragmento de músculo para biopsia para corroborar la desnervación neurógena. Los potenciales de acción de nervios sensitivos deben ser normales, aunque a veces muestran una amplitud un poco menor, estudios de conducción de nervios motores presentan velocidad normal, pero sus amplitudes se tornan cada vez menores y evoluciona la enfermedad, y en las etapas iniciales también pueden ser normales. Cuando se reducen en un caso típico las amplitudes de acción de nervios sensitivos por lo común están ocultas una neuropatía por atrapamiento, diabetes u otras neuropatías de la etapa tardía de la vida. En una proporción de pacientes los potenciales sensitivos provocados apenas son normales, pero no se

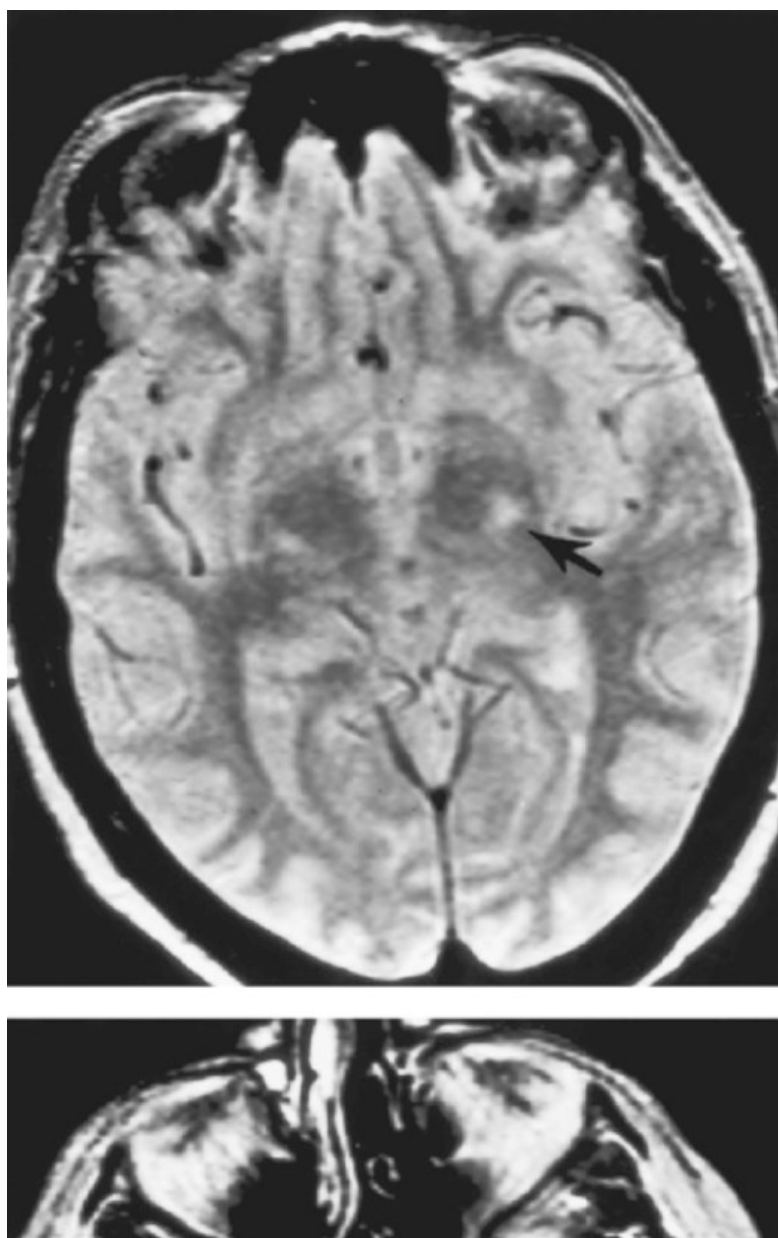


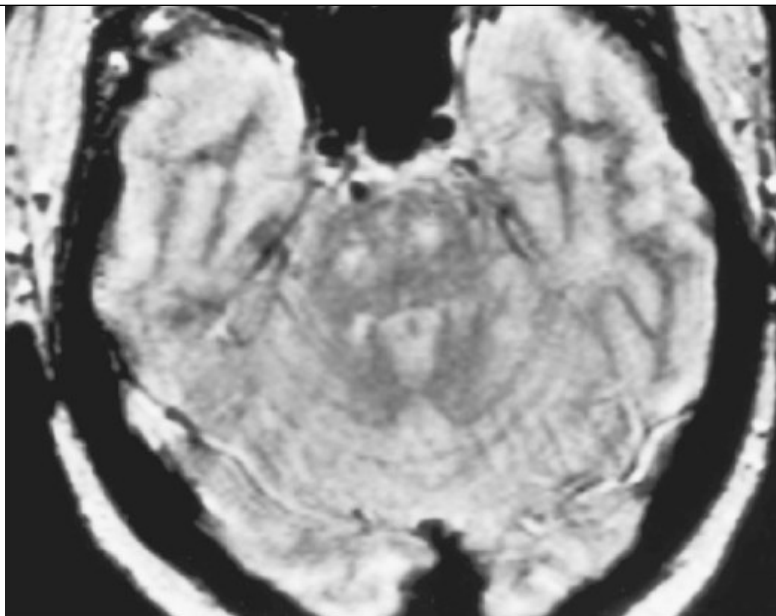
tiene una explicación de ese hecho. (En apartados anteriores se revisan los trastornos sensitivos y la pérdida sensitiva misma)

El nivel de proteína del LCR suele ser normal o mínimamente alto. La creatina cinasa sérica muestra aumento moderado en sujetos con atrofia y debilidad de evolución rápida, pero muy a menudo es normal. Los potenciales motores provocados obtenidos de la corteza también se prolongan en pacientes con signos corticoespinales notables. En ese grupo, la MRI puede señalar atrofia leve de las cortezas motoras y degeneración walleriana de los haces motores (fig. 38-10). Dichos cambios pueden ser útiles en el diagnóstico y se manifiestan por mayor intensidad de la señal T2 y FLAIR en la extremidad posterior de la cápsula interna, los haces motores descendentes del tronco encefálico y a veces la médula espinal, todos sutiles. Todos estos datos de estudios de laboratorio y en particular la degeneración de las columnas laterales de la médula y cambios en la cápsula interna, también se observan en la esclerosis lateral primaria, con la excepción notable de signos EMG de deservación y del incremento del nivel de creatina cinasa (CK)

FIGURA 38-10.

Imagen axial por resonancia magnética ponderada en T2 en la que se observan hiperintensidad anormal que refleja la degeneración walleriana del fascículo corticoespinal a la altura de la cápsula interna (*arriba, flecha*) y del puente (*abajo*), en un caso de esclerosis lateral amiotrófica (ALS).





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

### Histopatología

El hallazgo principal en ALS es la desaparición de neuronas en el asta anterior de la médula espinal, de núcleos motores en la zona inferior del tronco encefálico. Las raíces anteriores son finas y se advierte una pérdida desproporcionada de las fibras mielínicas gruesas de los nervios motores (Bradley *et al.*). Los músculos muestran la típica atrofia por desnervación, en diferentes edades. Las grandes motoneuronas alfa tienden a mostrar afectación antes que las pequeñas. Además de la pérdida neuronal se advierten signos leves de gliosis y proliferación de las células de microglia. Muchas de las neuronas supervivientes son pequeñas, contraídas y llenas de lipofusina. Pueden detectarse inclusiones de ubiquitina en filamentos, venas o agregados densos dentro de las neuronas afectadas, visibles por medio de tinciones especiales.

En ocasiones se advierte una inclusión citoplásmica indefinida que aparece en las neuronas y la glía. Muchos estudios señalan que tales inclusiones están compuestas de TDP-43 y ubiquitina, como se expuso en la otra sección sobre “*Patogenia*”. Los casos que dependen innegablemente de traumatismos repetitivos presentan una acumulación de tau en las neuronas del asta anterior, similar a la observada en la corteza cerebral que caracterizan a la encefalopatía traumática crónica. Según algunos informes, uno de los hallazgos tempranos es la inflamación del axón proximal, dato que tal vez antecede a los cambios visibles en el propio cuerpo celular. Se advierte una depleción comprensible en los receptores muscarínicos, colinérgicos, glicinérgicos y de benzodiazepina en regiones de la médula espinal de las cuales han desaparecido las motoneuronas.

La degeneración de haces corticoespirales se observa más en las zonas inferiores de la médula, aunque se les pueden identificar a través del tallo encefálico hasta la porción posterior de la cápsula interna y la corona radiada, por medio de tinciones para grasas, en la que se observan los macrófagos que se acumulan en la degeneración crónica de la mielina. Se pierden células de Betz en la corteza motora y ello se manifiesta por una leve atrofia del lóbulo frontal en MRI, pero no es un signo sobresaliente en muchos casos de ALS (Kiernan y Hudson). También hay depleción de otras fibras en los funículos ventral y lateral, por lo cual, en las tinciones de mielina surge una palidez característica. Algunos patólogos la han interpretado como prueba de afectación de neuronas no motoras y la han hecho depositaria del término enfermedad de sistemas motores. Sin embargo, la palidez más difusa puede ser consecuencia de pérdida de las colaterales de las neuronas, que contribuyen a la lámina propia. Se observa el mismo efecto en la poliomiелitis de vieja fecha. En casos de ALS familiar, es consecuencia de mutaciones en el gen *SOD1* de sistemas no motores (Cudkovic *et al.*)

Se han publicado cada vez más estudios neuropatológicos e histopatológicos de pacientes de ALS con demencia. Además de la desaparición usual de motoneuronas en esos casos se ha demostrado una pérdida neuronal extensa, gliosis y vacuolación en el área premotora frontal, en particular la circunvolución frontal superior y la corteza inferolateral de los lóbulos temporales. Las neuronas en los casos típicos contienen TDP-43 (ubiquitina). No se han observado los cambios patológicos propios de las enfermedades de Alzheimer o Pick, pero sí hay degeneración neurofibrilar (tau), aunque tiene mínima consecuencia en comparación con la observada con el complejo de Parkinson - Guam-demencia-ALS (Finlayson *et al.*)

## Atrofia muscular progresiva

Este síndrome exclusivamente neuromotor es más común en varones que en mujeres, en proporción de cuatro a uno. Tal vez incluye varias enfermedades de la neurona motora inferior, de las cuales la mayoría son manifestaciones de esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

Estas amiotrofias puras de neurona motora inferior tienden a progresar a un ritmo más lento que los casos usuales de ALS y algunos pacientes sobreviven 15 años o más. [Chio et al. \(1985\)](#), quienes analizaron en 155 pacientes con atrofia muscular progresiva (PMA, *progressive muscular atrophy*), los factores que afectan la esperanza de vida, encontraron que los enfermos más jóvenes tuvieron un curso más benigno. La supervivencia a cinco años fue de 72% en pacientes con inicio antes de los 50 años y 40% en quienes comenzó después de esta edad. Algunas de las variedades más crónicas de PMA son familiares. El informe original de una variedad familiar de ese trastorno, hecho por William Osler, describió una familia que, con base en los conocimientos actuales, tendría una mutación del gen *SOD1* que expondremos. En cerca de la mitad de los enfermos, el cuadro asume la forma de una consunción simétrica (a veces asimétrica) de músculos intrínsecos de la mano, que evoluciona lentamente y abarca zonas más proximales de los brazos; con menor frecuencia, los sitios en que aparece inicialmente la debilidad atrófica son las piernas y los muslos o hay afección de las porciones proximales de las extremidades antes que las distales. Surgen de manera variable espasmos y calambres fasciculares. Por lo demás, una de las diferencias en relación con ALS, es únicamente disminución o ausencia de los reflejos tendinosos y no se detectan signos de ataque de fascículos corticoespiniales. A pesar de todo, se ha observado que muchos individuos con PMA ostensible, muestran manifestaciones de degeneración de haces corticoespiniales en la necropsia ([Ince et al.](#)).

La enfermedad principal que debe diferenciarse de la PMA es una neuropatía motora mediada por mecanismos inmunitarios, que aparece con o sin bloqueo multifocal de la conducción eléctrica ([cap. 43](#)), y de diversas miopatías que ocasionan un perfil similar de debilidad y, en particular, la miopatía por corpúsculos de inclusión y la polimiositis. Se revisarán con mayor detalle entidades más extensas para el diagnóstico diferencial del PMA.

## Parálisis bulbar progresiva

Se hace aquí referencia a un trastorno en el que los primeros síntomas, y los dominantes, se relacionan con debilidad y laxitud de los músculos inervados por los núcleos motores de la parte baja del tronco del encéfalo, es decir, los músculos del maxilar inferior, la cara, la lengua, la faringe y la laringe. Esta debilidad origina un defecto temprano en la articulación de las palabras, en el que hay dificultad para pronunciar las consonantes linguales (*r, n, l*), las labiales (*b, m, p, f*), las dentales (*d, t*) y las palatinas (*k, g*). Conforme el trastorno empeora, las sílabas pierden su claridad y fluyen en conjunto, hasta que, finalmente, el habla se vuelve ininteligible. En otros pacientes, el farfuleo se debe a la espasticidad de los músculos de la lengua, la faringe y la laringe; el habla se oye como si el paciente estuviera consumiendo un alimento muy caliente. La voz suele modificarse por una combinación de debilidad atrófica y espástica. Otra característica es la modulación deficiente de la voz, con grados variables de aspereza y nasalidad. El reflejo faríngeo se pierde y el paladar y las cuerdas vocales se mueven de manera imperfecta o no lo hacen durante los intentos de fonación. También las funciones masticatoria y deglutoria se trastornan; el bolo no puede manipularse, pero puede albergarse entre la mejilla y los dientes; los músculos faríngeos no fuerzan el bolo en forma adecuada hacia el esófago. Los líquidos y las pequeñas partículas de alimento encuentran un camino hacia la tráquea o la nariz. Los músculos faciales, en particular los de la parte baja de la cara, se debilitan y se cuelgan. Las fasciculaciones y la pérdida focal de tejido de la lengua suelen ser manifestaciones tempranas; al final, ésta se enjuta y se convierte en un órgano inútil en el suelo de la boca. También la barbilla puede sacudirse a causa de fasciculaciones, pero el diagnóstico de la enfermedad no debe establecerse con base en las fasciculaciones solas, en ausencia de debilidad o atrofia.

El reflejo de sacudida del maxilar inferior puede presentarse o exagerarse, al tiempo que los músculos de la masticación están debilitados de modo notable. De hecho, la espasticidad de los músculos del maxilar inferior puede ser tan marcada, que el golpecito más ligero sobre la barbilla provoca clono y parpadeo; rara vez los intentos de abrir la boca desencadenan un reflejo de “bulldog” (las mandíbulas se cierran en forma involuntaria). La debilidad espástica de los músculos bucofaríngeos puede ser la primera manifestación de parálisis bulbar y en algunos casos sobrepasa los signos de debilidad atrófica; los signos pseudobulbares (risa y llanto patológico), pueden alcanzar grados extremos. Ésta es la única situación clínica frecuente en que las parálisis bulbares espástica y atrófica coexisten. Resulta extraño que los músculos oculares siempre están indemnes.

Como en otras formas de enfermedad del sistema motor, la evolución de la parálisis bulbar es inexorablemente progresiva. Por último, la debilidad se extiende hasta los músculos respiratorios y la deglución falla por completo; el paciente muere por inanición y neumonía por aspiración, por lo general en dos a tres años después que la enfermedad se inicia. En promedio, 25% de los casos de enfermedad del sistema motor comienzan con síntomas bulbares y en raras ocasiones (si alguna vez lo hacen), la forma esporádica de la parálisis bulbar progresiva evoluciona en la forma de un síndrome independiente (se conocen formas heredofamiliares puras de la parálisis bulbar progresiva en adultos, como la enfermedad de Kennedy, que será

expuesta luego). En términos generales, cuanto más temprano comience el ataque bulbar, más breve será la evolución de la enfermedad.

### Esclerosis lateral primaria

Esta entidad, como la ALS, puede ser una forma de enfermedad de la motoneurona, aunque la mayoría de los casos parecen ser ejemplos de un proceso degenerativo único en su género. Muchos pacientes en que los signos de degeneración de los fascículos corticoespinales revelan la presencia de ALS, desarrollarán indicaciones de enfermedad de la motoneurona inferior en un año y por lo general antes. Sin embargo, en promedio, 20% tendrán un trastorno de haces corticoespinales de evolución lenta, que comienza con una paresia espástica pura; más tarde, hay ataque de los músculos de los brazos y los orofaríngeos y la enfermedad se limita únicamente a las neuronas superiores. Estos casos tienen características neuropatológicas distintivas y se designan como casos de *esclerosis lateral primaria* (PLS, *primary lateral sclerosis*), un término que Erb sugirió por primera vez en 1875. [Pringle et al.](#) publicaron un artículo que contiene una revisión histórica de este tema.

El caso típico inicia de manera insidiosa en el quinto o el sexto decenio de la vida con rigidez de una pierna y luego de la otra, lo que vuelve lenta la marcha, con el transcurso de los años la espasticidad predomina sobre la debilidad. La marcha aún es posible con ayuda de un bastón durante muchos años después del inicio del problema, pero eventualmente esta alteración adquiere las características de una paraparesia espástica grave. Con el paso de los años, los movimientos de los dedos de las manos se vuelven más lentos, los brazos se tornan espásticos y, si la enfermedad persiste por decenios, el habla adquiere un ritmo pseudobulbar. No hay síntomas o signos sensitivos. A menudo se encuentra que la fuerza de las piernas es sorprendentemente buena y que la dificultad en la locomoción puede atribuirse sobre todo a la espasticidad rígida. Cerca de la mitad de los pacientes experimenta espasticidad de la vejiga urinaria. [Pringle et al.](#) sugieren que un criterio diagnóstico de la enfermedad es el progreso durante tres años sin evidencias de disfunción de la motoneurona inferior.

Los estudios patológicos, en un número limitado de casos, descubren una configuración hasta cierto punto típica de números reducidos de células de Betz en las cortezas motoras frontal y prefrontal, degeneración de los fascículos corticoespinales y preservación de las motoneuronas en la médula espinal y el tronco del encéfalo ([Beal y Richardson](#), [Fisher](#), [Pringle et al.](#)). Las lesiones del fascículo corticoespinal son idénticas a las de la ALS típica. Aún no se confirma mediante técnicas moleculares hasta qué punto estos casos son ejemplos de paraplejía espástica familiar de inicio tardío (véase más adelante).

En algunos pacientes que sólo han presentado signos bilaterales restringidos de enfermedad de neurona motora superior, se demuestra que padecen esclerosis múltiple, una compresión lenta de la médula espinal por espondilosis o meningioma, fístula arteriovenosa dural espinal o la forma mielopática de adrenoleucodistrofia (varones afectados o mujeres portadoras). En unos pocos casos, se han descubierto paraplejía espástica tropical, mielopatía por VIH, mielopatía por deficiencia de [cobre](#) o un antecedente familiar de paraplejía espástica (se describe más adelante). Excepcionalmente se ha vinculado a la paraparesia espástica progresiva de inicio en adultos, con la fenilcetonuria u otras aminoacidopatías, con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> o con el síndrome de premutación del cromosoma X frágil.

### Diagnóstico de ALS

Una barra espondilótica central o un disco cervical roto pueden simular fuertemente el cuadro clínico temprano de enfermedad del sistema motor, pero con estos trastornos hay generalmente dolor en el cuello y los hombros, limitación de los movimientos cervicales y cambios sensitivos, y las alteraciones de neurona motora inferior se restringen a uno o dos segmentos raquídeos. Es útil la EMG, si no es que decisiva, para diferenciar estos trastornos. Durante cierto tiempo puede ser difícil diferenciar entre la ALS temprana y la hemiparesia o la monoparesia leves, causadas por esclerosis múltiple y por la esclerosis lateral primaria. La atrofia muscular espinal progresiva puede distinguirse de la atrofia muscular peronea (neuropatía de Charcot-Marie-Tooth) por la falta de antecedentes familiares, ausencia completa de cambios sensitivos y patrones EMG distintos, descritos en el [capítulo 43](#). La enfermedad del sistema motor que inicia en los músculos proximales de las extremidades puede diagnosticarse de manera errónea, como una miopatía inflamatoria o como un tipo de distrofia muscular de las cinturas escapular y pélvica.

Las consideraciones principales en relación con la parálisis bulbar progresiva son miastenia grave y, menos a menudo, miopatía inflamatoria, distrofia muscular y en especial el tipo hereditario (Kennedy) de atrofia bulboespinal, que se discute más adelante. La forma espástica de la parálisis bulbar podría sugerir la parálisis pseudobulbar de la enfermedad lagunar y puede ser parte notable de la parálisis supranuclear progresiva, que fue descrita en los comienzos de este capítulo. Una forma crural de la atrofia muscular progresiva (PMA), también puede confundirse con polirradiculopatía diabética o con polimiositis.

Una consideración mayor es la diferenciación de PMA de una polineuropatía motora crónica, en particular la forma que muestra bloqueo multifocal de la conducción. A fin de diferenciar ambas, se requieren estudios de conducción neural extensos y exámenes de EMG; estos procesos neuropáticos se comentan en el [capítulo 43](#) con las neuropatías periféricas. La presencia de una paraproteïnemia monoclonal IgM o de anticuerpos específicos dirigidos contra el gangliósido G<sub>M1</sub> generalmente indica la neuropatía motora inmunitaria, pero en la mitad de los casos las pruebas de laboratorio resultan negativas. También hay una forma rara de poliomyelitis subaguda (tal vez viral) en pacientes con linfoma o carcinoma; conduce a una amiotrofia que progresa hasta la muerte en un periodo de varios meses. En el [capítulo 30](#) se expone esta variedad paraneoplásica de la enfermedad del sistema motor, con mayor detalle.

En ocasiones se considera en el diagnóstico diferencial de ALS a la infección de Lyme crónica, debido a que puede causar una radiculopatía de predominio motor. Algunos clínicos solicitan pruebas que detecten anticuerpos contra Lyme, utilizando un enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA *enzyme-linked immunosorbent assay*) y la prueba más sensible y específica, inmunotransferencia (Western blot), pero los autores nunca detectaron uno de estos casos y existen muchas dudas sobre las similitudes. Rara vez encontraron datos mielopáticos motores y radiculopatía motora con la carencia de vitamina B<sub>12</sub> (o deficiencia de [cobre](#)), y hay informes excepcionales de mielorradiculopatía por envenenamiento con plomo; los autores incluyen en ocasiones pruebas para estos trastornos. Otra entidad que puede simular ALS es la miositis de corpúsculos de inclusión (IBM, *inclusion body myositis*), una miopatía atípica que se inicia de manera asimétrica e incluye músculos distales, por lo general sin un aumento notable de los valores séricos de CPK. En una serie reciente de 70 pacientes con esta afección, en 13% el diagnóstico inicial fue ALS ([Dabby et al.](#)). Las características que distinguieron los casos de IBM incluyeron signos corticoespinales normales, preservación de reflejos tendinosos profundos en músculos débiles y debilidad flexora de los dedos. Por esta serie, cabe concluir que en casos que muestran un predominio de características motoras bajas, están indicadas EMG cuantitativa y quizá una biopsia muscular. Es difícil confundir la ALS plenamente desarrollada con estos trastornos. La deficiencia de maltasa ácida también puede simular ALS al causar fatiga e insuficiencia respiratoria temprana.

A través de los años los autores detectaron varones jóvenes con amiotrofia asimétrica localizada en la pierna o el brazo, que detuvo su curso y permaneció en ese estado durante uno o dos decenios, signo típico de la enfermedad de Hirayama. En los últimos años se publicaron diversos informes de una amiotrofia espinal cervical parcial ([Hirayama et al.](#); [Moreno Martinez et al.](#)). En el tipo descrito por [Hirayama et al.](#), se afectan varones jóvenes con amiotrofia progresiva y asimétrica del antebrazo y la mano, que se origina en una hipertrofia ligamentosa y la especificidad en el conducto raquídeo ventral. Ello causa compresión de la materia gris de la médula espinal cervical, tal vez por un efecto isquémico crónico [cap. 42](#). En una variedad familiar de amiotrofia limitada pura, sólo las cuerdas vocales se paralizaron durante un periodo de años durante la vida adulta; las manos se afectaron más tarde.

Algunos pacientes que se recuperan de la poliomyelitis paralítica pueden desarrollar debilidad muscular progresiva 30 a 40 años después; la naturaleza de esta relación aún no se aclara. Los autores se inclinan por la explicación de que la atrofia de las células del asta anterior propia del envejecimiento, saca a luz una población de motoneuronas disminuida de manera crítica (véase más adelante). Al parecer progresa poco, o nada.

Una observación de interés es el hallazgo de una forma de atrofia muscular espinal progresiva en pacientes con gangliosidosis G<sub>M2</sub>, la enfermedad del almacenamiento que se presenta en la infancia como enfermedad de Tay-Sachs ([Kolodny y Raghavan](#)). Inicia en la parte tardía de la adolescencia y el principio de la edad adulta, y la parálisis atrófica es progresiva, de modo que a menudo este trastorno se confunde con enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander o ALS. Se descubrieron varios casos de este tipo en judíos asquenazíes mediante el empleo de análisis enzimático de los lisosomas y hoy día, por pruebas genéticas. La entidad de la rara enfermedad de poliglucosano, definida incompletamente, que se expuso en otras secciones del libro, ha remedado a ALS.

Son muchas las enfermedades por incluir en el diagnóstico diferencial de este estado puramente espástico de la esclerosis lateral primaria y han sido enumeradas antes en otros apartados. [Visser et al.](#) proporcionaron una estimación de la frecuencia de todos los diagnósticos alternativos mencionados que se han expuesto por el estudio de casos que, de inicio, se supuso que eran PMA, pero que resultó que representaban otro proceso. En 17 de 89 pacientes se demostró que el diagnóstico se debía en realidad a bloqueo de la conducción motora anti-G<sub>M1</sub>, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y diversas miopatías. A pesar de lo anterior, la ALS o las formas más discretas de enfermedad del sistema motor, rara vez implican alguna dificultad en el diagnóstico.

## Patogenia y genética

La percepción sobre la forma esporádica de la enfermedad fue producto de los análisis de casi 10% de los casos de ALS de índole familiar y causados

por mutaciones identificables. [Brown y Al-Chalabi](#) resumieron las influencias genéticas y moleculares. Se heredaron más bien con un mecanismo dominante autosómico ([cuadro 38-6](#)). De tales formas hereditarias, en promedio 40% se vincularon con una expansión de 6 hexanucleótidos en el gen *C9orf72* y como una situación sugestiva, 5% a 10% de los casos ostensiblemente esporádicos mostraron mutaciones en dicho gen, sin embargo, las cifras se obtuvieron de estudios que excluyeron a las manifestaciones no motoras en miembros de la familia, en especial demencia frontotemporal: por esa razón, es probable que el número de casos esporádicos de ALS explicados por la mutación sea menor de 5% a 10% citados en párrafos anteriores. Se desconoce el mecanismo por el cual hay muerte de motoneurona como consecuencia de tal mutación, pero podría depender de las acciones erróneas por parte de proteínas que fijan RNA.

Cuadro 38-6

**DEFECTOS GENÉTICOS VINCULADOS CON ALS**

GEN	PROTEÍNA	HERENCIA	EDAD DE COMIENZO	CUADRO CLÍNICO
SOD1	Superóxido dismutasa 1	AD	Vida adulta	Semejanza clínica y patológica con ALS esporádica
FUS	Sarcoma fusionado	AD	Vida adulta	ALS con demencia frontotemporal
TARDP5P		AD, recesiva rara		
DCTN	Dinactina	AD	Vida adulta	Evolución lenta en que predominan los signos bulbares
CitoC	Citocromo-coxidasa	Mitocondrial	Vida adulta	Espasticidad sobresaliente
ALS2	GEF/alsina	AR	Juventud	Evolución muy lenta, predominantemente corticoespinal
SETX	Senataxina	AD	Juventud	Evolución muy lenta
VAPB	Proteína de membrana vinculada con vesículas	AD	Vida adulta	Similar a ALS esporádica

Abreviaturas: AD: dominante autosómica; AR: recesiva autosómica.

Han generado interés similar los genes *TARDBP* y *FUS*, cada uno vinculado con 5%, aproximadamente, de casos de tipo familiar y 2% de casos esporádicos. Pueden lesionar a las motoneuronas por un mecanismo de degradación de la proteína alterada. La mutación *SOD1*, la primera identificada en ALS familiar codifica la superóxido dismutasa de Cu-Zn (*SOD1*; [Rosen et al.](#)); se ha dicho que interviene en una proporción pequeña de casos esporádicos. Existen otras mutaciones en este grupo, no necesariamente causales, con unos cuantos casos esporádicos y hereditarios ([cuadro 38-7](#)). Como ya se mencionó, los 3 genes comentados también se han implicado en la demencia degenerativa frontotemporal y en la combinación de esta demencia con ELA.



Cuadro 38-7

CLASIFICACIÓN DE LAS ATROFIAS MUSCULARES ESPINALES (SMA)

TIPO	HERENCIA	EDAD DE INICIO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	PRONÓSTICO
SMA I (infantil, de Werdnig-Hoffmann)	Autosómico recesivo. Dos copias de SMN 2	Pretérmino a 6 Meses	Hipotonía del recién nacido (“niño flácido”), debilidad para la succión y la deglución, puede presentarse artrogriposis, incapacidad para sentarse	Pocos sobreviven después de un año
SMA II (tipo Intermedio; enfermedad de Dubowitz)	Autosómico recesivo Al menos 3 copias de SMN 2	6–15 meses	Debilidad proximal, fasciculaciones, temblor fino de las manos, incapacidad para pararse	Variable; suelen morir por complicaciones respiratorias
SMA III (de Wohlfart-Kugelberg-Welander)	Autosómico recesivo o dominante Al menos 3 copias de SMN 2	Primer año hasta la adolescencia	Retraso del desarrollo motor, debilidad proximal de las piernas	Evolución lenta y progresiva, pronóstico variable
SMA IV	Recesiva autosómica Cuando menos 4 copias de SMN 2	Después de los 30 años	Debilidad de zona proximal de extremidades y del diafragma	Evolución progresiva lenta; al final la persona queda totalmente discapacitada, pero su esperanza de vida es normal
Síndrome de Kennedy (atrofia bulboespinal)	Ligado a cromosoma X (expansión de las repeticiones CAG en un gen mitocondrial), con menor frecuencia autosómica dominante	Inicio de la edad adulta	Atrofia distal o escapuloperonea, debilidad bucofaríngea, ginecomastia, oligoespermia	Evolución lenta y progresiva
Enfermedad de Fazio-Londe	Autosómica recesiva, rara vez dominante, gen <i>SLC52A3</i>	Niñez hasta la Adolescencia temprana	Insuficiencia bulbar progresiva y Respiratoria	Sobreviven varios años, insuficiencia respiratoria

Una forma de enfermedad de neurona motora de la niñez, rara y de herencia recesiva (que afecta más neuronas motoras corticoespinales que espinales), se atribuye a mutaciones en un gen cuya proteína (alsina) es un componente de las vías de señalamiento de células neuronales. Otra forma más de enfermedad rara de inicio en la niñez surge de mutaciones en el gen *senataxina*, una helicasa de DNA que quizá ayuda en el doblamiento y desdoblamiento de la cromatina. (Resulta interesante que una mutación de herencia recesiva en el mismo gen transmite una forma recesiva de ataxia con trastorno oculomotor). En varias familias se ha detectado una mutación en una proteína que participa en el transporte de vesículas en neuronas. En el [cuadro 38-6](#) se resumen estas diversas formas genéticas de enfermedad de neurona motora.

Algunas veces se informa un traumatismo, en particular lesión por tracción de un brazo, pero también con daño repetido en la cabeza y en la columna vertebral, como un suceso previo en pacientes con ALS, pero no se ha establecido una relación causal. [Younger et al.](#) publicaron una incidencia más alta de paraproteïnemia en los pacientes con enfermedad del sistema motor, que puede atribuirse al azar. Se describen otros muchos ejemplos de función inmunológica trastornada, pero aún no surge una explicación coherente de la ALS como enfermedad autoinmunitaria. Nunca se ha comprobado que la intoxicación con metales pesados (plomo, mercurio, aluminio), cause enfermedad del sistema motor, aunque están disponibles informes de signos motores mielopáticos y radiculares concurrentes en pacientes con intoxicación por plomo. Hay pocas pruebas de que estos casos

representen una reactivación del virus o la presencia de algún otro agente infeccioso. No debe confundirse con PMA la debilidad progresiva que ocurre alrededor de 30 a 40 años después de la recuperación de poliomielitis, como se comentó antes. Para concluir, los autores tuvieron la ocasión de atender dos pacientes que, muchos años después de una lesión eléctrica grave que pasó a través de la región de la médula, desarrollaron una amiotrofia progresiva y grave de los brazos; se conocen otros casos extraordinarios similares, pero la concordancia es considerada como coincidencia por los especialistas ([cap. 42](#)).

## Tratamiento

Es modesto el efecto de los tratamientos disponibles en las enfermedades de neuronas motoras. Sin embargo, se han sintetizado algunos fármacos como [riluzol](#), edaravona y masitinib. Las medidas de apoyo son de suma importancia. En las visitas iniciales del paciente al consultorio, los autores por lo general informan al paciente cierta idea de la gravedad del estado, pero en las discusiones iniciales evitan el comentario devastador de que la ALS es invariablemente mortal. De manera típica, los pacientes y familiares preguntan acerca de estos tópicos tan delicados en visitas subsecuentes; en esas ocasiones deben comunicarse dichos datos, según las circunstancias, tanto como el carácter del paciente lo aconsejen, con la clara advertencia de que cualquier persona puede sobrevivir a las estadísticas de supervivencia estándar.

[Bensimon et al.](#) demostraron que el fármaco antiglutamato [riluzol](#) retarda la progresión de la ALS y mejora la supervivencia en pacientes con la enfermedad de inicio bulbar; no obstante, sólo añadió tres meses cuando mucho. Los antioxidantes han lentificado la evolución clínica de ALS en estudios limitados no confirmados. El masitinib es un inhibidor de la tirosina cinasa probado en diversos trastornos degenerativos y se le estudia contra ALS. Esta afirmación se confirmó en varios estudios de seguimiento, aunque, una vez más, el beneficio ha sido marginal. Varias publicaciones indican que algunos fármacos adicionales fueron eficaces en modelos genéticos de ALS. Actualmente, se están estudiando estos agentes en pacientes con ALS. El clorhidrato de guanidina y las inyecciones de veneno de cobra, gangliósidos, interferones, [ciclofosfamida](#) en dosis altas y vía intravenosa, y la hormona liberadora de tiotropina, son algunos de una larga lista de agentes que se dice detienen el proceso patológico, pero estas afirmaciones han sido desacreditadas.

Es posible hacer el intento de reducir la espasticidad con medicamentos, como [baclofeno](#) y [tizanidina](#), o mediante infusiones subaracnoideas de [baclofeno](#) a través de una bomba lumbar implantada. Al inicio se administran dosis intratecales de prueba, a fin de predecir una respuesta a las infusiones de [baclofeno](#) con bomba, pero este ensayo puede fracasar; en casos graves, suele ser aconsejable una infusión constante durante varios días. Por lo general, lo más que cabe esperar es cierta mejoría de la comodidad por una disminución de la rigidez extrema. También es posible un alivio parcial de la espasticidad utilizando benzodiazepinas o en ocasiones [dantroleno](#). Estas conductas son más adecuadas para casos de esclerosis lateral primaria, que cabe esperar observe un progreso lento y durante un periodo prolongado. El síndrome pseudobulbar puede mejorar con compuestos como el dextrometorfano-quinidina.

En todas las etapas de la ALS es útil la fisioterapia a fin de conservar la movilidad, pero debe evitarse un trabajo excesivo de los músculos que origine fatiga y calambres. La fisioterapia tiene un gran valor, por ejemplo, para evitar contracturas de los dedos de las manos y los hombros. También es útil la terapia ocupacional, en particular las valoraciones del funcionamiento del paciente en su casa.

Un aspecto importante de la atención de la ALS es la vigilancia periódica de la función respiratoria. En ese sentido, es típico que los autores hagan pruebas de función pulmonar cada varios meses después del primer año de la enfermedad. En su experiencia, es posible estimar la capacidad vital en centímetros cúbicos, si se multiplica por 100 la cifra más alta que puede contar un paciente con una respiración profunda. Por consiguiente, la capacidad para contar hasta 25 con un esfuerzo pleno en una respiración, corresponde a una capacidad vital aproximada de 2.5 L. Se han logrado adelantos prácticos importantes de la atención respiratoria en la ALS. La introducción de la presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias (BiPAP, *bilevel positive airway pressure*) ha permitido que los pacientes duerman mejor y reducido la somnolencia durante el día. Muchos enfermos no toleran el dispositivo al inicio, casi siempre por mascarillas faciales mal ajustadas o la aplicación de presiones excesivas a las vías respiratorias. Por lo general, un técnico pulmonar con experiencia suele encontrar soluciones a estos problemas. Es apropiado iniciar la BiPAP al primer signo (o antes) de retención de dióxido de carbono, un estado que se manifiesta por alteración del sueño, pesadillas, dolores de cabeza temprano por la mañana y somnolencia durante el día. Con ayuda respiratoria no invasiva suele ser posible posponer la traqueostomía durante meses a años. Finalmente, a medida que falla el diafragma, la BiPAP no sólo se requiere por la noche, sino también durante el día. Conforme el uso de la BiPAP alcanza 20 a 24 h al día, por lo general los pacientes deben asumir el intrincado problema de la traqueostomía y la ventilación mecánica. Los autores mencionan por primera vez este tema bastante temprano en el curso de la enfermedad, a fin de permitir suficiente tiempo para discusiones y reflexión. En la práctica, la mayoría de los enfermos elige no someterse a traqueostomía ni ventilación completa.

Otro problema importante se relaciona con la nutrición. A medida que progresa la parálisis bucofaríngea, es necesario cortar los alimentos en trozos pequeños y evitar los secos, como tostadas; en esta etapa son ideales los batidos de leche y preparaciones de la misma consistencia de éstos. Los terapeutas del lenguaje pueden enseñar a los pacientes métodos para adaptarse a la función bulbar en declinación y al mismo tiempo reducir al mínimo la aspiración. Por último, en la experiencia de los autores, casi todos los pacientes con ALS han de requerir una sonda para alimentación a fin de conservar la hidratación y el ingreso calórico normales. Si bien los autores asumen una posición neutral sobre la ventilación completa, tienden a apremiar a los enfermos a que acepten una sonda para alimentación en un tiempo apropiado. De manera indiscutible, ello aumenta la supervivencia y mejora la calidad de vida al prevenir deshidratación y aspiraciones recurrentes. Las tecnologías laparoscópicas y radiológicas para insertar una sonda de gastrostomía permiten que el procedimiento resulte rápido y casi indoloro. En algunos enfermos se colocan las sondas como pacientes externos y a continuación inician la alimentación gástrica en el transcurso de uno o dos días.

A medida que progresa la enfermedad, suelen ser de gran ayuda para el paciente y los familiares otros dispositivos, con frecuencia guiados por el fisioterapeuta y el terapeuta ocupacional. Incluyen una cama mecánica y adaptaciones estructurales en la casa, que facilitan la entrada de una silla de ruedas y utilizar con seguridad el baño y la regadera o ducha y asimismo utensilios con mango grueso. A fin de conservar un sentido de independencia y garantizar la seguridad, tienen valor las ayudas para la deambulación con bastones simples (primero uno, después dos), seguidos de un andador (de preferencia con canastilla y asiento) y a continuación una silla de ruedas (manual o eléctrica).

La *American Academy of Neurology* ha publicado guías para el tratamiento, que han sido de gran utilidad a pacientes y médicos; insisten en las necesidades complejas y multidisciplinarias de los pacientes de ALS (consúltese los trabajos de [Miller et al., 2009a](#) y [2009b](#)).

## Formas genéticas de atrofia muscular progresiva

Estas enfermedades diversas tienen una clara naturaleza heredo-familiar, por lo común monogénica, a diferencia de ALS, en que hay un factor hereditario sólo en algunos casos. Estas diversas enfermedades conciernen sobre todo al neurólogo pediatra, pero algunas de comienzo tardío son tomadas erróneamente como trastornos neuromusculares adquiridos.

### Atrofia muscular espinal (enfermedad de Werdnig-Hoffmann, mutación *SMN*)

#### Historia

La forma clásica de atrofia muscular espinal la describieron Werdnig en 1891 y 1894 y Hoffmann en 1893, y alrededor de la misma época por Thomsen y Bruce. Todos los casos publicados por estos autores eran lactantes. Sin embargo, análisis clínicos indicaron lo inadecuado de este agrupamiento estrecho para el grupo grande de atrofas musculares espinales. [Brandt](#), en su estudio de 112 pacientes daneses, encontró que en cerca de una tercera parte de los casos la debilidad estaba presente desde el nacimiento y en 97 de ellos el inicio ocurrió en el primer año de vida; en 9 pacientes la enfermedad no se reconoció sino hasta después del primer año de vida. En 1956, Walton y más tarde [Wohlfart et al.](#) y [Kugelberg y Welander](#) (véase más adelante), identificaron variedades más leves de atrofia muscular espinal en las que el inicio puede presentarse entre los dos y los 17 años de edad, e incluso permite caminar en la edad adulta. En un estudio de 52 pacientes, [Byers y Banker](#) los subdividieron en tres grupos de acuerdo con la edad de inicio; en un grupo la enfermedad se identificó al nacimiento o en el primer o segundo mes de vida; en el segundo, entre los seis y 12 meses, y en el tercero, después del primer año de vida. De nuevo, en este último grupo no fue raro que los pacientes sobrevivieran hasta la adolescencia y la vida adulta. En unos cuantos casos de enfermedad de inicio tardío, los síntomas de lesión del fascículo corticoespinal se conjuntaron y [Bonduelle](#) también incluyó algunos pacientes con arreflexia, pie cavo, signos de Babinski, movimientos coreiformes y retraso mental. En fecha reciente se introdujeron las designaciones SMA I, II y III con base en la edad de inicio de la enfermedad ([cuadro 38-7](#)).

#### Genética de las atrofas musculares espinales

La atrofia muscular espinal familiar que se inicia durante la niñez; se hereda de manera preponderante con carácter autosómico recesivo. Todos los fenotipos de SMA en niños se han mapeado a mutaciones que afectan el gen en lo que se denomina sitio de “supervivencia de neurona motora” (*SMN1, survival of motor neuron*). La proteína SMN participa en la formación de complejos proteína-RNA (pequeñas ribonucleoproteína nucleares y RNA), que son esenciales para el empalme génico. Dentro del locus SMN hay dos alelos: *SMN1*, que genera una forma completa, totalmente funcional de SMN, y *SMN2*, que genera SMN parcialmente funcional e incompleta. Esta última puede compensar parcialmente la pérdida de *SMN1*. Para complicar todavía más las cosas, se observa variabilidad en el número de copias de *SMN2* de cada persona. Como consecuencia, la enfermedad causada por la pérdida de ambas copias de *SMN1* origina un SMA grave en personas que portan solamente una copia de *SMN2*, en tanto que la

enfermedad es más benigna en sujetos con múltiples copias de *SMN2*. Por todo lo expresado, es la cantidad de proteína SMN2 el factor que rige la gravedad y la fecha de comienzo de la enfermedad.

Aunque los hermanos afectados muestran un cuadro clínico muy semejante de la enfermedad, pero la misma mutación puede originar fenotipos muy diferentes en distintas familias, de tal forma que deben intervenir necesariamente condiciones postranscripcionales o no genéticas adicionales y modificadores. Con menor frecuencia, se han identificado perfiles de herencia dominantes autosómicos ligados al cromosoma X, como consecuencia de mutaciones en *UBA1*, por lo regular en adultos. Una forma autosómica dominante rara del adulto es el resultado de mutaciones en *VABP*, y una forma que afecta únicamente las extremidades pélvicas proviene de mutaciones de *DYNC1H1*.

#### Manifestaciones clínicas del tipo Werdnig-Hoffmann clásico de inicio temprano (SMA I)

La forma más frecuente de esta atrofia muscular espinal, el tipo infantil grave, es una enfermedad común que ocurre en uno de cada 20 000 nacidos vivos. Después de la fibrosis quística, es la causa más frecuente de muerte por una enfermedad de herencia recesiva. Lo característico en niños, que nacieron normalmente, es la presencia desde el nacimiento de una debilidad y flacidez poco habituales (“recién nacido flácido”). Algunas gestantes indican que el movimiento del feto había sido menor del previsto o hay inmovilidad completa. En el recién nacido, en casos graves hay artrogriposis de tobillos y muñecas, con luxación de las caderas (la artrogriposis y su diagnóstico diferencial se exponen en el [cap. 45](#) y en el apartado de trastornos neuromusculares congénitos). En estos niños la debilidad muscular suele ser generalizada desde el principio y por lo general la muerte sobreviene durante el primer año de vida. Otros lactantes parecen desarrollarse en forma normal durante varios meses antes de que la debilidad sea evidente. En estos casos los músculos del tronco, la pelvis y los hombros son los primeros en afectarse de un modo desproporcionado, en tanto que los dedos y las manos, los dedos de los pies y los pies, así como los músculos craneales, mantienen su movilidad. La *hipotonía* que acompaña a la debilidad en esta temprana edad en la que el desplazamiento pasivo de las regiones articuladas en las pruebas de tono muscular es más fácil de valorar que la fuerza de contracción, puede ser la característica clínica dominante. Como regla, los reflejos tendinosos están ausentes. El volumen de los músculos disminuye, pero en los lactantes, el tejido adiposo que los recubre dificulta su valoración. Las fasciculaciones rara vez se observan, excepto a veces en la lengua. La percepción de los estímulos táctil y doloroso no se reduce, y el desarrollo emocional y social suele ser acorde con la edad.

A medida que los meses pasan, la debilidad y la hipotonía avanzan de forma gradual y se diseminan a todos los músculos esqueléticos, salvo los oculares. La parálisis intercostal con cierto grado de colapso del tórax es la regla. Los movimientos respiratorios se tornan paradójicos (protrusión abdominal con retracción del tórax). El llanto se debilita y la succión y la deglución son cada vez menos eficientes. Estos niños son incapaces de sentarse, a menos que se les sostenga, y no pueden mantener la cabeza erguida sin apoyo, no pueden rodar sobre sí mismos ni sostener su peso cuando se les pone de pie. Su postura es característica: los brazos se abducen y flexionan a nivel del codo, en tanto que las piernas adoptan una “posición de rana” con rotación externa y abducción de las caderas, y flexión de éstas y las rodillas. Si se retira la gravedad, todos los músculos continúan en contracción; es decir, hay paresia, no parálisis. Hasta la etapa final de la enfermedad, estos niños se encuentran alertas y receptivos.

Los pacientes en quienes la enfermedad se evidencia después de varios meses de vida, decaen menos rápidamente que aquellos en los que comienza *in utero* o al nacimiento. Algunos del primer grupo son capaces de sentarse, gatear e incluso caminar con ayuda; los casos de inicio tardío pueden sobrevivir varios años y aun alcanzar la adolescencia y la etapa temprana de la vida adulta, como se mencionó antes.

Los datos de laboratorio con valor confirmatorio son escasos. Las enzimas musculares en suero suelen ser normales y en casos raros elevadas. La EMG, si se realiza en una etapa tardía del desarrollo, muestra fibrilaciones, lo que comprueba que la debilidad se debe a desnervación. El número de los potenciales de la unidad motora disminuye y en los casos de evolución más lenta, algunos son mayores de lo normal (potenciales gigantes o polifásicos, que reflejan reinervación). Las velocidades de conducción de los nervios motores son normales o se encuentran en el límite normal inferior (en condiciones normales son más lentas en los lactantes que en los adultos). Los estudios electrofisiológicos realizados en los primeros meses de vida pueden dar resultados ambiguos.

#### Histopatología

La biopsia muscular después de un mes de edad muestra características típicas de la atrofia; estos cambios son muy difíciles de identificar poco después del nacimiento. Además de la atrofia por desnervación, las alteraciones esenciales se localizan en las células del asta anterior de la médula espinal y los núcleos motores del tronco del encéfalo inferior. El número de células nerviosas se reduce notablemente y muchas de las restantes se encuentran en diferentes etapas de degeneración; unas cuantas presentan cromatólisis y contienen inclusiones citoplásmicas. No es inusual observar figuras de neuronofagia. Hay sustitución de gliosis y degeneración secundaria en raíces y nervios. Otros sistemas de neuronas, incluso los sistemas

corticoespinal y corticobulbar los fascículos corticoespinal y corticobulbar, permanecen intactos.

### Diagnóstico diferencial

El principal problema en el diagnóstico consiste en distinguir la enfermedad de Werdnig-Hoffmann de un conjunto de enfermedades que causan hipotonía y retraso del desarrollo motor en el recién nacido y el lactante. La lista de trastornos que imitan atrofia muscular espinal constituye una gran parte el diagnóstico diferencial del llamado *recién nacido flácido*. Este mismo cuadro inicial pueden tenerlo miopatías congénitas (descritas en el [cap. 45](#)), glucogenosis, miastenia grave neonatal, síndrome de Prader-Willi y trastornos del metabolismo de ácidos grasos. Las últimas afecciones se distinguen por la preservación de reflejos tendinosos y falta relativa de progresión de la debilidad muscular. Debido a la gravedad del diagnóstico, si hay alguna sospecha de atrofia muscular espinal, debe hacerse una biopsia de músculo. Esta última suele proporcionar el diagnóstico correcto si se estudia con detenimiento.

En ocasiones, es posible identificar en ciertas enfermedades metabólicas hereditarias, trastornos clínicos más o menos similares a atrofas musculares espinales. Por ejemplo, [Johnson et al.](#) describieron un paciente que comenzó a sentir debilidad de las piernas, calambres y fasciculaciones durante la adolescencia en lo que se comprobó que era una variante de deficiencia de hexosaminidasa A ( $G_{M2}$ ) y la biopsia de mucosa rectal mostró células nerviosas con los típicos cuerpos citoplásmicos membranosos de enfermedad de Tay-Sachs. Otros autores han publicado casos similares. Se observa asimismo un trastorno progresivo de neurona motora o nervios motores en la enfermedad por depósito de glucógeno, que afecta las células del asta anterior. También sufren daño las fibras de nervios motores en las leucoencefalopatías metacromática y de cuerpo globoide.

Ciertas variedades de distrofia muscular, en especial la distrofia miotónica, que es dos veces más frecuente que la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, pueden manifestarse en el periodo neonatal e interferir con la succión y el desarrollo motor ([cap. 45](#)). Como regla, la debilidad no es tan grave o difusa como en la enfermedad de Werdnig-Hoffmann. La madre, pero no el niño, puede mostrar miotonía, sea que se la estimule en forma clínica o, si es más sutil, mediante registros electromiográficos (EMG). Asimismo, diversas polineuropatías pueden ocasionar distintos grados de debilidad importante en la niñez temprana. Por desgracia, en lo que se refiere a estas últimas, la edad de los pacientes no permite llevar a cabo las pruebas de sensibilidad adecuadas, pero a menudo las proteínas en LCR están elevadas. De nuevo, el diagnóstico es más fácil si se toma como base la biopsia de nervio-músculo y la medición de las velocidades de conducción nerviosa. Estas últimas disminuyen, pero deben interpretarse con cautela porque el desarrollo de los axones y de la mielinización es incompleto durante los primeros meses de vida. El estudio de EMG con aguja permite detectar signos sutiles de desnervación, que no pueden diferenciarse con facilidad de los hallazgos propios de la atrofia muscular espinal. El estudio de los padres y hermanos puede descubrir una neuropatía subclínica oculta. La poliomiocitis de la infancia también puede simular, tanto distrofia muscular, como enfermedad de motoneurona. Por último, la miopatía por nemalina y por corpúsculos centrales se manifiesta en la infancia y comienzo de la niñez y ocasiona el síndrome de “niño flácido”.

Otra categoría mayor de la enfermedad que es importante diferenciar es el retraso del desarrollo con debilidad flácida y no espástica de las extremidades. Éstas incluyen síndrome de Down, cretinismo, síndrome de Prader-Willi y acondrodisplasia. Es necesario comentar que los niños muy afectados que tienen enfermedad celiaca, fibrosis quística y otros cuadros crónicos, pueden mostrar hipotonía hasta el punto de remedar una enfermedad neuromuscular. Por lo común, no hay retraso en el habla y se conservan los reflejos tendinosos en tales estados puramente médicos, y se recupera la potencia conforme se corrige el problema clínico. Asimismo, algunas de las polioencefalopatías y leucodistrofia pueden debilitar los músculos y anular los reflejos tendinosos, pero por lo regular hay manifestaciones de afectación cerebral.

Un grupo de casos de hipotonía y subdesarrollo motor no puede clasificarse aun después del estudio detallado del “niño flácido”. El término *amiotonía congénita* (Oppenheim) que se aplicaba a todo este grupo ahora se considera obsoleto. Walton acuñó el término se presentan flacidez de las extremidades en la lactancia y retraso de las pautas de desarrollo como sentarse y caminar, y que mejoran de manera gradual, algunos por completo y otros de manera parcial. Es probable que entre este grupo se encuentren otros ejemplos de miopatía congénita que aún no se diferencian mediante técnicas histoquímicas, ultraestructurales y genéticas modernas.

### Tratamiento

Se han producido dos nuevos tratamientos que han constituido dos adelantos notables en este terreno por lo demás desalentador. Uno, el nusinersen, es un oligonucleótido de cadena no codificante que modifica la disociación de *SMN2* para que aumente la producción de proteína SMN en las motoneuronas y compensa la mutación de *SMN1* ([Finkel et al.](#)). Se le administra por inyección intratecal repetida. Se ha señalado su eficacia en SMA de comienzo tardío (tipos 2 y 3), como se señaló. El segundo es la geneterapia con un vector viral adenoasociado que contiene SMN1 aplicado en

una sola inyección intravenosa ([Mendell et al.](#)); ha inducido la expresión de SMN. Ambos han sido probados en pequeños números de pacientes, y en algunos casos, contra testigos históricos.

#### **Atrofia muscular espinal proximal crónica de la infancia y la juventud (síndrome de Welanders-Kugelberg; SMA3 y síndrome de Dubowitz SMA 2)**

Es un trastorno un tanto diferente de la atrofia muscular espinal hereditaria que, como su nombre lo indica, afecta sobre todo los músculos proximales y las extremidades, y progresa con lentitud. A mediados del decenio de 1950, Wohlfart y Kugelberg, y Welanders diferenciaron este trastorno de las otras formas de enfermedad del sistema motor y de la distrofia muscular. En cerca de la tercera parte de los casos, el inicio ocurre antes de los dos años de edad y en el 50% entre los tres y los 18 años. Predominan los varones, en particular entre pacientes con las formas de inicio juvenil y en la vida adulta. La forma ordinaria de transmisión es a través de un gen autosómico recesivo, en la mayor parte de los casos por mutaciones del gen *SMN*; como se mencionó, múltiples copias del gen *SMN2* rescatan parcialmente o compensan la pérdida de *SMN1* y originan una forma menos intensa de la enfermedad. También se han descrito familias con herencia dominante y ligada al sexo.

La enfermedad comienza de manera insidiosa, con debilidad y atrofia de los músculos de la cintura pélvica y proximales de las piernas, a lo que sigue afección de los músculos de la cintura escapular y proximales de los brazos. A diferencia de la forma esporádica de la atrofia muscular espinal, la variedad de Wohlfart-Kugelberg-Welanders (también referida en otros libros y monografías como enfermedad de Kugelberg-Welanders), es simétrica en ambos lados desde el principio y sólo se observan fasciculaciones en la mitad de los casos. Por último, se afectan los músculos distales de las extremidades y los reflejos tendinosos se pierden. La musculatura bulbar y los fascículos corticoespinales se conservan indemnes, aunque en casos raros se informan de signos de Babinski y de una oftalmoplejía asociada (al parecer nerviosa).

La presencia de fasciculaciones y los hallazgos de EMG y biopsia muscular (todos los cuales muestran las anomalías características de la atrofia neural), permiten la distinción de la distrofia muscular. Los casos examinados de manera forense muestran pérdida y degeneración de las células del asta anterior.

La enfermedad progresa con mucha lentitud y algunos pacientes sobreviven hasta la senectud sin incapacidades graves. En general, cuanto más temprano es el inicio, menos favorable el pronóstico; sin embargo, incluso los pacientes afectados con mayor gravedad, conservan la capacidad para caminar durante por lo menos 10 años después de la presentación del padecimiento. Desde luego, resulta difícil establecer una distinción firme entre estos casos de enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welanders y ciertos casos leves de enfermedad de Werdnig-Hoffmann con inicio en la lactancia tardía y la infancia temprana y supervivencia prolongada ([Byers y Banker](#)).

Recibe el nombre de síndrome de Dubowitz, con designación de SMA II, una forma intermedia entre la del tipo de Werdnig-Hoffmann grave y el tipo de Wohlfart-Kugelberg-Welanders más benigno. En este trastorno se ha señalado la eficacia de la administración intratecal de nusinersen, oligonucleótido de cadena no codificante ([Mercuri et al.](#)).

#### **Síndrome de Kennedy (atrofia muscular bulboespinal ligada al cromosoma X)**

[Kennedy et al.](#) describieron por primera vez una pauta poco habitual de *signos de atrofia muscular distal con predominio bulbar*, con menor frecuencia, parálisis ocular. El inicio varía desde la niñez hasta la edad adulta, pero la mayoría de los pacientes se encuentra en el tercer decenio de la vida, cuando surgen los síntomas neurológicos. La mayor parte de los casos presenta un patrón de herencia ligado al cromosoma X y, los menos, uno autosómico dominante. Los músculos proximales del hombro y la cadera son los primeros en afectarse por la debilidad y la atrofia, seguidos por disartria y disfagia en cerca de la mitad de los pacientes. Con frecuencia aparecen calambres musculares y movimientos incontrolables, antes de que la debilidad muscular sea evidente. Las fasciculaciones faciales y la debilidad leve son características y pueden ser llamativas. Los reflejos tendinosos suelen disminuir e incluso desaparecer; en casi todos los pacientes se observa neuropatía sensorial leve. En la familia descrita por Kaeser, en la que 12 de sus miembros en cinco generaciones fueron afectados, la pauta de debilidad muscular se localizó en la región hombro-caña de la pierna, es decir, escapuloperonea, razón por la que puede confundirse con distrofia muscular. Dos terceras partes de los casos tuvieron ginecomastia (esta característica puede identificarse primero en los varones afectados en una familia), oligospermia y diabetes son adicionales al trastorno; por tanto, la presencia de progenia genuina excluye casi por completo la enfermedad en varones. La concentración de CK se incrementa, en ocasiones hasta 10 veces, y los procedimientos fisiológicos muestran tanto desnervación y reinervación, como algunos indicios de neuropatía sensorial leve.

Igual que en la enfermedad de Huntington y algunas de las atrofas espinocerebelosas, el defecto genético es una expansión de CAG, en este caso en el gen (AR) en el brazo corto del cromosoma X, que codifica para el receptor de andrógeno ([La Spada et al.](#); véase [cuadro 38-7](#)). En realidad, la primera enfermedad por poliglutamina publicada fue la del síndrome de Kennedy. Secuencias alargadas se correlacionan con una edad de inicio más



temprana (anticipación, como en la enfermedad de Huntington), pero no tienen relación con la gravedad de la enfermedad. Se han encontrado receptores de andrógeno en neuronas motoras de la médula espinal; de hecho, la subpoblación de neuronas motoras susceptible, tanto a síndrome de Kennedy como a ALS, expresa en abundancia receptores de andrógeno en su superficie, pero aún no se aclara si ello tiene importancia patogénica directa. También se han descrito en fecha reciente las inclusiones neuronales, compuestas de agrupamientos de la proteína con secuencias de poliglutamina de longitud anormal, que corresponden a la expansión de CAG. El diagnóstico puede confirmarse mediante pruebas genéticas para demostrar el alargamiento de la secuencia de repetición de trinucleótido. El diagnóstico prenatal y la identificación de los portadores femeninos también es posible mediante este método.

### Parálisis bulbar progresiva de la niñez (enfermedad de Fazio-Londe)

En 1892 Fazio y en 1893 Londe, describieron el desarrollo de un tipo de parálisis bulbar progresiva en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Refirieron un tipo de parálisis progresiva que afectaba los músculos de la cara, la lengua, la faringe, la laringe y en algunas ocasiones los oculares. La enfermedad suele presentarse con estridor y síntomas respiratorios, seguidos de diplejía facial, disartria, disfagia y disfonía. Dichas manifestaciones se acentúan marcadamente hasta el momento de la muerte, algunos años después. Unos cuantos pacientes desarrollan en forma tardía signos corticoespinales y a veces parálisis ocular. Ocasionalmente se observa debilidad maxilar y oculomotora, y un caso experimentó hipoacusia progresiva. La enfermedad es rara; la bibliografía médica sólo consigna unas docenas de casos bien documentados desde 1992 (McShane et al.). Su tipo de herencia es autosómico dominante, como en el caso original de Fazio, y rara vez ligado al cromosoma X, pero es más probable que sea autosómico recesivo. El estudio histopatológico muestra pérdida de motoneuronas en los núcleos hipogloso, ambiguo, facial y motor del trigémino. En algunos casos esporádicos, las células nerviosas del núcleo oculomotor también estarían disminuidas. Esta enfermedad, que los autores observaron en dos ocasiones, debe diferenciarse de la miastenia grave, el glioma pontomedular y la esclerosis múltiple del tronco del encéfalo.

El origen de esta enfermedad es interesante, porque es consecuencia de mutaciones en el gen SLC52A3, transportador de riboflavina y se obtiene algún efecto benéfico con la administración de riboflavina (vitamina B<sub>2</sub>). La enfermedad es alélica con el *síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere*, otra degeneración de motoneurona que incluye hipoacusia.

## Formas hereditarias de paraplejía espástica

### Paraplejía espástica hereditaria (enfermedad de Strümpell-Lorrain)

Esta enfermedad fue descrita por Seeligmuller en 1874 y más tarde por Strümpell en Alemania y por Lorrain en Francia; en la actualidad se ha identificado en casi todo el mundo. El tipo de herencia suele ser autosómico dominante, menos a menudo recesivo (en una familia se demostró herencia ligada al cromosoma X), y el inicio puede producirse a cualquier edad, desde la infancia hasta la senectud. Harding (1993) dividió la enfermedad en dos variantes: la más frecuente comienza antes de los 35 años de edad con una evolución muy prolongada y la otra tiene un inicio tardío (entre los 40 y los 60 años); a menudo el último tipo muestra pérdida sensitiva, síntomas urinarios y temblor cinético.

El cuadro clínico es de desarrollo gradual de debilidad espástica de las piernas con aumento de las dificultades para caminar. Los reflejos tendinosos son hiperactivos y los plantares, extensores. En la forma pura de la enfermedad las funciones sensitivas y nerviosas de otros tipos están intactas. Si el inicio ocurre durante la infancia, como sucede en muchos casos, los arcos del pie se exageran y hay acortamiento de los pies, así como acortamiento de los músculos de la pantorrilla (pseudocontractura), que fuerza al niño o adolescente a “caminar sobre las puntas de los pies”. Éste es un problema ortopédico común y quizá requiera corrección quirúrgica. En niños, las piernas parecen subdesarrolladas y tanto en ellos como en adultos se adelgazan en forma marcada. En algunas ocasiones, las rodillas están en flexión ligera; en otras, las piernas están extendidas e hiperextendidas por completo (*genu recurvatum*) y en aducción. La debilidad es variable y difícil de valorar. La función esfinteriana suele mantenerse. Se informa una pérdida sensitiva sutil de los pies. Los brazos se afectan en grados variables. En algunos casos parecen no estar afectados, aunque los reflejos tendinosos son muy vivos. En otros, las manos están rígidas, los movimientos son torpes y el habla es algo disártrica. La conjunción de hallazgos como nistagmo, parálisis oculares, atrofia óptica, degeneración macular pigmentaria, ataxia (tanto cerebelosa como sensitiva), polineuropatía sensitivomotora, ictiosis, degeneración cutánea en manchas, epilepsia y demencia han sido todas descritas en familias aisladas (véase más adelante).

Los pocos informes patológicos disponibles demuestran que, además de la degeneración de los fascículos corticoespinales por toda la médula espinal, hay adelgazamiento de las columnas de Goll (gráciles), en especial en las regiones lumbosacras, y de los fascículos espinocerebelosos, aun cuando no se identifican anomalías sensitivas durante la vida. Estos fueron los hallazgos patológicos descritos por Strümpell en su informe original (1880) de dos hermanos con paraplejía espástica; uno de ellos tenía además un síndrome cerebeloso, pero tampoco en estos casos se observaron

anomalías sensitivas. También se informa reducción en el número de células de Betz y del asta anterior.

### Genética de la paraplejía espástica hereditaria

Numerosas mutaciones genéticas han originado dicha enfermedad. Para la fecha de redacción de este texto se conocen 52 loci de paraplejía espástica hereditaria (HSP, *hereditary spastic paraplegia*), de los cuales muchos se muestran en el [cuadro 38-8](#). Los tipos de enfermedad han recibido nombres nuevos, al usar la designación “SPG” (que corresponde a paraplejía espástica o en inglés spastic paraplegia) y numerados en el orden de descubrimiento del gen correspondiente. La forma dominante autosómica no complicada y frecuente de la enfermedad se ha vinculado con mutaciones de muchas proteínas, de las cuales las más comunes son (proteínas entre paréntesis) SPAST (espastina) y ALT1 (atlastina) y las variedades recesivas más comunes que están en SPG7 (paraplegina) y ligada al cromosoma X en L1CAM y PLP1 (proteína proteolípida). La variedad de espastina, que es frecuente, vinculada con una mutación del cromosoma en el sitio 2p, origina enorme variabilidad del cuadro clínico inicial dentro y entre las familias (consúltese el trabajo de [Nielsen et al.](#)). Se ha detectado una gran frecuencia de deleciones parciales del gen *SPAST*. [Blackstone](#) ha revisado los posibles mecanismos subcelulares por los cuales dichas mutaciones originan degeneración de los fascículos corticoespinales.

Cuadro 38-8

#### DEFECTOS GENÉTICOS VINCULADOS CON LA PARAPLEJÍA ESPÁSTICA HEREDITARIA (HSP)

TIPO DE HSP	GEN (PROTEÍNA)	HERENCIA	EDAD DE COMIENZO	SIGNOS CLÍNICOS Y DIVERSOS
3A	<i>ATL1</i> (atlastina)	AD	Niñez	Proteína fijadora de guanilato
4	Espastina	AD	Decenio de los 20 años	40-50% de HSP; se fija a microtúbulos
6	<i>NIPA1</i>	AD	Adolescencia	Proteína de la membrana de Golgi
10	<i>KIF5A</i> (cinesina-1)	AD	Niñez	Proteína de cadena motora pesada de cinesina
13	<i>HSP</i> (proteína de choque térmico)	AD	Vida adulta	Situada en la matriz mitocondrial
17	<i>BSCL2</i> (seipina)	AD	Variable	Síndrome de Silver: HSP con atrofia de manos y pies
7	<i>SPG7</i> (paraplegina)	AR	Vida adulta	Chaperona mitocondrial y metaloproteasa; atrofia óptica, neuropatía, miopatía
	Espartina	AR		HSP con atrofia de porción distal de extremidades, manos y pies
21	<i>SPG21</i> (maspardina)	AR	Finales de la adolescencia	Proteína endosomal que interviene en el transporte de proteínas
1	<i>L1CAM</i> (molécula de adherencia de la célula L1)	XR	Lactancia	Retraso del desarrollo psicomotor, hidrocefalia, hipoplasia del cuerpo caloso, espasticidad
2	<i>PLP</i> (lipoproteína)	XR	Lactancia	Deficiencia cognitiva, espasticidad, ataxia

Abreviaturas: AD, dominante autosómica; AR, recesiva autosómica; XR, recesiva ligada al cromosoma X.

### Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico de este trastorno siempre debe considerarse un tumor indoloro de la médula espinal o del agujero magno, así como espondilosis cervical, una forma espinal de esclerosis múltiple (éste fue el diagnóstico clínico en los casos originales de Strümpell), malformación de Chiari, compresión de la médula por diversas malformaciones óseas congénitas en la unión craneocervical y varias mielitis crónicas, entre ellas lupus eritematoso, sarcoidosis, sida, suprarrenomielopatía, esclerosis lateral primaria (descrita antes en este capítulo), mielopatía hipocúprica, fístula dural arteriovenosa espinal y, sobre todo, paraparesia espástica tropical (causada por el virus HTLV-1, descrita en el [cap. 32](#)).

### Variantes de la paraplejía espástica familiar

El material de neurología publicado consigna gran número de descripciones de paraplejía espástica familiar combinada con otras anomalías neurológicas. Algunos de los síndromes se desarrollan al principio de la vida, en conjunto con grados moderados de retraso mental. En éstos, el resto del cuadro neurológico aparece muchos años después del nacimiento y es progresivo. En la revisión reciente de [Gout et al.](#), el lector podrá tener cierta idea del número de estos síndromes de “paraplejía hereditaria” y de las diversas combinaciones en las que se encuentran. También en estos casos es imposible describir cada uno de estos síntomas con detalle. La siguiente lista incluye las entidades mejor conocidas, pero todas son raras. Pero si se pretende que el término *paraplejía espástica hereditaria* tenga un significado neurológico, debe aplicarse de modo exclusivo a la forma pura del síndrome progresivo. Los casos “atípicos” más comunes o “sindrómicos” (con amiotrofia, ataxia cerebelosa, temblores, distonía, atetosis, atrofia óptica, degeneración retiniana, retardo mental con IQ menor de 20 y demencia), deben considerarse en un grupo distinto y su identidad mantenerse para fines nosológicos, hasta que se cuente con información bioquímica y genética que explique su patogenia. [Fink](#) resumió las mutaciones génicas que se encuentran en algunos de los tipos variantes, pero (igual que en todas las variedades de paraplejía espástica hereditaria no complicada), no se conocen los mecanismos de la pérdida neuronal. De estos casos deben separarse todos los tipos congénitos no progresivos de diplejía espástica y atetosis. La siguiente lista incluye las entidades mejor conocidas:

1. *Paraplejía espástica hereditaria con ataxia (síndrome de Ferguson-Critchley, mutación SAX1)*. Este síndrome constituye un conjunto de signos como espasticidad de piernas y el síndrome de ataxia generalizada, que puede definirse como un trastorno de la mirada o atrofia óptica. Son más impresionantes las manifestaciones de la ataxia espinoocerebelosa que comienza en el cuarto y el quinto decenios de la vida, acompañados de debilidad de las extremidades pélvicas, alteraciones del ánimo, llanto y risa patológicos, disartria y diplopia, disestesias de extremidades y control deficiente de la vejiga. Los reflejos tendinosos son activos y hay en ambos lados signos de Babinski. En la zona distal de las extremidades disminuye la sensibilidad. El cuadro en su totalidad se asemeja al de una forma progresiva crónica de la esclerosis múltiple. En otros casos, que afecta varias generaciones de una familia, son más notables los signos extrapiramidales; tales casos muestran traslape con los síndromes siguientes. Una forma dominante de la enfermedad proviene de mutación en *SAX1*.
2. *Paraplejía espástica hereditaria con signos extrapiramidales*. Temblores de acción y estáticos, rigidez parkinsoniana, movimientos distónicos de la lengua y atetosis de las extremidades, pueden encontrarse en combinación con paraplejía espástica. [Gilman y Romanul](#) revisaron la bibliografía referente al tema. En la experiencia de los autores, la combinación más frecuente es el cuadro de parkinsonismo con debilidad espástica y otros signos corticoespirales.
3. *Paraplejía espástica hereditaria con atrofia óptica (mutación OPA3)* Esta combinación se conoce como *síndrome de Behr* o *síndrome de atrofia óptica y ataxia*, puesto que los signos cerebelosos suelen sumarse. Algunos pacientes también sufren atetosis. El síndrome se transmite como rasgo autosómico recesivo, con inicio en la lactancia y progreso lento. La mutación se produce en *OPA3*. Pudiera haber alguna relación con una menor excreción observada en la aciduria de 3-metilglutacónico, de la atrofia óptica y el síndrome de catarata (síndrome de Costeff).
4. *Paraplejía espástica hereditaria con degeneración macular (síndrome de Kjellin, mutaciones SPG11 y SPG15)*. Paraplejía espástica con amiotrofia, oligofrenia y degeneración retiniana central, constituyen este síndrome descrito en 1959 por Kjellin. Aunque el retraso mental es estacionario, la debilidad espástica y los cambios retinianos inician de manera tardía y son progresivos. Se han encontrado mutaciones en *SPG11* y *SPG15*.
5. *Paraplejía espástica hereditaria con retraso del desarrollo o demencia*. Muchos niños con paraplejía espástica progresiva experimentan retraso psicomotor del desarrollo desde el principio de la vida o parecen sufrir regresión mental conforme otros síntomas neurológicos se desarrollan. Los ejemplos de este síndrome y sus variantes son muy numerosos para incluirse aquí, pero pueden encontrarse en la revisión de [Gilman y Romanul](#). El *síndrome autosómico recesivo de Sjögren-Larsson*, con debilidad espástica de las piernas que inicia en la lactancia en relación con retraso del desarrollo psicomotor, se mantiene un poco aparte de los demás de este gran grupo, por la ictiosis acompañante. La mutación que corresponde a este último reside en *ALDH3A2* que codifica la aldehído deshidrogenasa de ácidos grasos; tal anomalía se vincula con la sequedad cutánea, prurítica y con manchas en la piel y la mielopatía que caracteriza al síndrome de Sjögren-Larsson.

6. *Paraplejía espástica hereditaria con polineuropatía*. Los autores observaron a varios pacientes en los que una polineuropatía sensitivomotora se combinó con signos inconfundibles de enfermedad corticoespinal. El inicio se produjo en la infancia o la adolescencia, y la incapacidad progresó hasta el punto en que el paciente quedó confinado a una silla de ruedas al principio de la edad adulta. En dos de los casos la biopsia del nervio safeno externo reveló una polineuropatía hipertrófica típica; en un tercer caso solamente se observó disminución de las grandes fibras mielínicas. El síndrome recuerda la mieloneuropatía de la adrenoleucodistrofia.
7. *Paraparesia espástica con consunción muscular distal (síndrome de Troyer, mutación SPG20)* Este trastorno es transmitido por un rasgo recesivo autosómico de la población del credo Amish. El trastorno comienza en la niñez e incluye amiotrofia de las manos y le siguen espasticidad y contractura de las extremidades pélvicas. A lo anterior se pueden agregar signos cerebelosos (leves), atetosis y hipoacusia. La mutación reside en *SPG20*.

## SÍNDROME DE CEGUERA POR TRASTORNOS DEGENERATIVOS

Existen dos clases principales de ceguera progresiva en niños, adolescentes y adultos: neuropatía óptica progresiva y degeneraciones retinianas (retinitis pigmentaria y degeneración macular tapetoretiniana) (Véase [Cap. 12](#)). Desde luego son muchas las anomalías congénitas y las enfermedades de la retina que inician en la lactancia y ocasionan ceguera y microftalmía. Algunas de las que tienen interés neurológico se describieron con brevedad en relación con las paraplejías espásticas hereditarias y en el [capítulo 12](#).

### Atrofia óptica hereditaria de Leber

#### Historia

Aunque la amaurosis familiar se conocía ya a principios del siglo XVIII, fue en 1871 que Leber ofreció la descripción definitiva de esta enfermedad y la rastreó a través de muchas genealogías. Los estudios familiares de [Nikoskelainen et al.](#), indican que todas las hijas de madres portadoras se convierten también en portadoras, un tipo de transmisión determinado por la herencia del DNA mitocondrial defectuoso de la madre ([Wallace et al.](#)). La presencia de una anomalía patógena del DNA mitocondrial fue común a todos sus casos ([Riordan-Eva et al.](#)), pero ésta puede ocurrir en cualquiera de varios sitios, como se explica en el [capítulo 36](#). Por ello, la atrofia óptica de Leber se añadió a la lista creciente de enfermedades mitocondriales. Se han detectado mutaciones en aproximadamente 20 genes, y en conjunto explican alrededor de la mitad de los casos.

Esta enfermedad mitocondrial no debe confundirse con la *amaurosis congénita de Leber*, una degeneración de la retina con mutación en *RPE65* que afecta los fotorreceptores y causa ceguera infantil. Esta última, tiene importancia porque se dispone de genoterapia establecida con alguna eficacia.

#### Manifestaciones clínicas

En la mayor parte de los pacientes la pérdida visual comienza entre los 18 y 25 años, pero son mucho más amplios los límites de edad de inicio. Por lo general, la pérdida visual comienza de manera insidiosa y con evolución subaguda, pero puede evolucionar rápidamente, lo que sugiere una neuritis retrobulbar; más aún, en estos últimos casos la pérdida visual puede acompañarse de molestia en el ojo o la frente, igual que sucede en la enfermedad desmielinizante. Algunos investigadores informan fenómenos visuales subjetivos. Ambos ojos suelen afectarse al mismo tiempo, aunque en algunos casos se afecta primero uno, y el otro le sigue después de un intervalo de varias semanas o meses. Casi en todos los pacientes el segundo ojo se afecta dentro del año siguiente al primero. En el ojo sano, las anomalías de los potenciales visuales provocados pueden preceder al trastorno de la agudeza visual ([Carroll y Mastaglia](#)).

Una vez que comienza, la pérdida visual progresa durante un periodo de semanas a meses. De manera característica, la visión central se afecta antes que la periférica y durante una etapa pueden demostrarse con facilidad escotomas centrales bilaterales. Muy al principio, la percepción de los colores azul y amarillo es deficiente, en tanto que el rojo y el verde se preservan en grado relativo. Sin embargo, en las etapas más avanzadas, los pacientes son totalmente ciegos a los colores. Más adelante puede agregarse restricción de los campos visuales. Al principio puede haber tumefacción e hiperemia de los discos, pero pronto éstos se vuelven atróficos. La vasculopatía peripapilar, consistente en tortuosidad de los vasos sanguíneos y cortocircuitos arteriovenosos, es el cambio estructural primario y se presenta también en los descendientes asintomáticos de las mujeres portadoras.

Conforme los síntomas visuales se desarrollan, la angiografía con [fluoresceína](#) muestra cortocircuitos en el lecho vascular anormal, con reducción del llenado de los capilares del fascículo papilomacular. Aunque los pacientes quedan con escotomas centrales densos, tiene cierta importancia que el

trastorno visual rara vez es completo; en algunos casos ocurre una estabilización relativa de la función visual. Unos cuantos pueden experimentar mejoría sorprendente.

El examen de la lesión del nervio óptico revela degeneración de las partes centrales del mismo, desde la papila hasta los cuerpos geniculados laterales, es decir, los fascículos papilomaculares están afectados de manera particular. Es posible que los cilindros y la mielina degeneren juntos, como cabría esperar a partir de la pérdida de células nerviosas en la capa superficial de la retina. Se incrementan los tejidos glial astrocítico y endoneural fibroblástico conjuntivo. En la actualidad se dispone de pruebas para las tres mutaciones mitocondriales principales que originan el trastorno.

Las consideraciones principales en el diagnóstico diferencial son atrofia óptica congénita (de la que se conocen formas recesiva y dominante), neuritis retrobulbar y neuropatía óptica nutricional.

## Retinitis pigmentaria

Esta abiotrofia retiniana notable, conocida a partir de la invención del oftalmoscopio por Helmholtz en 1851, suele comenzar durante la infancia y la adolescencia (Véase [cap. 12](#)). A diferencia de la atrofia óptica de Leber, que afecta sólo la tercera neurona de la cadena neuronal visual, la retinitis pigmentosa lesiona todas las capas retinianas, tanto el neuroepitelio como el epitelio pigmentario ([fig. 12-2](#)). La incidencia de este trastorno es dos a tres veces mayor en los varones. La herencia es más a menudo autosómica recesiva que dominante; en la primera, la consanguinidad desempeña una función importante e incrementa la probabilidad de la enfermedad cerca de 20 veces. También se conocen tipos ligados al sexo. Se estima que 100 000 estadounidenses padecen esta enfermedad. Las mutaciones en unos 60 genes se han vinculado con el trastorno, pero el más afectado en casos dominantes autosómicos es RHO; en casos recesivos, USH2A y en casos ligados al cromosoma X, RPGR y RP2.

El primer síntoma suele ser un trastorno de la visión crepuscular (nictalopía). Los campos visuales tienden a retraerse lentamente bajo la luz mortecina; pero conforme la enfermedad progresa, sobreviene con lentitud un trastorno visual permanente en todos los grados de iluminación. Las zonas perimaculares tienden a ser las primeras y las más gravemente afectadas, lo que origina escotomas anulares parciales o completos. Más tarde se establece la pérdida periférica. Por lo general ambos ojos se afectan al mismo tiempo, pero se registran casos en los que un ojo se afectó primero y con mayor gravedad. El examen oftalmoscópico muestra la tríada característica de depósitos pigmentarios que asumen la configuración de corpúsculos óseos, vasos atenuados y palidez de los discos ópticos. El pigmento se debe a la acumulación de células epiteliales que migran desde la capa pigmentaria hacia las partes superficiales de la retina, conforme los bastoncillos se van degenerando. El cambio pigmentario deja indemne solamente la fóvea, de modo que al final el paciente percibe el mundo como si lo mirara a través de tubos estrechos.

Los numerosos y variados síndromes con los que la retinitis pigmentosa puede relacionarse son oligofrenia, obesidad, sindactilia e hipogonadismo (síndrome de Bardet-Biedl); hipogenitalismo, obesidad y deficiencia mental (síndrome de Laurence-Moon); ataxia de Friedreich y otros tipos de ataxias espinocerebelosas y cerebelosas; paraplejía espástica y cuadriplejía con síndrome de Laurence-Moon; amiotrofia neurológica, miopía y ceguera a los colores; polineuropatía y hipoacusia (enfermedad de Refsum); sordomudez; síndrome de Cockayne y enfermedad de Bassen-Kornzweig, y diversas enfermedades mitocondriales, en particular los síndromes de oftalmoplejía externa progresiva y el de Kearns-Sayre.

## Enfermedad de Stargardt

Es una degeneración macular simétrica bilateral de progreso lento que Stargardt distinguió de la retinitis pigmentosa en 1909. En esencia, es una degeneración tapetoretiniana hereditaria (por lo general autosómica recesiva), una distrofia (este último término preferido por [Wardenburg](#)), con inicio entre los seis y los 20 años de edad, rara vez más tarde, y que resulta en pérdida de la visión central. La región macular se vuelve de color grisáceo o amarillo pardusco con manchas pigmentarias y los campos visuales muestran un escotoma central. Más tarde, la periferia de la retina puede tornarse distrófica. La lesión se visualiza bien mediante angiografía con [fluoresceína](#), que descubre una pauta casi patognomónica de “coroide oscuro”. La actividad en el electrorretinograma está disminuida o ausente. Tanto la enfermedad de Stargardt con herencia recesiva, como la distrofia de bastones-conos de muy estrecha relación, se vinculan con mutaciones de ABCA4 o ELOVL4, el primero codifica para una proteína transportadora (denominada ABCR) del fotorreceptor.

Esta enfermedad, con su pérdida selectiva de la función de los conos es, en cierto sentido, lo contrario de la retinitis pigmentosa. Según [Cohan et al.](#), puede acompañarse de epilepsia, síndrome de Refsum, síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de Bassen-Kornzweig o síndrome de Sjögren-Larsson o con la degeneración espinocerebelosa y otras formas de degeneración cerebelosa y paraplejía familiar.

## SÍNDROME DE HIPOACUSIA PROGRESIVA CONGÉNITA

Existe un grupo impresionante de atrofas cocleovestibulares progresivas hereditarias, que se relacionan con las degeneraciones del sistema nervioso (Véase [Cap.14](#)). Fueron el tema de una revisión de Konigsmark y se resumen en seguida. Estos síndromes neurootológicos deben colocarse junto al grupo de las cinco enfermedades que afectan en forma exclusiva los nervios auditivo y vestibular: hipoacusia nerviosa progresiva dominante, pérdida de la audición de baja frecuencia dominante, pérdida de la audición de frecuencia media dominante, hipoacusia nerviosa de inicio temprano ligada al sexo y episodios hereditarios de crisis de vértigo y pérdida de la audición. La última enfermedad tiene interés especial para los neurólogos, porque afecta tanto el equilibrio como la audición.

Cabe señalar que en 70% de los casos de hipoacusia hereditaria, no hay otras anormalidades somáticas o neurológicas. Hasta la fecha se han identificado tres mutaciones autosómicas separadas en relación con este tipo de hipoacusia hereditaria pura “no sindrómica”, de las cuales la más común se encuentra, como se comenta en el [capítulo 14](#), en el gen de la conexina. Diversas enfermedades mitocondriales se han relacionado tanto con hipoacusia pura como con diversos síndromes mitocondriales mejor caracterizados (véase también [cap. 34](#)). La edad de inicio de la hipoacusia en estas formas puras es muy variable, casi siempre en la edad adulta.

### Pérdida de la audición hereditaria con enfermedades retinianas

Konigsmark dividió esta categoría global en tres subgrupos; a saber: pacientes con retinitis pigmentosa típica, con atrofia óptica de Leber y con otros cambios retinianos. En cuanto a la retinitis pigmentosa, se reconocen cuatro síndromes en los que se presenta combinada: con pérdida congénita de la audición (síndrome de Usher); con polineuropatía (síndrome de Refsum); con hipogonadismo y obesidad (síndrome de Alstrom), y con enanismo, retraso mental, senilidad prematura y dermatitis fotosensible (síndrome de Cockayne).

La pérdida auditiva hereditaria con atrofia óptica constituye la parte central de los siguientes cuatro síndromes: atrofia óptica dominante, ataxia, debilitamiento muscular y pérdida progresiva de la audición (enfermedad de Sylvester); atrofia óptica recesiva, polineuropatía y pérdida nerviosa de la audición (síndrome de Rosenberg-Chutorian); atrofia óptica, pérdida de la audición y diabetes mellitus juvenil (síndrome de Tunbridge-Paley), y degeneración opticococleodentada con atrofia óptica, pérdida de la audición, cuadriparesia y retraso mental (síndrome de Nyssenvan Bogaert).

La pérdida auditiva se observa también con otros dos cambios retinianos, que son: enfermedad de Norrie con malformación retiniana, pérdida de la audición y retraso mental (degeneración oculoacusticocerebral), y enfermedad de Small con pérdida auditiva recesiva, retraso mental, estrechamiento de los vasos retinianos y atrofia muscular. En el primer tipo el niño nace ciego, con una masa retiniana vascularizada blanca por detrás de un cristalino transparente; más tarde, el cristalino y la córnea se opacan. Los ojos son pequeños y el iris está atrofiado. En la última enfermedad los fondos muestran vasos tortuosos, telangiectasias y desprendimiento de la retina. La naturaleza de la debilidad muscular generalizada progresiva aún no se determina.

Es necesario incluir en este grupo al síndrome de Susac, que netamente es una microvasculopatía que origina cambios característicos en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, vasculopatía retiniana e hipoacusia progresiva, tal como se revisa en el [capítulo 34](#). Es importante diferenciar la naturaleza progresiva de la hipoacusia y su comienzo tardío en este síndrome y otros más, de las formas de la hipoacusia congénita que son típicas del grupo que se expone más adelante.

### Pérdida de la audición hereditaria con enfermedades del sistema nervioso

Diversos trastornos, la mayor parte de la infancia y que incluyen anomalías del desarrollo psicomotor, en los cuales la hipoacusia hereditaria acompaña a una enfermedad degenerativa de la porción periférica o central del sistema nervioso ([cuadro 14-1](#)). Los que se relacionan con encefalopatías mitocondriales ya se mencionaron. Los otros de importancia con rasgo autosómico incluyen los siguientes:

1. *Pérdida de la audición hereditaria con epilepsia.* El trastorno convulsivo es sobre todo de tipo mioclónico. En una forma que se hereda de manera dominante, el fotomioclono se relaciona con deterioro mental, pérdida auditiva y nefropatía (enfermedad de Hermann). En la enfermedad de May-White, que también se hereda como rasgo autosómico dominante, la pérdida de la audición se acompaña de mioclono y ataxia. Asimismo, se observa hipoacusia congénita y epilepsia crónica leve de tipo recesivo (enfermedad de Latham-Monro).
2. *Pérdida de la audición hereditaria y ataxia.* En este caso Konigsmark pudo delinear cinco síndromes; los primeros dos muestran un patrón de herencia dominante y los últimos tres, un patrón recesivo: piebaldismo, ataxia y pérdida nerviosa de la audición (síndrome de Telfer-Sugar-



Jaeger); pérdida de la audición, hiperuricemia y ataxia (síndrome de Rosenberg-Bergstrom); ataxia y pérdida progresiva de la audición (síndrome de Lichtenstein-Knorr); ataxia, hipogonadismo, deficiencia mental y pérdida de la audición (síndrome de Richards-Rundle), y ataxia, retraso mental, pérdida de la audición y cambios pigmentarios en la piel (síndrome de Jeune-Tommasi).

3. *Pérdida de la audición hereditaria y otros síndromes neurológicos.* Éstos incluyen neuropatía radicular sensitiva heredada de manera dominante (de Denny-Brown); polineuropatía progresiva, cifoescoliosis, atrofia cutánea, defectos de los ojos (miopía, cataratas, retinitis pigmentosa atípica), quistes óseos y osteoporosis (síndrome de Flynn-Aird); polineuropatía crónica y nefritis (síndrome de Lemieux-Neemeh); dolor, asimbolia e impercepción auditiva congénitas (síndrome de Osuntokun), y parálisis bulbopontina (debilidad facial, disartria, disfagia y atrofia de la lengua con fasciculaciones), con pérdida auditiva nerviosa progresiva. Este último síndrome inicia de los 10 a los 35 años de edad; el tipo de herencia es autosómico recesivo. La enfermedad progresa hasta la muerte. Es similar a la parálisis bulbar hereditaria progresiva de Fazio-Londe, excepto por la hipoacusia progresiva y la pérdida de las respuestas vestibulares. Por desgracia, en la mayor parte de estos síndromes no hay datos relacionados con la función laberíntica.

Los detalles de todos estos síndromes se encuentran en la revisión de Konigsmark, desde luego, en la era anterior a que el apoyo genético de estas enfermedades estuviera disponible. Los principales síndromes se listan en el [cuadro 14-1](#) y se resumen aquí con objeto de incrementar la percepción de gran número de enfermedades neurológicas hereditarias degenerativas, de las que brinda indicios la identificación de trastornos de las funciones auditivas y laberínticas.

## REFERENCIAS

- Abele M, Bûrk K, Schöls L, et al: The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain* 125:961, 2002. [\[PubMed: 11960886\]](#)
- AD 2000 Collaborative Group: Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): Randomised double-blind trial. *Lancet* 363:2105, 2004. [\[PubMed: 15220031\]](#)
- Adams RD, van Bogaert L, van der Eecken H: Striato-nigral degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 23:584, 1964. [\[PubMed: 14219099\]](#)
- Adler CH, Beach TG, Hentz JG, et al: Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease. *Neurology* 83:406, 2014. [\[PubMed: 24975862\]](#)
- Albert MS, Butters N, Brandt J: Patterns of remote memory in amnesic and demented patients. *Arch Neurol* 38:495, 1981. [\[PubMed: 6454407\]](#)
- Allen N, Knopp W: Hereditary parkinsonism-dystonia with sustained control by L-dopa and anticholinergic medication. In: Eldridge R, Fahn S (eds): *Advances in Neurology*. Vol 14: Dystonia. New York, Raven Press, 1976, pp 201-215.
- Alzheimer A: Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiatr* 64:146, 1907.
- Alzheimer A: Über eigenartige Krankheitsfalle des späteren Alters. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 4:356, 1911.
- Anderson JM, Hubbard BM: Definition of Alzheimer disease. *Lancet* 1:408, 1985. [\[PubMed: 2857464\]](#)
- Andrew J, Fowler CJ, Harrison MJ: Stereotaxic thalamotomy in 55 cases of dystonia. *Brain* 106:981, 1983. [\[PubMed: 6360306\]](#)
- Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT: Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 42:631, 1992. [\[PubMed: 1549228\]](#)
- Bannister R, Oppenheimer DR: Degenerative diseases of the nervous system associated with autonomic failure. *Brain* 95:457, 1972. [\[PubMed: 4655274\]](#)
- Barbeau A: L-Dopa therapy in Parkinson's disease. *Canad Med Assoc J* 101:59, 1969. [\[PubMed: 4903690\]](#)

- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, et al: Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer disease. *N Engl J Med* 367:367, 2012.
- Bates G: Huntingtin aggregation and toxicity in Huntington's disease. *Lancet* 361:1642, 2003. [PubMed: 12747895]
- Beal MF, Richardson EP Jr: Primary lateral sclerosis: A case report. *Arch Neurol* 38:630, 1981. [PubMed: 7295106]
- Behr C: Die komplizierte, hereditär-familiäre Optikusatrophie des Kindesalters: Ein bisher nicht beschriebener Symptomkomplex. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 47(Pt 2):138, 1909.
- Bejjani B, Damier P, Arnulf I, et al: Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med* 340:1476, 1999. [PubMed: 10320386]
- Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V: A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis: ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 330:585, 1994. [PubMed: 8302340]
- Berg D, Postuma RB, Bloem B, et al: Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord* 29:454, 2014. [PubMed: 24619848]
- Bharucha NE, Bharucha EP, Bhabha SR: Machado-Joseph-Azorean disease in India. *Arch Neurol* 43:142, 1986. [PubMed: 3947253]
- Blackstone C: Cellular pathways of hereditary spastic paraplegia. *Ann Rev Neurosci* 35:25, 2012. [PubMed: 22540978]
- Bonduelle M: Amyotrophic lateral sclerosis. In: Vinken RT, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 29. Amsterdam, North Holland, 1975, pp 281–338.
- Braak H, Del Tredici K: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology* 70:1916, 2008. [PubMed: 18474848]
- Bradley WG, Good P, Rasool CG, et al: Morphometric and biochemical studies of peripheral nerves in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 14:267, 1983. [PubMed: 6195954]
- Brandt S: *Werdnig-Hoffmann's Infantile Progressive Muscular Atrophy*. Thesis: Vol 22. Copenhagen, Munksgaard, 1950.
- Breedveld GJ, Percy AK, MacDonald ME, et al: Clinical and genetic heterogeneity in benign hereditary chorea. *Neurology* 59:579, 2002. [PubMed: 12196653]
- Brice A: Genetics of Parkinson's disease: LRRK2 on the rise. *Brain* 128:2760, 2005. [PubMed: 16311269]
- Britton JW, Uitti RJ, Ahlskog JE, et al: Hereditary late-onset chorea without significant dementia. *Neurology* 45:443, 1995. [PubMed: 7898693]
- Brown R, Al-Chalabi A: Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 377, 162, 2017. [PubMed: 28700839]
- Brown J, Lantos P, Stratton M, et al: Familial progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:473, 1993. [PubMed: 8505637]
- Brun A, Passant U: Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type: Structural characteristics, diagnostic criteria, and relation to frontotemporal dementia. *Acta Neurol Scand* 168:28, 1996.
- Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla LH, et al: Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature* 344:540, 1990. [PubMed: 2320125]
- Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP: A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 64:485, 2008. [PubMed: 19067353]

- Burke RE, Fahn S, Marsden CD: Torsion dystonia: A double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology* 36:160, 1986. [PubMed: 3511401]
- Burkhardt CR, Filley CM, Kleinschmidt-Demasters BK, et al: Diffuse Lewy body disease and progressive dementia. *Neurology* 38:1520, 1988. [PubMed: 2843793]
- Burns JM, Galvin JE, Roed CM, et al: The pathology of the substantia nigra in Alzheimer disease with extrapyramidal signs. *Neurology* 64:1397, 2005. [PubMed: 15851730]
- Byers RK, Banker BQ: Infantile muscular atrophy. *Arch Neurol* 5:140, 1961. [PubMed: 13689565]
- Byers RK, Gilles FH, Fung C: Huntington's disease in children: Neuropathologic study of four cases. *Neurology* 23:561, 1973. [PubMed: 4267989]
- Byrne EJ, Lennox G, Lowe J, Godwin-Austen RB: Diffuse Lewy body disease: Clinical features in 15 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:709, 1989. [PubMed: 2545827]
- Caekebeke JFV, Jennekens-Schinkel A, van der Linden ME, et al: The interpretation of dysprosody in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:145, 1991. [PubMed: 2019840]
- Cancel G, Abbas N, Stevanin G, et al: Marked phenotypic heterogeneity associated with expansion of a CAG repeat sequence at the spinocerebellar ataxia/3 Machado-Joseph disease locus. *Am J Hum Genet* 57:809, 1995. [PubMed: 7573040]
- Carlson JD, Neumiller JJ, Swain LD, et al: Postoperative delirium in Parkinson's disease patients following deep brain stimulation surgery. *J Clin Neurosci* 21: 1192, 2014. [PubMed: 24518269]
- Carroll WM, Mastaglia FL: Leber's optic neuropathy. *Brain* 102:559, 1979. [PubMed: 497804]
- Cedarbaum JM, Gandy SE, McDowell FH: "Early" initiation of levodopa treatment does not promote the development of motor response fluctuations, dyskinesias, or dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 41:622, 1991. [PubMed: 2027475]
- Chin SS-M, Goldman JE: Glial inclusions in CNS degenerative diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 55:499, 1996. [PubMed: 8627339]
- Chio A, Benzi G, Dossena M, et al: Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain* 128:472, 2005. [PubMed: 15634730]
- Chio A, Brignolio F, Leone M, et al: A survival analysis of 155 cases of progressive muscular atrophy. *Acta Neurol Scand* 72:407, 1985. [PubMed: 4082906]
- Clarke CE, Guttman M: Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's disease. *Lancet* 360:1767, 2002. [PubMed: 12480442]
- Cobb JL, Wolf PA, Au R, et al: The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham study. *Neurology* 45:1707, 1995. [PubMed: 7675231]
- Cohan SL, Kattah JC, Limaye SR: Familial tapetoretinal degeneration and epilepsy. *Arch Neurol* 36:544, 1979. [PubMed: 475618]
- Colosimo C, Albanese A, Hughes AJ, et al: Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson's disease. *Arch Neurol* 52:294, 1995. [PubMed: 7872884]
- Cooper IS: 20-year follow-up study of the neurosurgical treatment of dystonia musculorum deformans. In: Eldridge R, Fahn S (eds): *Advances in Neurology*. Vol 14: Dystonia. New York, Raven Press, 1976, pp 423-453.

- Crane PK, Walker R, Hubbard RA, et al: Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med* 369:540, 2013. [[PubMed: 23924004](#)]
- Creutzfeldt HG: Über eine eigenartige herdformige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 57:1, 1920.
- Cross HE, McKusick VA: The mast syndrome. *Arch Neurol* 16:1, 1967. [[PubMed: 6024251](#)]
- Cudkowicz ME, McKenna-Yasek D, Chen C, et al: Limited corticospinal tract involvement in amyotrophic lateral sclerosis subjects with the A4V mutation in the copper/zinc superoxide dismutase gene. *Ann Neurol* 43:703, 1998. [[PubMed: 9629839](#)]
- Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al: Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 383:533, 2014. [[PubMed: 24183563](#)]
- Curtis AR, Fey C, Morris CM, et al: Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet* 28:350, 2001. [[PubMed: 11438811](#)]
- Cury R, Galhardoni R, Fontoff ET, et al: Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Neurology* 83:1403, 2014. [[PubMed: 25217059](#)]
- Dabby R, Lange DJ, Trojaborg W, et al: Inclusion body myositis mimicking motor neuron disease. *Arch Neurol* 58:1253, 2001. [[PubMed: 11493165](#)]
- Daniele A, Moro E, Bentivoglio AR: [Zolpidem](#) in progressive supra-nuclear palsy. *N Engl J Med* 341:543, 1999. [[PubMed: 10447452](#)]
- Davenport CB: Huntington's chorea in relation to heredity and eugenics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1:283, 1915. [[PubMed: 16575999](#)]
- de Bie RAM, de Haan RJ, Nijssen PCG, et al: Unilateral pallidotomy in Parkinson's disease: A randomized, single-blind multicentre trial. *Lancet* 354:1665, 1999. [[PubMed: 10568567](#)]
- de Yébenes JG, Sarasa JL, Daniel SE, Lees AJ: Familial progressive supranuclear palsy. *Brain* 118:1095, 1995. [[PubMed: 7496773](#)]
- Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Group: Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 345:956, 2001. [[PubMed: 11575287](#)]
- DeJong RN: The history of Huntington's chorea in the United States of America. In: Barbeau A, Klawans HL, Paulson GW, et al (eds): *Advances in Neurology*. Vol 1: Huntington's Chorea, 1872–1972. New York, Raven Press, 1973, pp 19–27.
- DeKosky ST, Scheff SW: Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: Correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 27:457, 1990. [[PubMed: 2360787](#)]
- Deonna T: DOPA-sensitive progressive dystonia of childhood with fluctuations of symptoms—Segawa's syndrome and possible variants. *Neuropediatrics* 17:81, 1986. [[PubMed: 3724992](#)]
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al: A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson disease. *N Engl J Med* 355:896, 2006. [[PubMed: 16943402](#)]
- Diamond SG, Markham CH, Hoehn MM, et al: Multi-center study of Parkinson mortality with early versus late dopa treatment. *Ann Neurol* 22:8, 1987. [[PubMed: 3631925](#)]
- Doody RS, Raman R, Farlow M, et al: A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 369:341, 2013. [[PubMed: 23883379](#)]
- Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al: Phase 3 trials of solanezumab for treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 370:311,

2014. [PubMed: 24450890]

Donadio V, Incensi A, Rizzo G, et al: A new potential biomarker for dementia with Lewy bodies. *Neurology* 89:318, 2017. [PubMed: 28667178]

Dubois B, Slachevsky A, Pillon B, et al: "Applause sign" helps to discriminate PSP from FTD and PD. *Neurology* 64:2132, 2005. [PubMed: 15985587]

Dunlap CB: Pathologic changes in Huntington's chorea, with special reference to corpus striatum. *Arch Neurol Psychiatry* 18:867, 1927.

Egan MF, Kost H, Tariot PN, et al: Randomized trial of Verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 378:1691, 2018. [PubMed: 29719179]

Elias WJ, Huss D, Tiffini Voss NCS, et al: A pilot trial of focused ultrasound for essential tremor. *N Engl J Med* 369:640, 2013. [PubMed: 23944301]

Farmer TW, Wingfield MS, Lynch SA, et al: Ataxia, chorea, seizures, and dementia. *Arch Neurol* 46:774, 1989. [PubMed: 2742549]

Farrer LA, Conneally M: Predictability of phenotype in Huntington's disease. *Arch Neurol* 44:109, 1987. [PubMed: 2948483]

Feany MD, Dickson DW: Widespread cytoskeletal pathology characterizes corticobasal degeneration. *Am J Pathol* 146:1388, 1995. [PubMed: 7778678]

Fearnley JM, Revesz T, Brooks DJ, et al: Diffuse Lewy body disease presenting with a supranuclear gaze palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:159, 1991. [PubMed: 1850451]

Ferrer I, Santpere G, van Leeuwen FW: Argyrophilic grain disease. *Brain* 131, 1416, 2008. [PubMed: 18234698]

Filla A, Moss AJ: Idebenone for treatment of Friedreich's ataxia. *Neurology* 60:1569, 2003. [PubMed: 12771240]

Fink JK: Hereditary spastic paraplegia: Clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol* 126:307, 2013. [PubMed: 23897027]

Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al: Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 377:1723, 2017. [PubMed: 29091570]

Finlayson MH, Guberman A, Martin JB: Cerebral lesions in familial amyotrophic lateral sclerosis and dementia. *Acta Neuropathol* 26:237, 1973. [PubMed: 4769153]

Fisher CM: Pure spastic paralysis of corticospinal origin. *Can J Neurol Sci* 4:251, 1977. [PubMed: 597798]

Flatau E, Sterling W: Progressiver Torsionsspasmus bei Kindern. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 7:586, 1911.

Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al: Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 362:2077, 2010. [PubMed: 20519680]

Fowler HL: Machado-Joseph-Azorean disease: A ten-year study. *Arch Neurol* 41:921, 1984. [PubMed: 6477227]

Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al: Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 344:710, 2001. [PubMed: 11236774]

Gearing M, Olson DA, Wattis RL, Mirra S: Progressive supranuclear palsy: Neuropathologic and clinical heterogeneity. *Neurology* 44:1015, 1994. [PubMed: 8208392]

Gilbert JJ, Kish SJ, Chang LJ, et al: Dementia, parkinsonism, and motor neuron disease: Neurochemical and neuropathological correlates. *Ann Neurol* 24:688, 1988. [PubMed: 2904794]

Downloaded 2020-10-12 2:56 P Your IP is 190.106.205.238

- Gilliam TC, Brzustowicz LM, Castilla LH, et al: Genetic homogeneity between acute and chronic forms of spinal muscular atrophy. *Nature* 345:823, 1990. [PubMed: 1972783]
- Gilman S, Romanul FCA: Hereditary dystonic paraplegia with amyotrophy and mental deficiency: Clinical and neuropathological characteristics. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 22. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp 445–465.
- Goudsmit J, White BJ, Weitkamp LR, et al: Familial Alzheimer's disease in two kindreds of the same geographic and ethnic origin. *J Neurol Sci* 49:79, 1981. [PubMed: 7205322]
- Gout O, Fontaine B, Lyon-Caen O: Paraparesis spastique de l'adulte orientation diagnostiques. *Rev Neurol* 150:809, 1994. [PubMed: 7676115]
- Graham JG, Oppenheimer DR: Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 32:28, 1969. [PubMed: 5774131]
- Greco CM, Berman RF, Martin RM, et al: Neuropathology of fragile-X tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Brain* 129:243, 2006. [PubMed: 16332642]
- Greenamyre JT: Huntington's disease-making connections. *N Engl J Med* 356:518, 2007. [PubMed: 17267914]
- Greenfield JG: *The Spino-Cerebellar Degenerations*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1954.
- Griggs RC, Moxley RT, LaFrance RA, et al: Hereditary paroxysmal ataxia: Response to acetazolamide. *Neurology* 28:1259, 1978. [PubMed: 366453]
- Grimes DA, Lang AE, Bergeron CB: Dementia as the most common presentation of cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 53:1969, 1999. [PubMed: 10599767]
- Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, et al: *TREM2* variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 368:117, 2013. [PubMed: 23150934]
- Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, et al: A polymorphic DNA marker, genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 306:234, 1983. [PubMed: 6316146]
- Hadzi TC, Hendricks AE, Latourelle JC, et al: Assessment of cortical and striatal involvement in 523 Huntington brains. *Neurology* 79:1708, 2012. [PubMed: 23035064]
- Hakim AM, Mathieson G: Basis of dementia in Parkinson's disease. *Lancet* 2:729, 1978. [PubMed: 80646]
- Hallett M, Khoshbin S: A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain* 103:301, 1980. [PubMed: 7397480]
- Hardie RJ, Pullon HW, Harding AE, et al: Neuroacanthocytosis: A clinical, haematological, and pathological study of 19 cases. *Brain* 114(Pt 1A):13, 1991. [PubMed: 1998879]
- Harding AE: Clinical features and classification of inherited ataxias. In: Harding AE, Deufel T (eds): *Inherited Ataxias*. New York, Raven Press, 1993, pp 1–14.
- Harding AE: Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes: A clinical and genetic study of a disorder distinct from Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:503, 1981. [PubMed: 7276963]
- Hardy J: Alzheimer disease: Genetic evidence points to a single pathogenesis. *Ann Neurol* 54:143, 2003. [PubMed: 12891664]
- Hardy J, Revesz T: The spread of neurodegenerative disease. *N Engl J Med* 366:2126, 2012. [PubMed: 22646635]
- Hardy J, Selkoe DJ: The amyloid hypothesis of Alzheimer disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297:353, 2001.



Hayden MR, Martin WRW, Stoessi AJ, et al: Positron emission tomography in the early diagnosis of Huntington's disease. *Neurology* 36:888, 1986. [PubMed: 2940474]

Hely MA, Reid WGJ, Halliday GM, et al: Diffuse Lewy body disease: Clinical features in nine cases without coexistent Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:531, 1996. [PubMed: 8778258]

Hensmann Mosss DJ, Poulter M, Beck J, et al: C9orf72 expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology* 82:292, 2014. [PubMed: 24363131]

Hirano A, Kurland LT, Krooth RS, Lessell S: Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the Island of Guam: I. Clinical features. *Brain* 84:642, 1961. [PubMed: 13907609]

Hirano A, Malamud M, Kurland LT: Parkinsonism-dementia complex on the Island of Guam: II. Pathological features. *Brain* 84:662, 1961. [PubMed: 13907610]

Hirayama K, Tomonaga M, Kitano K, et al: Focal cervical poliopathy causing juvenile muscular atrophy of distal upper extremity: A pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:285, 1987. [PubMed: 3559609]

Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. *Neurology* 17:427, 1967. [PubMed: 6067254]

Holmes GM: A form of familial degeneration of the cerebellum. *Brain* 30:466, 1907a.

Holmes GM: An attempt to classify cerebellar disease with a note on Marie's hereditary cerebellar ataxia. *Brain* 30:545, 1907b.

Hotson JR, Langston EB, Louis AA: The search for a physiologic marker of Machado-Joseph disease. *Neurology* 37:112, 1987. [PubMed: 3467220]

Howard R, McShane R, Lindesay J, et al: Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 366:893, 2012. [PubMed: 22397651]

Hudson AJ: Amyotrophic lateral sclerosis and its associations with dementia, parkinsonism and other neurologic disorders. *Brain* 104:217, 1981. [PubMed: 7016254]

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Less AJ: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:181, 1992. [PubMed: 1564476]

Hunker CJ, Abbs JH: Frequency of parkinsonian resting tremor in the lips, jaw, tongue, and index finger. *Mov Disord* 5:71, 1990. [PubMed: 2296262]

Hunt JR: Dyssynergia cerebellaris myoclonica—primary atrophy of the dentate system: A contribution to the pathology and symptomatology of the cerebellum. *Brain* 44:490, 1921.

Hunt JR: Dyssynergia cerebellaris progressiva: A chronic progressive form of cerebellar tremor. *Brain* 37:247, 1914.

Hunt JR: Progressive atrophy of the globus pallidus. *Brain* 40:58, 1917.

Hunt JR: The striocerebellar tremor. *Arch Neurol Psychiatry* 8:664, 1922.

Huntington G: On chorea. *Med Surg Rep* 26:317, 1872.

Huntington Study Group: Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease. A randomized controlled trial. *Neurology* 66:366, 2006. [PubMed: 16476934]

Hutton JT, Morris JL: Long-acting carbidopa-levodopa in the management of moderate and advanced Parkinson's disease. *Neurology* 42(Suppl 1):51, 1992. [PubMed: 1549202]

Iizuka R, Hirayama K, Maehara K: Dentato-rubro-pallidoluysian atrophy: A clinico-pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:1288, 1984. [PubMed: 6512549]

Ince PG, Evans J, Kropp M, et al: Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology* 60:1252, 2003. [PubMed: 12707426]

Jagust W: Untangling vascular dementia. *Lancet* 358:2097, 2001. [PubMed: 11784618]

Jakob A: Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde (Spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 64:147, 1921.

Jakob A: Über eine der multiplen Sklerose klinisch nahestehende Erkrankung des Zentralnervensystems (Spastische Pseudosklerose) mit bemerkenswertem anatomischen Befunde. *Med Klin* 17:382, 1921.

Joachim CL, Morris JH, Selkoe DJ: Clinically diagnosed Alzheimer disease: Autopsy results in 150 cases. *Ann Neurol* 24:50, 1988. [PubMed: 3415200]

Johnson WG, Wigger J, Karp HR: Juvenile spinal muscular atrophy: A new hexosamine deficiency phenotype. *Ann Neurol* 11:11, 1982. [PubMed: 6460466]

Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, et al: Variant of associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 368:107, 2013. [PubMed: 23150908]

Kaeser HE: Scapuloperoneal muscular dystrophy. *Brain* 88:407, 1965. [PubMed: 5828910]

Katzenschlager R, Head J, Schrag A, et al: Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 71:474, 2008. [PubMed: 18579806]

Katzman R: Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 43:13, 1993. [PubMed: 8423876]

Kennedy WR, Alter M, Sung JH: Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset: A sex-linked recessive trait. *Neurology* 18:617, 1968.

Khan NL, Graham E, Critchley P, et al: Parkin disease: A phenotypic study of a large case series. *Brain* 126:1279, 2003. [PubMed: 12764051]

Kiernan JA, Hudson AJ: Frontal lobe atrophy in motor neuron diseases. *Brain* 117:747, 1994. [PubMed: 7922462]

Kjellin KG: Hereditary spastic paraplegia and retinal degeneration (Kjellin syndrome and Barnard-Scholz syndrome). In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 22. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp 467-473.

Klawans HL: Hemiparkinsonism as a late complication of hemiatrophy: A new syndrome. *Neurology* 31:625, 1981. [PubMed: 7194980]

Klein C, Brown R, Wenning G, et al: The "cold hands sign" in multiple system atrophy. *Mov Disord* 12:514, 1997. [PubMed: 9251069]

Koeppen AH: The hereditary ataxias. *J Neuropathol Exp Neurol* 57:531, 1998. [PubMed: 9630233]

Koller WC: Pharmacologic treatment of parkinsonian tremor. *Arch Neurol* 43:126, 1984.

Koller WC, Davenport J: Genetic testing in Huntington's disease. *Ann Neurol* 16:511, 1984. [PubMed: 6238568]

- Kolodny EH, Raghavan SS: G<sub>M2</sub>-gangliosidosis hexosaminidase mutations not of the Tay-Sachs type produce unusual clinical variants. *Trends Neurosci* 6:16, 1983.
- Konigsmark BW: Hereditary diseases of the nervous system with hearing loss. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 22. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp 499–526.
- Konigsmark BW, Weiner LP: The olivopontocerebellar atrophies: A review. *Medicine (Baltimore)* 49:227, 1970. [[PubMed: 4910986](#)]
- Kosaka K: Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 237:197, 1990. [[PubMed: 2196340](#)]
- Kugelberg E: Chronic proximal (pseudomyopathic) spinal muscular atrophy: Kugelberg-Welander syndrome. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 22. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp 67–80.
- Kugelberg E, Welander L: Heredofamilial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy. *Arch Neurol Psychiatry* 5:500, 1956.
- La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB: Androgen receptor mutation in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 352:77, 1991. [[PubMed: 2062380](#)]
- Laitinen LV: Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 76:53, 1992. [[PubMed: 1727169](#)]
- Lance JW, Schwab RS, Peterson EA: Action tremor and the cogwheel phenomenon in Parkinson's disease. *Brain* 86:95, 1963. [[PubMed: 13928399](#)]
- Lang AE: The progression of Parkinson disease. A hypothesis. *Neurology* 68:948, 2007. [[PubMed: 17372132](#)]
- Lantos P: The definition of multiple system atrophy: A review of recent developments. *J Neuropathol Exp Neurol* 57:1099, 1998. [[PubMed: 9862632](#)]
- Lasker AG, Zee DS, Hain TC, et al: Saccades in Huntington's disease: Initiation defects and distractibility. *Neurology* 37:364, 1987. [[PubMed: 2950337](#)]
- Leber T: Ueber hereditäre und congenital angelegte Sehnervenleiden. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 17:249, 1871.
- Lee J-M, Ramos EM, Lee J-H, et al: CAG repeat expansion in Huntington disease determines age at onset in a fully dominant fashion. *Neurology* 78:690, 2012. [[PubMed: 22323755](#)]
- Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al: Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol* 70:327, 2011. [[PubMed: 21823158](#)]
- Leenders KL, Frackowiak SJ, Lees AJ: Steele-Richardson-Olszewski syndrome. *Brain* 111:615, 1988. [[PubMed: 3133078](#)]
- Lees AJ: Trauma and Parkinson's disease. *Rev Neurol* 153:541, 1997. [[PubMed: 9684017](#)]
- Leigh RJ, Newman SA, Folstein SE, et al: Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology* 33:1268, 1983. [[PubMed: 6225033](#)]
- Lennox G: Lewy body dementia. *Baillieres Clin Neurol* 1:653, 1993.
- Leverenz J, Sumi SM: Parkinson's disease in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 43:662, 1986. [[PubMed: 3729742](#)]
- Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, et al: Candidate gene for the chromosome familial Alzheimer's disease locus. *Science* 269:973, 1995. [[PubMed: 7638622](#)]
- LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R, et al: Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system. PREFER study. *Neurology* 68:1262, 2007. [[PubMed: 17438216](#)]
- Li F, Harmer P, Fitzgerald K, et al: Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 366:511, 2012. [[PubMed: 22316445](#)]

- 
- 
- Li G, Silverman JM, Smith CJ, et al: Age at onset and familial risk in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 152:424, 1995. [[PubMed: 7864270](#)]
- 
- Lill CM, Klein C: *Parkinson's Disease. Molecular Mechanisms Underlying Pathology. Chapter 1-The Neurogenetics of Parkinson's Disease and Putative Links to Other Neurodegenerative Disorders*, London. Academic Press, 2017, pp 1–40.
- 
- Limousin P, Krack P, Pollak P, et al: Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 339:1105, 1998. [[PubMed: 9770557](#)]
- 
- Lin DJ, Hermann KL, Schmahmann JD: The diagnosis and natural history of multiple system atrophy, cerebellar type. *Cerebellum* 15:663, 2016. [[PubMed: 26467153](#)]
- 
- Linn RT, Wolf PA, Bachman DL: Preclinical phase of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 52:485, 1995. [[PubMed: 7733843](#)]
- 
- Lohmann E, Periquet M, Bonifati V, et al: How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Ann Neurol* 54:176, 2003. [[PubMed: 12891670](#)]
- 
- Lomas DA, Carrell RW: Serpinopathies and the conformational dementias. *Nat Rev Genet* 3:759, 2002. [[PubMed: 12360234](#)]
- 
- Louis-Bar D, van Bogaert L: Sur la dyssynergie cérébelleuse myoclonique (Hunt). *Monatsschr Psychiatr Neurol* 113:215, 1947. [[PubMed: 20245313](#)]
- 
- Maddalena A, Papassotiropoulos A, Muller-Tillmanns B, et al: Biochemical diagnosis of Alzheimer disease by measuring cerebrospinal fluid ratio of phosphorylated tau protein to beta-amyloid peptide42. *Arch Neurol* 60:1202, 2003. [[PubMed: 12975284](#)]
- 
- Margolis RL, O'Hearn E, Rosenblatt A, et al: A disorder similar to Huntington's disease is associated with a novel CAG repeat expansion. *Ann Neurol* 50:373, 2001.
- 
- Marie P: Sur l'hérédité-ataxie cérébelleuse. *Semin Med* 13:444, 1893.
- 
- Marie P, Foix C, Alajouanine T: De l'atrophie cérébelleuse tardive à prédominance corticale. *Rev Neurol* 38:849, 1082, 1922.
- 
- Marsden CD: Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:672, 1994. [[PubMed: 7755681](#)]
- 
- Martilla PJ, Rinne UK: Disability and progression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 56:159, 1967.
- 
- Mata M, Dorrovini-Zis K, Wilson M, Young AB: New form of familial Parkinson dementia syndrome: Clinical and pathologic findings. *Neurology* 33:1439, 1983. [[PubMed: 6685236](#)]
- 
- Mayeux R, Chen J, Mirabello E, et al: An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 40:1513, 1990. [[PubMed: 2215941](#)]
- 
- McGeer PL, McGeer EG, Suzuki J, et al: Aging, Alzheimer disease and the cholinergic system of the basal forebrain. *Neurology* 34:741, 1984. [[PubMed: 6539435](#)]
- 
- McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: A randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 356:2031, 2000. [[PubMed: 11145488](#)]
- 
- McKeith LG, Dickson DW, Low J, et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65:1992, 2005.
- 
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 34:939, 1984. [[PubMed: 6610841](#)]
- 
-

McKhann G, Knopman DS, Chertkow H, et al: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7:263, 2011. [PubMed: 21514250]

McMonagle P, Deering F, Berliner Y, et al: The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology* 66:331, 2006. [PubMed: 16476930]

McNamara MJ, Gomez-Isla T, Hyman BT: Apolipoprotein E genotype and deposits of Abeta40 and Abeta42 in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 55:1001, 1998. [PubMed: 9678319]

McNaught K, Kapustin A, Jackson T, et al: Brainstem pathology in DYT1 primary torsion dystonia. *Neurology* 56:540, 2004.

McShane MA, Boyd S, Harding B, et al: Progressive bulbar paralysis of childhood: A reappraisal of Fazio-Londe disease. *Brain* 115:1889, 1992. [PubMed: 1486466]

Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al: Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 377:1713, 2017. [PubMed: 29091557]

Mendez MF, Mendez MA, Martin R, et al: Complex visual disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology* 40:439, 1990. [PubMed: 2314585]

Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al: Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 378:625, 2018. [PubMed: 29443664]

Mesulam MM: Primary progressive aphasia—a language-based dementia. *N Engl J Med* 349:1535, 2003. [PubMed: 14561797]

Mesulam MM: Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 11:592, 1982. [PubMed: 7114808]

Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al: Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 73:1227, 2009a.

Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al: Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 73:1218, 2009b.

Mollaret P: *La Maladie de Friedreich*. Paris, Legrand, 1929.

Moreno Martinez JM, Garcia de la Rocha ML, Martin Araquez A: Monomelic segmental amyotrophy: A Spanish case involving the leg. *Rev Neurol (Paris)* 146:443, 1990. [PubMed: 2204988]

Mulder DW, Kurland LT, Offord KP, Beard CM: Familial adult motor neuron disease: Amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 36:511, 1986. [PubMed: 3960325]

Multiple-System Atrophy Research Collaboration: Mutations in *COQ2* in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 369:233, 2013. [PubMed: 23758206]

Murata Y, Yamaguchi S, Kawakami H: Characteristic magnetic resonance imaging findings in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 55:33, 1998. [PubMed: 9443709]

Nakano KK, Dawson DM, Spence A: Machado disease: A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology* 22:49, 1972. [PubMed: 5061839]

Neary D, Snowden JS, Bowden DM: Neuropsychological syndromes in presenile dementia due to cerebral atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

49:163, 1986. [PubMed: 2419511]

Nee LE, Eldridge R, Sunderland T, et al: Dementia of the Alzheimer type: Clinical and family study of 22 twin pairs. *Neurology* 37:359, 1987. [PubMed: 3822128]

Nielsen JE, Krabbe K, Jennum P, et al: Autosomal dominant pure spastic paraplegia: A clinical, paraclinical and genetic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:61, 1998. [PubMed: 9436729]

Nikoskelainen E, Savontaus ML, Wanne OP, et al: Leber's hereditary optic neuroretinopathy—a maternally inherited disease: A genealogic study in four pedigrees. *Arch Ophthalmol* 105:665, 1987. [PubMed: 3619743]

Nygaard TG, Duvoisin RC: Hereditary dystonia-parkinsonism syndrome of juvenile onset. *Neurology* 36:1424, 1986. [PubMed: 3762960]

Nygaard TG, Wilhelmsen KC, Risch NJ, et al: Linkage mapping of dopa-responsive dystonia (DRD) to chromosome 14q. *Nat Genet* 5:386, 1993. [PubMed: 8298648]

Oba H, Yagashita A, Terada H, et al: New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 64:2050, 2005. [PubMed: 15985570]

Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM: Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol* 20:237, 1961. [PubMed: 13730588]

Okun MS: Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 367:1529, 2012. [PubMed: 23075179]

Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al: A double-blind delayed start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 361:1268, 2009. [PubMed: 19776408]

Oppenheim H: *Textbook of Nervous Diseases* (A. Bruce, transl). Edinburgh, Schulze, 1911, p 512.

Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, et al: Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 61:46, 2003. [PubMed: 12847155]

Pakkenberg B, Moller A, Gundersen HJG, et al: The absolute number of nerve cells in substantia nigra in normal subjects and in patients with Parkinson's disease estimated with an unbiased stereological method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:30, 1991. [PubMed: 2010756]

Papapetropoulos S, Singer C, Ross OA, et al: Clinical heterogeneity of the LRRK2 G2019S mutation. *Arch Neurol* 63:1242, 2006. [PubMed: 16966501]

Papp MI, Kahn JE, Lantos PL: Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 94:79, 1989. [PubMed: 2559165]

Parkkinen L, O'Sullivan SS, Kuoppamaki M, et al: Does levodopa accelerate the pathologic process in Parkinson disease brain? *Neurology* 77:1420, 2011. [PubMed: 21917769]

PD Med Collaborative Group: Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet* 384:1196, 2014. [PubMed: 24928805]

Pearn J: Classification of spinal muscular atrophies. *Lancet* 1:919, 1980. [PubMed: 6103267]

Perry RJ, Hodges JR: Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. *Brain* 122:383, 1999. [PubMed: 10094249]

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56:303, 1999. [PubMed: 10559727]



10190820]

Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, et al: The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: Evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann Neurol* 45:577, 1999. [PubMed: 10319879]

Pick A: Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Med Wochenschr* 17:165, 1892.

Pierantozzi M, Pietroiosti A, Brusa L, et al: *Helicobacter pylori* eradication and L-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology* 66:1824, 2006.

Pincus JH, Barry K: Influence of dietary protein on motor fluctuations in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 44:270, 1987. [PubMed: 3827678]

Polvikoski T, Sulkava R, Haltia M, et al: Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of  $\beta$ -amyloid protein. *N Engl J Med* 333:1242, 1995. [PubMed: 7566000]

Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al: Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276:2045, 1997. [PubMed: 9197268]

Pringle CE, Hudson AS, Munoz DG, et al: Primary lateral sclerosis: Clinical features, neuropathology, and diagnostic criteria. *Brain* 115:495, 1992. [PubMed: 1606479]

Probst A, Tolnay M: La maladie des grains argyrophiles: Une cause fréquente mais encore largement méconnue de démence chez les personnes âgées. *Rev Neurol* 158:155, 2002. [PubMed: 11965171]

Querfurth HW, LaFerla FM: Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 362:329, 2010. [PubMed: 20107219]

Quinn NP, Toone B, Lang AE, et al: Dopa dose-dependent sexual deviation. *Br J Psychiatry* 142:296, 1983. [PubMed: 6860883]

Qureshi AI, Wilmot G, Dihenia B, et al: Motor neuron disease with Parkinsonism. *Arch Neurol* 53:987, 1996. [PubMed: 8859060]

Rajput AH, Gibb WRG, Zhong XH, et al: Dopa-responsive dystonia: Pathological and biochemical observations in a case. *Ann Neurol* 35:396, 1994. [PubMed: 7908789]

Rajput AH, Rozdilsky B: Dysautonomia in parkinsonism: A clinicopathologic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:1092, 1976. [PubMed: 188990]

Rampoldi L, Dobson-Stone C, Rubio JP, et al: A conserved sorting-associated protein is mutant in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet* 28:119, 2001. [PubMed: 11381253]

Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al: A five-year study of the incidence of dyskinesias in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 342:1484, 2000. [PubMed: 10816186]

Rascol O, Brooks DJ, Melamel E, et al: Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: A randomized, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 365:947, 2005. [PubMed: 15766996]

Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP: Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol* 18:20, 1968. [PubMed: 5634369]

Reisberg B, Doody R, Stoffer A, et al: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 348:1333, 2003. [PubMed: 12672860]

Renner JA, Burns JM, Hou CE, et al: Progressive posterior cortical dysfunction. *Neurology* 63:1175, 2004. [PubMed: 15477534]

Richardson JC, Steele J, Olszewski J: Supranuclear ophthalmoplegia, pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Trans Am Neurol Assoc* 88:25, 1963. [PubMed: 14272249]

Downloaded 2020-10-12 2:56 P Your IP is 190.106.205.238

- 
- 
- Rifal Z, Klitzke M, Tawil R, et al: Dementia of adult polyglucosan body disease. *Arch Neurol* 51:90, 1994. [[PubMed: 8274116](#)]
- 
- Riley DE, Lang AE, Lewis A, et al: Cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 40:1203, 1990. [[PubMed: 2381527](#)]
- 
- Riordan-Eva P, Sanders MD, Govan GG, et al: The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Brain* 118:319, 1995. [[PubMed: 7735876](#)]
- 
- Robitaille Y, Carpenter S, Karpati G, Dimauro S: A distinct form of adult polyglucosan body disease with massive involvement of central and peripheral neuronal processes and astrocytes. *Brain* 103:315, 1980. [[PubMed: 6249438](#)]
- 
- Rojo A, Pernaute RS, Fontan A, et al: Clinical genetics of familial progressive supranuclear palsy. *Brain* 122:1233, 1999. [[PubMed: 10388790](#)]
- 
- Romanul FCA, Fowler HL, Radvany J, et al: Azorean disease of the nervous system. *N Engl J Med* 296:1505, 1977. [[PubMed: 865531](#)]
- 
- Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al: Mutations in Cu-Zn super-oxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362:59, 1993. [[PubMed: 8446170](#)]
- 
- Rosenberg RN: DNA-triplet repeats and neurologic disease. *N Engl J Med* 335:1222, 1996. [[PubMed: 8815946](#)]
- 
- Rosenberg RN, Nyhan WL, Bay C, Shore P: Autosomal dominant striatonigral degeneration: A clinical, pathologic and biochemical study of a new genetic disorder. *Neurology* 26:703, 1976. [[PubMed: 945867](#)]
- 
- Roses AD: Apolipoprotein E gene typing in the differential diagnosis, not prediction, of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 38:6, 1995. [[PubMed: 7611727](#)]
- 
- Rusinick H, De Santi S, Frid D, et al: Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline: 6-year longitudinal MR imaging study of normal aging. *Radiology* 229:691, 2003. [[PubMed: 14657306](#)]
- 
- Safe AF, Cooper S, Windsor ACM: Cerebellar ataxia in the elderly. *Proc R Soc Med* 85:449, 1992.
- 
- Sakai T, Antoku Y, Iwashita H, et al: Chorea-acanthocytosis: Abnormal composition of covalently bound fatty acids of erythrocyte membrane proteins. *Ann Neurol* 29:664, 1991. [[PubMed: 1832532](#)]
- 
- Sakai T, Ohta M, Ishino H: Joseph disease in a non-Portuguese family. *Neurology* 33:74, 1983. [[PubMed: 6681562](#)]
- 
- Sasaki H, Muramoto A, Kanazawa I, et al: Regional distribution of amino acid transmitters in postmortem brains of presenile and senile dementia of Alzheimer type. *Ann Neurol* 19:263, 1986. [[PubMed: 2870679](#)]
- 
- Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, et al: Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 374:523, 2016. [[PubMed: 26863354](#)]
- 
- Savva GM, Wharton SB, Ince PC, et al: Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med* 360:2302, 2009. [[PubMed: 19474427](#)]
- 
- Schmitt HP, Esmer W, Heimes C: Familial occurrence of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism, and dementia. *Ann Neurol* 16:642, 1984. [[PubMed: 6524873](#)]
- 
- Schneider LS, Tarlot PN, Dagerman KS, et al: Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 355:1525, 2006. [[PubMed: 17035647](#)]
- 
- Schoenfeld M, Myers RH, Cupples LA, et al: Increased rate of suicide among patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*
-

47:1283, 1984. [PubMed: 6239910]

Schoonenboom NSM, Reesink FE, Verwey NA, et al: Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology* 78:47, 2012. [PubMed: 22170879]

Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, et al: Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 368:610, 2013. [PubMed: 23406026]

Scribanu N, Kennedy C: Familial syndrome with dystonia, neural deafness and possible intellectual impairment: Clinical course and pathologic features. In: Eldridge R, Fahn S (eds): *Advances in Neurology*. Vol 14: Dystonia. New York, Raven Press, 1976, pp 235–245.

Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, et al: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 14:215, 1976. [PubMed: 945938]

Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al: Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375:754, 1995. [PubMed: 7596406]

Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, et al: Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease. Evidence of slowing of functional decline. *Arch Neurol* 59:1541, 2002. [PubMed: 12374491]

Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, et al: Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 361:1651, 2009. [PubMed: 19846850]

Silverman JM, Raiford K, Edland S, et al: The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). *Neurology* 44:1253, 1994. [PubMed: 8035925]

Singleton AB, Farrar M, Johnson J, et al: alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302:841, 2003. [PubMed: 14593171]

Skre H: Hereditary spastic paraplegia in western Norway. *Clin Genet* 6:165, 1974. [PubMed: 4426134]

Snowden DA, Kemper SJ, Mortimer JA, et al: Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life: Findings from the Nun study. *JAMA* 275:528, 1996. [PubMed: 8606473]

Snowden JS, Neary D, Mann DMA: Progressive language disorder due to lobar atrophy. *Ann Neurol* 31:174, 1992. [PubMed: 1575456]

Snyder SH, D'Amato RJ: MPTP: A neurotoxin relevant to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neurology* 36:250, 1986. [PubMed: 3080696]

Spencer DD, Robbins RJ, Naftolin F, et al: Unilateral transplantation of human fetal mesencephalic tissue into the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 327:1541, 1992. [PubMed: 1435880]

Spielmeyer W: *Histopathologie des Nervensystems*. Berlin, Springer-Verlag, 1922, pp 223–229.

St. George-Hyslop PH, Tanzi RE, Polinsky RJ, et al: The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 235:885, 1987. [PubMed: 2880399]

Stargardt K: Uber familiare, progressive Degeneration in der Maculagegend. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 71:534, 1909.

Steele JC: Progressive supranuclear palsy. *Brain* 95:693, 1972. [PubMed: 4647151]

Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al: Apolipoprotein E: High avidity binding to  $\beta$ -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:1977, 1993. [PubMed: 8446617]

Svensson E, Horvath-Puho E, Thomsen RW, et al: Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 78:522, 2015. [PubMed: 2581111]

Downloaded 2020-10-12 2:56 P Your IP is 190.106.205.238

26031848]

Tandan R, Taylor R, Adesina A, et al: Benign autosomal dominant syndrome of neuronal Charcot-Marie-Tooth disease, ptosis, parkinsonism, and dementia. *Neurology* 40:773, 1990. [PubMed: 2184381]

Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, et al: Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology* 63:1168, 2004. [PubMed: 15477533]

Tasker RR, Doorly T, Yamashiro K: Thalamotomy in generalized dystonia. *Adv Neurol* 50:615, 1988. [PubMed: 3400514]

Terry RD: The pathogenesis of Alzheimer disease: An alternative to the amyloid hypothesis. *J Neuropathol Exp Neurol* 55:1023, 1996. [PubMed: 8857998]

Terry RD, Katzman R: Senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 14:497, 1983. [PubMed: 6139975]

The Parkinson Study Group: Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson disease. *N Engl J Med* 321:1364, 1989. [PubMed: 2509910]

The Parkinson Study Group: Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351:2498, 2004. [PubMed: 15590952]

Tierney MC, Fisher RH, Lewis AJ, et al: The NINCDS-ADRDA Work Group criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease: A clinicopathological study of 57 cases. *Neurology* 38:359, 1988. [PubMed: 3347338]

Troost BT, Daroff RB: The ocular motor defects in progressive supra-nuclear palsy. *Ann Neurol* 2:397, 1977. [PubMed: 617579]

Trouillas P, Serratrice G, Laplane D, et al: Levorotatory form of 5-hydroxytryptophan in Friedreich's ataxia. *Arch Neurol* 52:456, 1995. [PubMed: 7733839]

Uhl JA, Javitch JA, Snyder SN: Normal MPTP binding in Parkinson substantia nigra. *Lancet* 1:956, 1985. [PubMed: 2859415]

Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al: Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 304:1158, 2004. [PubMed: 15087508]

van Bogaert L, van Maere M, Desmedt E: Sur les formes familiales precoces de la maladie d'Alzheimer. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 102:249, 1940.

van Dijk JG, van der Velde EA, Roos RAC, et al: Juvenile Huntington's disease. *Hum Genet* 73:235, 1986. [PubMed: 2942452]

Verghese L, Lipton RB, Katz MJ, et al: Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 348:2508, 2003. [PubMed: 12815136]

Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, et al: Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 50:1323, 1998. [PubMed: 9595981]

Verschuur C, Suwijn S, Boel J, et al: A randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 380:315, 2019.

Vessie PR: On the transmission of Huntington chorea for 300 years: The Bures family group. *J Nerv Ment Dis* 76:553, 1932.

Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL: Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 352:459, 2005. [PubMed: 15689584]

Visser J, van den Berg-Vos RM, Franssen H, et al: Mimic syndromes in sporadic cases of progressive spinal muscular atrophy. *Neurology* 58:1593, 2002. [PubMed: 12058084]

Vonsattel JP, DiFiglia M: Huntington disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 57:369, 1998. [PubMed: 9596408]

Waardenburg PJ: Uber familiar-erbliche Falle von seniler Maculade-generation. *Genetica* 18:38, 1936.

Wadia NH: A variety of olivopontocerebellar atrophy distinguished by slow eye movements and peripheral neuropathy. *Adv Neurol* 41:149, 1984. [PubMed: 6093483]

Walker RH, Shashidharan P: Developments in the molecular biology of DYT1 dystonia. *Mov Disord* 18:1102, 2003. [PubMed: 14534912]

Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al: Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 242:1427, 1988. [PubMed: 3201231]

Wang L, Benzinger TL, Su Y, et al: Evaluation of tau imaging in staging Alzheimer disease and revealing interactions between  $\beta$ -amyloid and tauopathy. *JAMA Neurol* 73:1070, 2016. [PubMed: 27454922]

Warner TT, Williams LD, Walker RW, et al: A clinical and molecular genetic study of dentatorubropallidoluysian atrophy in four European families. *Ann Neurol* 37:452, 1995. [PubMed: 7717681]

Warren JD, Schott JM, Fox NC, et al: Brain biopsy in dementia. *Brain* 128:2016, 2005. [PubMed: 15901648]

Weaver FM, Follett K, Stern M, et al: Bilateral deep brains stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease. *JAMA* 301:63, 2009. [PubMed: 19126811]

Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Magalhaes M, et al: Clinical features and natural history of multiple system atrophy: An analysis of 100 cases. *Brain* 117:835, 1994. [PubMed: 7922469]

Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Magalhaes M, et al: Clinicopathologic study of 35 cases of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58:160, 1995. [PubMed: 7876845]

Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, et al: Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:184, 1998. [PubMed: 9489528]

Wexler NS, Lorimer J, Porter J, et al: Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. *Proc Natl Acad Sci* 101:3498, 2004. [PubMed: 14993615]

Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL, et al: Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Ann Neurol* 13:243, 1983. [PubMed: 6847136]

Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, et al: Alzheimer disease: Evidence for loss of cholinergic neurons in nucleus basalis. *Ann Neurol* 10:122, 1981. [PubMed: 7283399]

Wijemanne S, Jankovic J: Hemiparkinson's-hemiatrophy syndrome. *Neurology* 69:1585, 2007. [PubMed: 17938368]

Williams DR, Lees AJ: Progressive supranuclear palsy: Clinicopathologic concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 8:270, 2009. [PubMed: 19233037]

Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al: Defeating Alzheimer's disease and other dementias: A priority for European science and society. *Lancet Neurol* 15:455, 2016. [PubMed: 26987701]

Winikates J, Jankovic J: Clinical correlates of vascular parkinsonism. *Arch Neurol* 56:98, 1999. [PubMed: 9923767]

Wohlfart G, Fex J, Eliasson S: Hereditary proximal spinal muscular atrophy: A clinical entity simulating progressive muscular dystrophy. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 30:395, 1955. [[PubMed: 13301901](#)]

Woods BT, Schaumburg HH: Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia. A unique and partially treatable clinico-pathological entity. *J Neurol Sci* 17:149, 1972. [[PubMed: 5053922](#)]

Wooten GF: Agonists vs levodopa in PD. *Neurology* 60:360, 2003. [[PubMed: 12578913](#)]

Worster-Drought C, Greenfield JG, McMenemey WH: A form of familial progressive dementia with spastic paralysis. *Brain* 67:38, 1944.

Wu CK, Hohler AD. Management of orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease. *Pract Neurol* 15:100, 2015. [[PubMed: 25489118](#)]

Young AB, Shoulson I, Penney JB, et al: Huntington's disease in Venezuela: Neurologic features and functional decline. *Neurology* 36:244, 1986. [[PubMed: 2935747](#)]

Younger DS, Rowland LP, Latov N, et al: Motor neuron disease and amyotrophic lateral sclerosis: Relation of high CSF protein content to paraproteinemia and clinical syndromes. *Neurology* 40:595, 1990. [[PubMed: 2320231](#)]

Yuasa T, Ohama E, Harayama H, et al: Joseph's disease: Clinical and pathological studies in a Japanese family. *Ann Neurol* 19:152, 1986. [[PubMed: 3963757](#)]

Zeman W: Pathology of the torsion dystonias (dystonia musculorum deformans). *Neurology* 20(No 11, Pt 2):79, 1970. [[PubMed: 5529477](#)]

Zwergal A, la Fougere C, Lorenzl S, et al: Postural imbalance and falls in PSP correlate with functional pathology of the thalamus. *Neurology* 77:101, 2011. [[PubMed: 21613601](#)]



Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 39: Trastornos metabólicos adquiridos del sistema nervioso

### INTRODUCCIÓN

Un segmento importante de la medicina neurológica, y que se observa con gran frecuencia en los hospitales generales, son los padecimientos en los que el trastorno global de la función cerebral (encefalopatía) es consecuencia de la insuficiencia de algún otro sistema orgánico: corazón y circulación, pulmones y respiración, riñones, hígado, páncreas y las glándulas endocrinas. A diferencia de las enfermedades que se describen en el [capítulo 36](#), en las que una anomalía genética afecta muchos órganos y tejidos, incluso el encéfalo, los trastornos cerebrales que se describen en este capítulo son estrictamente secundarios a alteraciones de los propios órganos viscerales. Por ello se encuentran en la frontera entre la medicina interna y la neurología.

Las relaciones de este tipo, entre una enfermedad adquirida de algún órgano torácico o abdominal u órgano endocrino y el encéfalo, tienen repercusiones muy interesantes. En primer lugar, reconocer el síndrome neurológico puede servir de guía para el diagnóstico de la enfermedad sistémica; de hecho, los síntomas neurológicos pueden ser más informativos e importantes que los síntomas que se refieren al órgano afectado en primer lugar. Además, estas encefalopatías son reversibles a menudo si la disfunción general logra controlarse. Por tanto, los neurólogos deben tener conocimientos del trastorno médico subyacente ya que éstos pueden brindarle los medios para controlar la parte neurológica de la enfermedad. En otras palabras, el tratamiento de lo que parece ser una enfermedad del sistema nervioso se encuadra en el campo de la medicina interna, una razón clara por la que todo neurólogo debe estar bien capacitado en medicina interna. La investigación de las metabolopatías adquiridas tiene más importancia teórica puesto que brinda nuevas ideas respecto de la química y la patología del encéfalo. Cada enfermedad visceral afecta el encéfalo de una manera un poco diferente y, como el mecanismo patógeno no se conoce por completo en ninguna de ellas, el estudio de estas enfermedades metabólicas promete grandes recompensas para el científico.

En el [cuadro 39-1](#) se clasifican las metabolopatías adquiridas del sistema nervioso según sus modos más frecuentes de expresión clínica. No se incluyen las enfermedades causadas por deficiencias nutricionales ni las ocasionadas por fármacos o toxinas *exógenas*, que pueden considerarse metabólicas en el sentido más amplio del término; éstas se abordan en los siguientes [capítulos 40](#) y [41](#).

Cuadro 39-1

**CLASIFICACIÓN DE LAS METABOLOPATÍAS ADQUIRIDAS DEL SISTEMA NERVIOSO EN ADULTOS**

- I. Metabolopatías que se manifiestan como síndrome de confusión, estupor o coma
  - A. Isquemia-hipoxia
  - B. Hipercapnia
  - C. Hipoglucemia
  - D. Hiperglucemia
  - E. Insuficiencia hepática
  - F. Síndrome de Reye
  - G. Hiperazoemia
  - H. Alteraciones del sodio, el equilibrio del agua y la osmolalidad
  - I. Hipercalcemia
  - J. Otras encefalopatías metabólicas: acidosis secundaria a diabetes mellitus o insuficiencia renal (véase también formas de acidosis hereditaria en el [cap. 36](#)), enfermedad de Addison
  - K. Encefalopatía de la enfermedad de Hashimoto que reacciona a corticoesteroides (inflamatoria)
  - L. Mixedema
- II. Metabolopatías que se manifiestan como síndrome extrapiramidal progresivo
  - A. Degeneración hepatocerebral adquirida
  - B. Hiperbilirrubinemia y kernícterus
  - C. Hipoparatiroidismo
- III. Metabolopatías que se manifiestan como ataxia cerebelosa
  - A. Hipotiroidismo
  - B. Hipertermia
  - C. Celiaquía-esprúe
- IV. Metabolopatías que causan psicosis o demencia
  - A. Enfermedad de Cushing y encefalopatías por esteroides
  - B. Psicosis hipertiroides e hipotiroidismo (mixedema)
  - C. Hiperparatiroidismo
  - D. Encefalopatía pancreática

## ENFERMEDADES QUE SE MANIFIESTAN COMO UN SÍNDROME DE CONFUSIÓN, ESTUPOR O ESTADO DE COMA (ENCEFALOPATÍA METABÓLICA)

El síndrome de trastorno del conocimiento, sus características generales, los términos que se emplean para describirlo y mecanismos que participan en su génesis se estudian en el [capítulo 16](#). En ese capítulo se señala que las alteraciones metabólicas son causas frecuentes de trastornos del conocimiento y que su presencia debe considerarse siempre cuando no hay ningún signo focal de enfermedad cerebral, y tanto los resultados de los estudios de imágenes como los del líquido cefalorraquídeo (LCR) son normales.

En el diagnóstico diferencial ocupa un lugar importante la intoxicación por alcohol y otras sustancias. Las principales características de las encefalopatías metabólicas reversibles son confusión mental, tipificada como desorientación y falta de atención, y acompañada en ciertos casos por asterixis, temblor y mioclono, por lo general sin signos de lesión cerebral focal. Tal estado puede progresar en etapas hasta el estupor y el estado de coma. El enlentecimiento de los ritmos de fondo en el electroencefalograma (EEG) refleja la gravedad del trastorno metabólico. Con escasas excepciones, por lo común en lo que se refiere al edema cerebral y algunos casos de encefalopatía de origen hepático, los datos de los estudios de imagen son normales. En ocasiones surgen convulsiones, que por lo regular provienen de causas particulares y propias de la encefalopatía, como hiponatremia e hiperosmolaridad.

Las pruebas de laboratorio aportan datos muy útiles en el estudio de las metabolopatías adquiridas. En personas con síntomas que sugieren una encefalopatía metabólica por lo común se practican las pruebas y mediciones siguientes: valoración en suero de sodio (Na), potasio (K), cloro (Cl), calcio (Ca), **magnesio** (Mg), glucosa y  $\text{HCO}_3$ ; pruebas de función renal (nitrógeno ureico sanguíneo [BUN, *blood urea nitrogen*] y creatinina); pruebas de función hepática (aspartato aminotransferasa [AST, *aspartate aminotransferase*], alanina aminotransferasa [ALT, *alanine aminotransferase*], bilirrubina,  $\text{NH}_3$ ); pruebas de función tiroidea (tiroxina [T4] y hormona estimulante de la tiroides [TSH, *thyroidstimulating hormone*]), osmolalidad y, en algunos casos, saturación de **oxígeno** y mediciones de gases en sangre. A todo el conjunto de datos se agregan estudio de toxicología y medición de las concentraciones de fármacos importantes en el suero, como se expone en el capítulo siguiente. La osmolalidad sérica se puede medir de manera directa o se calcula con las cifras de sodio, glucosa y BUN (en mg/100 ml) y para ello se utiliza la fórmula siguiente:

$$\text{OSM} = 2 \times \text{Na} + \text{glucosa}/18 + \text{BUN}/3$$

La osmolalidad sérica normal va de 270 a 290 mOsm/L. Si se advierte una diferencia mayor de 10 mOsm/L entre la cifra calculada y la medida directamente (diferencia osmolal u osmolar), cabe suponer que hay iones circulantes adicionales. Muy a menudo provienen de una toxina exógena o de un fármaco como **manitol**, pero en casos de insuficiencia renal, cetonemia o aumento del lactato sérico, se pueden acumular moléculas pequeñas que contribuyen a la osmolalidad sérica medida.

Un aspecto que es necesario recordar es que el encéfalo puede lesionarse, incluso hasta un grado irreparable, a causa de una alteración de la química sanguínea (p. ej., hipoglucemia, hipoxia) que ya no está presente cuando se ve por primera vez al paciente.

## Encefalopatía hipóxica-isquémica

En este caso, el trastorno básico es la falta de **oxígeno** y de flujo sanguíneo en el encéfalo, resultado de insuficiencia cardíaca y circulatoria o de los pulmones y la respiración. Con frecuencia se debe a ambos mecanismos y las dos insuficiencias orgánicas, y no es posible indicar cuál predomina, de allí las alusiones doblemente ambiguas en los expedientes médicos de encefalopatía “isquémica-hipóxica”. Esta *encefalopatía* combinada en muchas formas y grados diferentes de gravedad es uno de los accidentes cerebrales más frecuentes y desastrosos que se observan en todo hospital general.

Expresado de la manera más sencilla, un suministro deficiente de **oxígeno** al encéfalo es resultado de una insuficiencia de la perfusión cerebral (isquemia) o una reducción de la cantidad de **oxígeno** arterial circulante, de una disminución de la saturación de **oxígeno** o de insuficiencia de hemoglobina (hipoxia). Aunque por lo general se combinan, los efectos neurológicos de la isquemia y la hipoxia son sutilmente distintos. Los trastornos médicos que la producen con más frecuencia son:

1. Disminución global de la perfusión cerebral (por infarto del miocardio, arritmia ventricular, disección aórtica, hemorragia externa o interna y choque séptico o traumático)
2. Hipoxia por ahogamiento (inmersión en agua, estrangulación o aspiración de material vomitado, sangre o alimentos; compresión de la tráquea por una tumoración o hemorragia; obstrucción de la tráquea por cuerpo extraño o un accidente en la anestesia general)
3. Como subgrupo de las entidades mencionadas, están las enfermedades que paralizan los músculos de la respiración (síndrome de Guillain-Barré, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia y, en épocas pasadas, poliomielitis), o dañan el bulbo, lo que conduce a insuficiencia respiratoria
4. El caso especial de intoxicación por monóxido de carbono (CO) (hipoxia no isquémica)

El principal factor que determina si el aporte de **oxígeno** a los tejidos es suficiente es el producto del contenido de **oxígeno** en la sangre y el gasto cardíaco. Cuando el flujo sanguíneo es estable, el elemento más importante es el contenido de **oxígeno** en la sangre, que es el producto de la concentración de hemoglobina y el porcentaje de saturación de **oxígeno** de la molécula de hemoglobina. A temperatura y pH normales, la hemoglobina está saturada 90% a una presión parcial de **oxígeno** de 60 mmHg e incluso 75% a 40 mmHg; es decir, como se sabe bien, la curva de saturación de **oxígeno** no es lineal.

## Fisiología del daño isquémico e hipóxico

Varios mecanismos fisiológicos de naturaleza homeostática protegen el encéfalo bajo estados de isquemia e hipoxia. Por medio de un mecanismo denominado *autorregulación*, hay una dilatación compensadora de los vasos de resistencia en respuesta a una reducción de la perfusión cerebral, que conserva el flujo sanguíneo a una velocidad constante, como se comenta en el [capítulo 33](#). Cuando la presión arterial cerebral es menor de 60 a 70

mmHg, hay otra compensación que consiste en un aumento de la extracción de **oxígeno** que permite que el metabolismo energético normal continúe. En la isquemia cerebral total, el tejido pierde sus fuentes de energía en alrededor de 5 min, aunque bajo condiciones hipotérmicas se toleran periodos más prolongados. Asimismo, la falta de energía debida a hipoxia se contrarresta con un incremento autorregulador del flujo sanguíneo cerebral; a una  $P_{O_2}$  de 25 mmHg, el flujo sanguíneo aumenta cerca del 400%. Ocurre un aumento similar del flujo cuando la hemoglobina disminuye a 20% de lo normal.

Como ya se comentó, en la mayor parte de las situaciones clínicas en las que el encéfalo no recibe el **oxígeno** suficiente ocurre una combinación de isquemia e hipoxia, con predominio de una o la otra. Los efectos patológicos de la lesión isquémica del encéfalo por hipotensión sistémica difieren de los que se deben a la anoxia pura. Cuando hay isquemia transitoria, una variante del daño asume la forma de infartos incompletos de las zonas limítrofes entre las grandes arterias cerebrales ([cap. 33](#)). Cuando predomina la anoxia, son particularmente vulnerables las neuronas de las zonas del hipocampo y de las hojas profundas del cerebelo. Los grados más graves de isquemia o de hipoxia o la combinación de ambas originan lesión selectiva de algunas capas de neuronas corticales, y si es más grave, daño generalizado de toda la corteza cerebral, núcleos profundos y el cerebelo. Las estructuras nucleares del tronco del encéfalo y de la médula espinal son relativamente resistentes a la anoxia y a la hipotensión y dejan de funcionar sólo después de una lesión muy grave de la corteza.

En el [capítulo 33](#) se exponen los datos de la fisiopatología celular del daño neuronal en situaciones de isquemia. Un mecanismo lesivo sería la detención del metabolismo aeróbico necesario para conservar el ciclo de Krebs (ácido tricarboxílico), y de la cadena de transporte de electrones. Las neuronas totalmente privadas de su fuente de energía no conservan su integridad y experimentan necrosis. Sin embargo, en la muerte de tales células intervienen varios mecanismos. Las formas más agudas de desvitalización se caracterizan por hinchazón masiva y necrosis de neuronas y células extraneuronales (edema citotóxico). Además de la necrosis isquémica inmediata, una serie de fenómenos internos programados en el interior de la célula también culminan en su muerte, en forma retrasada, proceso calificado de *apoptosis*, tomado de la embriología. Se han acumulado pruebas experimentales de que algunos neurotransmisores excitadores y en particular el ácido glutámico, contribuyen a la destrucción rápida de las neuronas, en casos de anoxia e isquemia ([Choi y Rothman](#)); no se tiene certeza de que tales efectos correspondan a situaciones clínicas. Por último, este proceso puede alterarse con la penetración masiva de calcio por diferentes canales de membrana, que activa varias cinasas que participan en la destrucción celular gradual. La generación de radicales libres al parecer interviene en la disolución de la membrana, como resultado de estos procesos. Según lo demostrado en modelos experimentales, una de las razones por las cuales las lesiones isquémicas son irreversibles pudiera ser la hinchazón del endotelio y el bloqueo de la circulación sanguínea al interior de los tejidos cerebrales isquémicos, el fenómeno de “ausencia de reflujo” descrito por [Ames et al.](#) Es poco lo que se sabe del fenómeno del deterioro neurológico tardío después de la anoxia y pudiera ser consecuencia de la obstrucción o del agotamiento de algunos fenómenos enzimáticos en el lapso en que se restaura el metabolismo cerebral.

### Manifestaciones clínicas de la encefalopatía hipóxica

La hipoxia leve sin pérdida del conocimiento sólo induce falta de atención, trastornos del juicio e incoordinación motora; en la experiencia de los autores no se observan efectos clínicos duraderos en estos casos, aunque [Hornbein et al.](#) observaron una disminución leve de la memoria visual y verbal a largo plazo, lo mismo que errores afásicos leves en los alpinistas del Himalaya que ascendieron hasta altitudes de 5 500 a 8 800 m sobre el nivel del mar. Estas observaciones señalan que la anoxia profunda puede tolerarse bien si se llega a ella de manera gradual. Por ejemplo, los autores vieron a varios pacientes con neumopatía avanzada que estaban por completo conscientes cuando su presión arterial de **oxígeno** se hallaba en los límites de 30 mmHg. Este nivel, si se alcanza de manera repentina, ocasiona estado de coma. Una observación importante que se deriva de esto es que los grados de hipoxia que en ningún momento hacen perder el conocimiento rara vez, o nunca, producen lesión permanente del sistema nervioso.

En los casos de *isquemia cerebral grave generalizada con pérdida prolongada del conocimiento* los efectos clínicos son muy variables. Con paro cardíaco, por ejemplo, el conocimiento se pierde en segundos, pero la recuperación es completa si la respiración, la oxigenación y la actividad cardíaca se restablecen dentro de los 3 a 5 min siguientes. Después de 5 min por lo general queda lesión permanente. Sin embargo, desde el punto de vista clínico a menudo resulta difícil juzgar el grado preciso y la duración de la hipoxia, porque un poco de actividad cardíaca o una presión arterial imperceptible podrían mantener la circulación en cierta medida. Por ello, algunos individuos lograron una recuperación excelente después de hipoxia cerebral que al parecer duró 8 a 10 min o más. Las temperaturas corporales subnormales, como podría ocurrir cuando el cuerpo se sumerge en agua helada, prolongan en gran medida el periodo tolerable de hipoxia. Ello condujo a la aplicación con éxito de enfriamiento moderado después de paros cardíacos como una técnica para limitar el daño cerebral (véase más adelante en la sección [Tratamiento de la encefalopatía hipóxica-isquémica](#)).

En términos generales, los pacientes con anoxia en quienes se puede demostrar que la función del tronco del encéfalo está intacta, según lo indiquen las respuestas fotomotoras y respuestas cilioespinales inducidas por el giro pasivo de la cabeza hacia un lado (movimientos en ojos de muñeca) y

otros reflejos vestibulooculares, tienen un pronóstico muy favorable para la recuperación del conocimiento y tal vez de todas las facultades mentales. Por el contrario, la ausencia de estos reflejos del tronco del encéfalo tras la restauración de la circulación sanguínea y la oxigenación, en especial cuando las pupilas no reaccionan a la luz, implica un pronóstico muy malo en la mayor parte de los casos, como se detalla más adelante. Si el daño es casi total, el estado de coma persiste, pueden presentarse posturas de descerebración de manera espontánea o en respuesta a estímulos dolorosos y es posible despertar signos de Babinski bilaterales. En las primeras 24 a 48 h, tal estado puede terminar con la muerte en un contexto de temperatura creciente, profundización del estado de coma y colapso circulatorio o el síndrome de muerte cerebral, como se comenta más adelante.

La mayoría de los pacientes que experimentaron *grados de hipoxia grave pero de menor magnitud* tienen la respiración y la actividad cardíaca estables en el momento en que se someten a la primera revisión médica; aun así pueden estar en estado de coma, con los ojos un poco divergentes e inmóviles pero con pupilas reactivas, extremidades inertes y flácidas o muy rígidas, y reflejos tendinosos disminuidos. Unos minutos después de restablecer la acción cardíaca y la respiración pueden sobrevenir convulsiones generalizadas, así como fasciculaciones mioclónicas aisladas o en grupos. Cualquiera de los fenómenos en cuestión conlleva mal pronóstico. En casos de lesión grave, hay destrucción parcial o completa de la corteza cerebral y cerebelosa y de partes del tálamo, pero sobreviven estructuras del tronco del encéfalo-médula. Lo trágico es que la persona puede vivir indefinidamente en un estado que ha sido calificado como muerte cortical, estado de coma irreversible o *estado vegetativo persistente* (los temas anteriores se abordan en el [cap. 16](#)). Algunos sujetos pueden quedar mudos, sin reflejos y ajenos a su entorno, semanas, meses o años. Vivir largo tiempo se acompaña de un grado moderado de mejoría, pero el paciente parece desconocer absolutamente su situación y ha perdido todos sus recuerdos, sus funciones cognitivas y su capacidad de interacción social con sus seres queridos, así como una existencia independiente (*estado de conciencia* mínima, que en realidad es una demencia profunda; véase el [cap. 16](#)). Basta con que el médico observe a los pacientes y sus familias para advertir la gravedad del problema, la angustia de los parientes y los gastos extraordinarios de la atención clínica. El único que al parecer no sufre es el paciente.

Si surgen *grados menores de daño anóxico-isquémico* la persona mejora después de un lapso de estado de coma que dure horas o menos. Algunos de estos enfermos superan rápidamente dicha fase poshipóxica aguda e inician su recuperación completa; otros quedan con grados variables de discapacidad permanente.

Los datos en los estudios de imagen son variables y uno de los primeros cambios comunes en casos de lesión grave es la pérdida de la diferencia entre las sustancias gris y blanca del cerebro ([fig. 39-1](#)); quienes presentan dicho signo invariablemente están en estado de coma y muy pocos recuperan la conciencia con buenos resultados neurológicos. En el caso de episodios menos graves y que muestran un predominio de hipotensión e isquemia, como el paro cardíaco, aparecen infartos de la zona marginal en las regiones limítrofes entre las arterias cerebrales anterior, media y posterior ([fig. 39-2](#)). En párrafos siguientes se abordan los síndromes clínicos que surgen con los infartos en la zona marginal. Otro perfil de destrucción cerebral, que también aparece en la intoxicación por monóxido de carbono, es el daño del cuerpo estriado que se identifica más en estudios de imagen que por sus manifestaciones clínicas ([fig. 39-3](#)).

FIGURA 39-1.

CT sin medio de contraste después de un día del paro cardíaco que demuestra pérdida de la diferenciación entre las sustancias gris y blanca en la totalidad de los hemisferios cerebrales. El paciente permaneció comatoso y se tornó vegetativo.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 39-2.

CT axil sin medio de contraste. Infarto de la zona marginal entre las arterias cerebrales media y posterior después de un paro cardíaco breve. El paciente tuvo síndrome de Balint.

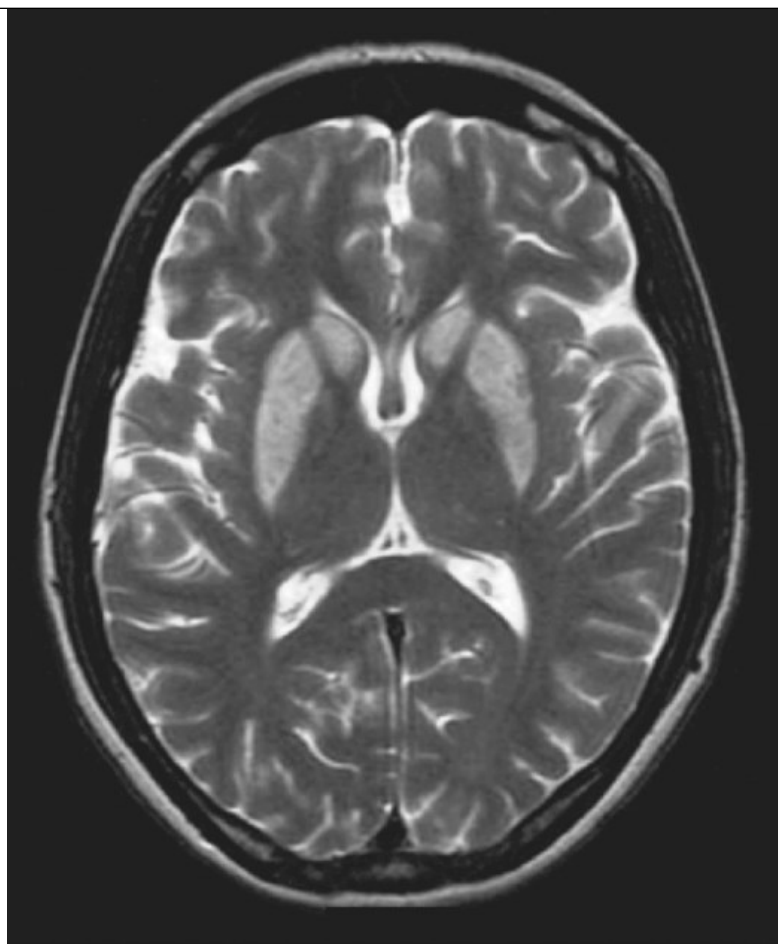




Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 39-3.

MRI ponderada en T2 de daño del cuerpo estriado, después de anoxia por ahorcamiento. El globo pálido está intacto, a diferencia de lo observado en la intoxicación por monóxido de carbono (véase [fig. 39-5](#)).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

### Muerte cerebral por hipoxia-isquemia

Esto representa la forma más grave de hipoxia, por lo general se debe a un paro cardiorrespiratorio y se manifiesta por indiferencia absoluta al medio con abolición de todos los reflejos del tronco del encéfalo (véase el [cap. 16](#) para una descripción completa). Los pacientes no pueden respirar en forma espontánea; sólo conservan la función cardíaca y la presión arterial. En el EEG no se observa ninguna actividad eléctrica (estado isoelectrico). La necropsia revela que casi toda la sustancia gris del cerebro, el cerebelo, el tronco del encéfalo (y en algunos casos inclusive de la médula espinal cervical superior) ha sufrido un daño importante.

Debe tenerse cuidado al establecer el diagnóstico de muerte cerebral irreversible porque la anestesia, las intoxicaciones, ciertos fármacos y la hipotermia también producen un estado de coma profundo y un EEG isoelectrico pero que permite la recuperación. Por tanto, a menudo es conveniente repetir los estudios clínicos y de laboratorio después de un intervalo de uno a dos días, durante el cual también se obtienen los resultados de las pruebas de detección de tóxicos. La experiencia de los autores corrobora el concepto general de que los signos vitales del paciente con muerte cerebral por lo general no se mantienen más que por unos cuantos días; en otras palabras, el problema se resuelve por sí solo. Sin embargo, en casos excepcionales el aporte adecuado de líquidos, vasopresores y apoyo respiratorio permite conservar la función somática del organismo en estado comatoso por periodos más largos. Dichos aspectos se exponen en detalle en el [capítulo 16](#).

### Síndromes neurológicos poshipóxicos

Las secuelas neurológicas permanentes o *síndromes poshipóxicos* que se observan con mayor frecuencia son:

1. *Estado de coma o estupor persistente*, descrito antes

2. Con grados menores de lesión cerebral, *demencia* con signos extrapiramidales o sin ellos
3. *Síndrome extrapiramidal (parkinsoniano) con deterioro cognitivo* (que se aborda en relación con el envenenamiento con monóxido de carbono)
4. *Coreoatetosis*
5. *Ataxia cerebelosa*
6. *Mioclono de intención o acción (síndrome de Lance-Adams)*
7. *Un estado amnésico*

Si la *disminución de la perfusión* predomina, el paciente también puede presentar las manifestaciones de infartos de la zona marginal, situados entre los territorios finales de los vasos cerebrales mayores. Los principales síndromes que se hacen evidentes poco después de despertar el paciente son:

1. *Agnosia visual que incluye síndrome de Balint y ceguera cortical* (síndrome de Anton) ([cap. 21](#)), que representa infartos de la zona marginal entre las arterias cerebrales media y posterior ([fig. 39-2](#)).
2. *Debilidad del brazo proximal y el hombro*, en ocasiones acompañada de debilidad de la cadera (denominada “hombre en tonel”), que indica infarto en el territorio entre las arterias cerebrales media y anterior. Estos pacientes pueden caminar, pero sus brazos cuelgan y sus caderas pueden ser débiles.

Rara vez coexisten los dos síndromes de la zona marginal. El lector interesado puede consultar el capítulo referente a cuidado neurológico intensivo en el texto de [Ropper et al.](#) para detalles más amplios. También se identifican áreas de infartos en la zona marginal en la médula espinal ([cap. 42](#)).

Las *convulsiones* pueden o no ser un problema y por lo general son resistentes al tratamiento. Las convulsiones motoras bien formadas son poco frecuentes. El mioclono es más común y puede entremezclarse con convulsiones fragmentarias. En casi todos los casos el mioclono es un signo grave, pero por lo general desaparece después de varias horas o unos cuantos días. Como se comenta más adelante, también es difícil suprimir estos movimientos.

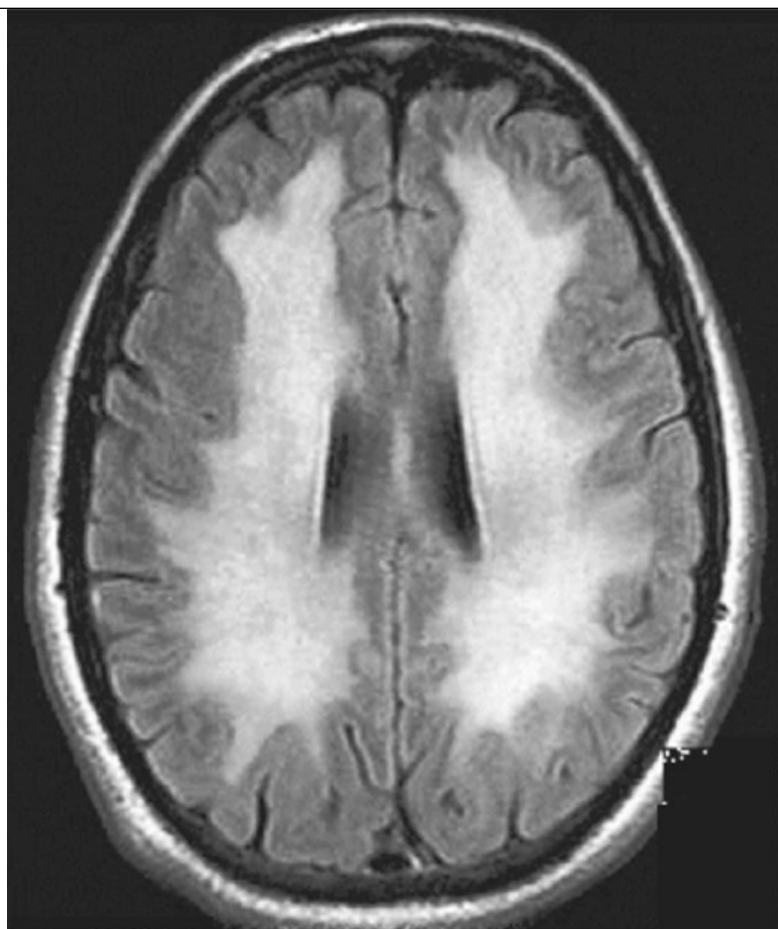
### Encefalopatía poshipóxica tardía y leucoencefalopatía

Es una situación hasta cierto punto rara e inexplicable. A la mejoría inicial, que parece ser completa, le sigue luego de un periodo variable (casi siempre una a cuatro semanas) una recaída que se caracteriza por apatía, confusión, irritabilidad y a veces agitación o manías. Casi todos los pacientes sobreviven a este segundo episodio, pero algunos quedan con alteraciones mentales y motoras graves ([Choi; Plum et al.](#)). Incluso en algunos otros casos el síndrome neurológico inicial parece progresar, con mayor debilidad, dificultad para la marcha, rigidez difusa y espasticidad, incontinencia de esfínteres, estado de coma y muerte al cabo de una o dos semanas. En casos excepcionales se observa otro síndrome crónico en el que un episodio de hipoxia es seguido por deterioro paulatino, que avanza durante semanas a meses hasta que el paciente queda mudo, rígido y desahuciado. En estos casos están más afectados los ganglios basales que la corteza cerebral y la sustancia blanca como en el paciente estudiado por los colegas de los autores, Dooling y Richardson. Se han presentado casos consecutivos a paro cardíaco, ahogamiento, asfixia y envenenamiento con monóxido de carbono.

Los signos en los estudios de imagen de alteración de la sustancia blanca son muy característicos ([fig. 39-4](#)), y se ha propuesto como mecanismo fundamental un trastorno de las mitocondrias.

FIGURA 39-4.

Secuencia de recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*) de la resonancia magnética, en un caso de leucoencefalopatía posanóxica tardía en una persona que se recuperó del ahogamiento, pero que mostró deterioro dos semanas después.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Pronóstico de la lesión cerebral por hipoxia-isquemia

Se han elaborado modelos validados para anticipar el desenlace del coma anóxico-isquémico (Véase también “[Pronóstico del coma](#)” en [cap. 16](#)). Todos ellos incorporan signos clínicos sencillos como serían la pérdida de las funciones motoras, verbales y pupilares en diversas combinaciones. El estudio más citado de los aspectos pronósticos del estado de coma después de paro cardíaco es el de [Levy et al.](#), que incluyó a 210 pacientes y del cual se obtuvieron las guías siguientes: 13% de personas alcanzaron un estado de función independiente en el lapso de un año; en la fecha de la valoración inicial, cerca del 25% de las personas no tenía reflejos fotomotores de la pupila y de ese grupo ninguna recuperó la función independiente; por lo contrario, la presencia, en el momento de la hospitalización, de reactividad pupilar, movimientos oculares y cualquier respuesta motora, configuración observada en cerca del 10% de los sujetos, conllevó un mejor pronóstico prácticamente en la mitad de los pacientes. No causa sorpresa que la ausencia de función neurológica en cualquiera de estas esferas un día después del paro cardíaco conllevara un pronóstico todavía más sombrío. De manera similar, [Booth et al.](#) analizaron estudios publicados y señalaron que cinco signos clínicos un día después del paro cardíaco permitieron anticipar un desenlace neurológico insatisfactorio o la muerte: 1) ausencia de respuestas corneales; 2) falta de reactividad pupilar; 3) ausencia de reacción ante un estímulo doloroso, y 4) ausencia de cualquier respuesta motora. En esta época de tratamientos particularizados, no se observan algunos de estos signos clínicos. En cualquier situación de esa índole, por supuesto, hay que descartar la coexistencia de alguna intoxicación. En los [capítulos 2 y 16](#) se expone el uso de potenciales somatosensitivos evocados, en el pronóstico del estado de coma.

El dilema de qué hacer con los pacientes en estado de coma prolongado constituye un problema social y médico. Cabe esperar que el neurólogo defina el nivel y la magnitud del daño cerebral, su causa y el pronóstico con base en su experiencia personal y de trabajo. Se evitan medidas terapéuticas heroicas de último recurso una vez que se conozca con certidumbre la naturaleza de dicha situación. No obstante, algunos pacientes que muestran reactividad cerebral clínica y EEG a órdenes verbales se recuperarán en cierto grado, aunque con discapacidades.

## Tratamiento de la encefalopatía hipóxica-isquémica

Al inicio, el tratamiento se orienta a evitar un daño hipóxico mayor. Se obtiene la permeabilidad de las vías respiratorias (ventilación con sonda o cánula), se emprenden las medidas de reanimación cardiopulmonar y no hay que perder tiempo para el logro de fines inmediatos. El **oxígeno** puede ser útil en las primeras horas, pero quizá tenga poca utilidad después de que la sangre está bien oxigenada. Una vez recuperadas las funciones cardíaca y pulmonar, se sabe por datos experimentales y clínicos, que la disminución de las necesidades metabólicas cerebrales con la inducción de la hipotermia ejerce un moderado efecto beneficioso en el pronóstico y puede evitar el empeoramiento tardío ya mencionado. No se han obtenido buenos resultados con dosis altas de barbitúricos.

Se ha prestado mucha atención al estudio con asignación al azar realizado por [Bernard et al.](#) y por el *Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group*, de hipotermia leve aplicada a sujetos inconscientes, inmediatamente después del paro cardíaco. Redujeron la temperatura central a 33°C en término de 2 h del paro y conservaron dicho nivel durante 12 h en la primera investigación, y entre 32°C y 34°C durante 24 h en el segundo estudio. En las dos investigaciones se demostró una mayor supervivencia y un mejor desenlace cognitivo en los supervivientes, en comparación con la estrategia de dejar a la persona en estado normotérmico, y esto condujo a la elaboración de guías y un cambio en la práctica clínica en Estados Unidos y otros sitios después del año 2002. Los desenlaces se evaluaron con mediciones aproximadas de la función neurológica. Es difícil aplicar y conservar la hipotermia, ya sea por medio de enfriamiento externo, introducción de solución salina normal fría o dispositivos de enfriamiento intravenosos, y a veces han surgido problemas iatrogénicos como hipotensión, hemorragia, ectopia ventricular e infección, aunque este grado leve de disminución térmica por lo general se tolera de manera satisfactoria. En un tercer estudio de mayor tamaño realizado por [Nielsen et al.](#) se comparó la conservación de la temperatura después de paro cardíaco en 33°C, con la conservación en 36°C y no se detectó diferencia alguna en las tasas de mortalidad ni en la de desenlaces neurológicos. Los resultados del tercer estudio aún están en fase de análisis, y no se sabe si esto debe interpretarse como una demostración de que el tratamiento hipotérmico es ineficaz, o si el hecho de evitar incluso una hipertermia leve, observada en los grupos testigo de investigaciones anteriores, constituyó el factor importante que mejoró los desenlaces.

En el metaanálisis de estudios y otros por observación hechos por [Schenone et al.](#), concluyeron que la hipotermia terapéutica después de paro cardíaco ocasionaba beneficio en la supervivencia y los resultados (retorno a labores, o discapacidad moderada), incluso si se incluyó a pacientes con asistolia o actividad eléctrica sin pulso (PEA, *pulseless electrical activity*), duración larga del paro y otros con choque persistente. En otra revisión sistemática de [Arrich et al.](#), observaron que la hipotermia leve inducida mejoraba los resultados neurológicos después de paro cardíaco, pero no aportaron pruebas suficientes que reforzaran el uso de dicho método en participantes con paro cardíaco intrahospitalario, asistolia o causas extracardíacas del paro. Es difícil cuantificar el número de individuos que cambiaron de la categoría de moribundos a otra vegetativa, o con discapacidad profunda. Al no contar con otras intervenciones neuroprotectoras probadas, los autores prefieren iniciar la hipotermia inducida después de paro cardíaco, salvo que existan graves contraindicaciones clínicas.

Se sabe que los vasodilatadores, los antagonistas de glutamato y de opiáceos, así como los antagonistas de los conductos del calcio, no brindan ningún beneficio demostrado a pesar de su atractivo teórico y de algunos buenos resultados en experimentos. Sin duda, los corticosteroides ayudan a disminuir el edema cerebral (posiblemente turgencia celular), pero una vez más, no se han podido corroborar sus beneficios terapéuticos en estudios clínicos.

Las convulsiones deben ser controladas con los métodos indicados en el [capítulo 15](#). Si las convulsiones son intensas, continuas y no mejoran con los fármacos habituales, a veces se necesita administrar por goteo continuo algún fármaco como el **midazolam** o el **propofol**, y al final se suprimirán con bloqueadores neuromusculares. En ocasiones cesan las convulsiones después de unas horas y surge entonces el polimioclono; para combatir este último puede ser útil administrar 8 a 12 mg/día de **clonazepam**, en fracciones, pero los antiepilepticos más usados ejercen escaso efecto. El estado de mioclono espontáneo y sensible a estímulos, y también una postura persistente de las extremidades, conlleva un mal pronóstico. Un problema especial es el impresionante trastorno del mioclono tardío simétrico inducido y el temblor atáxico que aparece después que la persona recupera el conocimiento luego de un episodio anóxico (mioclono de Lance-Adams), y se expone en el [capítulo 4](#). Para tratarlo por lo común son indispensables varios fármacos. La fiebre se combate con antipiréticos o una manta enfriante combinada con paralizantes neuromusculares.

## Intoxicación por monóxido de carbono

En términos estrictos, el monóxido de carbono (CO) es una toxina exógena, pero se incluye aquí porque ocasiona una lesión cerebral característica y por lo general se acompaña de deterioro tardío de las funciones neurológicas. La afinidad extrema del CO por la hemoglobina (cerca de 200 veces más que la del **oxígeno**) reduce en forma drástica el contenido de **oxígeno** de la sangre y somete el encéfalo a hipoxia y acidosis prolongadas. Por lo general le siguen toxicidad cardíaca e hipotensión. Aún no se establece si el CO tiene una acción tóxica directa sobre los componentes neuronales. Los efectos

sobre el encéfalo simulan los que el paro cardíaco produce. Es probable que los neurólogos encuentren casos de envenenamiento con CO en las unidades para pacientes quemados y entre los individuos que intentaron suicidarse o se expusieron en forma accidental al CO de una estufa o del escape de un automóvil en mal estado en un lugar cerrado como una cochera. Weaver hizo una revisión contemporánea de este tema.

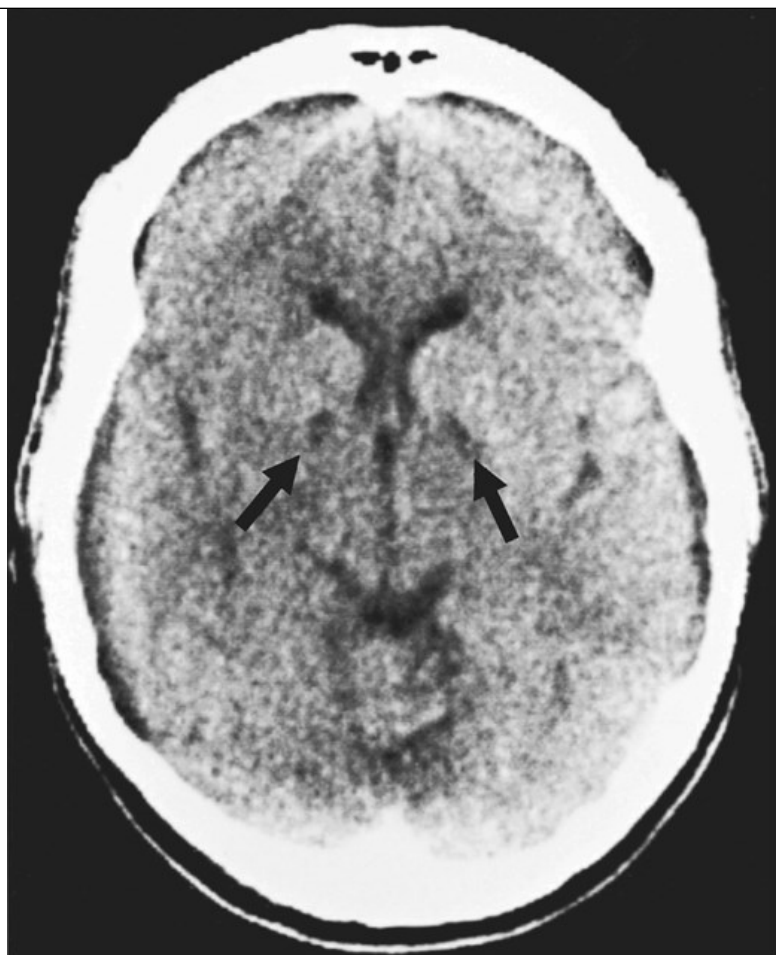
Los síntomas iniciales consisten en cefalea, náusea, disnea, confusión, mareos y torpeza. Se producen cuando la contaminación de carboxihemoglobina llega a un nivel de 20% a 30% de la hemoglobina total. La exposición a concentraciones hasta cierto punto bajas de CO procedente de estufas y motores de gasolina defectuosos debe sospecharse como la causa de cefaleas y confusión recurrentes que desaparecen con la hospitalización y el cambio de ambiente. Puede aparecer un color rojo cereza de la piel, pero de hecho es muy raro; la cianosis es más frecuente. Con niveles un poco más altos de carboxihemoglobina aparece ceguera, defectos de campos visuales y papiledema, y las concentraciones de 50% a 60% se acompañan de estado de coma, posturas de descerebración o descorticación, convulsiones en unos cuantos pacientes y una disminución generalizada de la velocidad de los ritmos del EEG. El estudio inicial por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) es normal o revela edema cerebral leve; como se comenta más adelante, estudios posteriores pueden mostrar una lesión característica en el pálido. Sólo en presencia de hipotensión relacionada se observan los mismos tipos de zonas de infarto en el borde vascular que aparecen después de un paro cardíaco.

El deterioro neurológico retrasado una a tres semanas (a veces mucho más tiempo) tras la exposición a CO ocurre con más frecuencia que con las otras formas de hipoxia cerebral. En la investigación de Choi, esta característica se observó en 3% de 2 360 casos de envenenamiento con CO y en 12% de los que estaban lo suficientemente graves para ingresarlos en el hospital. Predominaron las manifestaciones extrapiramidales (marcha parkinsoniana y bradicinesia). De los pacientes de ese grupo, se dijo que 75% se recuperó en término de 12 meses. Las lesiones circunscritas en ambos lados en el globo pálido, y a veces las zonas internas del putamen, son características de la intoxicación por CO que ha ocasionado estado de coma (fig. 39-5), pero a veces se identifica una destrucción focal similar después de ahogamiento, estrangulación y otras formas de anoxia. El signo común en individuos con recaída tardía es un periodo prolongado de anoxia pura (antes de que aparezca la isquemia). En las CT se advierten con gran nitidez lesiones de ganglios basales, aun cuando no surjan secuelas neurológicas tardías, pero invariablemente aparecen entre la primera y la cuarta semanas en individuos que muestran el síndrome extrapiramidal tardío. En personas con afección menos grave, los autores han observado resolución total de las lesiones, en las imágenes de CT y resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) y no queda ningún trastorno del movimiento.

FIGURA 39-5.

Imagen de CT sin intensificación del encéfalo de una mujer de 30 años que intentó suicidarse con monóxido de carbono inhalado. Las únicas secuelas neurológicas fueron un defecto leve de la memoria de retención y zonas de atenuación disminuida en ambos globos pálidos (flechas).





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El **oxígeno** inspirado constituye el tratamiento inicial de la exposición al monóxido de carbono. Puesto que la vida media del CO (por lo general 5 h) se reduce de modo considerable con la administración de **oxígeno** hiperbárico a 2 a 3 atmósferas, este tratamiento adicional se recomienda cuando la concentración de carboxihemoglobina es mayor de 40% o cuando el paciente se encuentra en estado de coma o presenta convulsiones (Myers et al.). Este tratamiento reduce la incidencia de secuelas cognitivas de 46% a 25% según un estudio clínico conducido por Weaver et al., quienes administraron tres sesiones hiperbáricas en las primeras 24 h después de la exposición a monóxido de carbono.

### Enfermedad de las grandes altitudes (Mal de montaña)

El *mal de montaña agudo* es otra forma especial de hipoxia cerebral. Ocurre cuando un individuo que vive a nivel del mar asciende de manera repentina a una gran altitud. Cefalea, anorexia, náusea y vómito, debilidad e insomnio aparecen a altitudes que exceden los 2 440 m sobre el nivel del mar; al alcanzar mayores alturas pueden sobrevenir ataxia, temblor, somnolencia, confusión leve y alucinaciones. Según Griggs y Sutton, a una altitud de 4 880 m sobre el nivel del mar 50% de los individuos experimenta hemorragias retinianas asintomáticas, y se sugiere que tales hemorragias también pueden ocurrir en la sustancia blanca cerebral. La enfermedad por altitudes extremas puede dar por resultado edema cerebral letal. La expresión excesiva de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), una proteína detectada originalmente por sus efectos en la permeabilidad vascular se relacionó como causa de edema cerebral en los experimentos de Schoch et al. Con estancias más prolongadas a esa altitud, o a medida que se asciende aún más, los individuos afectados muestran alteraciones del estado mental que pueden evolucionar a estado de coma. La hipoxemia de grandes alturas se intensifica durante el sueño, dado que la ventilación normalmente disminuye, y también por el edema pulmonar, que es otra manifestación del mal de montaña. Antes se refirió la observación de Hornbein et al. de un deterioro leve, pero tal vez duradero, de la memoria incluso en montañistas aclimatados que se expusieron a altitudes aún más elevadas durante varios días. Hackett y Roach revisaron los tratamientos de la enfermedad de altitudes.

La *enfermedad de montaña crónica*, también denominada enfermedad de Monge (por el médico que describió el padecimiento en indios de los Andes

del Perú) se observa en quienes habitan por tiempo prolongado en regiones montañosas de gran altitud. Las principales características son hipertensión pulmonar, corazón pulmonar y policitemia secundaria. También suele haber hipercapnia, con el grado esperado de embotamiento mental leve, lentitud, fatiga, cefalea nocturna y en ocasiones papiledema (véase más adelante). [Thomas et al.](#) llamaron la atención sobre un síndrome de ardor en las manos y los pies en estos grupos de peruanos; al parecer ésta es una respuesta de mala adaptación a la hipoxia crónica.

Sedantes, alcohol y una  $PCO_2$  un poco alta en la sangre reducen la tolerancia del individuo a las grandes altitudes. La [dexametasona](#) y la [acetazolamida](#) impiden y contrarrestan la enfermedad de montaña en cierta medida. La medida preventiva más eficaz consiste en permanecer dos a cuatro días en altitudes intermedias sobre el nivel del mar para aclimatarse.

## Enfermedad pulmonar hipercápica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, como el enfisema, la neumopatía fibrosante, la debilidad neuromuscular y, en algunos casos, una inadecuación de los centros respiratorios bulbares, pueden dar lugar a acidosis respiratoria persistente con  $PCO_2$  alta y  $PO_2$  arterial reducida. El síndrome clínico completo de hipercapnia crónica descrito por Austen comprende cefalea, papiledema, embotamiento mental, somnolencia, confusión, estupor y estado de coma, y asterixis. Habitualmente sólo se encuentran algunas de estas características. Algunos pacientes presentan cierto grado de temblor de frecuencia rápida. La cefalea tiende a ser generalizada, frontal u occipital, intensa, persistente, constante y de tipo sordo; en algunos casos aparece en la noche. El papiledema es bilateral, pero puede ser un poco mayor en un ojo que en el otro y es posible que el disco ahogado se rodee de hemorragias (un hallazgo tardío). Los reflejos tendinosos se incrementan y los reflejos plantares pueden ser extensores. Somnolencia intermitente, falta de atención, reducción de la actividad psicomotora, incapacidad para percibir todas las etapas de una sucesión de acontecimientos y mente olvidadiza constituyen las manifestaciones más sutiles de este síndrome, y pueden hacer que la familia busque asistencia médica de inmediato. Es posible que estos síntomas duren sólo unos minutos o unas horas y su presencia no siempre se observa en el momento de la exploración médica. La presión del LCR por lo general se incrementa en los casos desarrollados por completo. La  $PCO_2$  puede exceder 75 mmHg y la saturación de  $O_2$  de la sangre arterial va de 85 a apenas 40%. El EEG muestra actividad lenta en los límites  $\delta$  o  $\theta$ , que a veces es sincrónica en ambos lados.

Se dice que el mecanismo del trastorno cerebral es narcosis por  $CO_2$ , pero no se conocen todos los detalles bioquímicos. En condiciones normales, el LCR es un poco acidótico en comparación con la sangre, y la  $PCO_2$  del LCR es cerca de 10 mmHg más alta que la de la sangre. Con acidosis respiratoria el pH del LCR disminuye (en los límites de 7.15 a 7.25) y el flujo sanguíneo cerebral se incrementa a causa de vasodilatación cerebral. Sin embargo, el encéfalo se adapta con rapidez a la acidosis respiratoria mediante la generación y la secreción de bicarbonato en los plexos coroideos. También el contenido de agua del encéfalo aumenta, sobre todo en la sustancia blanca. En modelos animales de hipercapnia, el  $NH_3$  de sangre y encéfalo está elevado, lo que quizás explique la semejanza del síndrome con el de la insuficiencia hepática con hiperamonemia ([Herrera y Kazemi](#)).

La medida más eficaz de tratamiento es la ventilación con un dispositivo de presión positiva, utilizando [oxígeno](#) si también hay hipoxia. Por supuesto, en estos pacientes se emplea con precaución la complementación con [oxígeno](#) para no suprimir el impulso respiratorio; los enfermos con una compensación mínima que se tratan con [oxígeno](#) en exceso caen en estado de coma. Quizá sea necesario administrar tratamiento para la insuficiencia cardíaca, flebotomías a fin de reducir la viscosidad sanguínea y antibióticos para eliminar infecciones pulmonares. Con frecuencia estas medidas originan una mejoría sorprendente que puede mantenerse durante meses o años. Si se administra [aminofilina](#) para tratar alguna enfermedad primaria de las vías respiratorias, puede alcanzar niveles altos en la sangre y mostrar una tendencia a desencadenar convulsiones.

A diferencia de la encefalopatía hipóxica pura, el estado de coma prolongado que se debe a hipercapnia es hasta cierto punto infrecuente y en la experiencia de los autores no produce lesión encefálica irreversible. Signos diagnósticos importantes son papiledema, mioclono y en particular asterixis.

## Encefalopatía por hipoglucemia

Este trastorno se observa pocas veces, pero es una causa importante de confusión, convulsiones, estupor y estado de coma; ello justifica abordarlo por separado como una metabolopatía del encéfalo. La anomalía bioquímica esencial es la disminución desmesurada de la glucemia. Cuando ésta se acerca a 30 mg/100 ml, la alteración cerebral se manifiesta por un estado de confusión y a veces por una o más convulsiones; cuando la cifra es de 10 mg/100 ml, surge estado de coma que puede dañar de manera irreparable el encéfalo si no se corrige de inmediato con la administración de glucosa. Como se observa con muchas otras encefalopatías metabólicas, la rapidez con que disminuye la glucemia es un factor importante en la depresión de

la consciencia y en la demencia residual.

El encéfalo normal tiene una reserva de glucosa de 1 a 2 g (30 mmol/100 g de tejido), la mayor parte en forma de glucógeno. Como el encéfalo utiliza la glucosa a una velocidad de 60 a 80 mg/min, la reserva de glucosa mantiene la actividad del encéfalo sólo durante unos 30 min una vez que no dispone ya de glucosa sanguínea. La glucosa se transporta de la sangre al encéfalo por medio de un sistema portador. Cuando la glucosa entra en el encéfalo experimenta glucólisis o se almacena como glucógeno. Durante la oxigenación normal (metabolismo aerobio) la glucosa se convierte en piruvato, que entra en el ciclo de Krebs; durante el metabolismo anaerobio se forma lactato. Para la oxidación de 1 mol de glucosa se necesitan 6 mol de **oxígeno**. De 85% a 90% de la glucosa captada por el encéfalo se oxida; la cantidad restante se usa para la formación de proteínas y otras sustancias, principalmente neurotransmisores y en particular ácido aminobutírico  $\gamma$  (GABA, *gamma-aminobutyric acid*).

Cuando la concentración sanguínea de glucosa disminuye, el sistema nervioso central (SNC) puede utilizar en grado variable sustratos que no son de glucosa para satisfacer sus necesidades metabólicas, en especial cetoácidos e intermediarios del metabolismo de la glucosa como lactato, piruvato, fructosa y otras hexosas. En el encéfalo neonatal, que tiene una reserva de glucógeno más alta, los cetoácidos cubren una parte considerable de las necesidades energéticas cerebrales; también sucede así después de inanición prolongada. Sin embargo, en caso de hipoglucemia grave y sostenida estos sustratos que no son glucosa resultan insuficientes para conservar la integridad estructural de las neuronas cerebrales y, al final, el trifosfato de **adenosina** (ATP, *adenosine triphosphate*) se agota también. Si ocurren convulsiones, por lo general se presentan durante un periodo de confusión; las convulsiones se atribuyen a la alteración de la integridad de las membranas neuronales y a la concentración alta de  $\text{NH}_3$ , así como a la disminución de las concentraciones de GABA y lactato (Wilkinson y Prockop).

El encéfalo es el único órgano, además del corazón, que sufre un trastorno funcional y estructural grave en condiciones de hipoglucemia. Además de lo que se dijo antes, la fisiopatología del trastorno cerebral aún no se esclarece por completo. Se sabe que la hipoglucemia reduce la captación de  $\text{O}_2$  e incrementa el flujo sanguíneo cerebral. Como sucede con la anoxia y la isquemia, se cuenta con pruebas experimentales de que el aminoácido excitador glutamato participa en el proceso lesivo. Las concentraciones de diversas fracciones de fosfolípidos encefálicos disminuyen cuando los animales reciben grandes dosis de insulina. Sin embargo, la sugerencia de que la hipoglucemia ocasiona un agotamiento rápido y producción insuficiente de compuestos de fosfato de alta energía aún no se corrobora; debe participar algún otro proceso bioquímico dependiente de la glucosa.

## Etiología

Las causas más frecuentes de encefalopatía por hipoglucemia son: 1) sobredosis accidental o deliberada de insulina o un antidiabético oral; 2) tumor productor de inulina de células insulares del páncreas; 3) agotamiento del glucógeno hepático como el que se observa a veces después del consumo desenfrenado y prolongado de alcohol, inanición o cualquier forma de insuficiencia hepática profunda; 4) enfermedad por depósito de glucógeno en lactantes; 5) hipoglucemia idiopática del periodo neonatal y de la lactancia, y 6) hipoglucemia subaguda y crónica por hipertrofia de células insulares e insulinomas del páncreas, carcinoma gástrico, mesotelioma fibroso, carcinoma cecal y hepatoma. Al parecer los tumores extrapancreáticos mencionados generan una sustancia similar a la insulina. Antes, la encefalopatía hipoglucémica no era una complicación rara del tratamiento de “choque insulínico” para la esquizofrenia. En el hiperinsulinismo funcional, como sucede en la anorexia nerviosa y cuando se adopta la moda de hacer dietas, la hipoglucemia rara vez tiene la gravedad o la duración suficiente para dañar el SNC.

## Manifestaciones clínicas

Los síntomas iniciales aparecen cuando la concentración de glucosa en sangre disminuye a cerca de 30 mg/100 ml, y consisten en nerviosismo, sensación de hambre, facies rubicunda, sudoración, cefalea, palpitaciones, temblor y ansiedad; éstos dan paso gradualmente a confusión, somnolencia y a veces a excitación, hiperactividad y conducta extraña. Muchos de estos síntomas tempranos y leves se relacionan con hiperactividad suprarrenal y simpática y, por tanto, algunas de sus manifestaciones pueden enmascarse en los pacientes diabéticos con neuropatía. En la siguiente etapa sobrevienen succión forzada, empuñadura, inquietud motora, espasmos musculares y rigidez de descerebración, en ese orden. Aparecen fasciculaciones mioclónicas y convulsiones en algunos pacientes. En casos raros ocurren déficits cerebrales focales cuya patogénesis aún no se explica; de acuerdo con Malouf y Brust, se observó hemiplejía, que se corrigió con la administración intravenosa de glucosa, en tres de 125 pacientes que se presentaron con hipoglucemia sintomática.

Los niveles de glucemia cercanos a 10 mg/100 ml se acompañan de coma profundo, midriasis, palidez cutánea, respiraciones superficiales, pulso lento e hipotonía, cuadro que en lo pasado recibió el nombre de “fase bulbar” de la hipoglucemia. Si se administra una solución glucosada antes de llegar a dicho nivel, el estado de la persona puede normalizarse, al revertir las fases anteriores. Sin embargo, una vez que se llega a dicho estado, y en

particular si persiste varios minutos, la recuperación se retrasa días o semanas y puede ser incompleta, como se comentará adelante.

El EEG se altera a medida que la glucosa disminuye, pero las correlaciones no son precisas. Los ritmos  $\theta$  o  $\delta$  se tornan lentos de manera difusa. Durante la recuperación pueden aparecer ondas agudas y coincidir en algunos casos con convulsiones.

Las principales diferencias clínicas entre la encefalopatía hipoglucémica y la hipóxica se encuentran en el cuadro clínico y el modo de evolución del trastorno neurológico. Los efectos de la hipoglucemia por lo general se despliegan con mayor lentitud, durante un periodo de 30 a 60 min, en vez de hacerlo en unos cuantos segundos o minutos. La fase de recuperación y las secuelas de ambos trastornos son muy similares.

Una dosis alta de insulina, que produce hipoglucemia intensa, incluso de duración hasta cierto punto breve (30 a 60 min), es más peligrosa que una serie de crisis hipoglucémicas menos graves ocasionadas por dosis más bajas de insulina, tal vez porque en el primer caso las enzimas esenciales se trastornan o agotan, una situación que luego no puede superarse con grandes cantidades de glucosa por vía intravenosa. El *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group*, ha demostrado que los pacientes toleran sin grandes problemas episodios repetitivos de hipoglucemia en el tratamiento de la diabetes durante años, y no originan deterioro cognitivo.

Un episodio grave y prolongado de hipoglucemia puede ocasionar un trastorno permanente de la función intelectual y otras secuelas neurológicas, como las que ocurren después de anoxia grave. Los autores observaron también estados de coma prolongados, así como amnesia de Korsakoff relativamente pura. Sin embargo, el pronóstico no debe apresurarse puesto que los autores han notado una mejoría lenta continua durante uno o dos años.

La *hipoglucemia recurrente*, como ocurre con un insulinoma, puede enmascarse durante cierto tiempo como una crisis de psicosis confusional o una enfermedad convulsiva y, por tanto, el diagnóstico debe aguardar hasta que se demuestre que la concentración sanguínea de glucosa es baja o que hay hiperinsulinismo en relación con los síntomas neurológicos. Los autores atendieron a un varón en el departamento de urgencias cuya principal molestia era que algunas veces no podía marcar en su teléfono de tono táctil y tenía confusión mental leve; se le descubrió un insulinoma.

La *hipoglucemia funcional o reactiva* representa el más ambiguo de todos los síndromes relacionados con concentraciones bajas de glucosa en sangre. Este trastorno por lo general es idiopático, pero puede preceder al inicio de diabetes mellitus. El aumento de insulina en respuesta a una comida de carbohidratos se retrasa, pero luego produce disminución excesiva de la concentración sanguínea de glucosa hasta 30 a 40 mg/100 ml. Los síntomas consisten en malestar, fatiga, nerviosismo, cefalea, temblor, etc., y pueden ser difíciles de distinguir de la depresión ansiosa. No sorprende que se haya abusado del término *hipoglucemia funcional*, el cual se ha aplicado de manera arbitraria para calificar diversas quejas que ahora se denominarían síndrome de fatiga crónica o síndrome de ansiedad. De hecho, pocas veces surge un síndrome atribuible a hipoglucemia funcional o reactiva y para su diagnóstico se necesita detectar una reacción excesiva a la insulina, hipoglucemia durante el periodo sintomático y una respuesta positiva a la glucosa oral.

En todas las formas de encefalopatía hipoglucémica el daño principal se produce en la corteza cerebral. Las células nerviosas corticales se degeneran y son sustituidas por microglíocitos y astrocitos. La distribución de las lesiones es similar, aunque no idéntica, a la que se observa en la encefalopatía hipóxica. La corteza cerebelosa es menos vulnerable a la hipoglucemia que a la hipoxia. Auer describió los cambios ultraestructurales de las neuronas que fueron el resultado de hipoglucemia experimental; al aumentar la duración de la hipoglucemia y el silencio EEG sobrevienen cambios en las mitocondrias, primero en las dendritas y después en el soma de la célula nerviosa, a lo que sigue desintegración de la membrana nuclear y muerte celular.

Está claro que el *tratamiento* de todas las formas de hipoglucemia consiste en la corrección de ésta lo antes posible. Se desconoce si la hipotermia u otras medidas incrementan el periodo de seguridad en caso de hipoglucemia o alteran los resultados. Es posible que las convulsiones y sacudidas no cesen con anticonvulsivos en tanto no se corrija la hipoglucemia.

## Encefalopatía hiperglucémica

Se definen dos síndromes de esta clase, sobre todo en diabéticos: 1) hiperglucemia con cetoacidosis y 2) hiperglucemia hiperosmolar no cetósica.

En la *acidosis diabética* el cuadro clínico familiar es de deshidratación, fatiga, debilidad, cefalea, dolor abdominal, xerostomía, estupor o coma y respiración de Kussmaul. Por lo general, el trastorno se desarrolla durante un periodo de días en un paciente con diabetes confirmada o que se confirma en esos momentos. A menudo el paciente omitió una dosis de insulina regular. Se encuentra que la concentración sanguínea de glucosa es

>400 mg/100 ml, el pH de la sangre <7.20 y el bicarbonato <10 meq/L. Los cuerpos cetónicos y el ácido  $\beta$  hidroxibutírico se incrementan en sangre y orina, y hay una marcada glucosuria. La administración inmediata de insulina y la sustitución del volumen intravascular corrigen las anomalías clínicas y químicas durante un periodo de horas.

Un pequeño grupo de pacientes con cetoacidosis diabética, como los informados por Young y Bradley, desarrollan un estado de coma que se profundiza y edema cerebral a medida que la concentración sanguínea de glucosa se corrige. En niños es frecuente observar edema cerebral leve durante el tratamiento con líquidos e insulina (Krane et al.). Prockop atribuye este trastorno a la acumulación de fructosa y sorbitol en el encéfalo. Esta última sustancia, un poliol que se forma durante la hiperglucemia, cruza con lentitud las membranas, pero una vez que lo hace se dice que facilita el paso del agua hacia el interior del encéfalo y el edema intracelular. Sin embargo, según Fishman (1974), el aumento de los polioles en el encéfalo en caso de hiperglucemia no es suficiente para tener importancia osmótica, aunque puede ocasionar otros efectos metabólicos relacionados con la encefalopatía. Éstos son materia de conjetura puesto que nunca se ha observado aumento de los polioles. Es probable que el edema en este estado se deba a inversión del gradiente de osmolalidad de la sangre al encéfalo, que se produce con la corrección rápida de la hiperglucemia.

La fisiopatología del trastorno cerebral en la cetoacidosis diabética no está clara. Aún no se identifican hallazgos característicos en el tejido cerebral. Tampoco se han identificado factores como cetosis, acidosis hística, hipotensión, hiperosmolalidad e hipoxia. Los intentos de tratamiento mediante la administración de urea, manitol, albúmina baja en sal y dexametasona por lo general fracasan, aunque se informan recuperaciones.

En la *hiperglucemia hiperosmolar no cetósica*, la glucosa sanguínea es muy alta, >600 mg/100 ml, pero no aparece cetoacidosis o ésta es leve. La osmolalidad por lo general es de unos 330 mosm/L. Además, ocurren hemoconcentración e hiperazoemia prerrenal. Por lo general, la apreciación del síndrome neurológico se acredita a Wegierko, quien publicó descripciones del mismo en 1956 y 1957. Casi todos los pacientes eran diabéticos ancianos, pero algunos no se habían identificado antes como diabéticos. Infecciones, enteritis, pancreatitis, deshidratación o fármacos que se sabe que alteran el control diabético (tiazidas, corticoesteroides, difenilhidantoinato) producen poliuria, fatiga, confusión, estupor y estado de coma. A menudo el síndrome surge en conjunto con el empleo combinado de corticoesteroides y difenilhidantoinato (que inhibe la descarga de insulina), por ejemplo, en pacientes ancianos con tumores encefálicos. El empleo de diuréticos osmóticos aumenta el riesgo.

Las crisis epilépticas y los signos focales como hemiparesia, un defecto hemisensitivo, coreoatetosis o un defecto del campo visual homónimo, son más frecuentes que en cualquier otra encefalopatía metabólica y pueden sugerir, erróneamente, la posibilidad de una apoplejía. La administración de líquidos debe ser cauta y se deben usar solución salina isotónica y potasio. Para corregir la hiperglucemia muy elevada, se necesitan cantidades relativamente pequeñas de insulina porque estos pacientes por lo común no tienen una resistencia muy marcada a la insulina.

## Estupor y estado de coma de origen hepático (encefalopatía hepática o portosistémica)

La insuficiencia hepática crónica con desviación portosistémica de sangre se caracteriza por episodios de estupor, estado de coma, y otros síntomas neurológicos, situación conocida como *estupor o estado de coma o encefalopatía de origen hepático*. Hace más de 70 años lo definieron con claridad Adams y Foley. Tal situación complica otras variedades de hepatopatías y no se acompaña de ictericia ni de ascitis. Cualquier forma de derivación, incluso sin hepatopatía, como sería la derivación portosistémica quirúrgica (fístula de Eck), se acompaña del mismo cuadro clínico (véase adelante). Se conocen también otros síndromes hiperaamónémicos hereditarios, que por lo común se manifiestan por primera vez en la lactancia o la niñez (se exponen ampliamente en el cap. 36), que originan estado de coma episódico con convulsiones o sin ellas. En todos los estados en cuestión, el exceso de proteínas de los alimentos o por hemorragia del tubo digestivo induce o empeora la encefalopatía. Otros factores predisponentes son hipoxia, hipopotasemia, alcalosis metabólica, diuresis excesiva, uso de sedantes e hipnóticos y estreñimiento. Se observa una forma especial del síndrome en sujetos epilépticos que toman valproato; confusión y ataxia pueden aparecer en forma aguda o subaguda en ellos (Gomcell et al.). El síndrome de Reye secundario a infección viral en niños, ahora poco frecuente, también se acompañaba de encefalopatía y de concentraciones muy altas de amoníaco en la sangre (véase adelante).

## Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico de la encefalopatía hepática, aguda, subaguda y crónica comprende alteraciones de la conciencia, que en primer lugar se manifiestan por disminución de la actividad mental y confusión, a veces con hiperactividad, seguida de somnolencia progresiva, estupor y estado de coma. El estado confusional se combina con situaciones intermitentes y características de contracción muscular sostenida; el fenómeno, descrito originalmente en sujetos con estupor de origen hepático, por Adams y Foley, recibió el nombre de *asterixis* (del vocablo griego *sterixis*, “posición fija”). Ahora se reconoce como signo de diversas encefalopatías metabólicas, pero es más prominente en este trastorno (véase cap. 4). Para demostrarlo, se



pide al paciente que sostenga los brazos estirados con las muñecas extendidas, pero el mismo temblor puede observarse en cualquier postura sostenida, inclusive en la de la protrusión lingual. Los autores de este texto han atendido a pacientes en que la asterixis de los grandes músculos antigravitatorios (como el psoas iliaco o el cuádriceps) provocan caídas. El cuadro clínico se caracteriza por rigidez fluctuante y variable del tronco y las extremidades, gesticulaciones, movimientos de succión y prensión, aumento o asimetría de los reflejos osteotendinosos, signos de Babinski, crisis convulsivas parciales o generalizadas en unos pocos pacientes.

El EEG es un indicador sensible y confiable de estado de coma inminente y se torna anormal durante las etapas tempranas del trastorno del estado mental. [Foley et al.](#) observaron que una anomalía EEG habitual consiste en paroxismos de ondas lentas o trifásicas sincrónicas en ambos lados, en los límites  $\delta$ , que al principio predominan a nivel frontal y se intercalan con actividad  $\alpha$  y después, a medida que el estado de coma se profundiza, desplazan toda la actividad normal ([fig. 2-7J](#)). Unos cuantos pacientes muestran sólo ondas lentas asincrónicas de alto voltaje que descargan al azar.

Este síndrome de encefalopatía hepática es muy diverso en su desarrollo y evolución. Por lo general evoluciona durante días a semanas y a menudo desemboca en la muerte, o, con tratamiento adecuado, los síntomas pueden desaparecer por completo o sólo en parte y fluctuar en gravedad durante varias semanas o meses. El estado de coma hepático persistente de este último tipo es letal en cerca de la mitad de los pacientes ([Levy et al.](#)). En muchos individuos el síndrome es hasta cierto punto leve y no evoluciona más allá de un estado de torpeza y confusión, con asterixis y alteraciones en el EEG. Algunos otros presentan cambios sutiles en el estado de ánimo, la personalidad y las funciones intelectuales que pueden pasar inadvertidos por meses e incluso años; esta forma crónica pero reversible de alteración mental no siempre se relaciona con signos clínicos evidentes de insuficiencia hepática (ictericia y ascitis) ni con otros signos neurológicos. Habitualmente en estos pacientes puede demostrarse circulación colateral portosistémica extensa (de aquí el término *encefalopatía portosistémica*) y se establece una relación entre el trastorno mental y la intolerancia a las proteínas alimentarias, así como las concentraciones sanguíneas altas de [amoníaco](#) ([Summerskill et al.](#)).

En 1877, Eck llevó a cabo por primera vez en perros la derivación de sangre del sistema porta a la vena cava después de ligar las venas portas. Es probable que el primer ejemplo, y sin duda el más notable, en el ser humano sea el caso de la fístula pura de “Eck” publicado por McDermott y Adams, en el que se creó una derivación portocava durante la extirpación de un tumor pancreático. El hígado era normal. De ahí en adelante ocurría coma episódico siempre que las proteínas de la dieta se incrementaban. La conciencia se restablecía con una dieta sin proteínas y era factible reinducir el estado de coma con cloruro de amonio. El examen forense dos años después confirmó un hígado normal y mostró alteraciones cerebrales de encefalopatía hepática, como se describe más adelante.

Por último, hay un grupo de pacientes (muchos de los cuales experimentaron ataques repetidos de estado de coma hepático) en quienes una demencia leve irreversible y un trastorno de la postura y los movimientos (gesticulaciones, temblor, disartria, marcha atáxica y coreoatetosis) aparecen de manera gradual. Este trastorno de *degeneración hepatocerebral crónica adquirida* debe distinguirse de otros síndromes demenciales y extrapiramidales (véase más adelante). También se han descrito unos cuantos casos de paraplejía espástica aislada (la llamada *mielopatía de origen hepático o más correctamente paraplejía de origen hepático*). [Pant et al.](#) atribuyeron el síndrome a la pérdida de neuronas de Betz en la corteza frontal; en otros términos, es una encefalopatía restringida que aparece en algunos pacientes con encefalopatía portosistémica. De hecho, en la encefalopatía portosistémica se observa espasticidad de extremidades pélvicas, hiperreflexia tendinosa y signos de Babinski, y sugieren que la “paraparesia de origen hepático” es un signo común de la encefalopatía.

Los estudios de MRI en la encefalopatía portosistémica por lo general demuestran alta intensidad de señal simétrica en secuencias con ponderación en T1 en el globo pálido, quizá como resultado del depósito de manganeso. En la encefalopatía portosistémica aguda se observan regiones de hiperintensidad T2 anormales en los hemisferios cerebrales que abarcan frecuentemente la ínsula, el tálamo y el cíngulo.

Las concentraciones de  $\text{NH}_3$  en sangre, en particular si se miden de manera repetida en muestras de sangre arterial, por lo general exceden 200 mg/100 ml y la gravedad de los trastornos neurológicos y EEG es más o menos paralela a las concentraciones de [amoníaco](#). Con el tratamiento, el descenso de las concentraciones de [amoníaco](#)  $\text{NH}_3$  precede a la mejoría clínica.

### Cambios neuropatológicos

El hallazgo impresionante hecho por Adams y Foley en pacientes que mueren en estado de coma hepático es un incremento difuso del número y el tamaño de astrocitos protoplásmicos en las capas profundas de la corteza cerebral, los núcleos lenticulares, el tálamo, la sustancia negra, la corteza cerebelosa y los núcleos rojos, dentados y pontinos, con pocas alteraciones visibles o ninguna en las células nerviosas de otros elementos del parénquima. La tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff*) revela que los astrocitos contienen las inclusiones de glucógeno



características. En general, estas células gliales anormales se conocen como astrocitos de Alzheimer del tipo II, que von Hosslin y Alzheimer describieron originalmente en 1912 en un paciente con seudoesclerosis de Westphal- Strümpell (o enfermedad de Wilson). Los astrocitos de este tipo se estudiaron al microscopio electrónico en ratas con derivaciones portocavas creadas por medios quirúrgicos (Cavanagh; Norenberg); los astrocitos mostraron diversas anomalías sorprendentes: inflamación de los procesos terminales, vacuolización citoplásmica (sacos de retículo endoplásmico rugoso distendidos), formación de repliegues en la membrana basal alrededor de los capilares, disminución del glucógeno e incremento del número de mitocondrias y enzimas que catabolizan el amoníaco. Además, se observó cierta degeneración de las fibras nerviosas mielinizadas en el neurópilo, así como aumento del citoplasma de los oligodendrocitos. En los casos crónicos los autores encontraron pérdida neuronal en las capas profundas de las cortezas cerebral y cerebelosa, y en los núcleos lenticulares, así como la vacuolización del tejido (quizá vacuolización de los astrocitos) similar a las lesiones de la enfermedad de Wilson.

Las alteraciones astrocíticas generalizadas se observan en cierto grado en todos los pacientes que mueren de insuficiencia hepática progresiva y el grado de esta anomalía glial corresponde de manera general a la intensidad y la duración del trastorno neurológico. Es probable que los cambios en los astrocitos afecten las actividades sinápticas de estas neuronas. Las características clínicas y EEG de la encefalopatía hepática, lo mismo que de la hiperplasia astrocítica, aunque muy típicas, no son específicas de este trastorno metabólico. No obstante, si se toman en conjunto con la insuficiencia hepática de fondo, estas manifestaciones constituyen una entidad clinicopatológica distinta.

### Patogénesis de la encefalopatía hepática

La hipótesis más plausible vincula el estado de coma hepático con una anomalía del metabolismo del nitrógeno, en la que el amoníaco, el cual se forma en el intestino por la acción de microorganismos que contienen ureasa sobre las proteínas alimentarias, llega hasta el hígado por la circulación porta pero no puede convertirse en urea, ya sea por enfermedad hepatocelular, derivación portosistémica de sangre o ambas cosas. Como resultado, cantidades excesivas de  $\text{NH}_3$  llegan a la circulación, donde interfieren en el metabolismo cerebral de un modo que aún no se conoce bien. La teoría del amoníaco es la que mejor explica el cambio neuropatológico básico. Norenberg, ante el hecho de que el cerebro no tiene enzimas del ciclo de la urea, ha planteado que la hipertrofia del citoplasma astrocítico y la proliferación de las mitocondrias y del retículo endoplásmico, así como el incremento en la actividad de deshidrogenasa glutámica en la astroglia, son un reflejo de la intensificación de la actividad metabólica de dichos sistemas dentro de los astrocitos, que se acompaña de desintoxicación de amoníaco. La eliminación del amoníaco cerebral depende de la formación de glutamina, reacción catalizada por la sintasa de glutamina, enzima dependiente de ATP, que queda confinada a los astrocitos. En animales de experimentación se ha demostrado que la hiperamonemia origina agotamiento de ATP en núcleos reticulares del mesencéfalo. No se ha dilucidado si constituye la causa primaria de disfunción cerebral.

Se han planteado otras teorías. Una es que la función del SNC en los cirróticos se deteriora por fenoles o ácidos grasos de cadena corta provenientes de los alimentos o del metabolismo bacteriano de carbohidratos. Otra teoría indica que las aminas biógenas (como la octopamina) provenientes de los intestinos y que no pasan por el hígado, actúan como neurotransmisores falsos y desplazan a la noradrenalina y la dopamina (Fischer y Baldessarini). Zieve ha aportado datos de que los mercaptanos (metanetiol, metionina), generados también por las vías gastrointestinales y eliminados por el hígado, actúan junto con el  $\text{NH}_3$  para ocasionar encefalopatía de origen hepático. La teoría anterior y otras más han sido desechadas en gran medida y han sido tema de revisiones por parte de Butterworth et al., por Zieve, Rothstein y Herlong y Jones y Basile, y convendría que el lector interesado acudiera a sus trabajos para mayor información.

Se ha reconocido al manganeso como una neurotoxina potencial que interviene en la patogenia de la encefalopatía de origen hepático (Kreiger et al.; Pomier-Layrargues et al.). En personas con hepatopatía crónica y con derivaciones portosistémicas espontáneas o quirúrgicas, el manganeso se acumula en el suero y en el encéfalo, de manera específica en el globo pálido, acumulación que se identifica con facilidad por el signo de hiperintensidad en esa zona en la MRI ponderada en T1. Después de trasplante de hígado se normalizan los cambios en la MRI y los síntomas extrapiramidales acompañantes. No se han estudiado en detalle los efectos de la quelación en estos pacientes y se desconocen los mecanismos de la acumulación de dicho mineral en la patogenia de la encefalopatía de origen hepático. En consecuencia, cualquier teoría sobre la entidad recién mencionada debe incorporar los efectos de la hiperamonemia en el encéfalo.

Desde hace algún tiempo se ha sabido que la encefalopatía de origen hepático se vincula con una mayor actividad del transmisor inhibitorio, el GABA en la corteza cerebral. También se ha observado que la mayor neurotransmisión gabaérgica puede ser consecuencia de sustancias que inhiben la fijación de compuestos endógenos similares a benzodiazepinas, a sus receptores (Basile et al.). Además, se ha observado que dichos antagonistas poseen algún efecto clínico, que es el despertar transitorio en individuos con encefalopatía de origen hepático. Estos receptores median las acciones de las

benzodiazepinas; por esa razón, se le ha llamado *teoría de GABA-benzodiazepinas*. No se ha confirmado el carácter práctico de administrar antagonistas del receptor de benzodiazepinas, que tiene acción breve y es reversible (como el flumazenilo) en el tratamiento de la encefalopatía de origen hepático (consúltese el trabajo de Mullen), pero podría ser un método diagnóstico interesante.

Hasta fecha reciente, al parecer no estaban vinculadas las hipótesis del [amoniaco](#) y de los receptores gabaérgicos-benzodiazepina en la patogenia de la encefalopatía hepática. Sin embargo, hay datos, revisados por Jones y Basile, de que el [amoniaco](#), incluso en concentraciones un poco más altas como las observadas en la insuficiencia hepática, inhibe el metabolismo del GABA por parte de los astrocitos e intensifica la neurotransmisión gabaérgica, concepto que unifica la hiperamonemia y el cambio en el neurotransmisor. Además, la anomalía glial mencionada podría ser la explicación del trastorno de la barrera hematoencefálica que conduce al edema cerebral observado en algunos casos de evolución rápida de la encefalopatía portosistémica, cuyo prototipo es el síndrome de Reye, poco frecuente en la actualidad. Una disfunción correspondiente en los astrocitos puede terminar en transgresión de la barrera hematoencefálica y en el edema cerebral que se observa en casos de insuficiencia hepática aguda.

## Tratamiento

A pesar de que no se conoce por completo la importancia de los trastornos del metabolismo del [amoniaco](#) en la génesis del estado de coma hepático, saber que existe dicha relación ha permitido encontrar los pocos medios eficaces para tratar dicho trastorno: disminución de las proteínas alimentarias; reducción de la flora intestinal con [neomicina](#) o [kanamicina](#) orales, que suprime los microorganismos intestinales que producen ureasa, y el uso de enemas. El elemento básico del tratamiento ha sido la [lactulosa](#) oral, azúcar inerte metabolizado por bacterias del colon, que genera iones de hidrógeno y transforma el [amoniaco](#) en amonio, un producto no tóxico que es eliminado por las heces. El antiguo uso de la [neomicina](#) oral conllevaba el riesgo de daño renal y ototoxicidad, por lo que se sustituyó con [rifaximina](#), un antibiótico con absorción mínima y menor riesgo. Este último también, según [Bass et al.](#), es muy eficaz para evitar la encefalopatía hepática episódica en individuos con compensación apenas suficiente. El efecto beneficioso de las medidas terapéuticas en cuestión, cuyo atributo común es disminuir el  $\text{NH}_3$  en sangre, refuerza la teoría de la intoxicación por [amoniaco](#). Al final, en casos de insuficiencia hepática resistente al tratamiento, el último recurso es el trasplante de hígado.

Otros tratamientos de menor utilidad comprenden la [bromocriptina](#), el flumazenilo mencionado antes, que es un antagonista diazepínico, y los análogos ceto de aminoácidos esenciales. En teoría, los análogos ceto serían una fuente no nitrogenada de aminoácidos esenciales ([Maddrey et al.](#)), tratamiento abandonado en gran medida, y la [bromocriptina](#), agonista dopamínico, debe intensificar la transmisión dopaminérgica ([Morgan et al.](#)), pero se desconoce su mecanismo de acción. La administración de aminoácidos de cadena ramificada puede mejorar el estado psíquico, pero sus efectos han sido variables y al parecer conllevan una mayor mortalidad ([Naylor et al.](#)). Ya se ha mencionado el efecto beneficioso y transitorio del flumazenilo, antagonista benzodiazepínico y también se le utiliza como método diagnóstico.

## Insuficiencia hepática fulminante y edema cerebral

En la *hepatitis aguda*, también aparecen estados confusionales, delirantes y en estado de coma, pero se desconocen sus mecanismos. Puede aumentar la concentración de  $\text{NH}_3$  en sangre, pero no hasta el grado en el que cabría esperar que originara encefalopatía. La insuficiencia aguda y grave del hígado puede originar hipoglucemia que contribuye a la encefalopatía y por lo general anticipa la muerte, pero los niveles de glucemia detectados de manera típica no aportan ninguna explicación de la encefalopatía.

El edema cerebral es un signo notable en individuos con insuficiencia hepática fulminante y es la causa principal de fallecimiento entre quienes esperan un hígado para trasplante. El edema cerebral en tales circunstancias al parecer proviene de la rapidez con que aumenta la amonemia, pero tal vez depende también de otras alteraciones metabólicas que complican la insuficiencia hepática aguda, como insuficiencia de las células gliales, cuyo resultado es incompetencia de la barrera hematoencefálica. La combinación de insuficiencia de evolución rápida y edema cerebral masivo es semejante a la observada en el síndrome de Reye, que será descrito luego.

La CT y la MRI son métodos eficaces para detectar edema cerebral en individuos con insuficiencia hepática fulminante y según [Wijdsicks et al.](#), el grado de edema guarda relación aproximada con la intensidad de la encefalopatía. Los sujetos con insuficiencia hepática fulminante viven después del trasplante de hígado sin déficit neurológicos o con pocos de ellos, razón por la cual es importante identificar el edema, antes de que se establezca la etapa de estupor y de hipertensión intracraneal. Salvo el trasplante, a veces se evita la muerte en tales pacientes si se mide en forma seriada la presión intracraneal (como señalaron [Lidofsky et al.](#)), se administran diuréticos osmóticos y se emprende la hiperventilación, como se señala en los [capítulos 29 y 34](#) para tratar la hipertensión mencionada. Sin embargo, es posible que algunos sobrevivientes queden con lesión cerebral a causa del

incremento de la presión intracraneal.

Otro problema que se presenta en la valoración de la disfunción cerebral en pacientes con hepatopatía es la posibilidad de efectos adversos de los fármacos. Los individuos con hepatitis C que se tratan con interferón  $\alpha$  pueden presentar una diversidad de problemas que van de deterioro cognitivo sutil a cefalea que empeora subagudamente, vómito, alteración de la conciencia y hallazgos neurológicos focales. Los síndromes más leves se vinculan poco o no se vinculan con lesiones visibles en la MRI, pero los graves por lo general se acompañan de cambios de señal en la sustancia blanca de los lóbulos occipitales y otras partes (leucoencefalopatía posterior).

### Síndrome de Reye (síndrome de Reye-Johnson)

Es un tipo especial de encefalopatía hepática no icterica que ocurre en niños y adolescentes, y que se caracteriza por edema cerebral agudo en relación con infiltración grasa de las vísceras, en particular el hígado. Aunque durante muchos años se han descrito casos individuales de este trastorno, su reconocimiento como entidad clínico-patológica data de 1963, año en el que [Reye et al.](#), de Australia, y [Johnson et al.](#), de Estados Unidos, publicaron una gran serie de casos. El trastorno tiende a producirse en brotes (286 casos informados a los *Centers for Disease Control* durante un periodo de cuatro meses en 1974). Estos brotes se observaron sobre todo en relación con infecciones por virus B de la influenza y de la varicela, pero se cree que también participa otra variedad de infecciones virales (virus de la influenza A, echovirus, reovirus y virus de rubeola, sarampión, herpes simple y Epstein-Barr). Después se hizo evidente que los efectos tóxicos o coadyuvantes del ácido acetilsalicílico administrado durante estas infecciones tenían una participación importante en el desarrollo de la enfermedad. Ya se observan pocos casos de síndrome de Reye, ahora que se conoce su relación con la administración de ácido acetilsalicílico, y su empleo está proscrito en niños con alguno de los tipos de infección mencionados.

La mayoría de los pacientes son niños y tanto los varones como las mujeres se afectan por igual, pero se observan casos raros en lactantes ([Huttenlocher y Trauner](#)) y adultos jóvenes. En la mayor parte de los casos la encefalopatía es precedida por varios días a una semana por fiebre, síntomas de infección de vías respiratorias altas y vómito prolongados; después de estas manifestaciones, se observa estupor y estado de coma de evolución rápida, acompañados en muchos pacientes de convulsiones focales y generalizadas, signos de hiperactividad simpática (taquipnea, taquicardia, midriasis), postura de decorticación y descerebración y pérdida de reflejos pupilares, corneales y vestibulooculares. Uno o dos individuos con tales características fueron incluidos en la serie de “encefalopatía tóxica” aguda, publicada por [Lyon et al.](#) (consultar “Encefalopatía tóxica aguda”, [cap. 31](#)). En lactantes, signos muy notables son insuficiencia respiratoria, taquipnea y apnea.

Puede observarse hepatomegalia importante, en que el hígado llega a la pelvis, y entre las causas de los cambios cerebrales constituye un signo diagnóstico importante. En el comienzo se detecta acidosis metabólica, a la que sigue alcalosis respiratoria (incremento de pH arterial y disminución de  $\text{Pco}_2$ ). En el LCR por lo regular se advierte mayor presión y ausencia de células; las cifras de glucosa pueden ser bajas, lo cual indica hipoglucemia.

ALT sérica, tiempos de coagulación y [amoníaco](#) en sangre muestran incremento a veces extraordinario. En los trazos EEG, se advierte de manera característica actividad  $\delta$  arrítmica difusa que evoluciona al silencio electrocerebral en quienes no sobreviven. En CT y MRI se identifica el edema cerebral, pero es difícil interpretar ese signo en personas de corta edad, que no tienen atrofia cerebral del adulto.

Los principales *signos patológicos* son edema cerebral, a menudo con hernia del cerebelo, y los hepatocitos están infiltrados con gotitas de grasa (principalmente [triglicéridos](#)), aunque también la infiltración abarca en menor grado túbulos renales, miocardio, músculos de fibra estriada, páncreas y bazo. No se identifican lesiones inflamatorias en el cerebro, el hígado u otros órganos. No hay consenso sobre la patogenia de este trastorno ni del mecanismo de efecto tóxico del ácido acetilsalicílico, pero se ha dicho que interviene disfunción de mitocondrias.

### Pronóstico y tratamiento

[Shaywitz et al.](#) informaron una mortalidad de 60% en una serie de niños con concentración sanguínea de [amoníaco](#) > 500 mg/100 ml que fueron tratados durante los años 1967 a 1974. La muerte era casi inevitable una vez que el niño entraba en estado de coma. En los últimos años el diagnóstico oportuno y la institución del tratamiento antes del inicio del estado de coma, redujeron la tasa de mortalidad en un 5% a 10%. El tratamiento consiste en las siguientes medidas: control de la temperatura con un cobertor de enfriamiento; intubación endotraqueal y ventilación controlada para conservar la  $\text{Pco}_2$  por abajo de 32 mmHg; administración intravenosa de glucosa acompañada de cobertura con insulina para mantener una glucemia de 150 a 200 mg/100 ml; administración de enemas de [neomicina](#) y [lactulosa](#) y hemodiálisis para reducir de modo directo la concentración de  $\text{NH}_3$ ; control de la presión intracraneal mediante vigilancia continua y empleo de soluciones hipertónicas ([cap. 30](#)), y conservación del equilibrio de líquidos

y electrolitos (Trauner). La función cerebral vuelve a ser normal tras la recuperación, a menos que ocurra un estado de coma profundo y prolongado o incremento prolongado de la presión intracraneal.

## Encefalopatía urémica

Cualquier forma de nefropatía grave, ya sea aguda o crónica, puede acompañarse de crisis de confusión, estupor y otros síntomas neurológicos. Los síntomas cerebrales atribuibles al estado urémico por sí mismo (que Addison describió por primera vez en 1832) se disciernen mejor en los individuos normotensos en quienes la insuficiencia renal se desarrolla con rapidez. Por lo general los síntomas iniciales son apatía, fatiga, falta de atención e irritabilidad; más tarde sobrevienen confusión, disartria, temblor y asterixis. En ocasiones raras el cuadro toma la forma de una psicosis tóxica con alucinaciones, ideas delirantes, insomnio o catatonia (Marshall). Estos síntomas por lo general fluctúan de un día a otro e inclusive de una hora a la siguiente. En algunos pacientes, sobre todo en los que se vuelven anúricos, los síntomas pueden presentarse de manera repentina y progresar con rapidez hasta un estado de estupor y coma. En otros, en los que la uremia se desarrolla de modo más gradual, las alucinaciones visuales leves y un trastorno de la atención pueden persistir durante varias semanas en forma hasta cierto punto pura. El EEG se vuelve lento de manera difusa y puede continuar así durante varias semanas después de la institución de la diálisis. La presión del LCR es normal y las proteínas no están elevadas a menos que ocurra neuropatía urémica o diabética. Varios informes mencionan la presencia de meningismo y pleocitosis mononuclear de baja magnitud (Merritt y Fremont-Smith), pero los autores no los han observado.

En la insuficiencia renal aguda, el embotamiento del sensorio casi siempre se relaciona con diversos fenómenos motores, que por lo general ocurren muy al principio de la evolución de la encefalopatía, a veces cuando el paciente aún tiene clara la mente. El individuo empieza a torcerse y a experimentar sacudidas, y puede incluso sufrir convulsiones. Las fasciculaciones mioclónicas abarcan partes de músculos, músculos enteros o extremidades completas, y son rápidas a manera de descargas, arrítmicas y asincrónicas en ambos lados del cuerpo; son incesantes durante el estado de vigilia y durante el sueño. En ocasiones los movimientos se parecen a los de la corea o un tipo de temblor arrítmico que recuerda en mucho la asterixis. El tipo de movimientos por lo general es difícil de clasificar. Los autores anteriores describieron dicho cuadro con el nombre de *síndrome urémico con espasmos y convulsiones*.

Raskin y Fishman han destacado la semejanza de la encefalopatía urémica con encefalopatías de origen hepático y metabólico de otra índole, pero en opinión de los autores, impresionan más las diferencias que las semejanzas. Cuando el síndrome de espasmos y convulsiones aparece junto con otras enfermedades como neoplasias diseminadas, encefalopatía de origen alcohólico, coma diabético y lupus eritematoso, al final se identifica la insuficiencia renal como factor causal.

A medida que empeora la uremia, la persona entra en coma tranquilo. Si no se corrige la acidosis metabólica acompañante surge respiración de Kussmaul y poco después la de Cheyne-Stokes y la persona muere.

Por supuesto, la encefalopatía y el estado de coma en el sujeto en insuficiencia renal pueden ser consecuencia de trastornos diferentes de la propia uremia. Ante la semejanza de dicho síndrome con la tetania, es importante medir las concentraciones de calcio y magnesio en suero y, por supuesto, en la uremia también surgen hipocalcemia e hipomagnesemia. Sin embargo, a menudo las cifras de los dos iones son normales o casi normales y es poca la utilidad de administrar sales de calcio y magnesio. La alteración en la excreción de fármacos provoca su acumulación, y a veces desencadena sedación excesiva. Las hemorragias subdurales e intracerebrales complican a veces la uremia (y la diálisis) por los defectos en la coagulación y por hipertensión, y en los individuos urémicos fácilmente surgen infecciones, como la meningitis.

La uremia crónica guarda una relación tan frecuente con la hipertensión, que también es muy difícil distinguir entre los efectos cerebrales de la uremia y los de la hipertensión grave y acelerada. Volhard fue el primero en intentar tal diferenciación e introdujo el término *seudouremia* para designar los efectos de la hipertensión maligna en el cerebro y diferenciarlos de los de la uremia verdadera. Oppenheimer y Fishberg fueron los primeros en utilizar el término *encefalopatía hipertensiva*, que es preferible. Sin embargo, el síndrome de espasmos mioclónicos no es parte de la encefalopatía recién mencionada. El cuadro clínico de este último trastorno y sus aspectos fisiopatológicos se exponen en “Encefalopatía hipertensiva”, en el capítulo 33.

## Patogenia

Hay gran diversidad de opiniones en cuanto al fundamento bioquímico de la encefalopatía urémica y del síndrome de espasmos y convulsiones. La restauración de la función renal corrige por completo el síndrome neurológico y ello es manifestación de que no se produjo ningún cambio estructural y que se trata de un trastorno funcional a nivel subcelular. No se ha dilucidado si es causado por la retención de ácidos orgánicos, mayor

nivel de fosfatos en LCR (tal como lo afirman [Harrison et al.](#)), o proviene de la acción de la urea u otras toxinas, entre ellas la [hormona paratiroidea](#). Los datos que refuerzan la participación causal de la propia urea son ambiguos y también lo son otros supuestos agentes endógenos (consultar [Bolton y Young \[1990\]](#)) y la revisión de Burn y Bates). Sin embargo, habrá que destacar que la propia urea no constituye el único agente inductivo, porque su administración en goteo no reproduce el síndrome en seres humanos ni en animales.

Parecería que la uremia afecta todos los niveles del sistema nervioso central, desde la médula espinal hasta el encéfalo. Los cambios celulares en los dos niveles se circunscriben a hiperplasia leve de los astrocitos protoplásmicos, en algunos pacientes, pero nunca alcanza el grado observado en la encefalopatía de origen hepático. Como dato notable no se detecta edema cerebral. Las imágenes de CT e MRI muestran de modo regular un elemento de contracción cerebral. Otra complicación frecuente de la uremia es la neuropatía periférica y se le considera en el [capítulo 43](#).

## Tratamiento

Es probable que uno o dos días después de emprender la diálisis no mejoren los síntomas de la encefalopatía. Las convulsiones, que se observan en 33% de los pacientes, a menudo en fase preterminal, pueden ser resistentes al tratamiento, hasta que se intenta corregir la uremia. Sin embargo, algunas de ellas pueden quedar suprimidas con concentraciones plasmáticas relativamente bajas de antiepilépticos y ello se explica porque el nivel de [albúmina](#) sérica disminuye en la uremia y aumenta la fracción no ligada terapéuticamente activa de un fármaco. Las convulsiones son difíciles de controlar si también hay perturbaciones metabólicas coexistentes graves, como la hiponatremia. Se debe tener gran cautela cuando se administre cualquier fármaco en el individuo con insuficiencia renal, porque como resultado pueden surgir niveles extraordinariamente altos y tóxicos de ellos en la sangre; ejemplos que alteran el sistema nervioso son los antibióticos aminoglucósidos (daño vestibular); la [furosemida](#) (daño coclear) y la [nitrofurantoína](#), la [isoniazida](#), y la [hidralazina](#) (daño de nervios periféricos).

## Síndrome de “desequilibrio por diálisis”

El término se aplica a un grupo de síntomas que a veces aparecen durante la hemodiálisis o la diálisis peritoneal o una vez terminadas, como consecuencia de algún grado de edema cerebral. El trastorno se caracteriza por cefalea, náusea, calambres musculares, irritabilidad nerviosa, agitación, somnolencia y convulsiones. La cefalea, que puede ser bilateral y pulsátil o parecerse a la migraña ordinaria, aparece en cerca del 70% de los pacientes, mientras que otros síntomas se observan en 5% a 10%, por lo general en los individuos que se someten a diálisis rápida o en las primeras etapas del programa de diálisis. Los síntomas tienden a ocurrir en la tercera o la cuarta hora de la diálisis y duran varias horas. En ocasiones aparecen 8 a 48 h después de terminar la diálisis. En el pasado estos síntomas se atribuían a la disminución rápida de la urea sérica, que dejaba el encéfalo con una concentración más alta de urea que la del suero y ocasionaba una desviación de agua hacia el tejido encefálico para igualar el gradiente osmótico (*síndrome de urea invertido*). Ahora se cree que la desviación de agua hacia el encéfalo tiende a producir intoxicación por agua y se debe a secreción inapropiada de hormona antidiurética.

Los síntomas de hematoma subdural, que según se informa ocurrió en 3% a 4% de los pacientes sometidos a diálisis en algunas series, pueden atribuirse de manera errónea al síndrome de desequilibrio.

## Encefalopatía por diálisis (demencia por diálisis)

Es un síndrome que progresa de manera subaguda, que antes complicaba la hemodiálisis crónica. De manera característica el problema comienza con disartria vacilante y afasia, a lo cual se agregan mioclonos faciales y después generalizados, convulsiones focales y generalizadas, cambios de la personalidad y la conducta y deterioro intelectual. Los trazos EEG invariablemente son anormales y asumen la forma de actividad paroxística y a veces periódica con ondas acuminadas o espigas-onas (incluso de 500 mV que duran 1 a 20 s), mezcladas con abundante actividad theta y delta. El LCR es normal, salvo por un ocasional incremento de proteínas.

En los comienzos el mioclonos y los trastornos del habla son intermitentes y se observan durante la diálisis o inmediatamente después de terminada y duran unas horas, pero poco a poco son más persistentes y al final, permanentes. Una vez establecido el síndrome, su evolución es irreversible en un lapso de uno a 15 meses (supervivencia promedio, seis meses en los 42 pacientes estudiados por Lederman y Henry). Un signo característico es la mejoría transitoria en el habla con la administración de diazepam intravenosas.

Los cambios neuropatológicos son sutiles y consisten en microcavitación de grado leve de las capas superficiales de la corteza cerebral. Aunque los cambios son difusos, en un estudio se observó que son más graves en el hemisferio izquierdo (dominante) que en el derecho, y más aún en el

opérculo frontotemporal izquierdo que en la corteza circundante ([Winkelman y Ricanati](#)). Esta afección desproporcionada de la corteza frontotemporal opercular izquierda explicaría el trastorno distintivo del habla y el lenguaje. En un caso que los autores estudiaron cuidadosamente, no pudieron tener la certeza de algunas alteraciones microscópicas.

La opinión más plausible de la patogénesis de la encefalopatía por diálisis consiste en que representa una forma de intoxicación por aluminio ([Alfrey et al.](#)), el cual proviene del líquido de diálisis o de los geles de aluminio que se administran por vía oral. En los últimos años este trastorno desapareció, sin duda gracias al criterio universal de purificar el agua que se emplea para la diálisis y de eliminar el aluminio del líquido de diálisis. [Parkinson et al.](#) revisaron este tema.

### Complicaciones del trasplante renal

El riesgo en las personas con inmunodepresión de padecer un linfoma primario del encéfalo o leucoencefalopatía multifocal progresiva es bien conocido ya se mencionó en capítulos previos. Una encefalopatía diferente que se distingue por edema generalizado de la sustancia blanca cerebral, evidente en la MRI y de predominio occipital, ocurre después de la administración de [ciclosporina](#) y otros inmunodepresores. Estos datos en los estudios de imagen en casos de leucoencefalopatía posterior reversible o el síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*; [caps. 33 y 41](#)) son inespecíficos y también lo son en personas con encefalopatía por hipertensión, eclampsia, administración intratecal de metotrexato y otros padecimientos ([cuadro 41-1 y fig. 33-35 y 41-2](#)), y es probable que todos ellos guarden una relación con disfunción endotelial de vasos cerebrales. La necropsia de cerca de 45% de los pacientes que se sometieron a trasplante renal y periodos prolongados de tratamiento inmunodepresor demuestra infecciones micóticas sistémicas; el SNC está afectado en cerca de la tercera parte de estos pacientes. *Cryptococcus*, *Listeria*, *Aspergillus*, *Candida*, *Nocardia* e *Histoplasma* son los microorganismos habituales. La experiencia reciente sugiere una menor frecuencia de infección, pero aún es una amenaza. Toxoplasmosis y enfermedad de inclusión citomegálica son otras infecciones del SNC que complican el trasplante.

Los autores encontraron ejemplos de enfermedad de Wernicke-Korsakoff y mielinólisis pontina central en pacientes urémicos. La diátesis hemorrágica puede ocasionar hemorragia subdural o cerebral, como ya se mencionó.

### Encefalopatía relacionada con septicemia y quemaduras (“encefalopatía séptica”)

[Bolton y Young \(1993\)](#) llamaron la atención sobre la aparición frecuente, en pacientes gravemente sépticos, de un estado de somnolencia o confusión que es reversible pero que no lo explican las insuficiencias hepática, pulmonar o renal, el desequilibrio electrolítico, la hipotensión, la intoxicación por sustancias o la lesión primaria del encéfalo. Denominaron este trastorno “encefalopatía séptica”. Según sus investigaciones, 70% de los pacientes se tornó desorientado y confuso en plazo de horas después del inicio de la infección grave; tal estado puede progresar hasta estupor y estado de coma en unos cuantos casos. Destaca la ausencia de signos de asterixis, mioclonos o trastorno cerebral focal, pero la paratonia es frecuente, lo mismo que el desarrollo tardío de polineuropatía. A veces se producen cambios rápidos en el equilibrio de agua, con lo cual surge un tipo de desmielinización osmótica que será expuesto luego.

El estado encefalopático que se presenta con la infección sistémica grave también puede aparecer de manera independiente de la septicemia, como parte de un síndrome de falla de múltiples órganos y como complicación de quemaduras de gran extensión ([Aikawa et al.](#)). Otros colegas de los autores dudan de la validez de esta última categoría y en lugar de ella la explican por alteraciones electrolíticas (en particular hiponatremia), septicemia o múltiples abscesos cerebrales.

En el ámbito clínico también es útil distinguir entre las encefalopatías por infección y por falla de múltiples órganos y las que se deben a insuficiencia renal o hepática aisladas. La falta de un marcador bioquímico y los efectos de confusión de la hipotensión durante la septicemia (choque séptico) generan dudas respecto de la patogénesis de la enfermedad. La alteración del metabolismo de la fenilalanina y las citocinas circulantes se proponen como causas, sin evidencias firmes. Resulta de interés que en dos de los casos letales tratados por los autores se corroboró la presencia de *púrpura cerebral*, pero éste es un hallazgo raro. La sustancia blanca del cerebro y el cerebelo se encontró salpicada de múltiples sitios de hemorragia pericapilar y zonas de necrosis adyacente. Esta reacción patológica es inespecífica y sólo se refiere en algunos casos estudiados de neumonía viral, insuficiencia cardíaca con sobredosis de [morfina](#) e intoxicación por arsénico.

### Trastornos de sodio, potasio y equilibrio hídrico

Somnolencia, confusión, estupor y estado de coma, junto con convulsiones y a veces otros déficits neurológicos, pueden tener sus bases en una



anomalía más o menos pura de los electrolitos o el equilibrio hídrico. Aquí sólo se hará una referencia breve de algunos trastornos (como hipocalcemia, hipercalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia) puesto que se consideran en otras partes de este texto.

### Hiponatremia y síndrome de hormona antidiurética inapropiada

Se define a la hiponatremia como el nivel de sodio en suero  $<135$  meq/L. Dicho estado puede ser isotónico, hipertónico o hipotónico, según el mecanismo por lo cual disminuye la concentración de sodio. La variedad hipotónica es la más frecuente en la práctica neurológica, pero también surgen casos de pseudohiponatremia causados por hiperlipidemia o hiperproteinemia (isotónicas), hiponatremia hiperglucémica o inducida por **manitol** (hipertónica), y también casos de intoxicación por agua. La última entidad puede acompañarse de estados hipovolémicos sistémicos (hemorragias o pérdida de sodio); hipervolémicos (situaciones con edema como en las insuficiencias renal, hepática o cardíaca) o isovolémicos (retención de agua libre).

La hipernatremia isovolémica hipotónica por lo general es resultado del *síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)* y es un estado de importancia especial porque complica enfermedades neurológicas de muchos tipos: traumatismo craneoencefálico, meningitis y encefalitis bacterianas, infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea, neoplasias cerebrales y sistémicas, síndrome de Guillain-Barré y los efectos de algunos fármacos. El SIADH es consecuencia de la excreción de orina que muestra hipertonía en relación con el plasma.

Conforme surge la hiponatremia, disminuye el estado de alerta y sigue la evolución hasta pasar por fases de confusión y llegar al estado de coma, a menudo con convulsiones. Como se observa con otras perturbaciones metabólicas, la gravedad del efecto clínico depende de la rapidez con que disminuye el nivel de Na en suero. Cuando no se identifica tal estado, el sodio sérico puede disminuir a niveles peligrosamente bajos de 100 meq/L o menores.

#### Tratamiento

Muchos casos de hiponatremia muestran una evolución lenta que permite conservar el volumen cerebral, gracias a la expulsión de sustancias osmóticas de las células. La corrección rápida de las concentraciones de sodio en tales situaciones conlleva el peligro de invertir el gradiente osmótico y disminuir el volumen cerebral, lo cual a su vez se acompaña de un tipo especial de desmielinización del sistema nervioso central (“desmielinización osmótica” y mielinólisis central pontina), que será descrita más adelante. El primer impulso del médico es administrar por vía intravenosa soluciones de cloruro de sodio, pero hay que emprender tal medida con gran cautela para evitar las complicaciones mencionadas. Muchos casos de SIADH mejoran con la restricción del consumo de líquidos (hasta llegar a 500 ml/24 h si el nivel de sodio sérico es  $<120$  meq/L, y a 1 000 ml/24 h si es  $<130$  meq/L). Aun cuando la cantidad de sodio llega a 130 meq/L, el ingreso de líquidos no debe exceder de 1 500 ml/24 h.

En la hiponatremia extrema y de aparición y evolución rápida (menos de 48 h), con estupor o convulsiones, todavía no se corrigen los mecanismos para conservar el volumen celular cerebral y por ello se necesita administrar en goteo soluciones de cloruro de sodio (NaCl) para evitar el edema cerebral. Es posible calcular la cantidad de NaCl que se va a introducir, con base en los niveles de sodio sérico actuales y los que se establezcan como objetivo, si se supone que la cantidad de sodio en la solución se distribuye en todo el contenido de agua corporal (0.6 por peso en kilogramos):

$$[(\text{sodio objetivo} - \text{sodio inicial}) \times 0.6] \times \text{peso en kg} = \text{cantidad de sodio en la solución por goteo (meq)}$$

En esta situación es posible conocer el volumen deseado de solución salina normal, si se tiene presente que su concentración de sodio es de 154 meq/L y que la de solución salina al 3% (hipertónica) es de 513 meq/L. Si se administra la solución salina hipertónica se necesita por lo regular disminuir de modo simultáneo el volumen intravascular con **furosemida**, con una dosis inicial de 0.5 mg/kg por vía intravenosa y aumentarla poco a poco hasta que se logre diuresis. (Como regla general, 300 a 500 ml de solución salina al 3% en goteo intravenoso rápido, harán que aumente la natremia, aproximadamente 1 meq/L/h, durante 4 h.) Se han planteado más guías para impedir la corrección extremadamente rápida del sodio, en relación con la mielinólisis central pontina (no más de 100 mmol/L en las primeras 24 h). Aunque el SIADH por lo común cede por sí solo, puede continuar semanas o meses, según el tipo de encefalopatía acompañante.

No todos los pacientes con trastornos neurológicos que se manifiestan por hiponatremia tienen SIADH. También producen hiponatremia hipovolémica el exceso de diuréticos, la insuficiencia suprarrenal y la pérdida de sodio, como resultado de natriuresis. Si dentro del contexto de un trastorno neurológico central se advierte pérdida de sodio por riñones, el cuadro ha recibido el nombre de “pérdida salina cerebral” (Nelson et al.). La pérdida de dicho ion en esas circunstancias se atribuye a la producción de un potente factor natriurético polipeptídico en el corazón o el encéfalo. Como se expone en el [cap. 33](#), en el apartado “Hemorragia subaracnoidea”, asume importancia práctica distinguir entre SIADH y la pérdida salina

cerebral en la medida en que la restricción de líquidos para corregir la hiponatremia puede ser peligrosa en sujetos con pérdida salina, particularmente en los que tienen vasoespasmo después de rotura de aneurismas intracraneales.

Arief ha destacado los peligros de la *hiponatremia posoperatoria* en una serie de 15 pacientes, todas mujeres, en las que después de una operación planeada surgió *hiponatremia grave*. Unas 48 h después de que dichas mujeres se recuperaron de la anestesia, su concentración sérica de sodio disminuyó de modo extraordinario, y en ese momento surgieron convulsiones generalizadas, seguidas de paro respiratorio. Los autores están más familiarizados con la hiponatremia de aparición y evolución aguda en el contexto de cirugía de próstata, en que se administran sistemáticamente por vía intravenosa e intravascular grandes volúmenes de soluciones hipotónicas. Se ha detectado un síndrome similar en situaciones en que la administración de líquidos es demasiado intensiva en niños con cetoacidosis diabética. Es posible que los mecanismos de deterioro neurológico en todas las situaciones anteriores sea el edema cerebral.

Un aspecto importante que se debe considerar en el tratamiento de la hiponatremia profunda, como ya fue mencionado, es la rapidez con la cual se corrige la anomalía y el peligro de desencadenar mielinólisis central pontina y lesiones relacionadas en tronco del encéfalo, cerebelo y cerebro (mielinólisis extrapontina; desmielinización osmótica); los temas anteriores se expondrán más adelante en la sección de “Mielinólisis pontina central”.

## Hipernatremia

La hipernatremia ( $\text{Na} > 155 \text{ meq/L}$ ) y la deshidratación se observan en la diabetes insípida, cuyas causas neurológicas incluyen traumatismo craneoencefálico con lesión hipofisaria ([cap. 26](#)), estado de coma diabético no cetósico, diarrea de larga duración en lactantes y falta de ingestión de líquidos en pacientes con estupor. Esta última situación por lo general se relaciona con lesión cerebral que trastorna el estado de conciencia. En ocasiones excepcionales, los pacientes con hidrocefalia crónica el centro hipotalámico de la sed se inactiva y la falta de ingestión de líquidos puede producir hipernatremia grave, estupor y estado de coma. En la hipernatremia de cualquier causa el volumen cerebral se observa notablemente disminuido en la CT. La retracción de la corteza cerebral en relación con la duramadre es una causa conocida de rotura de las venas que unen ambas estructuras y causa un hematoma subdural.

Como sucede en la hiponatremia, el grado de alteración del SNC en la hipernatremia por lo general se relaciona con la velocidad a la que el Na en suero aumenta. Cuando se incrementa con lentitud, en concentraciones de hasta  $170 \text{ meq/L}$ , de manera sorprendente puede ser bien tolerado. Los aumentos rápidos producen colapso cerebral, sobre todo en los lactantes. Las concentraciones muy altas pueden ocasionar pérdida del estado de conciencia con asterixis, mioclono, crisis convulsivas y movimientos coreiformes. También hay informes de debilidad muscular, rabdomiólisis y mioglobinuria.

En la hipernatremia con hiperosmolalidad, el encéfalo conserva su volumen con mayor eficacia que otros órganos, gracias a un mecanismo compensador que se ha atribuido a la presencia de “osmoles idiógenos”, posiblemente glucosa, sus metabolitos, y aminoácidos. No se comprende bien el deterioro de la función neuronal en tal estado. En teoría cabría esperar contracción neuronal y posible alteración de la superficie sináptica de la célula.

## Hipopotasemia e hiperpotasemia

El principal efecto clínico de la *hipopotasemia* ( $\leq 2.0 \text{ meq/L}$ ) es la debilidad muscular generalizada ([cap. 45](#)). En las publicaciones médicas se ha aludido la presencia de un estado confusional leve, pero seguramente es muy poco frecuente. Para corregir rápidamente los niveles de electrolitos, se agrega potasio a la solución intravenosa y se administra en goteo con una velocidad que no exceda de 4 a 6 mEq/h. La *hiperpotasemia* ( $> 7 \text{ mEq/L}$ ) también puede manifestarse por debilidad muscular generalizada, aunque los principales efectos son cambios en el electrocardiograma (ECG), que tal vez produzcan paro cardíaco.

## Otras encefalopatías metabólicas

Las limitaciones de espacio permiten sólo una breve referencia a otras alteraciones metabólicas que pueden presentarse como crisis de confusión, estupor y estado de coma. Las más importantes se resumen a continuación.

### Hipercalcemia

Se define como un incremento de la concentración de calcio en suero por arriba de  $10.5 \text{ mg/100 ml}$ . Si la cantidad de proteína en suero es normal, se

necesitan niveles de calcio > 12 mg/100 ml para producir síntomas neurológicos. Sin embargo, ante concentraciones bajas de **albúmina** en suero, una proporción alta del Ca sérico se encuentra en la forma no unida o ionizada (de lo que dependen los efectos clínicos) y los síntomas pueden presentarse con niveles de apenas 10 mg/100 mililitros.

En personas jóvenes la causa más frecuente de hipercalcemia es el hiperparatiroidismo (tanto primario como secundario); en ancianos se debe a tumores osteolíticos de hueso, en especial el carcinoma metastásico y el mieloma múltiple. Otras causas menos frecuentes son intoxicación por vitamina D, postración prolongada, hipertiroidismo, sarcoidosis y disminución de la excreción de calcio (insuficiencia renal).

Los *síntomas iniciales* son por lo general anorexia, náusea, vómito, fatiga y cefalea, seguidos de confusión (rara vez delirio) y mareos, que pueden evolucionar hasta estupor o estado de coma en pacientes que no reciben tratamiento. Es común un antecedente de estreñimiento reciente. En forma ocasional se observan mioclono difuso y rigidez, así como aumento del nivel de proteína en el LCR (hasta 175 mg/100 ml). Rara vez se presentan crisis convulsivas.

### Hipocalcemia

Las manifestaciones habituales son parestesia, tetania y crisis convulsivas. Con hipocalcemia grave y persistente pueden presentarse alteraciones del estado mental como depresión, confusión, demencia o cambios de la personalidad. También se conocen casos de ansiedad hasta el punto de un ataque de pánico. Incluso puede producir estado de coma, en cuyo caso se acompaña de papiledema ocasionado por aumento de la presión intracraneal. Además del incremento de la presión, el LCR no muestra ninguna anomalía consistente. Este incremento de la presión puede manifestarse por cefalea y papiledema sin alteración del estado mental o con escotomas visuales. El hipoparatiroidismo se expone de nuevo más adelante en el apartado de “Metabopatías adquiridas con un cuadro inicial de síndromes extrapiramidales progresivos”.

### Otros trastornos por electrolitos y acidobásicos

La *acidosis metabólica* grave de cualquier causa produce un síndrome de somnolencia, estupor y estado de coma, con piel seca y respiración de Kussmaul. La depresión del SNC no guarda relación con la concentración de cetonas. Es posible observar efectos relacionados en neurotransmisores. A menudo los efectos de la acidosis no pueden separarse de los secundarios a un trastorno subyacente o una ingestión tóxica.

Los lactantes y niños pueden presentar acidosis durante el curso de enfermedades como hiperamonemia, acidemia isovalérica, enfermedad de orina de jarabe de arce, acidemia láctica y glutárica, hiperglucemia y otras, que se describen con detalle en el [cap. 36](#). La actividad lenta de alto voltaje predomina en el EEG y la corrección de la acidosis o la elevación del nivel de **amoniaco** restauran la función del SNC a la normalidad siempre que el estado de coma no haya sido prolongado o complicado con hipoxia o hipotensión. No se ha observado que ocurra cambio neuropatológico reconocible mediante microscopia de luz en el estado coma acidótico no complicado.

La encefalopatía que se debe a *enfermedad de Addison* (insuficiencia suprarrenal) puede acompañarse de crisis de confusión, estupor o estado de coma sin características de identificación especiales; suele precipitarse en el paciente addisoniano a causa de infección o estrés quirúrgico. Otra causa es la destrucción hemorrágica de las suprarrenales en la meningitis meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). Las anomalías metabólicas que se reconocen con mayor facilidad son hipotensión y disminución de la circulación cerebral e hipoglucemia; las medidas que corrigen estos trastornos invierten la crisis suprarrenal en algunos casos. [Laureno \(1993\)](#) publicó una revisión de diversos síndromes neurológicos que son consecuencia de trastornos electrolíticos.

## Mielinólisis central pontina y otros patrones de desmielinación osmótica

[Adams et al.](#) observaron una cuadriplejía de evolución rápida y parálisis pseudobulbar en un varón alcohólico joven que ingresó al hospital 10 días antes con síntomas de abstinencia de alcohol. Varias semanas después el examen de necropsia descubrió una gran lesión esencialmente desmielinizante simétrica que ocupaba la mayor parte de la base del puente. Durante los cinco años siguientes [Adams et al.](#) estudiaron desde los puntos de vista clínico y patológico tres casos más (dos pacientes alcohólicos y uno con esclerodermia), y en 1959 publicaron estos cuatro casos bajo el encabezado *mielinólisis pontina central* (CPM, *central pontine myelinolysis*). El término se eligió porque indica tanto la principal localización anatómica de la enfermedad como su atributo anatomopatológico esencial: la importante disolución de las vainas de fibras mielinizadas y la indemnidad de las neuronas. Una vez que la atención se centró en esta lesión distintiva, aparecieron muchos otros informes y resultó evidente que había otras áreas de mielina en el encéfalo que podían afectarse de modo similar. La incidencia exacta de esta enfermedad se desconoce, pero la lesión típica se encontró en nueve casos de una serie de 3 548 necropsias consecutivas en adultos, o sea 0.25% ([Victor y Laureno](#)).

## Características histopatológicas

El neurólogo se siente tentado a definir la enfermedad mencionada en términos de su anatomía patológica, porque se destaca como su manifestación más característica, pero se ha apreciado en años recientes que la protuberancia no constituye la única estructura afectada. En el corte transversal del tronco del encéfalo fijado se identifica un color grisáceo y granulación fina en el centro de la base de la protuberancia. La lesión puede tener sólo unos cuantos milímetros de diámetro u ocupar casi toda la porción ventral de la protuberancia. Se observa también un borde de mielina intacta entre la lesión y la superficie de la protuberancia. En sentido posterior, puede llegar a los lemniscos mediales y afectarlos, y en casos más avanzados, también a otras estructuras tegmentarias. En raras ocasiones la lesión comprime el mesencéfalo, pero en sentido inferior no va más allá del bulbo. Pueden surgir de manera independiente focos mielínolíticos extraprotuberanciales idénticos en la cápsula interna, plano profundo de la sustancia blanca cerebral y el cuerpo calloso (“mielinólisis extrapontina”). En ocasiones excepcionales se identifican, en el tálamo, núcleos subtalámicos, cuerpo estriado, núcleos amigdaloides, cuerpo geniculado lateral y sustancia blanca de las hojas cerebelosas (Wright et al.), lesiones de distribución simétrica.

Al microscopio la anomalía básica consiste en destrucción de las vainas de mielina por toda la lesión, con axones hasta cierto punto indemnes y células nerviosas de los núcleos pontinos intactas. Estos cambios inician siempre y muestran la mayor gravedad en el centro geométrico del puente, donde pueden evolucionar hasta necrosis hística franca. Se observan fagocitos y células gliales reactivos en todo el foco de desmielinización, pero no se encuentran oligodendrocitos. La ausencia de signos de inflamación es sobresaliente.

Esta constelación de hallazgos patológicos permite distinguir con facilidad esta lesión del infarto y las desmielinizaciones inflamatorias de la esclerosis múltiple y la encefalomielitis posinfecciosa. Desde el punto de vista microscópico, la lesión se parece a la de la enfermedad de Marchiafava-Bignami (cap. 40), con la que se relaciona en raras ocasiones. En el alcohólico crónico, la enfermedad de Wernicke a menudo guarda relación con desmielinización osmótica, pero las lesiones no tienen semejanzas entre sí en términos de topografía e histología.

## Manifestaciones clínicas

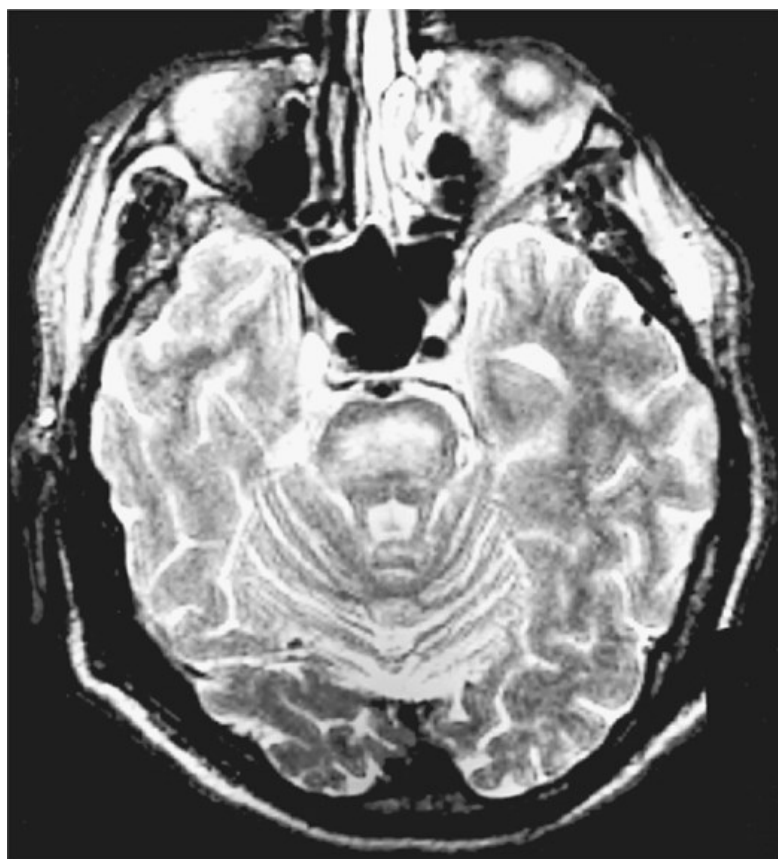
En más de la mitad de los casos apareció en las últimas etapas del alcoholismo crónico, a menudo vinculada con enfermedad de Wernicke y polineuropatía. Muchos casos aparecen dentro del contexto de otros trastornos médicos graves, y entre las enfermedades en que surge conjuntamente la desmielinización osmótica están la insuficiencia renal crónica tratada con diálisis; la insuficiencia hepática en el linfoma avanzado, el cáncer, la caquexia de otras causas, infecciones bacterianas graves, deshidratación y perturbaciones de electrolitos, pancreatitis hemorrágica aguda y pelagra. Más adelante se analizan los cambios en la concentración de sodio sérico, muy vinculados con el proceso patológico ya señalado. Ambos géneros son afectados por igual y los pacientes no pertenecen a algún periodo de edad particular. Los primeros casos se localizaron en adultos, pero hay informes de la enfermedad en niños, en particular los que tienen quemaduras graves (McKee et al.).

En muchos pacientes no se manifiestan síntomas ni signos que pudieran denotar alguna lesión pontina, tal vez porque es tan pequeña, que se extiende apenas 2 a 3 mm en uno y otro lado del rafe mediano y abarca sólo una zona minúscula de las fibras corticoprotuberanciales o pontocerebelosas. En otros casos, su presencia es disimulada por el coma de alguna metabolopatía u otro cuadro coexistente. Antes de que se contara con la MRI, se identificaron durante la vida sólo unos cuantos casos, ejemplificados por el primer paciente observado por Adams et al. En este paciente, con alcoholismo grave y *delirium tremens* y neumonía, evolucionaron durante varios días una parálisis flácida de las cuatro extremidades y una incapacidad para masticar, deglutir o hablar (que simulaban oclusión de la arteria basilar). Los reflejos pupilares, los movimientos de los ojos y los párpados, los reflejos corneales y la sensación facial estaban indemnes. Sin embargo, en otros casos los movimientos oculares conjugados son limitados y puede haber nistagmo. Con la supervivencia por varios días los reflejos tendinosos se vuelven más activos, seguidos de espasticidad y posturas extensoras de las extremidades cuando se aplica estimulación dolorosa. Algunos pacientes quedan en estado de mutismo y parálisis con sensación y comprensión hasta cierto punto intactas (seudocoma o síndrome de enclaustramiento).

La capacidad de los estudios de CT, pero sobre todo los de MRI, para visualizar la lesión pontina incrementó mucho la frecuencia de los diagnósticos antes de la muerte. El estudio de MRI muestra una lesión en “ala de murciélago” característica de la base del puente en casos típicos (fig. 39-6), aunque este cambio puede ser evidente sólo varios días después del inicio de los síntomas. También las respuestas auditivas provocadas del tronco del encéfalo descubren las lesiones que se enclavan sobre el tegmento pontino.

FIGURA 39-6.

MRI en T2 que muestra la lesión típica de la mielinólisis central pontina en un paciente alcohólico.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Variantes de este síndrome se observan cada vez más. Dos de los pacientes ancianos de los autores, con confusión y estupor (pero sin signos de parálisis corticoespinal o pseudobulbar) se recuperaron; sin embargo, quedaron con disartria grave y ataxia cerebelosa que duró muchos meses. La función del sistema nervioso central de estos pacientes era en esencia normal a los seis meses; en referencia a la patogénesis de esta lesión, al principio ambos tuvieron concentraciones de Na de 99 meq/L, pero no se cuenta con información de la velocidad de corrección del Na sérico. Otro paciente de los autores desarrolló un síndrome típico de enclaustramiento tras la corrección rápida de la concentración sérica de sodio de 104 meq/L. Mostró grandes lesiones simétricas de la corteza frontal y la sustancia blanca subyacente, pero ninguna lesión pontina (según la MRI).

La mielinólisis pontina puede simular infarto del tronco del encéfalo por oclusión de la arteria basilar. El inicio súbito o la progresión gradual del estado clínico, la asimetría de los signos de fascículo largo y la afección más extensa de estructuras tegmentarias de la protuberancia, así como del mesencéfalo y del tálamo, son las características distintivas de trombosis o embolia vertebrobasilar. En la MRI, el infarto en evolución muestra cambios de señales en la modalidad de difusión-ponderada, en tanto que el signo primario de la desmielinización osmótica es la brillantez de las imágenes ponderadas en T2. La desmielinización pontina masiva en la esclerosis múltiple recidivante crónica o aguda rara vez origina un síndrome pontino puro. Los signos clínicos y el marco en que aparecen aportan datos que orientan hacia el diagnóstico correcto.

### Etiología y patogenia

Como se mencionó en la sección sobre hiponatremia, un antecedente casi ineludible en este proceso es el incremento rápido de la osmolalidad sérica a niveles normales o por encima de los normales. El médico observa tal situación a menudo en la corrección rápida de la hiponatremia; en los casos vinculados con calcificación, la concentración inicial del sodio en suero es <130 mEq/L y a menudo mucho menor, y esto fue lo que ocurrió en todos los enfermos y los casos fueron publicados por [Burcar et al.](#), y por Karp y Laureno. Este último investigador (1983) demostró la importancia del sodio sérico experimentalmente en la patogenia de la enfermedad. En su estudio produjo hiponatremia profunda en perros (100 a 115 meq/L), y el trastorno de electrolitos lo corrigió rápidamente con goteo intravenoso de solución salina hipertónica (3%), situación que culminó en cuadriparesia espástica y lesiones pontinas y extrapontinas que se identificaron en la necropsia, idénticas en su distribución y características histológicas a las observadas en

enfermedades de seres humanos. La hiponatremia sola o la de corrección lenta (<15 meq/100 ml en las primeras 24 h) no ocasionaron la enfermedad.

McKee et al. declararon que en pacientes quemados, la hiperosmolalidad sérica extrema constituía el factor importante en la patogenia de la desmielinización; los autores en cuestión detectaron las lesiones pontinas y extrapontinas características en 10 de 139 personas con quemaduras graves, estudiadas en la necropsia. Cada uno de los pacientes con CPM habría presentado un episodio duradero no terminal de hiperosmolalidad sérica profunda, que coincidió cronológicamente con el comienzo de la lesión, a juzgar por sus características histológicas. La hiponatremia no fue notable y ninguna de las demás características independientes pudo explicar los cambios. Tales observaciones sugieren que la osmolaridad que aumenta rápido podría ser una causa de los síndromes de desmielinización osmótica.

Todo lo que podría decirse en la actualidad es que las regiones mielinizadas específicas del encéfalo, muy a menudo el centro de la base de la protuberancia, muestran susceptibilidad ante un aumento rápido de la osmolaridad sérica.

Karp y Laureno, con base en su experiencia y en la de Sterns et al., sugirieron que es posible corregir la hiponatremia con no más de 10 meq/L durante las primeras 24 h y no más de 21 meq/L en las primeras 48 h. Las recomendaciones actuales son mucho más conservadoras e informan que el ritmo de corrección de la hiponatremia no debe exceder de 6 a 8 meq/L en un lapso de 24 h.

## METABOLOPATÍAS ADQUIRIDAS CON UN CUADRO INICIAL DE SÍNDROMES EXTRAPIRAMIDALES PROGRESIVOS

Los síndromes en cuestión por lo común son mixtos, es decir, incluyen diversas manifestaciones de ganglios basales y cerebelo en distintas combinaciones. Surgen como parte de degeneración hepatocerebral crónica adquirida, hipoparatiroidismo crónico o como secuelas de kernícterus, encefalopatía hipóxica o hipoglucémica. En la sección anterior y en los capítulos 4 y 5 se describieron los síntomas de ganglios basales y cerebelo que son consecuencia de anoxia e hipoglucemia profundas. En el capítulo 36 y más adelante en este capítulo se expone lo referente a kernícterus y calcificación de los ganglios basales y del cerebelo. El hipoparatiroidismo adquirido también puede ocasionar calcificación de los ganglios basales y un trastorno extrapiramidal. Aparecen también movimientos coreiformes en personas en coma hiperosmolar y con hipertiroidismo grave, que Weiner y Klawans atribuyeron a una alteración del metabolismo de dopamina.

### Degeneración hepatocerebral crónica adquirida (no wilsoniana)

Los individuos que sobreviven a una crisis o a varias de estado de coma hepático a veces quedan con anomalías neurológicas residuales, como temblor de la cabeza o de los brazos, asterixis, gesticulaciones, movimientos coreicos y fasciculaciones de las extremidades, disartria, ataxia de la marcha o trastorno de la función intelectual. Estos síntomas pueden empeorar, con crisis repetidas de estupor y estado de coma. Las anomalías neurológicas permanentes se hicieron manifiestas en ausencia de crisis definidas de estado de coma hepático en unos cuantos pacientes con hepatopatía crónica. Los individuos con estas anomalías se deterioran neurológicamente durante un periodo de meses o años. El examen de necropsia de sus encéfalos descubre focos de destrucción de células nerviosas y otros elementos parenquimatosos, además de transformación generalizada de los astrocitos, cambios que son muy similares a los de la enfermedad de Wilson.

Tal vez el primero en describir el tipo adquirido de degeneración hepatocerebral fue van Woerkom, cuyo informe se publicó sólo dos años después de la descripción clásica de Wilson de la forma familiar. El artículo de Victor, Adams y Cole contiene una descripción completa de los casos informados desde ese tiempo, lo mismo que de la extensa experiencia de los autores con este trastorno.

### Manifestaciones clínicas

El primer síntoma puede ser un temblor de los brazos extendidos, fasciculaciones arrítmicas efímeras de la cara y las extremidades (que recuerdan mioclono o corea) o inestabilidad leve de la marcha con temblor de acción. A medida que el trastorno evoluciona por meses o años, se unen en un síndrome común disartria bastante característica, ataxia, marcha inestable de base amplia y coreoatetosis, sobre todo de cara, cuello y hombros. La función mental se altera con lentitud y adopta la forma de demencia simple con lo que parece falta de preocupación por la enfermedad. El cuadro clínico se completa con el temblor rítmico burdo de los brazos que aparece con ciertas posturas sostenidas, signos leves de las vías corticoespinales ("paraplejía hepática") y anomalías EEG difusas. Otros signos menos frecuentes son rigidez muscular, reflejos de empuñadura, temblor de reposo, nistagmo, asterixis y mioclono de acción o de intención. En esencia, cada una de las anomalías neurológicas que se observa en pacientes con encefalopatía hepática aguda también forma parte de la degeneración hepatocerebral crónica; la única diferencia consiste en que las anomalías son



evanescentes en el primer caso e irreversibles y progresivas en el último.

Como regla, todas las funciones hepáticas que pueden medirse se alteran, pero el trastorno neurológico crónico guarda una mejor relación con el aumento del **amoniaco** sérico (por lo general >200 mg/100 ml). A diferencia de la enfermedad de Wilson, en la que la cirrosis por lo general permanece oculta por largo tiempo, no hay duda respecto de su presencia en el síndrome adquirido; ictericia, ascitis y varices esofágicas se manifiestan en la mayor parte de los casos adquiridos. La enfermedad de Wilson, que entra en el diagnóstico diferencial, no suele ser difícil de distinguir con bases clínicas, aunque en algunos casos para distinguirla se necesitan evidencias claras de ocurrencia familiar, anillos de Kayser- Fleischer (nunca observados en el tipo adquirido) y determinadas anomalías bioquímicas (disminución de la ceruloplasmina sérica, aumento del **cobre** sérico y excreción urinaria de **cobre**, descrito en el [cap. 39](#)).

## Histopatología

La lesión cerebral se localiza con mayor regularidad en la corteza que en el caso de la enfermedad de Wilson. En algunos especímenes puede observarse una línea gris irregular de necrosis o gliosis en ambos hemisferios cerebrales, y los núcleos lenticulares pueden aparecer retraídos y con alteraciones del color. Estas lesiones se asemejan a las hipóxicas y pueden concentrarse sobre las zonas limítrofes vasculares, pero tienden a dejar indemnes el hipocampo, el globo pálido y las hojas profundas de la corteza cerebelosa, sitios de predilección en la encefalopatía anóxica. Al microscopio es visible la hiperplasia generalizada de los astrocitos protoplásmicos en las capas profundas de la corteza cerebral y en la corteza cerebelosa, así como en los núcleos talámicos y lenticulares, y otras estructuras nucleares del tronco del encéfalo. En las zonas necróticas están destruidas las fibras mielínicas y las células nerviosas, con gliosis fibrosa marginal; la microcavitación puede ser notoria en la unión corticomedular, el estriado (en particular en el polo superior del putamen) y la sustancia blanca cerebelosa. Los núcleos astrocíticos protoplásmicos contienen gránulos de glucógeno positivos a la coloración ácida peryódica de Schiff. Algunas células nerviosas se ven tumefactas y con cromatólisis, de manera que toman la forma de células de Opalski que por lo general se relacionan con la enfermedad de Wilson. La semejanza de las lesiones neuropatológicas de las formas familiar y adquirida de la enfermedad hepatocerebral es notable.

## Patogenia

Es claro que hay una relación cercana entre la forma transitoria aguda de la encefalopatía hepática y el síndrome hepatocerebral crónico irreversible; con frecuencia se mezclan de manera imperceptible entre sí. El signo que vincula estas entidades es la existencia de la derivación portosistémica de sangre. Como se comentó en párrafos anteriores, dicha relación se refleja también en los signos histopatológicos. Parecería que el daño del parénquima en la enfermedad crónica representa simplemente el grado más intenso de un proceso patológico, que en su forma menos grave se refleja por la sola hiperplasia astrocítica. Disminuir el nivel de **amoniaco** sérico con las medidas que son eficaces en la encefalopatía hepática aguda, origina una recesión de muchas de las anomalías neurológicas crónicas, no del todo, pero sí en un nivel que permitirá a la persona realizar mejor sus actividades.

## Hipoparatiroidismo

En el [cap. 36](#) se menciona dicho problema y el pseudohipoparatiroidismo en relación con metabolopatías hereditarias. Antes se extirpaba quirúrgicamente la causa frecuente (glándulas paratiroides durante la tiroidectomía subtotal), aunque persisten casos idiopáticos. Con el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica y el empleo de la radiación y el tratamiento con medicamentos contra enfermedades de tiroides, ha disminuido el número de casos originados en la cirugía, en proporción con los no quirúrgicos. La situación en niños puede aparecer en forma pura, tal vez por agenesia de las glándulas paratiroides, con niveles no medibles de **hormona paratiroidea** en la sangre o como parte del síndrome de DiGeorge de agenesia del timo y de las paratiroides, órganos que provienen en su evolución embrionaria de la tercera y la cuarta hendiduras branquiales. El hipoparatiroidismo también es parte de un trastorno familiar en el que las deficiencias tiroidea, ovárica y de la función suprarrenal, anemia perniciosa y otros defectos se combinan con una posible base de trastorno de los mecanismos autoinmunitarios. Otras causas son malabsorción intestinal, insuficiencia pancreática y deficiencia de vitamina D. En todos los casos las concentraciones bajas de parathormona y las respuestas normales a la hormona inyectada permiten reconocer un defecto primario en las glándulas paratiroides y distinguirlo de todos los otros trastornos en los que se observa hipocalcemia e hiperfosfatemia.

Las manifestaciones clínicas, atribuidas sobre todo a los efectos de la hipocalcemia, son tetania, parestesias, calambres musculares, espasmo laríngeo y convulsiones. Los niños con este estado patológico pueden ser irritables y mostrar cambios de la personalidad. En los adultos con hipocalcemia crónica se producen depósitos de calcio en los ganglios basales, los núcleos dentados y la corteza cerebelosa. En estos pacientes los autores

observaron temblor unilateral, mano coreoatetósica persistente, rigidez bilateral, lentitud de los movimientos y postura de flexión que se parece a la enfermedad de Parkinson, y ataxia de las extremidades y la marcha, en diversas combinaciones. Como dato interesante, rara vez se observan en el hipoparatiroidismo puro, las múltiples anomalías del esqueleto y del desarrollo que definen al pseudohipoparatiroidismo (insensibilidad a la hormona) y al pseudohipoparatiroidismo (talla corta, cara redondeada, cuello corto, complexión corporal maciza, y acortamiento de metacarpianos y metatarsianos y falanges por el cierre prematuro de epífisis).

Un depósito semejante de hierro y calcio en las paredes de los vasos sanguíneos pequeños de los núcleos lenticular y dentado, y en menor extensión en otras partes del encéfalo, es un hallazgo frecuente en ancianos normales (enfermedad de Fahr). Ocurre también en animales. En ocasiones su magnitud es tan grave que destruye las neuronas estriatales o dentadas. En tales casos las radiografías del cráneo y en particular las imágenes de CT revelan los depósitos (fig. 36-8), pero la causa de los depósitos se desconoce. Al parecer alguna proteína en las paredes capilares tiene afección tanto por el calcio como por el hierro.

## METABOLOPATÍAS ADQUIRIDAS QUE SE MANIFIESTAN COMO ATAXIA CEREBELOSA

### Ataxia cerebelosa relacionada con mixedema

La vinculación del mixedema y la ataxia cerebelosa se menciona de manera esporádica en la bibliografía médica desde la última parte del siglo XIX. Jellinek y Kelly describieron seis casos de este tipo; todos mostraron ataxia de la marcha; además cuatro de ellos presentaron cierto grado de ataxia de los brazos y disartria, y dos tuvieron nistagmo. [Cremer et al.](#) publicaron una experiencia clínica semejante, con base en un estudio de 24 pacientes con hipotiroidismo primario o secundario.

Sólo se conocen unos cuantos informes de los cambios patológicos. El paciente mixedematoso descrito por Price y Netsky padecía también alcoholismo, y los signos clínicos (ataxia de la marcha y de las piernas) y los cambios patológicos (pérdida de células de Purkinje y gliosis de la capa molecular, más pronunciada en el vermis) no pueden distinguirse de los que se deben a alcoholismo y desnutrición. Encontraron diseminados por todo el sistema nervioso de su paciente cuerpos raros que contenían glucógeno, semejantes pero no idénticos a los cuerpos amiláceos. Estas estructuras, que Price y Netsky denominaron cuerpos de mixedema, se observaron también en la sustancia blanca cerebelosa de un segundo caso de mixedema; sin embargo, no se hallaron otros cambios neuropatológicos y este paciente no mostró ataxia durante su vida. Resulta difícil saber si estos cuerpos peculiares tienen algo que ver con el mixedema. Si es así, debe ser posible demostrarlos en más de dos casos. Los autores no los han visto en un caso de mixedema estudiado con mucho cuidado, ni los han descrito otros investigadores. Se advierte incremento mínimo de la creatina cinasa sérica (CK, *creatine kinase*) en el hipotiroidismo, tal vez por su metabolismo lento. Los fármacos tiroideos corrigen el defecto de la coordinación motora y normalizan el nivel de CK, lo que plantea la posibilidad de que sea el resultado de un mecanismo subcelular.

En el [cuadro 5-3](#) se resumen las diversas causas de ataxia cerebelosa, incluidas las metabólicas. Los trastornos metabólicos notables, algunos hereditarios, en los que la ataxia puede ser una manifestación importante comprenden gangliosidosis  $G_{M2}$ , tal vez el esprúe (que se comenta más adelante) y un gran número de aminoacidopatías neonatales e infantiles.

### Efectos de la hipertermia sobre el cerebelo

Los efectos dañinos de la *hipertermia*, como los de la anoxia, abarcan el encéfalo de manera difusa. Sin embargo, en el caso de la hipertermia los cambios son desproporcionadamente graves en el cerebelo. Las manifestaciones agudas de la hipertermia profunda son estado de coma y convulsiones, con frecuencia complicados por choque e insuficiencia renal. A menudo los pacientes que sobreviven a la etapa inicial de la enfermedad muestran signos de afección cerebral difusa, como confusión y parálisis pseudobulbar y espástica. Estas anomalías tienden a resolverse de manera gradual y dejan al paciente con un trastorno más o menos puro de la función cerebelosa.

La descripción más amplia de los efectos patológicos de la hipertermia es la de [Malamud et al.](#) Estos autores estudiaron 125 casos letales de golpe de calor, pero es posible que sus observaciones puedan aplicarse también a la hipertermia de otros tipos. En los pacientes que sobrevivieron menos de 24 h, los cambios consistieron sobre todo en pérdida de algunas células de Purkinje y tumefacción, picnosis y desintegración de las residuales. En los individuos que sobrevivieron más de 24 h ocurrió degeneración casi completa de las células de Purkinje, con gliosis a través de toda la corteza cerebelosa, así como degeneración de los núcleos dentados. Los cambios de la corteza cerebelosa eran igualmente pronunciados en los hemisferios y el vermis. La pregunta aún sin responder consiste en saber si la temperatura sola es una causa suficiente o debe combinarse con hipoxia e isquemia. Es interesante que este síndrome no se observe en pacientes con fiebres infecciosas, hipertermia maligna o síndrome neuroléptico maligno, ya sean

los cambios neuropatológicos o el síndrome cerebeloso clínico en los sobrevivientes.

## Síndromes cerebelosos relacionados con celiaquía (esprúe, enteropatía por sensibilidad al gluten)

Como se describe en el [cap. 43](#), con mayor frecuencia el vínculo neurológico con esta enfermedad es por lo general una neuropatía periférica. Además, una ataxia cerebelosa progresiva de la marcha y las extremidades, en ocasiones con polimioclono en relación con una enteropatía por sensibilidad al gluten, es tema de varias publicaciones. La causa subyacente es una alergia intestinal al gluten del trigo que produce atrofia de las vellosidades de la mucosa intestinal. Entre 0.5% y 1% de la población caucásica padece el trastorno intestinal. Las características clínicas son diarrea y malabsorción, pero muchos individuos son asintomáticos (véase también [cap. 40](#)).

La afección neurológica puede presentarse varios años después del inicio de la enteropatía y, además de ataxia, por lo general incluye signos de neuropatía periférica y en algunos casos mielopatía y encefalopatía (demencia) o síntomas psiquiátricos ([Hallert y Astrom](#); [Hallert y Deerefeldt](#)). Cooke y Smith describieron un síndrome espinocerebeloso poco común. Según [Finelli et al.](#), las anomalías neurológicas ocurren en cerca del 10% de los casos de esprúe celiaco de adultos. Este tema lo revisaron [Bhatia et al.](#) y con mayor extensión [Hadjivassiliou et al. \(1998, 2002\)](#). Estos últimos autores destacan la aparición frecuente de ataxia en personas con sensibilidad al gluten, y de manera más específica, anticuerpos contra la transglutaminasa y el endomisio, pero como dato curioso, a menudo sin signos manifiestos de alguna enteropatía. En más del 90% de los pacientes se observa también una relación de esprúe con el genotipo del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) DQ2 y DQ8. Los pocos casos que se sometieron a necropsia mostraron atrofia grave del cerebelo, un hallazgo que también la MRI puede revelar. [Hadjivassiliou et al. \(1998\)](#) observaron infiltración y manguito perivascular linfocíticos en la corteza cerebelosa y nervios periféricos en una necropsia pero no en otra, y consideraron que estas alteraciones eran representativas de lesión inmunitaria de estas partes.

A pesar de estas vinculaciones, algunos autores son escépticos respecto de una “ataxia por gluten” (véanse el editorial de Cross y Golumbek y el caso contrario de una conexión válida de [Hadjivassiliou et al. \[2002\]](#)). Los informes de mejoría de la ataxia después de instituir una dieta sin gluten son contradictorios.

La situación se complica aún más porque se observó que si bien los anticuerpos antigliadina (que no son autoanticuerpos pero se dirigen contra el gluten, que es el agente agresor) no son específicos para celiaquía, sí corresponden a la presencia de manifestaciones neurológicas (ataxia y neuropatía); no obstante, los autoanticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa marcadores de esprúe tienen poca relación evidente con la presencia de enfermedad neurológica. Más confuso aún es que se afirma que la mitad de los pacientes tendrá alguno de los anticuerpos pero no enteropatía clínica, lo que obliga a practicar una biopsia de intestino delgado a fin de detectar atrofia vellosa.

Se necesita una dieta sin gluten, no sólo a fin de reducir la enteropatía, si está presente, sino también para disminuir las posibilidades de desarrollo ulterior de un linfoma intestinal. Farrell y Kelly revisaron los problemas médicos relacionados con la celiaquía y el uso de pruebas de anticuerpo y biopsia intestinal.

Los autores buscaron evidencias de esprúe mediante estudios de anticuerpo y biopsia intestinal en numerosos pacientes con ataxia de origen desconocido y sólo las encontraron una vez. No obstante, las pruebas presentadas en los artículos de varios autores, en particular [Hadjivassiliou](#), sugieren que algunos casos de ataxia subaguda en adultos pueden deberse a esprúe. Hay que incluir siempre entre las entidades del diagnóstico diferencial de un caso de ataxia cerebelosa subaguda, la degeneración cerebelosa paraneoplásica y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. La deficiencia de vitamina E puede inducir un síndrome similar con características de disfunción espinocerebelosa.

Las *operaciones de derivación yeyunoileal*, además de ocasionar artropatía, neuropatía y lesiones cutáneas vasculíticas crónicas, pueden originar crisis de confusión y ataxia cerebelosa relacionadas con acidosis láctica y anomalías del metabolismo del piruvato. La sobrealimentación y el ayuno son factores causales ([Dahlquist et al.](#)).

## METABOLOPATÍA ADQUIRIDA QUE SE MANIFIESTA COMO PSICOSIS Y DEMENCIA

Ya se mencionó que las formas más leves de las enfermedades que causan crisis de estupor y estado de coma, si persisten, pueden presentarse como estados de confusión prolongada difíciles de distinguir de las demencias ([cap. 20](#)). Los ejemplos se relacionan con encefalopatía hepática crónica y los síndromes de hipoglucemia episódica, la hipercalcemia crónica (en caso de mieloma múltiple, cáncer metastásico y sarcoidosis), hiponatremia e hipernatremia. A diferencia de los tipos frecuentes de demencia que se describieron en el [cap. 20](#), las enfermedades metabólicas adquiridas casi siempre se acompañan de somnolencia, falta de atención, atributos que por lo general permiten la distinción entre un estado confusional

encefalopático y una demencia. También es de utilidad la presencia de asterixis. Si el inicio de la enfermedad es repentino más que gradual y de duración breve, y si el tratamiento corrige el trastorno restaurando la claridad mental completa, se justifica concluir que se trata de un estado confusional; pero en cualquier momento durante la etapa activa de la enfermedad el cuadro clínico puede parecer demencia.

En los hospitales generales, un estado de confusión episódico que dura días y semanas en el curso de una enfermedad médica, o después de un procedimiento quirúrgico, siempre debe despertar sospechas de uno de los estados metabólicos mencionados (o un efecto farmacológico adverso). Sin embargo, por lo general, si todas estas causas pueden excluirse, y se recurre a una interpretación bastante insatisfactoria: que la causa es una combinación de fármacos, fiebre, toxemia y trastornos metabólicos inespecíficos. La “encefalopatía séptica” que ya se describió en este capítulo coincide con esta noción ambigua.

En las encefalopatías endocrinas, que se describen más adelante, los fenómenos clínicos pueden adoptar la forma de un delirio. Los estados confusionales pueden combinarse con agitación, alucinaciones, delirios, ansiedad y depresión, y el tiempo durante el que transcurre la enfermedad puede ser de semanas a meses más que de días. Ciertos aspectos de las psicosis endocrinas se abordan más adelante.

## Enfermedad de Cushing y psicosis por corticoesteroides

Las perturbaciones de las funciones mentales que surgen después de administrar hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) y corticoesteroides, se han tornado los prototipos de psicosis iatrógena. Las mismas alteraciones de las funciones mentales pueden surgir con la enfermedad de Cushing (véase “Psicosis por corticoesteroides y hormona adrenocorticotrópica” en el [cap. 49](#)). La experiencia con dicho trastorno neuropsiquiátrico provino originalmente de observaciones de sujetos que recibían ACTH y, después, de los que recibieron [prednisona](#) contra diversas enfermedades neurológicas y médicas. Con dosis bajas por lo común no surge ningún efecto psíquico, salvo una sensación de bienestar y menor fatiga. Con dosis mayores que equivalen a 60 a 100 mg/día de [prednisona](#), 10% a 15% de los enfermos presentan hiperactividad manifiesta, labilidad emocional e incapacidad para dormir. Si no se disminuye a breve plazo la dosis, aparece un cambio progresivo en el ánimo, por lo común encaminado a la euforia y la hipomanía, pero a veces hacia la depresión y después la desatención, la distracción fácil y la confusión leve. Los trazos EEG se tornan menos modulados y surgen frecuencias más lentas. Unos cuantos pacientes presentan alucinaciones y delirios francos, de modo que confieren a la enfermedad un carácter psicótico real y plantean la sospecha de esquizofrenia o enfermedad bipolar. En casi todos los casos surgen combinaciones de confusión y cambios del ánimo, y ello diferencia tal situación de otras encefalopatías metabólicas comunes. La abstención de los fármacos alivia los síntomas, pero se necesita el transcurso de días o semanas para lograr la recuperación completa, y en ese lapso, como ocurre con todos los estados confusionales y los delirios, el paciente sólo recuerda fragmentos de los hechos que surgieron durante su enfermedad.

No se conocen con detalle los fundamentos neurológicos del problema; no es convincente atribuirlo a rasgos de la personalidad antes del trastorno o una predisposición a mostrar enfermedades psiquiátricas. No se cuenta con estudios trascendentales del metabolismo celular o subcelular, ni de cambios morfológicos. En estudios radiográficos en individuos con enfermedad de Cushing y después de corticoterapia prolongada, se ha señalado “atrofia cerebral” (agrandamiento ventricular y ensanchamiento de surco), pero no se ha identificado el origen de tal cambio ([Momose et al.](#)). En muchos casos de contracción cerebral, la interrupción de los corticoesteroides ha permitido disminuir el tamaño de los ventrículos, tal como se ha corroborado en estudios de imagen repetidos.

En pacientes con la enfermedad de Cushing causada por tumores suprarrenales o basófilos de hipófisis, pocas veces surgen cambios psíquicos que sugieren demencia y ventriculomegalia, especialmente en comparación con la incidencia de tales alteraciones con la corticoterapia exógena. En este caso, una vez más se aprecia una combinación peculiar de cambios de ánimo y perturbaciones de la función cognitiva. A veces surge una psicosis franca; el problema se describe con mayor detalle en el [cap. 49](#), y la miopatía proximal acompañante, en el [cap. 45](#).

## Encefalopatías de origen tiroideo

### Hipertiroidismo

En las publicaciones médicas frecuentemente se detectan alusiones a psicosis en individuos tirotóxicos. Pueden surgir aisladas o en combinación confusión mental, convulsiones, ataques maniacos o depresivos e ideas delirantes. El temblor de acción es casi universal y la corea aparece ocasionalmente en combinaciones con debilidad de músculos proximales. En descripciones de movimientos anormales no se sabe si el problema lo constituyeron corea, temblor, mioclonos o simplemente nerviosidad. El tratamiento del hipertiroidismo poco a poco normaliza el estado mental y el médico no tiene explicación alguna de lo que ocurrió en el SNC. En capítulos ulteriores se exponen las asociaciones independientes y especiales del

hipertiroidismo con parálisis periódica y miastenia.

El término crisis o “tormenta” tiroidea se refiere a un incremento fulminante de los síntomas y los signos de tirotoxicosis (inquietud extrema, taquicardia, fiebre, vómitos y diarrea) que culmina en delirio o estado de coma. Antes, éste era un suceso posoperatorio no infrecuente en pacientes mal preparados para la intervención quirúrgica tiroidea. En la actualidad se observa sobre todo en personas con tirotoxicosis complicada que reciben un tratamiento inadecuado o sin tratamiento con una enfermedad médica o quirúrgica grave.

### Encefalopatía de Hashimoto (síndrome de encefalopatía que reacciona a esteroides)

Brain et al. describieron una encefalopatía que consistió en confusión, alteración de la conciencia y mioclono importante en pacientes con enfermedad de Hashimoto. Los detalles los precisaron Shaw et al., y Chong et al. Algunos casos tuvieron un curso recidivante durante meses o años. Es importante señalar que la función tiroidea era normal en casi todos. Sin embargo, en estos pacientes se encuentran concentraciones altas de varios anticuerpos antitiroideos, en particular contra *peroxidasa tiroidea* y *tiroglobulina*; algunos individuos afectados tienen más de uno de estos anticuerpos. Ferracci et al. encontraron pruebas de la producción de estos anticuerpos en el sistema nervioso y de su presencia en LCR. No obstante, es necesario tener precaución cuando se interpreta la presencia de anticuerpos antitiroideos en sangre, ya que se detectan en muchas personas sin encefalopatía, sobre todo mujeres ancianas, y en dos tercios de los pacientes con enfermedad de Graves.

El síndrome observado con más frecuencia es de confusión o estupor acompañado de mioclono multifocal. También aparecen crisis convulsivas que incluyen las de tipo mioclónico y en raras ocasiones el estado epiléptico no convulsivo. En pacientes aislados se ha señalado hemiparesia, ataxia, psicosis y temblores poco comunes, incluidos los del paladar, como en la serie publicada por Castillo et al.; detectaron que surgían en ese orden de frecuencia temblor, afasia transitoria, mioclono, ataxia y convulsiones. Muchos tuvieron anomalías de la función hepática y 20% presentó cambios inflamatorios en el LCR. Algunos de los informes incluyeron a niños.

Con frecuencia hay otros miembros de la familia que tienen alguna enfermedad autoinmunitaria diferente. Los autores han observado la faceta mioclónica de la encefalopatía, una manifestación en todos los casos que culminó en el planteamiento de dicho diagnóstico. No es raro que se califique a dichos casos erróneamente de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (encefalopatía espongiiforme subaguda). Las descripciones originales de la enfermedad incluyeron pleocitosis de LCR y lesiones de la sustancia blanca, pero en opinión de los autores, no se han detectado tales anomalías. En caso de surgir las alteraciones precisas, en un paciente estudiado después de cinco meses de su enfermedad, se ha detectado únicamente activación inespecífica de células de microglia (Perrot et al.).

### Tratamiento

Los síntomas encefalopáticos y los títulos altos de anticuerpos antitiroideos responden bien con la corticoterapia (consúltese Chong et al.). En el paciente cuyo caso publicaron Newcomer et al., la plasmaféresis logró la corrección rápida del estado de coma tirotóxico (y de los signos corticoespinales), junto con una disminución de las concentraciones de tiroxina ( $T_4$ ) y triyodotironina ( $T_3$ ), y Boers y Colebatch también señalaron resultados similares. La presencia de anticuerpos circulantes y la mejoría con los corticoesteroides y la plasmaféresis denota que hay una patogenia inmunitaria, tal vez semejante a la de la “encefalitis límbica” paraneoplásica (véase Encefalomiелitis que acompaña al carcinoma y “Encefalitis límbica” en el cap. 30), y al lupus, y también la encefalitis rara que a veces acompaña al timoma o al teratoma ovárico.

### Hipotiroidismo

Por norma, en el individuo mixedematoso la actividad cognitiva se vuelve lenta; en casos excepcionales surge un estado confusional notable o estupor. Cuando surgen estos cambios, los autores han detectado somnolencia, desatención y apatía, como manifestaciones tempranas. En dos pacientes observados por colaboradores de los autores, la somnolencia fue tan intensa que las personas no podían permanecer despiertas el tiempo suficiente para alimentarse o ser exploradas. Quedaron en un estado de estupor hipotérmico, pero no presentaron otras anomalías neurológicas. En la forma extrema, el trastorno evolucionó y llegó al “estado de coma por mixedema”, situación desencadenada a menudo por estrés, particularmente cirugía y septicemia, en especial en el anciano. Cabe esperar manifestaciones como hipotermia, hiponatremia y aumento de la concentración de CK sérica, hipoventilación y un mayor nivel de proteínas en el LCR. Las anomalías clínicas y de estudios de laboratorio se corrigen en cuestión de días, con fármacos tiroideos. El tratamiento del estado de coma por mixedema tiene algunos aspectos delicados, como la necesidad de administrar con cautela hormona tiroidea. El lector puede consultar este tema en *Principios de Medicina Interna de Harrison*.

El hipotiroidismo se relaciona con diversos trastornos miopáticos distintos, que se abordan en el [cap. 45](#). La ataxia y la neuropatía periférica que a veces se observan en los pacientes con mixedema se describieron antes y en el [cap. 43](#).

### Mixedema neonatal (cretinismo)

Esta forma de hipotiroidismo grave, que ocurre durante la vida intrauterina (en la madre y el feto) o después del nacimiento como enfermedad tiroidea hereditaria o adquirida, tal vez sea el defecto mental metabólico más frecuente que puede prevenirse y corregirse en todo el mundo. Aunque el trastorno es más común en las regiones bociógenas en las que hay carencia de yodo, también puede deberse a cualquiera de diversos defectos determinados genéticamente de la síntesis de tiroxina que se identificaron en años recientes ([Vassart et al.](#)). En las regiones con cretinismo endémico pueden entrar en operación otros factores, como ingestión generalizada de mandioca, que contiene un agente bociógeno tóxico que inhibe la captación de yodo en la glándula tiroides.

Los síntomas y signos de deficiencia tiroidea congénita normalmente no son reconocibles al nacimiento, pero se evidencian al cabo de unas cuantas semanas; más a menudo el diagnóstico se establece por primera vez entre el sexto y el duodécimo meses de la vida. La ictericia fisiológica tiende a ser grave y prolongada (hasta de tres meses de duración) y, junto con el ensanchamiento de la fontanela posterior y el moteado de la piel, debe plantear la sospecha de esta enfermedad.

Se reconocen dos tipos de hipotiroidismo del principio de la vida: esporádico y endémico. El esporádico ocurre ocasionalmente en los países en desarrollo (menos de una vez por cada 4 000 recién nacidos) y es compatible con un trastorno metabólico o anatómico congénito de la glándula tiroides. Al nacer, la glándula está ausente o representada por quistes, lo que indica falta de desarrollo o lesión destructiva. En la variedad esporádica, el crecimiento se detiene y el desarrollo psicomotor se retrasa al final del primer año de vida. El niño sin tratamiento presenta retraso mental importante, pero se encuentra tranquilo y en buen estado; estos pacientes por lo general duermen por periodos más largos que los niños sanos de su misma edad. También se retrasa el momento en que comienzan a sentarse, se ponen de pie o caminan. Sus movimientos son lentos y si los reflejos osteotendinosos pueden desencadenarse, su tiempo de relajación es notablemente largo. La temperatura corporal también descende y las extremidades están frías y cianóticas. Aunque la cabeza es pequeña, las fontanelas pueden no cerrarse hasta el sexto o séptimo año de vida y la osificación se retrasa. Este tipo de hipotiroidismo se previene mediante tratamiento con hormona tiroidea.

El *cretinismo endémico* es más frecuente en los países en desarrollo, con una incidencia estimada de 5% a 15% en estas regiones. [DeLong et al.](#), con base en las encuestas epidemiológicas efectuadas principalmente en la parte occidental de China, distinguieron dos formas de cretinismo endémico: neurológico y mixedematoso. La aparición de estos tipos diferentes depende del momento de aparición, la duración y la gravedad de la deficiencia de yodo ([Thilly et al.](#)).

La *forma neurológica de cretinismo endémico* se caracteriza por grados variables de sordomudez o grados menores de hipoacusia, disartria, trastorno motor de rigidez espástica de la parte proximal de las extremidades y el tronco que afecta sobre todo las extremidades inferiores, y deficiencia mental de un tipo característico. En los sujetos afectados con mayor gravedad se producen también estrabismo, cifoescoliosis, subdesarrollo de los músculos de las piernas y signos de liberación del lóbulo frontal. La edad ósea, el tamaño de la cabeza y la talla son normales, y no se observa ninguno de los rasgos faciales burdos de la forma mixedematosa. Las principales características del llamado *cretinismo endémico de tipo mixedematoso* son estatura baja, microcefalia, rasgos faciales toscos y retraso psicomotor. No hay hipoacusia ni rigidez espástica de las extremidades. En los casos típicos la facies se ve pálida e hinchada; la piel, seca; el cabello, grueso, quebradizo y reseco; los párpados, engrosados; los labios, partidos y la lengua engrosada; la frente, estrecha y la base de la nariz, ensanchada. Pueden identificarse depósitos de grasa por arriba de las clavículas y las axilas. El abdomen es prominente, a menudo con hernia umbilical, y la cabeza es pequeña.

DeLong y otros investigadores atribuyen el cretinismo neurológico a falta de yodo en la madre y el feto durante el segundo y tercer trimestres de la gestación; ni la madre ni el feto elaboran tiroxina. Precisamente en el periodo último del segundo trimestre en que están en formación el caracol y las neuronas de la corteza cerebral y los ganglios basales, las estructuras comentadas presentan daño irreparable, por la ausencia de hormona tiroidea. Los efectos de este hipotiroidismo y de la deficiencia de yodo del periodo mediofetal no pueden corregirse con la administración de hormona tiroidea al nacimiento ni después. Esto sólo puede prevenirse mediante tratamiento con yodo a la madre antes del primer trimestre del embarazo y durante el mismo ([Cao et al.](#)). Es más probable que la forma mixedematosa del cretinismo se deba a falta de hormona tiroidea durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

El defecto mental congénito va de apatía y ausencia de interacción social a un estado de alerta y colaboración, pero cierto retraso del pensamiento de



orden superior y de la facilidad verbal siempre es evidente. El estado de la glándula tiroides varía; cerca de la mitad de los cretinos neurológicos tiene bocio o glándulas palpables; en el resto las glándulas son atroficas; casi todos los cretinos mixedematosos son atiróticos. Aunque los ejemplos típicos de hipotiroidismo neurológico y mixedematoso se distinguen con facilidad, ambos tipos pueden existir en la misma región endémica y los estigmas de ambas formas quizá se reconozcan en el mismo individuo. El complejo QRS del electrocardiograma es de bajo voltaje; el EEG es más lento que lo normal, con menos actividad alfa; el LCR contiene proteínas en exceso (50 a 150 mg/100 ml) y las concentraciones séricas de  $T_3$  y  $T_4$ , yodo fijo a proteínas y captación de yodo radiactivo son subnormales. La concentración sérica de colesterol está incrementada (300 a 600 mg/100 ml).

En la necropsia el encéfalo con cretinismo neurológico, aunque pequeño, está formado normalmente, con todas las estructuras centrales y el tronco del encéfalo y los surcos corticales intactos. Marinesco describió una reducción del número de células nerviosas, sobre todo en la quinta capa cortical, pero otros investigadores aún no confirman esta observación. El empleo de técnicas de Golgi y argénticas de otro tipo muestra disminución de las distancias interneuronales (la densidad de agrupamiento está incrementada, como en la corteza inmadura) y deficiencia de neurópilo. Este último cambio se debe a pobreza de las ramificaciones y los entrecruzamientos dendríticos, y es posible que las superficies sinápticas de las células estén disminuidas (Eayrs). Al parecer, la hormona tiroidea es esencial no para la formación y la migración de las neuronas, sino para el desarrollo y la organización de las dendritas y los axones.

Existe evidencia sustancial de que la administración de sal yodada, de aceite vegetal yodado o tabletas de yoduro en la población de mujeres que están en riesgo de mostrar deficiencia de yodo antes del primer trimestre de la gestación previene el cretinismo esporádico y endémico. El tratamiento que se instituye durante el segundo trimestre protege el encéfalo fetal en grado variable. La terapéutica que se inicia después del principio del tercer trimestre no mejora el estado neurológico, aunque el crecimiento de la cabeza y el desarrollo de la estatura pueden mejorar un poco (Cao et al.). En el cretinismo esporádico, si el trastorno se reconoce con oportunidad, es decir, al nacimiento, y se trata de manera constante con hormonas tiroideas potentes, el desarrollo de la estatura y el mental pueden estimularse hasta niveles casi normales o normales. La extensión de la recuperación depende de la gravedad y la duración del hipotiroidismo intrauterino, es decir, su duración antes de iniciar el tratamiento y la suficiencia de éste. En la mayoría de los pacientes persiste cierto grado de deficiencia mental durante toda la vida.

### “Encefalopatía pancreática”

Este término lo introdujeron Rothermich y von Haam en 1941 para describir lo que consideraron un estado clínico bastante uniforme en pacientes con síntomas abdominales agudos referibles a enfermedad pancreática, sobre todo pancreatitis. La encefalopatía, como fue descrita, consiste en estado de confusión y agitación, a veces con alucinaciones y obnubilación, disartria y rigidez cambiante de las extremidades, fenómenos todos que fluctúan durante un periodo de horas o días. Se informa estado de coma y cuadriplejía. La necropsia revela una variedad de lesiones; dos casos tenían mielínolisis central pontina y otros focos pequeños de necrosis y edema, hemorragias petequiales y “desmielinización” diseminada por todo el cerebro, el tronco del encéfalo y el cerebelo. En general estos fenómenos se atribuyen a la acción de las lipasas y las proteasas liberadas por las enzimas pancreáticas (véase la revisión de este tema de Sharf y Levy).

El término *encefalopatía pancreática* se aplica también a una enfermedad depresiva que al parecer ocurre con una frecuencia desproporcionada antes que los síntomas de tumor pancreático aparezcan. En la experiencia de los autores también son notables los numerosos casos de cáncer pancreático y émbolos cerebrales secuenciales por endocarditis trombotica no bacteriana (marántica).

El estado de la encefalopatía pancreática, en opinión de los autores, es incierto. Pallis y Lewis también expresan reservas y sugieren que, antes de considerar con seriedad este diagnóstico en un paciente con pancreatitis aguda, debe excluirse *delirium tremens*, choque, insuficiencia renal, hipoglucemia, acidosis diabética, hiperosmolalidad e hipocalcemia o hipercalcemia, cada uno de los cuales podrían complicar la enfermedad subyacente. Otros casos coinciden con la encefalopatía de la falla de múltiples órganos que se describió antes.

## REFERENCIAS

Adams RD, Foley JM: The neurological disorder associated with liver disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 32:198, 1953. [PubMed: 13134644]

Adams RD, Victor M, Mancall EL: Central pontine myelinolysis. *Arch Neurol Psychiatry* 81:154, 1959.

Aikawa N, Shinozawa Y, Ishibiki K, et al: Clinical analysis of multiple organ failure in burned patients. *Burns Incl Therm Inj* 13:103, 1987. [PubMed:

3580933]

Alfrey AC, Legendre GR, Kaehny WD: The dialysis encephalopathy syndrome: Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 294:184, 1976. [PubMed: 1244532]

Ames A, Wright RL, Kowada M, et al: Cerebral ischemia: II. The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol* 52:437, 1968. [PubMed: 5635861]

Arieff AI: Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 314:1529, 1986. [PubMed: 3713746]

Arrich J, Holzer M, Havel C, et al: Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2:4128, 2016.

Auer RN: Progress review: Hypoglycemic brain damage. *Stroke* 17:699, 1986. [PubMed: 3526646]

Austen FK, Carmichael MW, Adams RD: Neurologic manifestations of chronic pulmonary insufficiency. *N Engl J Med* 257:579, 1957. [PubMed: 13477352]

Basile AS, Hughes RD, Harrison PM, et al: Elevated brain concentrations of 1,4-benzodiazepines in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 325:473, 1991. [PubMed: 1649403]

Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al: Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 362:1071, 2010. [PubMed: 20335583]

Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346:557, 2002. [PubMed: 11856794]

Bhatia MP, Brown P, Gregory R, et al: Progressive myoclonic ataxia associated with coeliac disease. *Brain* 118:1087, 1995. [PubMed: 7496772]

Boers PM, Colebatch JG: Hashimoto's encephalopathy responding to plasma-pheresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 70:132, 2001.

Bolton CF, Young GB: *Neurological Complications of Renal Disease*. Boston, Butterworth, 1990.

Bolton C, Young GB, Zochodne DW: The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 33:94, 1993. [PubMed: 8388191]

Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS: Is this patient dead, vegetative, or severely impaired? *JAMA* 291:870, 2004. [PubMed: 14970067]

Brain L, Jellinek EH, Ball K: Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 2:512, 1966. [PubMed: 4161638]

Burcar PJ, Norenberg MD, Yarnell PR: Hyponatremia and central pontine myelinosis. *Neurology* 27:223, 1977. [PubMed: 557757]

Burn DJ, Bates D: Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:810, 1998. [PubMed: 9854955]

Butterworth RF, Giguere JF, Michaud J, et al: Ammonia: Key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Neurochem Pathol* 6:1, 1987. [PubMed: 3306479]

Cao X-Y, Jian GX-M, Dou Z-H, et al: Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med* 331:1739, 1994. [PubMed: 7984194]

Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al: Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 63:197, 2006. [PubMed: 16476807]

Cavanagh JB: Liver bypass and the glia. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 53:13, 1974. [PubMed: 4438815]

Downloaded 2020-10-12 2:58 P Your IP is 190.106.205.238

- 
- 
- Choi DW, Rothman SM: The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. *Annu Rev Neurosci* 13:171, 1990. [[PubMed: 1970230](#)]
- 
- Choi IS: Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 40:433, 1983. [[PubMed: 6860181](#)]
- 
- Chong JY, Rowland LP, Utiger RD: Hashimoto encephalopathy: Syndrome or myth? *Arch Neurol* 60:164, 2003. [[PubMed: 12580699](#)]
- 
- Cooke WT, Smith WT: Neurologic disorders associated with adult coeliac disease. *Brain* 89:683, 1966. [[PubMed: 4163580](#)]
- 
- Cremer GM, Goldstine NP, Paris J: Myxedema and ataxia. *Neurology* 19:37, 1969. [[PubMed: 4304453](#)]
- 
- Cross AH, Golumbek PT: Neurologic manifestations of celiac disease. *Neurology* 60:1566, 2003. [[PubMed: 12771239](#)]
- 
- Dahlquist NR, Perrault J, Callaway CW: D-Lactic acidosis and encephalopathy after jejunostomy: Response to overfeeding and to fasting in humans. *Mayo Clin Proc* 59:141, 1984. [[PubMed: 6708591](#)]
- 
- DeLong GR, Stanbury JB, Fierro-Benitez R: Neurological signs in congenital iodine-deficiency disorder (endemic cretinism). *Dev Med Child Neurol* 27:317, 1985. [[PubMed: 4018426](#)]
- 
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group, The Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 356:1842, 2007. [[PubMed: 17476010](#)]
- 
- Dooling EC, Richardson EP Jr: Delayed encephalopathy after strangling. *Arch Neurol* 33:196, 1976. [[PubMed: 1252163](#)]
- 
- Eayrs JT: Influence of the thyroid on the central nervous system. *Br Med Bull* 16:122, 1960. [[PubMed: 13819135](#)]
- 
- Farrell RJ, Kelly CP: Celiac sprue. *N Engl J Med* 346:180, 2002. [[PubMed: 11796853](#)]
- 
- Ferracci F, Morett OG, Candeago RM, et al: Antithyroid antibodies in the CSF. Their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 60:712, 2003. [[PubMed: 12601119](#)]
- 
- Finelli PF, McEntee WJ, Ambler M, Kestenbaum D: Adult celiac disease presenting as cerebellar syndrome. *Neurology* 30:245, 1980. [[PubMed: 7189024](#)]
- 
- Fischer JE, Baldessarini RJ: Pathogenesis and therapy of hepatic coma, in Popper H, Schaffner F (eds): *Progress in Liver Disease*. New York, Grune & Stratton, 1976, pp 363–397.
- 
- Fishman RA: Cell volume, pumps and neurologic function: Brain's adaptation to osmotic stress. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 53:159, 1974. [[PubMed: 4612658](#)]
- 
- Foley JM, Watson CW, Adams RD: Significance of the electroencephalographic changes in hepatic coma. *Trans Am Neurol Assoc* 51:161, 1950. [[PubMed: 14788100](#)]
- 
- Gomcelli YB, Kutku L, Cavdar L, et al: Different clinical manifestations of hyperammonemic encephalopathy. *Epilepsy Behav* 10:583, 2007. [[PubMed: 17412645](#)]
- 
- Griggs RC, Sutton JR: Neurologic manifestations of respiratory diseases, in Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds): *Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992, pp 1432–1441.
- 
- Hackett PH, Roach RC: High-altitude illness. *N Engl J Med* 345:107, 2001. [[PubMed: 11450659](#)]
- 
- Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Chatopadhyay AK, et al: Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten
-

ataxia. *Lancet* 352:1582, 1998. [[PubMed: 9843103](#)]

Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GA: Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:560, 2002. [[PubMed: 11971034](#)]

Hallert C, Astrom J: Psychic disturbances in adult celiac disease: II. Psychological findings. *Scand J Gastroenterol* 17:21, 1982. [[PubMed: 7134834](#)]

Hallert C, Deerefeldt T: Psychic disturbances in adult celiac disease: I. Clinical manifestations. *Scand J Gastroenterol* 17:17, 1982. [[PubMed: 7134833](#)]

Harrison TR, Mason MF, Resnick H: Observations on the mechanism of muscular twitchings in uremia. *J Clin Invest* 15:463, 1936.

Herrera L, Kazemi H: CSF bicarbonate regulation in metabolic acidosis: Role of HCO<sub>3</sub> formation in CSF. *J Appl Physiol* 49:778, 1980. [[PubMed: 7191842](#)]

Hornbein TF, Townes BD, Schoene RB, et al: The cost to the central nervous system of climbing to extremely high altitude. *N Engl J Med* 321:1714, 1989. [[PubMed: 2512483](#)]

Huttenlocher P, Trauner D: Reye's syndrome in infancy. *Pediatrics* 62:84, 1978. [[PubMed: 683788](#)]

Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346:549, 2002. [[PubMed: 11856793](#)]

Jellinek EH, Kelly RE: Cerebellar syndrome in myxedema. *Lancet* 2:225, 1960. [[PubMed: 13853110](#)]

Johnson GM, Scurletis TD, Carroll NB: A study of sixteen fatal cases of encephalitis-like disease in North Carolina children. *N C Med J* 24:464, 1963. [[PubMed: 14053538](#)]

Jones EA, Basile AS: Does ammonia contribute to increased GABAergic neurotransmission in liver failure? *Metab Brain Dis* 13:351, 1998. [[PubMed: 10206826](#)]

Karp BI, Laureno R: Pontine and extrapontine myelinolysis: A neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia. *Medicine (Baltimore)* 72:359, 1993. [[PubMed: 8231786](#)]

Krane EJ, Rockoff MA, Wallman JK, Walsdorf HU: Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 312:1147, 1985. [[PubMed: 3920521](#)]

Kreiger D, Kreiger S, Jansen O, et al: Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 346:270, 1995. [[PubMed: 7630246](#)]

Lance JW, Adams RD: The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain* 87:111, 1963.

Laureno R: Central pontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. *Ann Neurol* 13:232, 1983. [[PubMed: 6847135](#)]

Laureno R: Neurologic syndromes accompanying electrolyte disorders, in Goetz CG, Tanner CM, Aminoff MKI (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 63. Amsterdam, Elsevier, 1993, pp 545–573.

Lederman RS, Henry CE: Progressive dialysis encephalopathy. *Ann Neurol* 4:199, 1978. [[PubMed: 718132](#)]

Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, et al: Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA* 253:1420, 1985. [[PubMed: 3968772](#)]

Lidofsky SD, Bass NM, Prager MC, et al: Intracranial pressure monitoring and liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatology* 16:1, 1992. [[PubMed: 1618463](#)]

- Lyon G, Dodge PR, Adams RD: The acute encephalopathies of obscure origins in infants and children. *Brain* 84:680, 1961. [PubMed: 14467623]
- Maddrey WC, Weber FL Jr, Coulter AW, et al: Effects of keto analogues of essential amino acids in portal-systemic encephalopathy. *Gastroenterology* 71:190, 1976. [PubMed: 939376]
- Malamud N, Haymaker W, Custer RP: Heat stroke: A clinico-pathologic study of 125 fatal cases. *Mil Surg* 99:397, 1946. [PubMed: 20276794]
- Malouf R, Brust JCM: Hypoglycemia: Causes, neurological manifestations, and outcome. *Ann Neurol* 17:421, 1985. [PubMed: 4004166]
- Marinesco G: Lesions en myxoedeme congenitale avec idiotie. *Encephale* 19:265, 1924.
- Marshall JR: Neuropsychiatric aspects of renal failure. *J Clin Psychiatry* 40:181, 1979.
- McDermott W, Adams RD: Episodic stupor associated with an Eck fistula in the human with particular reference to the metabolism of ammonia. *J Clin Invest* 33:1, 1954. [PubMed: 13117957]
- McKee AC, Winkelman MD, Banker BQ: Central pontine myelinolysis in severely burned patients: Relationship to serum hyperosmolality. *Neurology* 38:1211, 1988. [PubMed: 3399069]
- Merritt HH, Fremont-Smith F: *The Cerebrospinal Fluid*. Philadelphia, WB Saunders, 1938, p 212.
- Momose KJ, Kjellberg RN, Kliman B: High incidence of cortical atrophy of the cerebral and cerebellar hemisphere in Cushing's disease. *Radiology* 99:341, 1971. [PubMed: 5553570]
- Morgan MY, Jakobovits AW, James IM, Sherlock S: Successful use of bromocriptine in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 78:663, 1980. [PubMed: 7353752]
- Mullen KD: Benzodiazepine compounds and hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 325:509, 1991. [PubMed: 1852184]
- Myers RAM, Snyder SK, Emhoff TA: Subacute sequelae of carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 14:1163, 1985. [PubMed: 4061987]
- Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP: Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *Gastroenterology* 97:1033, 1989. [PubMed: 2506095]
- Nelson PB, Seif SM, Maroon JC, Robinson AG: Hyponatremia in intracranial disease: Perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg* 55:938, 1981. [PubMed: 7299468]
- Newcomer J, Haire W, Hartman CR: Coma and thyrotoxicosis. *Ann Neurol* 14:689, 1983. [PubMed: 6651253]
- Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al: Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 369:2197, 2013. [PubMed: 24237006]
- Norenberg MD: Astroglial dysfunction in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 13:319, 1998. [PubMed: 10206824]
- Oppenheimer BS, Fishberg AM: Hypertensive encephalopathy. *Arch Intern Med* 41:264, 1928.
- Pallis CA, Lewis PD: *The Neurology of Gastrointestinal Disease*. London, Saunders, 1974.
- Pant SS, Rebeiz J, Richardson EP: Spastic paraparesis following portacaval shunt. *Neurology* 18:134, 1968.
- Parkinson IS, Ward MK, Kerr DNS: Dialysis encephalopathy, bone disease and anemia: The aluminum intoxication syndrome during regular

hemodialysis. *J Clin Pathol* 34:1285, 1981. [[PubMed: 7320226](#)]

Perrot X, Firaud P, Biacabe A-G, et al: Encephalopathie d'Hashimoto: Une observation anatomo-clinique. *Rev Neurol* 158:461, 2002. [[PubMed: 11984489](#)]

Plum F, Posner JB, Hain RF: Delayed neurological deterioration after anoxia. *Arch Intern Med* 110:18, 1962. [[PubMed: 14487254](#)]

Pomier-Layrargues G, Rose C, Spahr L, et al: Role of manganese in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 13:311, 1998. [[PubMed: 10206823](#)]

Price TR, Netsky MG: Myxedema and ataxia: Cerebellar alterations and "neural myxedema bodies." *Neurology* 16:957, 1966. [[PubMed: 5950589](#)]

Prockop LD: Hyperglycemia: Effects on the nervous system, in Vinken PJ, Bruyn BW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 27: Metabolic and Deficiency Diseases of the Nervous System. Part I. Amsterdam, North-Holland, 1976, pp 79–99.

Raskin NH, Fishman RA: Neurologic disorders in renal failure. *N Engl J Med* 294:143, 204, 1976. [[PubMed: 1105188](#)]

Reye RDK, Morgan G, Baral J: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: A disease entity in childhood. *Lancet* 2:749, 1963. [[PubMed: 14055046](#)]

Ropper AH, Gress DR, Diringner MN, et al: Hypoxic-ischemic cerebral injury, in *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 260–277.

Rothermich NO, von Haam E: Pancreatic encephalopathy. *J Clin Endocrinol* 1:872, 1941.

Rothstein JD, Herlong HF: Neurologic manifestations of hepatic disease. *Neurol Clin* 7:563, 1989. [[PubMed: 2671636](#)]

Schenone AL, Cohen A, Patarroyo G, et al: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: A systematic review/meta-analysis exploring the impact of expanded criteria and targeted temperature. *Resuscitation* 108:102, 2016. [[PubMed: 27521472](#)]

Schoch HJ, Fischer S, Marti HH: Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression causes vascular leakage in the brain. *Brain* 125:2549, 2002. [[PubMed: 12390979](#)]

Sharf B, Levy N: Pancreatic encephalopathy, in Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans H (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 27: Metabolic and Deficiency Diseases of the Nervous System. Part I. Amsterdam, North-Holland, 1976, pp 449–458.

Shaw PJ, Walls TJ, Neman MB, et al: Hashimoto's encephalopathy: A steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers—report of 5 cases. *Neurology* 41:228, 1991. [[PubMed: 1992366](#)]

Shaywitz BA, Rothstein P, Venes JL: Monitoring and management of increased intracranial pressure in Reye syndrome: Results in 29 children. *Pediatrics* 66:198, 1980. [[PubMed: 6773021](#)]

Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS: Osmotic demyelination syndromes following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 314:1535, 1986. [[PubMed: 3713747](#)]

Summerskill WHJ, Davidson EA, Sherlock S, Steiner RE: The neuropsychiatric syndrome associated with hepatic cirrhosis and extensive portal collateral circulation. *Q J Med* 25:245, 1956. [[PubMed: 13323252](#)]

Thilly CH, Bourdoux PP, Due DT, et al: Myxedematous cretinism: An indicator of the most severe goiter endemias, in Medeiros-Neto G, Gaitan E (eds): *Frontiers in Thyroidology*. New York, Plenum Press, 1986, pp 1081–1084.



Thomas PK, King RH, Feng SF, et al: Neurological manifestations in chronic mountain sickness: The burning feet-burning hands syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:447, 2000. [PubMed: 10990502]

Trauner DA: Treatment of Reye syndrome. *Ann Neurol* 7:2, 1980. [PubMed: 6987947]

van Woerkom W: La cirrhose hepaticque avec alterations dans les centres nerveux evoluant chez des sujets d'age moyen. *Nouv Iconogr Salpêtrière* 27:41, 1914.

Vassart G, Dumont JE, Refetoff S: Thyroid disorders, in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 2883-2928.

Victor M, Adams RD, Cole M: The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine (Baltimore)* 44:345, 1965. [PubMed: 5318075]

Victor M, Laurenro R: Neurologic complications of alcohol abuse: Epidemiologic aspects, in Schoenberg BS (ed): *Advances in Neurology*. Vol 19. New York, Raven Press, 1978, pp 603-617.

Volhard F: Clinical aspects of Bright's disease, in Berglund H, Medes G, Huber CG, et al (eds): *The Kidney in Health and Disease*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1935, pp 665-673.

von Hosslin C, Alzheimer A: Ein Beitrag zur Klinik und pathologischen Anatomie der Westphal-Strumpellschen Pseudosklerose. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 8:183, 1912.

Weaver LK: Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 360:1217, 2009. [PubMed: 19297574]

Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al: Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 347:1057, 2002. [PubMed: 12362006]

Wegierko J: Typical syndrome of clinical manifestations in diabetes mellitus with fatal termination in coma without ketotic acidemia: So-called third coma. *Pol Tyg Lek (Wars)* 11:2020, 1956. [PubMed: 13419684]

Weiner WJ, Klawans HL: Hyperthyroid chorea, in Vinken PJ, Bruyn BW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 27: Metabolic and Deficiency Diseases of the Nervous System. Part I. Amsterdam, North-Holland, 1976, pp 279-281.

Wijdicks EFM, Plevak DJ, Rakela J, Wiesner RH: Clinical and radiologic features of cerebral edema in fulminant hepatic failure. *Mayo Clin Proc* 70:119, 1995. [PubMed: 7845036]

Wilkinson DS, Prockop LD: Hypoglycemia: Effects on the nervous system, in Vinken PJ, Bruyn BW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 27: Metabolic and Deficiency Diseases of the Nervous System. Part I. Amsterdam, North-Holland, 1976, pp 53-78.

Wilson SAK: Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 34:295, 1912.

Winkelman MD, Ricanati ES: Dialysis encephalopathy: Neuropathologic aspects. *Hum Pathol* 17:823, 1986. [PubMed: 3733071]

Wright DG, Laurenro R, Victor M: Pontine and extrapontine myelinolysis. *Brain* 102:361, 1979. [PubMed: 455045]

Young E, Bradley RF: Cerebral edema with irreversible coma in severe diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 276:665, 1967. [PubMed: 4959859]

Zieve L: Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2:147, 1987. [PubMed: 2905418]

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 40: Enfermedades del sistema nervioso a causa de deficiencia nutricional

### INTRODUCCIÓN

Entre los trastornos nutricionales, los del sistema nervioso ocupan una posición de interés e importancia especiales. Los primeros estudios del beriberi, a comienzos del siglo XX, posibilitaron en gran medida el descubrimiento de la **tiamina** y, en consecuencia, el establecimiento del concepto moderno de las enfermedades por deficiencia. Una serie de adelantos notables en la ciencia de la nutrición siguió al descubrimiento de las **vitaminas**. A pesar de este progreso, varias enfermedades por carencia nutricional (y en particular las del sistema nervioso) aún representan un problema de salud mundial de proporciones importantes. En algunas comunidades en las que la dieta consiste sobre todo en arroz muy refinado, aún se observa una alta incidencia de beriberi. En algunos países en desarrollo las enfermedades por deficiencia son endémicas, resultantes de privación dietética crónica; los efectos finales que tiene la inanición masiva e intermitente en el sistema nervioso en grandes regiones del continente africano siguen siendo una crisis médica y humanitaria alarmante.

Además de la ocurrencia en los países en desarrollo, es necesario reconocer que las enfermedades por deficiencia nutricional no son raras en Estados Unidos ni en otras zonas de países desarrollados. Además de la privación por pobreza surgen otras circunstancias clínicas en las que puede surgir una deficiencia nutricional son el alcoholismo, mala alimentación por seguir una dieta, absorción deficiente de nutrientes que ocurre en condiciones como la enfermedad celiaca o la anemia perniciosa y síndromes de consunción propios del cáncer y VIH. En los Estados Unidos han surgido como una causa importante de deficiencia nutricional. En los estados Unidos, la extirpación quirúrgica de partes del tubo digestivo para el tratamiento de la obesidad ha surgido como una causa importante de deficiencia nutricional. Por último, están las deficiencias iatrógenas inducidas por el empleo de antagonistas de las **vitaminas** o ciertos fármacos, como la hidrazida del ácido nicotínico (INH, *isonicotinic acid hydrazide*), que interfiere con la función enzimática de la **piridoxina** o metotrexato.

### GENERALIDADES

El término deficiencia se emplea en todo este capítulo en su sentido estricto para designar los trastornos resultantes de *la falta de uno o varios nutrientes esenciales en la dieta o de un factor condicionante que incrementa la necesidad de ellos*. Los más importantes de éstos son las **vitaminas**, de manera más específica los miembros del grupo B: **tiamina** (B<sub>1</sub>), riboflavina (B<sub>2</sub>), niacina (B<sub>3</sub>), ácido pantoténico (B<sub>5</sub>), **piridoxina** (B<sub>6</sub>), **biotina** (B<sub>7</sub>), ácido fólico (B<sub>9</sub>), y cobalamina (B<sub>12</sub>). A pesar de que se atribuye algunas enfermedades a la deficiencia de una sola vitamina como la de **tiamina** que causa la enfermedad de Wernicke y la hipovitaminosis B<sub>12</sub> que origina degeneración combinada subaguda [SCD; *subacute combined degeneration*] de la médula espinal, otros son consecuencia de deficiencia de varias de ellas. Una característica de las enfermedades nutricionales es la posibilidad de que afecten los sistemas nerviosos central (SNC) y periférico, atributo que comparten únicamente con algunos trastornos metabólicos.

En muchos casos la privación de **vitaminas** surge en el contexto de desnutrición general y los efectos multisistémicos, como las anomalías circulatorias y pérdida de grasa subcutánea y masa muscular, por lo general se presentan juntos. Una carencia total de **vitaminas**, como en la inanición, rara vez se acompaña de los clásicos síndromes de deficiencia de beriberi y pelagra. En otras palabras, se necesita una cantidad precisa de alimentos para producir trastornos asociados con la deficiencia de solo una vitamina. En forma similar, el consumo excesivo de carbohidratos en relación con el aporte de **tiamina** facilita la aparición de un estado de deficiencia de ésta. Todas las enfermedades por deficiencia, incluso las del sistema nervioso, se ven influidas por factores como ejercicio, crecimiento, embarazo, neoplasias e infección sistémica, que incrementan la necesidad de nutrientes esenciales, y por trastornos del hígado y el tubo digestivo, que pueden interferir con la síntesis y la absorción de estos nutrientes.

Como se mencionó antes, el alcoholismo es un factor importante en la producción de las enfermedades nutricionales del sistema nervioso. El alcohol actúa sobre todo mediante el desplazamiento de los alimentos de la dieta, pero también al añadir calorías de los carbohidratos (el alcohol se quema casi por completo como los carbohidratos), lo que incrementa la necesidad de **tiamina**. Asimismo, se cuenta con evidencias de que el alcohol inhibe la absorción de **tiamina** y otras **vitaminas** por el tubo digestivo.

En lactantes y niños pequeños la reducción del consumo de proteínas y calorías (desnutrición por proteínas y calorías [PCM, *protein-calorie malnutrition*]) tiene un efecto devastador sobre el crecimiento corporal. No es fácil argumentar que la PCM trastorna también el crecimiento del encéfalo con efectos consecuentes sobre el desarrollo intelectual y la conducta. Los datos relacionados con este tema se revisan en la última parte de este capítulo.

En este capítulo se harán algunos comentarios sobre algunas enfermedades hereditarias raras que mejoran con [vitaminas](#). Se sabe de algunos trastornos neurológicos peculiares en los que puede contribuir parcialmente una deficiencia nutricional y se revisan en otros capítulos. Estos incluyen la degeneración cerebelosa de origen “alcohólico” ([cap. 41](#)) y la mielinólisis protuberancial central y extraprotuberancial ([cap. 31](#)). No se revisarán las deficiencias de elementos minoritarios ([oligoelementos](#)), por su rareza; solamente la deficiencia de yodo (cretinismo) tiene importancia en los humanos, y se expone en el [capítulo 39](#), en el apartado de Metabopatías adquiridas.

## SÍNDROME DE WERNICKE-KORSAKOFF (DEFICIENCIA DE TIAMINA [B<sub>1</sub>])

La enfermedad de Wernicke y el estado amnésico de Korsakoff son trastornos neurológicos frecuentes que se reconocen desde el decenio de 1880. La *enfermedad de Wernicke* se caracteriza por nistagmo, parálisis del nervio abductor y de la mirada conjugada, ataxia de la marcha y confusión mental. Estos síntomas se desarrollan en forma aguda o subaguda y pueden ocurrir a menudo, en combinaciones. La enfermedad de Wernicke es específicamente resultado de la deficiencia de [tiamina](#).

El *estado amnésico de Korsakoff* (psicosis de Korsakoff) es un trastorno mental en que hay deterioro de la memoria retentiva, que no guarda proporción con las demás funciones cognitivas, en una persona por lo demás alerta y reactiva en sus reflejos. Esta alteración amnésica, a semejanza de la enfermedad de Wernicke, proviene más a menudo de la deficiencia de [tiamina](#) causada por el alcoholismo y la desnutrición, pero puede ser manifestación de otras enfermedades no nutricionales que dependen de lesiones estructurales de la porción medial del tálamo o zonas del hipocampo en los lóbulos temporales, como el infarto en el territorio de las ramas de las arterias cerebrales posteriores, daño hipocámpico después de paro cardíaco, tumores en tercer ventrículo y encefalitis por herpes simple. Después de lesiones agudas de los núcleos septales basales del lóbulo frontal también aparece un tipo casi equivalente de deterioro de la memoria. La interrupción transitoria de la capacidad de retención de la memoria de tipo Korsakoff puede ser la manifestación más evidente de epilepsia de lóbulo temporal, traumatismo craneoencefálico con concusión y amnesia global transitoria. La base anatómica del síndrome de Korsakoff se describe con mayor detalle en el [capítulo 20](#).

En el paciente deficiente desde el punto de vista nutricional, el estado amnésico de Korsakoff, por lo común se relaciona y aparece inmediatamente después de la enfermedad de Wernicke. Por esta razón, y por otras que se mencionan más adelante, el término *enfermedad de Wernicke* o *encefalopatía de Wernicke* debe aplicarse a un complejo sintomático constituido por oftalmoparesia, nistagmo, ataxia y estado apático confusional agudo. Si se añade un defecto duradero del aprendizaje y la memoria, como por lo general ocurre, el complejo sintomático recibe con propiedad el nombre *síndrome de Wernicke-Korsakoff*.

Quizá se deba en parte al énfasis en las ediciones previas de este libro, que el alcoholismo se ha relacionado de manera excesiva con este complejo patológico. La enfermedad se produce en muchas otras situaciones clínicas. Por ejemplo, uno de los primeros casos del síndrome de Wernicke ocurrió en una mujer con hiperemesis gravídica y aún se encuentran estos casos. Sin embargo, la cirugía bariátrica, la quimioterapia para cáncer, la inanición en el VIH, la anorexia nerviosa e incluso la fragilidad de la vejez en personas con susceptibilidad nutricional, y la inanición por razones económicas o sociales pueden causar deficiencia de [tiamina](#). Incluso los ancianos y personas frágiles que subsisten con “té y pan tostado” durante años pueden desarrollar la enfermedad. Además, existen situaciones médicas en las que se manifiesta la deficiencia subclínica de [tiamina](#). Tal vez la más importante de estas es la carga de carbohidratos, sobre todo con la administración de glucosa intravenosa a un paciente desnutrido; otros factores desencadenantes son la hiperalimentación intravenosa desbalanceada, síndrome por realimentación, tirotoxicosis e hipomagnesemia.

Los estudios de necropsia demuestran que los muchos casos de enfermedad de Wernicke pasan inadvertidos sin ser diagnosticados. Como se resume en una revisión de Sechi y Serra sobre las series publicadas de varios países, hay discrepancia entre la detección del proceso en series de necropsias (0.5% a 3%) y la prevalencia del diagnóstico clínico (0.04% a 0.13%), lo que indica que *casi tres cuartos de los casos no se identifican durante la vida*.

### Nota histórica

En 1881, Carl Wernicke describió por primera vez una enfermedad de inicio repentino caracterizada por parálisis de los movimientos oculares, ataxia de la marcha y confusión mental. Este investigador hizo sus observaciones en tres pacientes, dos con alcoholismo y desnutrición y una mujer joven

con vómito persistente tras la ingestión de ácido sulfúrico. En cada uno de estos pacientes sobrevinieron estupor progresivo y estado de coma, que culminaron con la muerte. Los cambios patológicos descritos por Wernicke consistieron en hemorragias punteadas que afectaban la sustancia gris alrededor del tercer y el cuarto ventrículos, y el acueducto de Silvio; consideró que estos cambios eran de naturaleza inflamatoria y confinados a la sustancia gris, de aquí su designación “polioencefalitis hemorrágica superior”. Con la creencia de que Gâyet describió un trastorno idéntico en 1875, los autores franceses a menudo emplean el término *Gâyet-Wernicke*. Esta asignación no se justifica puesto que los signos clínicos y los cambios patológicos del paciente de Gâyet eran distintos de aquellos de los pacientes de Wernicke en todos los detalles esenciales.

La descripción integral original de este trastorno fue hecha por el psiquiatra ruso S.S. Korsakoff en una serie de artículos publicados entre 1887 y 1891 (la traducción y comentarios en inglés se incluyen en la ficha bibliográfica de Victor y Yakovlev). Korsakoff destacó la relación entre la “neuritis” (término usado en esa época para designar todos los tipos de enfermedades de nervios periféricos), y el característico trastorno de la memoria, de origen alcohólico, que en opinión del autor eran “dos caras de la misma enfermedad” que designó “psicosis polineurítica”. Sin embargo, también señaló que no es necesario que la neuritis acompañe al síndrome amnésico y que los dos trastornos pueden afectar por igual a alcohólicos y no alcohólicos. Sus descripciones clínicas fueron muy completas y son válidas aún en la actualidad. Es interesante saber que Wernicke y Korsakoff no identificaron la relación entre las dos entidades patológicas señaladas (la enfermedad del primero y la psicosis polineurítica del segundo) y fue Murawieff en 1897 quien planteó por primera vez que ambas tenían la misma causa. Bonhoeffer en 1904 estableció la relación clínica y cercana al señalar que en todos los casos de enfermedad de Wernicke él identificó neuritis y psicosis amnésica. Mucho después se logró confirmar dicha relación a partir de procedimientos histopatológicos. Para más detalles, se remite al lector a la extensa monografía de [Victor et al \(1989\)](#).

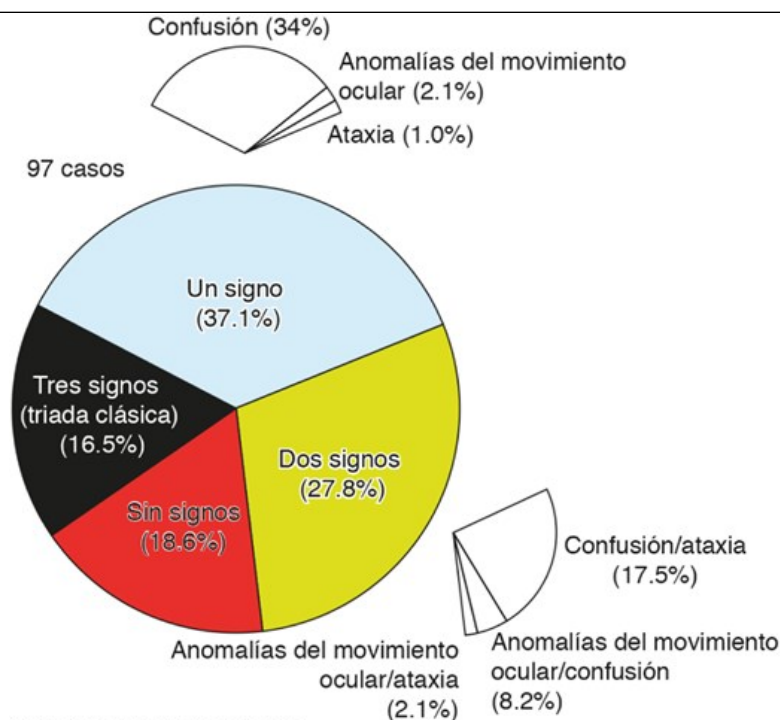
### Manifestaciones clínicas

La incidencia de síndrome de Wernicke-Korsakoff no puede establecerse con precisión, pero fue un trastorno frecuente como se mencionó con anterioridad. En el *Cleveland Metropolitan General Hospital*, por ejemplo, en una serie consecutiva de 3 548 necropsias en adultos (durante el periodo de 1963 a 1976), el colega de los autores M. [Victor \(1990\)](#) encontró las lesiones patognomónicas en 77 casos (2.2%). La enfermedad afecta a los varones con frecuencia apenas un poco mayor que a las mujeres y la edad de inicio se distribuye con bastante uniformidad entre los 30 y los 70 años. En los últimos decenios ha disminuido la incidencia del síndrome de Wernicke-Korsakoff en la población alcohólica, pero se le ha identificado con frecuencia cada vez mayor en sujetos no alcohólicos en diversos entornos clínicos en que hay gran predisposición para que surja desnutrición, en particular la de tipo yatrógeno.

La tríada de características clínicas descrita por Wernicke de oftalmoplejía (con nistagmo), ataxia y trastornos de los estados mental y de conciencia, aún tiene utilidad clínica siempre que los signos se busquen minuciosamente, y el operador advierta que no están presentes todas sus manifestaciones. A menudo la enfermedad inicia con ataxia, seguida en pocos días o semanas por confusión mental o puede aparecer sólo confusión; en otros casos la ataxia, el nistagmo y la oftalmoparesia, con confusión o sin ella, pueden comenzar más o menos al mismo tiempo. En casi un tercio de los casos, un componente de esta tríada puede ser la única manifestación de la enfermedad. El tratamiento oportuno con [tiamina](#) previene el componente amnésico de Korsakoff permanente de la enfermedad. En la [figura 40-1](#) se presenta en forma esquemática las distintas manifestaciones; se adaptó de la serie de 131 casos demostrados por necropsia descritos por [Harper et al](#). Los aspectos notables incluyen que los tres signos típicos estaban presentes sólo en 16%; había un signo en 31%, casi siempre la confusión sola; había dos signos en 28%; y no se informaron ni detectaron signos durante toda la vida en 19%. A continuación se presenta una descripción breve de cada una de las manifestaciones principales.

FIGURA 40-1.

Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Wernicke-Korsakoff en una serie de 131 casos demostrados por necropsia. (Reimpreso con autorización a partir de Harper CG, Giles M, y Finaly-Jones R: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:341-345, 1986.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

#### Anomalías oculomotoras

El diagnóstico de enfermedad de Wernicke se establece con mayor facilidad a partir de los signos oculares. Éstos consisten en: 1) el nistagmo tanto horizontal como vertical, sobre todo provocado por la mirada, constituye el signo más frecuente; 2) debilidad o parálisis de los músculos rectos laterales, y 3) debilidad o parálisis de la mirada conjugada. Por lo general se observa alguna combinación de esas anomalías ([cap. 13](#)).

Después del nistagmo, la alteración ocular más frecuente en la enfermedad de Wernicke, es la debilidad del recto lateral, que es bilateral pero no siempre simétrica. Con parálisis completa de los músculos rectos laterales, el nistagmo está ausente con los ojos en abducción, pero se evidencia conforme la debilidad mejora bajo tratamiento. La parálisis de la mirada conjugada varía desde un simple nistagmo parético con la desviación extrema de los ojos, hasta pérdida completa de los movimientos oculares, tanto en movimientos horizontales como verticales; las anomalías de los primeros son un poco más frecuentes. Se observa parálisis aislada de la mirada descendente, aunque es una manifestación poco común, y a veces un perfil que imita el de la oftalmoplejía internuclear. En fases avanzadas pueden desaparecer del todo los movimientos oculares, y las pupilas, que por lo común no son afectadas, pueden mostrar miosis y falta de reactividad. A veces se identifican ptosis, pequeñas hemorragias retinianas, afección del mecanismo de enfoque de cerca y lejos, y signos de neuropatía óptica, pero los autores y algunos de sus colegas no han detectado el papiledema incluido en la descripción original de Wernicke. Aunque los signos mencionados son muy característicos de la enfermedad de Wernicke, la desaparición del nistagmo y la mejoría de la oftalmoparesia después de unas horas o un día de la administración de [tiamina](#) confirman el diagnóstico.

#### Ataxia

En esencia la ataxia es de la bipedación y la marcha, y durante la etapa aguda de la enfermedad puede ser tan intensa que al paciente le resulta imposible levantarse o andar sin apoyo. Los grados de menor intensidad se caracterizan por bipedestación de base muy ancha y marcha lenta, insegura y de pasos cortos; en los grados más leves se manifiesta sólo marcha en tándem. La infrecuencia relativa de ataxia de una extremidad y temblor de intención contrasta con el trastorno franco de la locomoción; cuando se presentan es más probable que se desencadenen mediante la prueba de talón contra rodilla que por la de dedo contra nariz. Sólo en raras ocasiones surge habla entrecortada y disártrica de tipo cerebeloso.

#### Alteraciones del estado de consciencia y del estado mental

Tales alteraciones surgen en algunas formas, en todos los pacientes, salvo en 10% de ellos que tienen signos clínicos. En la [figura 40-1](#) también puede verse que cuando sólo hay un signo de la enfermedad de Wernicke, casi siempre es la confusión. Se reconocen varios tipos relacionados de

alteraciones del estado mental y la consciencia. El trastorno más frecuente, por mucho, es un *estado de confusión general*. El siguiente en frecuencia es la pérdida de memoria, que se describe a continuación. El paciente se encuentra apático, no presta atención y es indiferente a sus alrededores. Su habla espontánea es mínima y deja muchas preguntas sin responder o interrumpe la conversación y cae dormido de manera repentina, aunque puede despertarse sin dificultad. La forma en que plantea las preguntas muestra su desorientación temporal y espacial, su identificación errónea de quienes lo rodean y su incapacidad para captar la situación inmediata. Muchas observaciones del paciente son irracionales e incongruentes de un momento a otro. Si su interés y atención pueden mantenerse el tiempo suficiente para garantizar la ejecución adecuada de las pruebas, se encontrará que también la memoria y la capacidad de aprendizaje están trastornadas, en este caso combinando en el estado de Korsakoff. En respuesta a la administración de **tiamina**, el paciente rápidamente se vuelve más alerta y atento y más capaz de participar en las pruebas mentales. Sin embargo, si el estado persiste por más tiempo antes de la administración de **tiamina**, la anormalidad más notable resulta ser la de la memoria retentiva (estado amnésico de Korsakoff).

La somnolencia es un aspecto frecuente del estado confusional de Wernicke, es raro que el estupor y el estado de coma sean manifestaciones *iniciales*. Sin embargo, si los signos incipientes de la enfermedad no se reconocen y el paciente no recibe tratamiento, ocurre una depresión progresiva del estado de conocimiento, con estupor, estado de coma y muerte en cuestión de una o dos semanas, como sucedió en los casos originales de Wernicke. Las series de necropsia de pacientes con enfermedad de Wernicke están llenas de casos de este último tipo, con frecuencia no diagnosticados en vida (Harper; Torvik et al.).

Algunos de los pacientes están alertas y responden desde el momento en que se les ve por primera vez, y ya exhiben las características del estado amnésico de Korsakoff. En un número pequeño de ellos el estado amnésico es la única manifestación del síndrome y los signos oculares o atáxicos (distintos al posible nistagmo) no pueden discernirse.

#### Estado amnésico

Como se indicó en el **capítulo 20**, la parte central del trastorno amnésico es un defecto del aprendizaje (*amnesia anterógrada*) y pérdida de los recuerdos (*amnesia retrógrada*). El defecto en el aprendizaje puede ser muy grave. Por ejemplo, es posible que el paciente sea incapaz de extraer de su memoria hechos simples (como el nombre del examinador y la fecha y la hora del día) a pesar de intentos incontables; el individuo puede repetir cada hecho como se le presenta, lo que indica que comprende lo que se quiere de él y que su “registro” está intacto, pero tal vez haya olvidado el primer hecho cuando se repite el tercero. Sin embargo, la persona puede dominar algunos elementos del aprendizaje no verbal; por ejemplo, con intentos repetidos puede aprender tareas complejas como escribir de derecha a izquierda (en espejo) o salir de un laberinto, a pesar de que no recuerda haber tenido contacto con tales tareas.

La amnesia anterógrada siempre se acompaña de deterioro de la memoria pasada o remota (amnesia retrógrada); esta última por lo general es muy intensa, aunque incompleta, y abarca el periodo que antecede al comienzo de la enfermedad, incluso en un lapso de años. El sujeto recuerda unos cuantos hechos aislados e información del pasado, pero los señala sin prestar atención a los intervalos que los separan o su sucesión cronológica precisa. La persona por lo general “concentra” hechos en un lapso breve, aunque en ocasiones se observa lo contrario. Este aspecto de la perturbación de la memoria se vuelve notable al superarse la fase confusional inicial de la enfermedad.

Es probable que los recuerdos del pasado reciente estén más afectados que los del pasado remoto (la regla de Ribot); la persona conserva sus capacidades de lenguaje, cómputo, conocimientos adquiridos en la escuela y todos sus actos habituales, aunque tal situación no equivale a que conserve intactos sus recuerdos remotos. Como se comenta en el **capítulo 20**, es muy difícil valorar dichos recuerdos, de la misma forma que los más recientes y por ello la comparación entre ambos es difícil. Los autores tienen la impresión de que hay “periodos de amnesia o lagunas” e inexactitudes de los recuerdos del pasado distante en casi todos los sujetos con el síndrome amnésico de Korsakoff y con graves deficiencias en muchos de ellos.

Es importante mencionar que la deficiencia cognitiva del paciente con amnesia de Korsakoff no se limita exclusivamente a la pérdida de la memoria. Las pruebas psicológicas ayudan a valorar ciertas funciones cognitivas y de percepción que tienen muy poca relación con la memoria. Como regla general los pacientes con enfermedad de Korsakoff no están conscientes de su enfermedad y su apatía e indiferencia son características, lo que se manifiesta por falta de espontaneidad e iniciativa, e indiferencia ante todo objeto o persona que lo rodea. Sin embargo, el individuo tiene capacidad hasta cierto punto normal para razonar con los datos que tiene delante.

En general se considera que la *fabulación* es una característica específica de la psicosis de Korsakoff, pero la validez de esta afirmación depende en gran medida de la forma como se defina el término y las opiniones a este respecto no son uniformes. Las observaciones de Victor et al. (1959) no refuerzan la afirmación repetitiva de que el sujeto con amnesia de Korsakoff “fabula” para cubrir las deficiencias de su memoria. Esta afirmación es



incontrovertida en tanto existan brechas en la memoria y el paciente haga cualquier cosa para llenar el sitio de las respuestas correctas. Sin embargo, difícilmente ofrecen la explicación. No es correcta la implicación de que la fabulación es un intento deliberado de esconder el defecto de la memoria por vergüenza u otro motivo. De hecho, parece que lo que en realidad ocurre es lo contrario: la tendencia a fabular se reduce conforme el paciente mejora y se percata más de su defecto de la memoria. En ambas fases del síndrome de Wernicke-Korsakoff puede aparecer fabulación: la primera, en que predomina una profunda confusión general y la fase de convalecencia o, segunda, en la que el enfermo recuerda fragmentos de su experiencia, pero distorsionados. Los sucesos que quedaron separados por intervalos prolongados se yuxtaponen o relacionan fuera del orden correcto, de modo que su narración tiene un aspecto improbable o ficticio. La fabulación por lo general está ausente en el estado crónico estable de la enfermedad. Éstos y otros de sus aspectos se tratan con mayor amplitud en la monografía de [Victor et al. \(1959\)](#).

#### Otras anomalías clínicas

Cerca del 15% de los pacientes tienen signos de abstinencia alcohólica; o sea, alucinaciones y otros trastornos en la percepción, confusión, agitación, temblor e hiperactividad del sistema nervioso autónomo. Estos síntomas son pasajeros y casi siempre leves.

Como destacó Korsakoff, se encuentran signos de *neuropatía periférica* en más de 80% de los pacientes con síndrome de Wernicke-Korsakoff. En muchos, el ataque neuropático es leve y no explica la perturbación de la marcha, pero puede ser tan intenso y en particular doloroso. En un pequeño número se agrega la neuropatía óptica retrobulbar. Los signos francos de cardiopatía del beriberi son raros a pesar de la frecuencia de la neuropatía periférica. Sin embargo, las indicaciones de trastorno de la función cardiovascular, como taquicardia, disnea de esfuerzo, *hipotensión postural* y anomalías electrocardiográficas menores, son comunes; a veces el paciente fallece de manera repentina, tras apenas un pequeño esfuerzo. Estos individuos pueden mostrar elevación del gasto cardíaco acompañada de resistencia vascular periférica baja, anomalías que se corrigen después de la administración de *tiamina*. Signos frecuentes en la enfermedad de Wernicke son la hipotensión postural y el síncope y probablemente surgen por deficiente función del sistema nervioso autónomo, específicamente por un defecto de la corriente simpática de salida ([Birchfield](#)). También pueden observarse *hipotermia leve*, pérdida de la libido y disfunción eréctil.

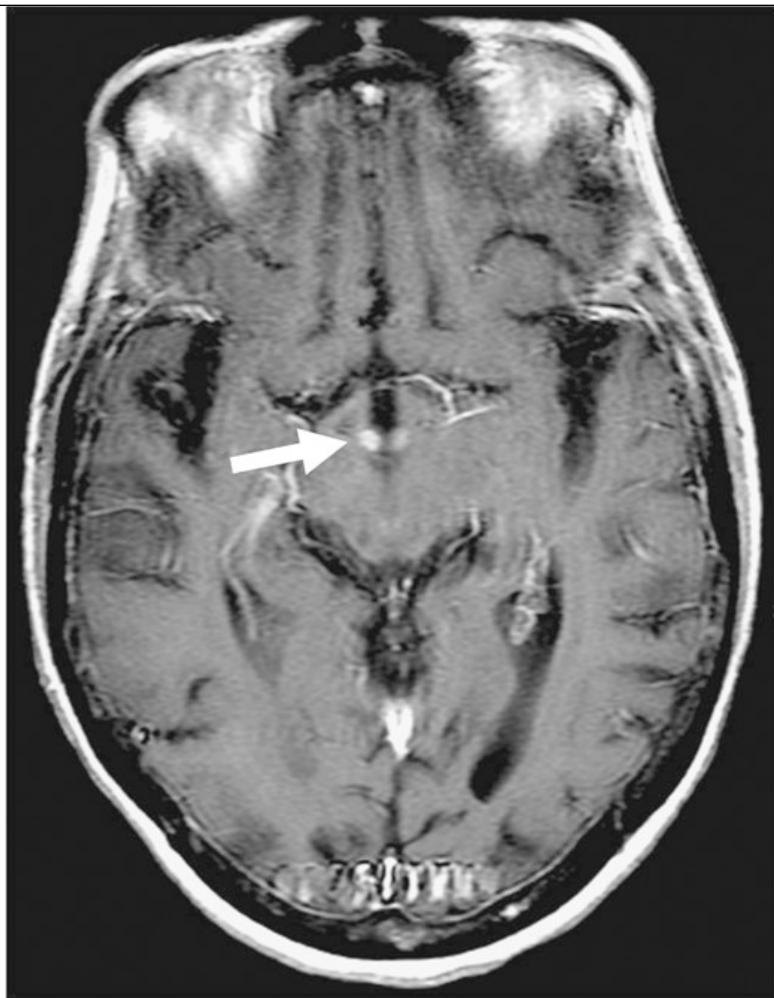
Los pacientes con estado amnésico de Korsakoff pueden tener *discriminación olfatoria trastornada* demostrable. Es probable que este déficit, como la notable apatía que se presenta en la mayoría de los pacientes de Wernicke, sea atribuible a una lesión del núcleo medial dorsal del tálamo y sus conexiones, y no a una lesión del sistema olfatorio periférico ([Mair et al.](#)). La función vestibular, según se mide por la respuesta a las pruebas calóricas estándar de agua helada, está afectada en todos los casos en la etapa aguda de la enfermedad de Wernicke ([Ghez](#)), pero el vértigo no es una queja; esta paresia vestibular quizás explique el grave desequilibrio en la fase inicial de la enfermedad.

#### Datos de laboratorio

Las lesiones agudas del síndrome de Wernicke-Korsakoff en los cuerpos mamilares y otras áreas talámicas mediales y periacueductales pueden demostrarse en la mayoría de los casos en la imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) ([Donnal et al.](#); [Varnet et al.](#)). Los cambios más evidentes en las secuencias con recuperación de la inversión atenuada por líquido (FLAIR), T2 y ponderadas por difusión, (si hay necrosis), aunque también pueden intensificarse, como se muestra en la [figura 40-2](#). No está claro en qué medida puede esperarse que las imágenes por MRI con eco en gradiente revelen de manera consistente las pequeñas lesiones hemorrágicas del diencefalo y zonas periventriculares. Las imágenes son muy útiles en pacientes con estupor y en estado de coma o en los que los signos oculares y atáxicos no son evidentes ([Victor, 1990](#)), pero en los casos más leves una MRI normal no descarta el diagnóstico. Los cambios típicos en la MRI se observan sólo en 58% de los casos, según [Weidauer et al.](#) En el estado crónico se obtiene un menor tamaño de los cuerpos mamilares cuando se aplican técnicas volumétricas ([Charness y DeLaPaz](#)).

FIGURA 40-2.

Imagen T1 axil posterior al gadolinio de una mujer de 63 años de edad con encefalopatía de Wernicke, muestra intensificación anormal de los cuerpos mamilares (flecha).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) en casos no complicados del síndrome de Wernicke-Korsakoff es normal o muestra un incremento pequeño en su contenido de proteínas. Si las cifras de proteínas son  $>100$  mg/100 ml o hay pleocitosis, denotan la presencia de un cuadro de complicación como hematoma subdural, infección meníngea o encefalitis.

Las mediciones de la **tiamina** sérica y de transcetolasa eritrocítica se han explorado como auxiliares del diagnóstico, pero no son lo bastante sensibles para su uso clínico y no son muy accesibles. Antes del tratamiento con **tiamina**, los pacientes con enfermedad de Wernicke muestran un descenso marcado de la transcetolasa. La restauración de estos valores y la normalización del difosfato y el trifosfato de **tiamina** se obtienen horas después de administrar **tiamina**; por lo general se obtienen concentraciones normales en 24 h.

Existen sugerencias de que existe un factor hereditario de susceptibilidad a la enfermedad de Wernicke-Korsakoff, lo que pudiera explicar por qué sólo un pequeño porcentaje de alcohólicos con deficiencias nutricionales desarrolla este trastorno. Las posibles causas propuestas de esta variabilidad incluyen la actividad de la transcetolasa y el gen del transportador de **tiamina**, quizá por mecanismos epigenéticos. Sin embargo, se han estudiado otras regiones genéticas y no se han detectado vínculos genéticos persistentes.

Cerca de la mitad de los pacientes con enfermedad de Wernicke-Korsakoff muestra anomalías electroencefalográficas (EEG), que consisten en actividad lenta difusa leve a moderada. El flujo sanguíneo cerebral total y el consumo cerebral de **oxígeno** y glucosa pueden reducirse en las etapas agudas de la enfermedad, y persistir después de varias semanas de tratamiento (Shimojyo et al.). Estas observaciones indican que las reducciones significativas del metabolismo del encéfalo no siempre se reflejan en anomalías EEG o en depresión del estado del conocimiento, y que este último es más una función del sitio en que se localiza la lesión que del grado global del defecto metabólico.

#### Evolución de la enfermedad

El índice de mortalidad en la fase aguda de la enfermedad de Wernicke fue de 17% en la serie de enfermos cuyos casos fueron reunidos por [Victor et al \(1989\)](#), hace algunos decenios. La muerte se atribuía más bien a insuficiencia hepática y a infecciones (neumonía, tuberculosis pulmonar y septicemia, que en esa época eran las más comunes). Indudablemente, algunos fallecimientos provinieron de los efectos de la deficiencia de [tiamina](#), que había llegado a una fase irreversible en el cerebro o el corazón.

Como se expone más adelante, muchos enfermos reaccionaban a la administración de [tiamina](#) en una forma muy anticipable. La esfera en que ocurría la mejoría más impresionante era en las funciones y manifestaciones oculares. Después de administrar dicha vitamina, la recuperación comenzaba en término de horas o antes, y casi todos los casos reaccionaban a ésta en término de días. El efecto anterior es tan constante que si el nistagmo y las parálisis oculares no mejoran con la [tiamina](#), habrá que plantear dudas sobre el diagnóstico de enfermedad de Wernicke. El nistagmo horizontal a veces desaparece en cuestión de minutos. Las parálisis del sexto nervio, la ptosis y las parálisis de la mirada vertical se recuperan por completo, en una o dos semanas en la mayor parte de los casos, pero en ocasiones el nistagmo vertical persiste durante varios meses. Las parálisis de la mirada horizontal se recuperan *por completo* como regla, pero un nistagmo horizontal fino perdura como secuela de la enfermedad en 60% de los casos. En este sentido el nistagmo horizontal es único entre los signos oculares.

En comparación con los signos oculares la mejoría de la ataxia se retrasa. Cerca de 40% de los pacientes se recupera por completo de este trastorno. Los restantes se recuperan de manera incompleta o no lo hacen y quedan con marcha lenta, de base amplia y pasos arrastrados, e incapacidad para caminar en tándem. Los trastornos residuales de la marcha y el nistagmo horizontal ofrecen un medio para identificar casos oscuros y crónicos de demencia como de origen alcohólico-nutricional. La función vestibular mejora casi al mismo ritmo que la ataxia de la marcha y la recuperación es usual pero no siempre completa.

Los síntomas tempranos como apatía, somnolencia y confusión global desaparecen de manera invariable, y cuando sucede así lo hacen con mayor claridad los defectos de la memoria y el aprendizaje. Sin embargo, una vez que el trastorno de la memoria se establece, se recupera por completo o casi por completo en sólo 20% de los pacientes. El resto queda con grados variables de discapacidad permanente de tipo Korsakoff.

Con base en lo anterior es claro que la enfermedad de Wernicke y la psicosis de Korsakoff no son enfermedades separadas, sino que los signos oculares y atáxicos y la transformación del estado confusional global en un síndrome amnésico son simples etapas sucesivas en un solo proceso patológico. Ciento cincuenta y siete (84%) de 186 pacientes de la serie de [Victor \(1989\)](#) que sobrevivieron a la etapa aguda, mostraron esta sucesión de acontecimientos clínicos. Como corolario, una encuesta de pacientes alcohólicos con psicosis de Korsakoff en un hospital psiquiátrico estatal descubrió que en la mayoría el trastorno comenzó con los síntomas de la enfermedad de Wernicke y que cerca de 60% de ellos todavía mostraban algunos estigmas cerebrales oculares de la enfermedad de Wernicke muchos años después del inicio. No es posible invocar el mismo proceso global para explicar la degeneración cerebelosa alcohólica-nutricional que se presenta como una enfermedad independiente y no como un proceso residual de la ataxia de la enfermedad de Wernicke (véase más adelante)

## Manifestaciones neuropatológicas

Los pacientes que mueren en las etapas agudas de la enfermedad de Wernicke tienen lesiones simétricas en las regiones paraventriculares del tálamo y el hipotálamo, los cuerpos mamilares, la región periacueductal del mesencéfalo, el piso del cuarto ventrículo (en particular en las regiones de los núcleos motores dorsales del vago y los núcleos vestibulares) y el vermis cerebeloso superior. Las lesiones se encuentran con frecuencia en los cuerpos mamilares y son menos comunes en los otros sitios. Los cambios microscópicos se caracterizan por grados variables de necrosis de las estructuras parenquimatosas. Las células nerviosas se pierden dentro de la zona necrótica, pero por lo general pueden quedar unas cuantas; algunas de éstas se encuentran lesionadas, pero otras están intactas. Las fibras mielínicas se afectan más que las neuronas. Estas alteraciones se acompañan de una prominencia de los vasos sanguíneos, aunque en algunos casos parece haber proliferación endotelial primaria y evidencias de hemorragia petequeal reciente o antigua. En las áreas de lesión parenquimatosa se observa proliferación astrocítica y microglial. Se encontraron hemorragias definidas en sólo 20% de los casos de [Victor \(1989\)](#) y muchos de ellos al parecer eran de naturaleza agónica y no adquiridos anteriormente durante la fase aguda de la enfermedad. Los cambios cerebelosos consisten en degeneración de todas las capas de la corteza, en particular de las células de Purkinje; esta lesión por lo general se confina a las partes superiores del vermis, pero en los casos avanzados también se afecta la corteza de la mayor parte de las porciones anteriores de los lóbulos anteriores. Tiene interés el hecho de que las lesiones de la encefalomielopatía de Leigh, un trastorno de las mitocondrias que comprende el metabolismo del piruvato, guardan un parecido muy cercano con las de la enfermedad de Wernicke, pero tienen características de distribución e histológicas ligeramente diferentes.

Las parálisis de los músculos oculares y de la mirada se atribuyen a lesiones de los núcleos de los nervios sexto y tercero, y el tegmento adyacente, en

tanto que el nistagmo es atribuido a lesiones en las zonas de los núcleos vestibulares. Estas últimas son también la causa de la pérdida de las respuestas calóricas y tal vez del trastorno burdo del equilibrio que caracteriza a la etapa inicial de la enfermedad. La falta de destrucción importante de células nerviosas en estas regiones explica la mejoría rápida y el grado elevado de recuperación de las funciones oculomotora y vestibular. La ataxia persistente de la bipedación y la marcha es causada por la lesión de la parte superior del vermis del cerebelo; la ataxia de los movimientos individuales de las piernas puede atribuirse a extensión de la lesión hasta las partes anteriores de los lóbulos anteriores. La hipotermia que se observa a veces como signo temprano de la enfermedad de Wernicke posiblemente provenga de lesiones en los núcleos posterior y posterolateral del hipotálamo (se ha demostrado que las lesiones de carácter experimental en tales zonas originan hipotermia o poiquilothermia en monos).

La topografía de los cambios neuropatológicos en pacientes que mueren durante las etapas crónicas de la enfermedad, cuando los síntomas amnésicos predominan, es muy semejante a los cambios que se observan en las etapas agudas de la enfermedad de Wernicke. Además de las diferencias esperadas en la edad y en las reacciones gliales y vasculares, la única distinción importante tiene que ver con núcleos mediales dorsales del tálamo. Las porciones mediales de estos núcleos se afectaron de manera constante en los pacientes que experimentaron el estado amnésico de Korsakoff durante su vida; estos núcleos no se afectaron en los pacientes sin síntomas amnésicos persistentes en las series de [Victor et al. \(1989\)](#). Los cuerpos mamilares estaban afectados en todos los pacientes, tanto en aquellos con el defecto amnésico como sin él. Estas observaciones sugieren que las lesiones que causan el trastorno de la memoria son las de los tálamos, sobre todo de los núcleos dorsales mediales (y sus conexiones con los lóbulos frontales y temporales mediales y los núcleos amigdaloides), y no de los cuerpos mamilares, como se afirma con frecuencia. Es notable que las formaciones hipocámpicas, el sitio donde se produce el daño en muchos otros tipos de pérdida de memoria de Korsakoff, estén intactas.

### Tratamiento del síndrome de Wernicke-Korsakoff

La enfermedad de Wernicke constituye una urgencia médica y su reconocimiento (e incluso la sospecha de su presencia) requiere *administración inmediata de tiamina*. El empleo inmediato de [tiamina](#) impide el progreso de la enfermedad e invierte las lesiones que aún no progresan hasta el punto del cambio estructural fijo. Como ya se insistió, la administración de [tiamina](#) es de importancia crucial para prevenir el desarrollo de un estado amnésico irreversible en los pacientes que muestran sólo signos oculares y ataxia.

Aunque 2 a 3 mg de [tiamina](#) pueden ser suficientes para modificar los signos oculares, en especial la supresión del nistagmo, se requieren dosis mayores para mantener la mejoría y restituir las reservas agotadas (inicialmente 50 a 200 mg por vía intravenosa y una dosis similar por vía intramuscular) y esta última dosis se repite todos los días hasta que el paciente reasuma una dieta normal. Algunos reportes indican que se necesitan dosis iniciales de 500 mg para la reversión completa de las manifestaciones de la enfermedad de Wernicke, y con ello, evitar que evolucione y llegue a ser un síndrome de Korsakoff. Al parecer, se necesitan tales dosis grandes por vía parenteral durante varios días para reponer las concentraciones de [vitaminas](#) en individuos con privación alcohólica y nutricional de ellas (consúltense los artículos de [Thomson et al.](#) y guías del *Royal College of Physicians*). Es probable que se hayan exagerado los riesgos de la administración parenteral de [tiamina](#), en la serie de [Wrenn et al.](#), las reacciones anafilácticas surgieron en 0.1% de los pacientes, y reacciones de poca intensidad, en 1%.

A fin de evitar la precipitación de la enfermedad de Wernicke, también se ha constituido en una práctica estándar en departamentos de urgencias administrar 100 mg de [tiamina](#), en pacientes desnutridos o alcohólicos, en forma concurrente si se utilizan líquidos intravenosos que contienen glucosa. También se administra [magnesio](#) porque se requiere como cofactor para la actividad de la [tiamina](#). Asimismo, es aconsejable proporcionar [vitaminas B](#) a pacientes alcohólicos que se atienden por otras razones en el departamento de urgencias para aumentar las reservas corporales de [tiamina](#) y otras [vitaminas](#). El alcohólico crónico (o el no alcohólico con vómito persistente) agota la [tiamina](#) en cuestión de siete a ocho semanas, lapso en el que la administración de glucosa puede precipitar enfermedad de Wernicke o causar una forma temprana del padecimiento que progresa con rapidez. El tratamiento adicional de la enfermedad de Wernicke comprende el empleo de una dieta equilibrada y todas las [vitaminas](#) del complejo B porque el paciente por lo general experimenta deficiencias de otras [vitaminas](#) además de la [tiamina](#).

Puede surgir un problema diferente en el tratamiento una vez que la persona se recuperó de la enfermedad de Wernicke y aflora como cuadro más notable el síndrome amnésico. Sólo una minoría de estos pacientes (<20% en el grupo estudiado por Victor) se recupera enteramente; más aún, en esos pacientes el inicio de la recuperación puede retrasarse varias semanas, y aun meses, y después proseguir con mucha lentitud durante un periodo de muchos meses más. La extensión a la que los síntomas amnésicos se recuperarán no puede pronosticarse con precisión durante las etapas agudas de la enfermedad. Tiene interés que el paciente alcohólico de enfermedad de Korsakoff, tras cierto grado de recuperación, rara vez pide alcohol, pero beberá el que se le ofrezca.

### Enfermedad infantil de Wernicke-beriberi

Así se designa una enfermedad aguda y con frecuencia letal de los lactantes, que hasta hace poco era muy común entre las comunidades consumidoras de arroz del Lejano Oriente. Afecta sólo a los lactantes que se alimentan al pecho, por lo general entre el segundo y el quinto meses de la vida. Los síntomas cardíacos agudos dominan el cuadro clínico, pero en muchos casos se describen síntomas neurológicos (afonía, estrabismo, nistagmo, contracción espasmódica de los músculos faciales y convulsiones). Este síndrome puede corregirse de manera impresionante mediante la administración de [tiamina](#), de modo que algunos autores prefieren llamarlo *síndrome de deficiencia aguda de tiamina en el lactante*. En unos cuantos estudios neuropatológicos publicados, se han descrito en el adulto cambios similares a los de la enfermedad de Wernicke. En ocasiones hay brotes de este trastorno por alimentos infantiles mal formulados que carecen de [tiamina](#).

El beriberi de lactantes no guarda una relación constante con el de su madre. Los hijos de mujeres con signos manifiestos de beriberi pueden ser normales. El hecho de que no se detecte beriberi en la madre de lactantes afectados sugiere que la forma infantil pudiera ser consecuencia de algún factor tóxico en la leche materna, pero en caso de existir, nunca se le ha aislado. Rara vez las manifestaciones clínicas del beriberi de la lactancia representan un estado dependiente de la [tiamina](#) hereditario (autosómico recesivo), que responde a la administración continua de dosis masivas de esta vitamina ([Mandel et al.](#); véase también [cuadro 40-3](#)).

## POLINEUROPATÍA NUTRICIONAL (BERIBERI NEUROPÁTICO)

El beriberi es una entidad clínica peculiar que se caracteriza predominantemente por una cardiopatía que ocurre entre personas cuya dieta se basa en arroz descascarado (Véase también [cap. 43](#)). El proceso de molienda, o “descascarillado”, elimina la cascarilla que contiene la mayoría de las [vitaminas](#). En realidad, el beriberi es una entidad clínica distintiva que no se limita a una parte específica del mundo. Esencialmente es un trastorno que afecta el corazón y los nervios periféricos (pueden estar afectados de manera independiente), con edema o sin él y este último signo sienta las bases de la antigua división de las formas “húmeda” y “seca”. Las manifestaciones cardíacas van desde taquicardia y disnea con el ejercicio, hasta insuficiencia cardíaca aguda y letal a corto plazo, que es la manifestación más impresionante pero poco común del beriberi. En este apartado se destacará en la neuropatía periférica o *beriberi neuropático*.

A finales del siglo XIX se estableció que el beriberi es en esencia un trastorno de los nervios periféricos gracias a los estudios de los investigadores holandeses Eijkman, Pekelharing y Winkler, y Grijns. Sólo después que el beriberi ganó aceptación como enfermedad nutricional (lo que siguió al descubrimiento de las [vitaminas](#) por Funk en 1911), se sospechó que también la neuropatía de los alcohólicos era de origen nutricional. Diversos autores comentaron las semejanzas entre el beriberi y la neuropatía alcohólica, pero fue Shattuck, en 1928, quien habló por primera vez con seriedad de las relaciones de ambos trastornos. Sugirió que la “polineuritis del alcoholismo crónico se debe sobre todo a la falta de consumo o de asimilación de los alimentos que contienen una cantidad suficiente de vitamina B y puede considerarse con propiedad como beriberi verdadero”. Strauss aportó pruebas convincentes de que la “neuritis alcohólica” no es consecuencia de un efecto neurotóxico del alcohol. En su estudio permitió que los 10 enfermos persistieran en su consumo de whisky, en tanto recibían una dieta perfectamente proporcionada con complementos de concentrado de levadura de cerveza y vitamina B; en todos los pacientes mejoraron los síntomas de nervios periféricos. Las observaciones hechas por [Victor \(1984\)](#) refuerzan el planteamiento de Strauss de que la polineuropatía de origen alcohólico es esencialmente una enfermedad de tipo nutricional.

### Cuadro clínico

El cuadro sintomático de la polineuropatía de origen nutricional es polimorfo. De hecho, muchos sujetos no tienen síntomas y sólo por estudios clínicos o electromiográficos se identifican signos de enfermedad de nervios periféricos. Los signos neuropáticos más leves son delgadez y dolor al tacto en los músculos de la pierna, desaparición o disminución de reflejo de Aquiles y tal vez de los reflejos rotulianos, y en ocasiones una disminución irregular de la sensación de dolor y el tacto en los pies y la zona pretibial.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes muestran síntomas, como debilidad, parestesias y dolor, entre los más frecuentes. El comienzo de tales manifestaciones es insidioso y su evolución es lenta, aunque en ocasiones al parecer evolucionan o empeoran en cuestión de días. Los síntomas iniciales por lo común se circunscriben a las zonas distales de las extremidades y si la enfermedad no es tratada, evolucionan hacia zonas proximales. Los pies casi siempre son afectados en las primeras fases y con mayor intensidad que las manos. Por lo común alguna faceta de la discapacidad motora es parte de la manifestación principal, pero en 33% de los pacientes, en promedio, los síntomas principales son dolor y parestesias. Es este síndrome doloroso el que ha sido la característica más prominente en los pacientes atendidos por los autores. La molestia asume varias formas: dolor sordo y constante en pies o piernas; dolores transfixivos y lancinantes que duran corto tiempo, similares a los de la tabes dorsal; sensaciones de contracturas de músculos de pies y pantorrillas o sensación constrictiva “a manera de banda” alrededor de las piernas. La frialdad de los pies es una

molestia frecuente, pero no se le corrobora por palpación. Son mucho más molestas las sensaciones de calor o “quemadura” que afectan sobre todo las plantas de los pies y con menos frecuencia las superficies dorsales de éstos. La gravedad de las disestesias fluctúa y por lo general empeora con los estímulos por contacto, en ocasiones a un grado que el paciente no puede caminar o soportar el contacto de la ropa a pesar de la conservación relativa de la fuerza motora (alodinia). Este síndrome se designa con el término pies ardientes, pero no resulta muy adecuado puesto que el paciente se queja también de otro tipo de parestesias, disestesias y dolor, y estos síntomas también pueden abarcar tanto las manos como los pies.

La exploración descubre grados variables de pérdida motora, sensitiva y de los reflejos. Como lo sugieren los síntomas, los signos son simétricos, por lo general más graves en las porciones distales que en las proximales de las extremidades, y a menudo se confinan a las piernas. En algunos casos, la afección desproporcionada de la fuerza motora puede ser impresionante y adoptar la forma de caída del pie y la muñeca; pero también los músculos proximales por lo general están afectados (p. ej., se manifiesta al subir escaleras o por dificultad para asumir una posición erecta después de estar en cuclillas). En unos cuantos pacientes la debilidad al parecer es más intensa en los músculos proximales. En el pasado, sólo en raras ocasiones se observaba parálisis absoluta de los miembros pélvicos; la situación más común era la inmovilidad por contracturas en las rodillas y en los tobillos en individuos a los que no se prestaba atención clínica. La hipersensibilidad de los músculos a la presión, que se desencadena con mayor facilidad en los pies y en las pantorrillas, es un hallazgo muy característico. En ocasiones los reflejos tendinosos en los brazos persisten a pesar de la pérdida de la fuerza en las manos. En los pacientes que experimentan dolor y disestesias como manifestaciones predominantes y en los que la pérdida motora es ligera, los reflejos rotuliano y del tobillo pueden retenerse e incluso con mayor viveza que la normal; ello denota el ataque predominante de fibras de nervios finos.

La transpiración excesiva de las plantas y las superficies dorsales de los pies, y las superficies volares de las manos y los dedos es una manifestación frecuente de la neuropatía nutricional inducida por el alcohol. En ocasiones el cuadro se acompaña de hipotensión postural, síntomas que indican afección de las fibras nerviosas simpáticas periféricas.

La anestesia o la hipoestesia puede afectar todas las modalidades, si bien el ataque de una de ellas no guarda proporción con el de las demás, por lo común dolor y temperatura. Los síntomas del paciente no permiten predecir qué modo de la sensación es el que se afecta de manera desproporcionada. En los pacientes con trastornos de la sensibilidad superficial (es decir, tacto, dolor y temperatura), los límites entre la sensación alterada y la normal no son precisos, sino que se disipan en forma gradual sobre una extensión vertical considerable de las extremidades.

Los pacientes en los que el dolor es el síntoma que sobresale no constituyen un grupo definido en términos de sus signos neurológicos. El dolor y las disestesias pueden ser acentuados en los pacientes con grados graves o ligeros de pérdida motora de los reflejos y sensitiva. El término hiperestesia se emplea a menudo para designar la forma exquisitamente dolorosa de la neuropatía, pero no es una buena elección; como se señala en el [capítulo 7](#), el médico por lo general es capaz, mediante estímulos graduados con finura, de demostrar un incremento del umbral de los estímulos dolorosos, térmicos y táctiles en la zona “hiperestésica”. Sin embargo, una vez que el estímulo se percibe, tiene una cualidad dolorosa y difusa desagradable (hiperpatía). La provocación del dolor o el ardor por el tacto es ejemplo de alodinia.

En muchas personas con polineuropatía de origen nutricional, solamente las extremidades muestran ataque y por lo regular están intactos los músculos abdominales, torácicos y bulbares; sin embargo, los autores han atendido a dos pacientes en que la deficiencia sensitiva seguía el perfil de una coraza en la cara anterior del tórax y el abdomen. En los casos más avanzados de neuropatía, se agregan al cuadro clínico ronquera y debilidad de la voz y disfagia como consecuencia de degeneración de los neumogástricos.

En el [cuadro 40-1](#), que está basado en el estudio de [Victor \(1984\)](#) de 189 pacientes alcohólicos con deficiencias nutricionales, puede obtenerse cierta idea de la incidencia de las anomalías motoras, reflejas y sensitivas, y de las combinaciones en que se producen. Es notable el hecho de que sólo 66 (35%) de los 189 pacientes mostraron el cuadro clínico de polineuropatía completo, es decir, trastorno simétrico o pérdida de los reflejos tendinosos, la sensibilidad y la fuerza motora que afecta más las piernas que los brazos y los segmentos distales más que los proximales de las extremidades. En los pacientes restantes los signos motores, reflejos y sensitivos se produjeron en diversas combinaciones.



Cuadro 40-1

**HALLAZGOS CLÍNICOS EN LA POLINEUROPATÍA NUTRICIONAL**

ANOMALÍA NEUROPÁTICA	PIERNAS (189 CASOS)	BRAZOS (57 CASOS)
Sólo pérdida de reflejos	45 (24) <sup>a</sup>	6 (10) <sup>b</sup>
Sólo pérdida de la sensibilidad	10 (5)	10 (18)
Debilidad sola	—	5 (9)
Debilidad y pérdida de la sensibilidad	2 (1)	10 (18)
Pérdida de reflejos y de sensibilidad	40 (21)	2 (3)
Pérdida de la sensibilidad, motora y de los reflejos	66 (35)	17 (30)
Datos incompletos	26 (14)	7 (12)

<sup>a</sup>Las cifras entre paréntesis indican el porcentaje de 189 casos.

<sup>b</sup>Las cifras entre paréntesis indican el porcentaje de 57 casos.

Edema por estancamiento, pigmentación, brillantez y adelgazamiento de la piel de las partes distales de las piernas y los pies son hallazgos frecuentes en los pacientes con formas graves de neuropatía. Se describen cambios distróficos mayores en forma de úlceras perforantes plantares y destrucción indolora de los huesos y las articulaciones de los pies (“neuropatía de Charcot”), pero ocurren rara vez. Se cree que las causas de la artropatía neuropática son el traumatismo repetido en las partes insensibles y la infección sobrepuesta, como se describe en los [capítulos 7 y 43](#).

El LCR por lo general es normal, aunque en un pequeño número de casos se encuentra una elevación modesta de las proteínas. Los estudios de conducción nerviosa incluyen grados leves a moderados de conducción motora y sensitiva lenta, y reducción notable de las amplitudes de los potenciales sensitivos de acción; las velocidades de conducción motora en los segmentos distales de los nervios pueden reducirse, en tanto que la conducción en los segmentos proximales es normal. Los músculos desnervados presentan potenciales de fibrilación en un perfil compatible con un ataque más intenso en zonas periféricas.

## Histopatología

El cambio esencial es de degeneración axónica, con destrucción tanto del axón como de la vaina de mielina. Sólo en una proporción pequeña de las fibras hay desmielinización segmentaria. Los cambios más pronunciados se notan en las partes distales de las fibras mielínicas más largas y de mayor tamaño del nervio crural y, en menor extensión, en el humeral. En los casos avanzados los cambios se extienden hasta las raíces nerviosas anteriores y posteriores. También los nervios vago y frénico, y los troncos simpáticos paravertebrales, pueden afectarse en los casos avanzados. Las células del asta anterior y de los ganglios de las raíces dorsales experimentan cromatólisis, que indica lesión axónica. En algunos casos pueden verse cambios secundarios de las columnas posteriores.

## Fisiopatología

Aún no se definen con precisión los factores nutricionales causantes de la neuropatía del alcoholismo y el beriberi. Ante la dificultad de producir neuropatía periférica en mamíferos por medio de una dieta con deficiencia de **tiamina**, en épocas pasadas se cuestionó la afirmación de que la **tiamina** constituía una vitamina antineurítica. Muy pocos de los experimentos efectuados en animales para aclarar este asunto son satisfactorios desde los puntos de vista nutricional y patológico. No obstante, diversos estudios en aves y seres humanos indican que la deficiencia no complicada de **tiamina** puede ocasionar enfermedad de los nervios periféricos. La necesidad de aceptar o rechazar la función específica de la **tiamina** se volvió menos

urgente cuando se demostró, tanto en animales como en seres humanos, que la deficiencia de [piridoxina](#) o de ácido pantoténico también podría dar por resultado degeneración de los nervios periférico y por ello existen otras causas de la polineuropatía nutricional ([Swank y Adams](#)).

De manera ocasional se ha planteado el dilema de si la polineuropatía en el alcohólico pudiera ser consecuencia de los efectos tóxicos directos del alcohol y no de una deficiencia nutricional (véanse antes y los trabajos de Denny-Brown, y Behse y Buchthal). Las evidencias que apoyan este criterio no son concluyentes sobre bases clínicas o experimentales, como ya se mencionó (véase la sección introductoria sobre neuropatía nutricional en la referencia a Strauss). Aunque los datos que presentaron [Koike et al.](#) en fecha reciente, aparentemente a favor de una neuropatía alcohólica verdadera, en opinión de los autores no presentan un apoyo convincente de un efecto tóxico directo del alcohol. En un extremo, los autores consideran que la neuropatía alcohólica-beriberi es una deficiencia de múltiples [vitaminas B](#). El lector interesado encontrará una crítica detallada de este tema en los capítulos de [Victor \(1970\)](#) y [Windebank](#).

### Tratamiento y pronóstico

La primera consideración es proporcionar nutrición adecuada en la forma de una dieta balanceada complementada con [vitaminas](#) del complejo B (tiene la misma importancia asegurarse de que el paciente obedece la dieta prescrita). Si el individuo no puede comer a causa de vómitos persistentes u otras complicaciones gastrointestinales, es necesario instituir nutrición parenteral; las [vitaminas](#) pueden administrarse por vía intramuscular o añadirse a los líquidos intravenosos.

La presión de la ropa de cama puede evitarse mediante un armazón que separe las piernas de las sábanas cuando el dolor y la hipersensibilidad de los pies son las quejas principales. Es posible que el malestar de las extremidades se relacione con su inmovilidad, en cuyo caso deben moverse de manera pasiva con frecuencia. Por lo común basta el consumo de ácido acetilsalicílico o acetaminofén para controlar la hiperpatía y la alodinia, aunque a veces habrá que agregar [codeína](#) o [metadona](#). Sin duda, será mejor no recurrir a los opiáceos ni a analgésicos sintéticos que causen hábito, pero los autores han usado los parches de [fentanilo](#) por lapsos breves en unos cuantos individuos con afectación grave. Algunos de dichos pacientes con dolor ardoroso intenso (semejante a la causalgia) en los pies, obtuvieron alivio, cuando menos temporalmente, por el bloqueo de ganglios simpáticos lumbares o por la inyección epidural de analgésicos. En la experiencia de los autores no ha sido constante la respuesta a la difenilhidantoína, la [carbamazepina](#) y la [gabapentina](#), pero todavía se usan ampliamente. Los fármacos de bloqueo adrenérgico han sido poco útiles y la mexiletina no ha producido un beneficio cierto.

La regeneración de los nervios periféricos, que puede requerir muchos meses, será poco útil si se permitió que los músculos experimentaran contractura y las articulaciones quedaran fijas. En los casos de parálisis grave deben aplicarse a los brazos, las manos, las piernas y los pies moldes ajustados a su forma durante los periodos de reposo. Es posible evitar la presión sobre los talones y los codos mediante el almohadillado de las férulas y girando al paciente a menudo, o pidiéndole que él lo haga. Pueden adoptarse medidas fisioterapéuticas más vigorosas conforme la función se recupere. La recuperación de la polineuropatía nutricional es un proceso lento. En los casos más leves la función motora puede restablecerse de modo considerable en unas cuantas semanas. En algunas de las formas graves de la enfermedad pueden transcurrir muchos meses para que la persona recupere sin ayuda la marcha.

La recuperación puede ser más lenta en el caso de manifestaciones sensitivas y dolor, y fue necesario que transcurriera un año en algunos de los pacientes de los autores atendidos en fecha reciente. La lentitud de la recuperación plantea un problema especial en el alcohólico, en el que el gran peligro para la mejoría sostenida es la reanudación del hábito de beber y una dieta inadecuada.

## DEFICIENCIA DE RIBOFLAVINA (DEFICIENCIA DE VITAMINA B<sub>2</sub>)

Existe controversia sobre si la deficiencia de riboflavina causa o no síntomas neurológicos. Antes había declaraciones de que la glositis, queilosis y neuropatía se debían a la deficiencia de riboflavina, pero sus efectos nunca se aislaron. Es un componente de la desnutrición general, lo que dificulta separar la causa de varios trastornos. Sin embargo, la ceguera nocturna parece causada por deficiencia de vitamina B<sub>2</sub>. [Antozzi et al.](#) publicaron que un trastorno similar al síndrome de Reye puede deberse a deficiencia de riboflavina y se corrige con la administración de esta vitamina sola. Los lactantes afectados en sus estudios tenían hipoglucemia, hipotonía y episodios de debilidad y falta de respuesta. Por lo general se usa una dosis de 15 mg al día dividida en varias tomas para la reposición, pero es crucial restaurar una dieta normal.

[Antozzi et al.](#), también registraron casos de enfermedad en niños mayores y adultos, manifestada como un tipo de polimiopatía por almacenamiento de lípido como resultado de una deficiencia o malabsorción de riboflavina. Se supone que un trastorno en el metabolismo de la flavina altera la

oxidación  $\beta$  de los ácidos grasos y los complejos I y II de la cadena respiratoria. El fosfato de creatina sérico era normal en estos individuos, pero la carnitina estaba reducida. La administración oral de 200 mg de riboflavina y de 4 g de carnitina al día alivió los síntomas. Los autores atendieron a un paciente que se recuperó en forma significativa después del complemento mencionado.

## PELAGRA (DEFICIENCIA DE NIACINA, ÁCIDO NICOTÍNICO, B<sub>3</sub>)

En los primeros años del decenio de 1900 la pelagra alcanzó proporciones epidémicas en el sudeste de Estados Unidos y entre la población alcohólica de los grandes centros urbanos. Desde 1940 su prevalencia disminuyó en gran medida gracias al criterio general de enriquecer el pan con niacina. No obstante, aún es una enfermedad frecuente entre los vegetarianos de los países en desarrollo que comen derivados del maíz y entre la población negra de Sudáfrica (Bomb et al., Shah et al., Ronthal y Adler). En los países desarrollados la pelagra se limita prácticamente a pacientes alcohólicos (Ishii y Nishihara, Spivak y Jackson, Serdaru et al.).

### Manifestaciones clínicas

La forma por completo desarrollada de pelagra afecta la piel, el tubo digestivo y los sistemas hemopoyético y nervioso. Los primeros síntomas pueden confundirse con un trastorno psiquiátrico. Entre las molestias más comunes están insomnio, fatiga, nerviosismo, irritabilidad y sentimientos de depresión; en conjunto presentan el perfil de neurastenia. En la exploración se advierte que hay lentitud psíquica, apatía y deficiencia leve de la memoria. A veces en el cuadro clínico predomina el estado confusional agudo. Sin tratamiento, las manifestaciones anteriores pueden culminar en demencia. La pelagra tal vez no produzca únicamente deficiencias psíquicas, pero a veces es consecuencia de ellas, y el mecanismo incluye la anorexia y el rechazo de alimentos. Los signos dermatológicos que constituyen los elementos que permiten al clínico plantear un diagnóstico con fiabilidad son *dermatitis exfoliativa en zonas expuestas a la luz solar*, seguido por hiperpigmentación de estas áreas. Otras de las manifestaciones del cuadro son diarrea, glositis y formas de alteraciones de las mucosas (sobre esa base se ha acuñado el término de tríada de demencia-dermatitis-diarrea). No se han definido con nitidez las manifestaciones de la *médula espinal* pero, en términos generales, podrían atribuirse los signos al ataque de las columnas posterior y lateral, predominantemente la primera, que remeda la degeneración combinada subaguda. Los signos de *neuropatía periférica* son menos frecuentes y prácticamente idénticos a los del beriberi neuropático.

### Cambios patológicos

Estos cambios se identifican con mayor facilidad en grandes neuronas de la corteza motora (células de Betz), y en menor grado en las neuronas piramidales de menor tamaño de la corteza, las grandes células de los ganglios basales, en núcleos motores craneales y dentado cerebeloso, y las células del asta anterior de la médula espinal. Se advierte que las neuronas afectadas están turgentes y redondeadas. Sus núcleos son excéntricos y desaparecen los cuerpos de Nissl, lo cual da la imagen de una reacción axónica secundaria. Sin embargo, en el material patológico expuesto por Hauw et al., los cambios cromatolíticos comentados fueron más intensos en los núcleos del tronco del encéfalo (zona reticular superior y protuberancial) y no en las células de Betz. Dichos autores concluyeron que los cambios neuronales no eran producto de una lesión axónica retrógrada, pero no comentaron el estado que guardaban la médula espinal y los nervios. Los pocos estudios de los nervios periféricos en caso de pelagra descubrieron cambios como los observados en alcohólicos y otros pacientes con deficiencia nutricional.

Las lesiones medulares espinales de la pelagra adoptan la forma de degeneración simétrica de las columnas dorsales, en especial las de Goll, y en menor grado de los fascículos corticoespinales. Esta degeneración de la columna posterior, tal vez sea secundaria a degeneración de las células de los ganglios de las raíces dorsales o las raíces posteriores. La razón de la degeneración de los fascículos corticoespinales no está clara.

### Etiología

Desde 1937, cuando Elvehjem et al. demostraron que el ácido nicotínico curaba la lengua negra, una enfermedad del tipo de la pelagra en perros, se sabe que esta vitamina es eficaz para el tratamiento de la pelagra. Muchos años antes Goldberger demostró los efectos curativos de las proteínas dietéticas y propuso que la pelagra se debía a falta de aminoácidos específicos (consúltase Terris). Ahora se sabe que la pelagra puede ser resultado de una deficiencia de ácido nicotínico o de triptófano, aminoácido precursor del ácido nicotínico. Un miligramo de ácido nicotínico se forma a partir de 60 mg de triptófano, proceso en el que la *piridoxina* es esencial. La relación del metabolismo de la niacina con el triptófano explica la ocurrencia frecuente de pelagra en personas que subsisten principalmente del maíz, que sólo contiene cantidades pequeñas de triptófano y niacina, parte de la niacina se encuentra en forma unida y no disponible para la absorción.

Es importante insistir que en sujetos de experimentación solamente se han reproducido las manifestaciones cutáneas-gastrointestinales-neurasténicas de la pelagra por medio de dietas con deficiencia de triptófano o de niacina y, como consecuencia de su consumo, no han surgido anomalías neurológicas (Goldsmith). Por esa razón, sólo las manifestaciones en las tres situaciones mencionadas mejoran con la administración de niacina y triptófano; las alteraciones neurológicas en los individuos afectados han demostrado ser recalcitrantes al tratamiento duradero con la vitamina, aunque el trastorno de nervios periféricos puede mejorar después con la administración de [tiamina](#). La degeneración de los nervios periféricos y los cambios corticales cerebrales de la pelagra se indujeron en el mono mediante una dieta deficiente en [piridoxina](#) (Victor y Adams, 1956). Swank y Adams describieron una degeneración de los nervios periféricos en cerdos alimentados con una dieta deficiente en [piridoxina](#) y ácido pantoténico, y Vilter et al. produjeron polineuropatía en humanos con deficiencia de [piridoxina](#); estos sujetos manifestaron además dermatitis seborreica y glositis (indistinguible de la observada en la deficiencia de niacina), y la queilosis y la estomatitis angular que por lo general se atribuyen a la deficiencia de riboflavina. Estas observaciones indican que ciertas manifestaciones linguales y cutáneas de la pelagra también pueden producirse en la deficiencia de [piridoxina](#) o de otras [vitaminas](#) del complejo B, y que es más probable que las manifestaciones neurológicas de la pelagra se deban a deficiencia de [piridoxina](#).

En un caso especial de enfermedad de Hartnup en lactantes (que se asemeja a la pelagra en muchos aspectos, incluida la dermatitis), se pensó que la deficiencia secundaria de niacina era consecuencia de la gran excreción de indican y metabolitos de indol (cap. 36).

### Tratamiento

El proceso se revierte con la administración de 500 mg de niacina al día durante cerca de tres semanas. Si el paciente no puede tomar medicamentos, se usan dosis intravenosas de 100 mg al día durante cinco a siete días. Si el paciente también tiene deficiencia de [piridoxina](#), por ejemplo, cuando se usa [isoniazida](#) para tratar la tuberculosis, también debe reponerse esta vitamina para permitir la conversión del triptófano dietético en niacina endógena.

### Encefalopatía por deficiencia de ácido nicotínico

Bajo este título Jolliffe et al. describieron en 1940 un síndrome cerebral agudo de pacientes alcohólicos que consiste en empañamiento del conocimiento que progresa hasta rigidez extrapiramidal y temblores (rigidez en “rueda dentada”) de las extremidades, reflejos de prensión y de succión incontrolables, y estado de coma. Algunos de estos pacientes tenían manifestaciones francas de deficiencia nutricional, como enfermedad de Wernicke, pelagra, escorbuto y polineuropatía. Estos autores concluyeron que la encefalopatía representaba una forma aguda de deficiencia de ácido nicotínico, puesto que la mayoría de sus pacientes se recuperaba cuando recibía una dieta de contenido bajo de vitamina B complementada con glucosa y solución salina por vía intravenosa y grandes dosis de ácido nicotínico. Sydenstricker et al. (1938) informaron antes los efectos saludables del ácido nicotínico sobre el estado falto de reacción observado en pacientes ancianos desnutridos y Spillane (1947) describió un síndrome similar y la respuesta al ácido nicotínico en una población árabe indigente del Medio Oriente.

El estado de estos síndromes y sus relaciones por la pelagra no están claros. Las características clínicas, nutricionales y patológicas nunca se describieron de manera precisa. En fecha más reciente Serdaru et al. informaron 22 supuestos ejemplos de este síndrome en la población alcohólica de la Clínica de Salpêtrière en París, todos diagnosticados en forma retrospectiva tras el hallazgo, en el material de necropsia, de cambios similares a la pelagra en las células nerviosas. Las manifestaciones más notables son estados confusionales, rigidez paratónica, ataxia y polimioclonos, cuadro similar al descrito por Jolliffe et al. Las reacciones cutáneas estaban ausentes. Los autores no encontraron casos idénticos entre los pacientes desnutridos de las poblaciones alcohólicas.

## DEFICIENCIA DE PIRIDOXINA (VITAMINA B<sub>6</sub>)

La deficiencia o el exceso de [piridoxina](#) se ha vinculado con una polineuropatía sensitiva. En los comienzos del decenio de 1950 se identificó la aparición de una neuropatía por [isoniazida](#) (INH), poco después de que se comenzó a utilizar dicho fármaco para tratar la tuberculosis; se caracteriza por parestesias y dolor ardoroso de pies y piernas, a las que siguen debilidad de dichas zonas y desaparición de los reflejos aquileos. En raras ocasiones, con el uso continuo del fármaco, también se advierte ataque de las manos. Biehl y Vilter esclarecieron la naturaleza de la neuropatía inducida por INH, al advertir que la [isoniazida](#) origina notable excreción de [piridoxina](#) y que la administración de esta última junto con INH evitaba que surgiera el problema neuropático. Como resultado de esta medida preventiva sencilla, en la actualidad se observan muy pocos ejemplos de neuropatía inducida por [isoniazida](#). La [hidralazina](#), estructuralmente muy relacionada con la [isoniazida](#), cuando se usaba con anterioridad causaba la

formación de complejos de piridoxal e [isoniazida](#) (hidrazonas), lo que determina que el piridoxal (forma principal de la vitamina B<sub>6</sub>) no esté disponible para los tejidos. La neuropatía responde de manera favorable a la interrupción del fármaco y la administración de [piridoxina](#).

La deficiencia de [piridoxina](#) también causa homocistinemia porque la vitamina es una coenzima para la conversión de homocistina en cistationina. El exceso de homocistina puede causar trombosis vascular.

Además la deficiencia grave de [piridoxina](#) produce *convulsiones* tanto en animales como en seres humanos. Swank y Adams observaron este fenómeno por primera vez en los cerdos y después en lactantes que se mantenían con una fórmula láctea carente de [piridoxina](#). En el [capítulo 15](#) se estudia un trastorno convulsivo (dependencia de la piridoxina) del periodo neonatal que responde con dicha vitamina.

### Tratamiento

Para la deficiencia de [piridoxina](#) causada por desnutrición, el tratamiento es 50 mg de la vitamina por vía oral al día durante varias semanas, seguido de 2 mg al día y reanimación de una dieta normal. Cuando la deficiencia se debe a un antagonista de la [piridoxina](#) como la [isoniazida](#), [penicilamina](#), [hidralazina](#) o cicloserina, el tratamiento es con 50 mg al día, sólo cuando se use el antagonista. El tratamiento para la forma hereditaria con convulsiones se describe en la sección sobre convulsiones neonatales en el [capítulo 15](#). Es necesaria la complementación de por vida después de detener las convulsiones con una dosis intravenosa alta de la vitamina.

### Toxicidad de la piridoxina

De manera paradójica, el *consumo de grandes cantidades de piridoxina* (principalmente por vitaminómanos) también puede causar una neuropatía o ganglionopatía periférica sensitiva ([Schaumburg et al.](#); [Albin et al.](#)). No hay debilidad; los síntomas, que incluyen ataxia y arreflexia, son puramente sensitivos y pueden ser muy incapacitantes. Los síntomas pueden extenderse al tronco, la piel cabelluda y la cara. La regla es la mejoría cuando se suspende el medicamento. Es probable que el trastorno se deba al efecto tóxico directo de la [piridoxina](#) en células ganglionares de la raíz dorsal.

## DEFICIENCIA DE FOLATO (DEFICIENCIA DE B<sub>9</sub>)

A pesar de la frecuencia de la deficiencia de ácido fólico y sus efectos hematológicos, su función en la patogenia de la afección del sistema nervioso aún no se establece sin lugar a duda (consúltense las revisiones de [Crellin et al.](#), y [Carney](#)). Sin embargo, los antagonistas de folato como el metotrexato causan una neuropatía que quizá se deba a la deficiencia de la vitamina. La polineuropatía que en ocasiones complica la administración prolongada de [fenitoína](#) se atribuye también, con bases inciertas, a la deficiencia de folato. [Botez et al.](#) describieron a un grupo de 10 pacientes con polineuropatía sensitivomotora (cuatro también tenían afección de la médula espinal) tal vez secundaria a malabsorción intestinal; todos los pacientes mejoraron en el transcurso de varios meses en tanto recibían grandes dosis de ácido fólico. Sin embargo, esta experiencia es única. Ya se mencionó el posible efecto de la carencia de folato en la patogenia de la afección de la médula espinal, en relación con la carencia de vitamina B<sub>12</sub>, y [Carney](#) describió su posible participación en la afección psiquiátrica. Si estos casos de deficiencia de folato, degeneración combinada subaguda o alteraciones mentales ocurren, deben ser poco comunes.

La deficiencia de folato en el embarazo es un caso especial, se sabe que aumenta la incidencia de defectos en el tubo neural.

Respecto a la deficiencia nutricional de folato, difícil de separar de otras hipovitaminosis, la reposición es con 1 mg al día. En mujeres embarazadas se usan dosis más altas, separadas de una preparación multivitamínica para evitar la toxicidad por vitamina A. Cuando la causa subyacente es el uso de antagonistas del folato, se administra ácido folínico (leucovorina, factor citrovorum), por vía oral.

### Deficiencia de ácido pantoténico

Swank y Adams indujeron una neuropatía con predominio sensitivo, de nuevo en cerdos y más tarde en seres humanos, mediante la deficiencia de ácido pantoténico (constituyente de la coenzima A [CoA]), según lo informaron [Bean et al.](#) En algunos pacientes la administración de ácido pantoténico corrige las disestesias dolorosas del síndrome de “pies ardorosos”.

## DEFICIENCIA DE VITAMINA B<sub>12</sub> (COBALAMINA) (DEGENERACIÓN COMBINADA SUBAGUDA)

La carencia de vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina) puede afectar la médula espinal, el encéfalo y los nervios ópticos y periféricos, y originar síndromes neurológicos clásicos. La médula espinal por lo general es la primera y a menudo la única afectada. El término *degeneración combinada subaguda* (SCD, *subacute combined degeneration*) se reserva habitualmente para la lesión de la médula espinal ocasionada por la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y sirve para distinguirla de otros diversos tipos de enfermedad de la médula espinal que afectan las columnas posteriores y laterales. Se ha debatido si la neuropatía periférica es el principal componente de la enfermedad o si es secundaria al daño de las fibras de entrada o salida en la médula espinal es motivo de discusión, pero las evidencias histopatológicas disponibles favorecen la última, excepto quizá en unos cuantos casos avanzados, en los que otras deficiencias nutricionales pudieran ser la causa.

Los efectos de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> en la sangre, cuando son consecuencia de *anemia perniciosa*, son característicos, en el sentido de que no resultan de la falta de la vitamina en los alimentos, sino de la imposibilidad de transferir cantidades pequeñísimas de dicho nutriente, a través de la mucosa intestinal (Castle acuñó la frase “inanición en medio de la abundancia”). La deficiencia proviene de la ausencia crónica de un factor intrínseco, secretado (junto con el ácido clorhídrico), por las células parietales de la mucosa gástrica y que transporta cobalamina (“factor extrínseco”) al íleon, sitio en que es absorbido en el sistema venoso portal; se conoce a tal situación como *deficiencia condicionada*, porque depende de la ausencia de un factor intrínseco. El experimento clínico de Minot y Murphy que mostró la curación del proceso neurológico con la ingestión de hígado o la administración parenteral de extracto hepático que contenía un “factor extrínseco” que más tarde se descubrió que era la cobalamina, fue una hazaña notable de la medicina “tradicional”. Puede observarse un video que muestra este trabajo en

<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/107/12/4970.1/suppl/DC1>. Fue Castle quien experimentó consigo mismo, quien aisló el “factor intrínseco” que facilita la absorción de la vitamina.

Las manifestaciones hematológicas y neurológicas de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> en la sangre y el sistema nervioso complican muchos de los trastornos por absorción deficiente, que incluyen la desnutrición en el anciano, en particular en los que tienen gastritis atrófica, pero también en personas de cualquier edad con esprúe celiaco; ablaciones de estómago o de íleon, proliferación excesiva de bacterias intestinales en “asas ciegas”, anastomosis o divertículos u otras situaciones que originen estasis intestinal, e infestación con la tenia de peces, que metaboliza cobalamina (*Diphyllobothrium latum*). Se observan casos aislados de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> en lactovegetarianos y en lactantes alimentados por madres que presenta la deficiencia de tal vitamina; la situación anómala también puede ser consecuencia de un raro defecto genético de la coenzima A (CoA) metilmalónica mutasa, que se describe más adelante.

Hay que mencionar que la exposición al **óxido nítrico** por largo tiempo puede interferir en la metionina sintasa, enzima que depende de la metilcobalamina. La exposición crónica puede causar un síndrome subagudo combinado completo, pero lo más frecuente es que el individuo, casi siempre un paciente anciano, tenga una deficiencia marginal, e incluso una exposición corta puede causar síntomas. Por tanto, el gas induce anemia megaloblástica, además de manifestaciones neurológicas de SCD. Esta enfermedad, inteligentemente llamada “anestesia parestésica” por Kinsella y Green, se desarrolla en el personal del quirófano (los autores la han observado en varias enfermeras de anestesia), a veces en dentistas y en sujetos que abusan del gas para drogarse (*whippets*). Las concentraciones séricas de dicha vitamina por lo común estuvieron en límites bajos de lo normal y hubo incremento extraordinario en las cifras de ácido metilmalónico (véase más adelante).

## Manifestaciones clínicas

En la mayor parte de los sujetos con anemia perniciosa y con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> de otro origen, surgen síntomas del sistema nervioso. En primer lugar, la persona percibe debilidad general leve y parestesias que incluyen hormigueos, “pinchazos de alfiler” y otras sensaciones vagas. Las parestesias abarcan las manos y los pies (con mayor frecuencia las primeras), tienden a ser constantes y evolucionan de manera irreversible y causan gran angustia. Al evolucionar el trastorno la marcha se vuelve insegura y hay rigidez y debilidad de las extremidades, en particular las pélvicas. Sin tratamiento de la enfermedad, aparece paraplejía atáxica con grados variables de espasticidad.

En los comienzos de la evolución en que aparecen únicamente parestesias, quizá no exista algún signo objetivo. Más adelante, en la exploración se advierte un trastorno de las columnas posteriores y laterales de la médula, predominantemente las primeras. *Con mucho, el signo más constante es la pérdida del sentido de la vibración*; es más intensa en pies y pierna que en manos y brazos, y a menudo abarca el tronco. También en forma correspondiente disminuye el sentido de posición. Los signos motores que por lo regular se circunscriben a los miembros pélvicos comprenden pérdida simétrica y leve de la potencia en los músculos proximales, espasticidad, cambios en los reflejos tendinosos, clono y respuestas plantares extensoras. En primer lugar, puede surgir deficiencia o intensificación de los reflejos rotuliano y aquiliano, e incluso pueden desaparecer. Lo más



probable es que esto sea resultado de una neuropatía causada por deficiencia de múltiples [vitaminas](#) porque en los casos de pérdida pura de cobalamina, por ejemplo, por el [óxido nítrico](#), casi nunca se pierden los reflejos tendinosos. Ya se mencionó esta controversia sobre la presencia de polineuropatía como componente de la SCD. En primer lugar, la marcha predominantemente es atáxica, y más adelante atáxica y espástica.

La desaparición de la sensación superficial debajo de un nivel segmentario del tronco sugiere la posibilidad de otra enfermedad de la médula espinal. Sin embargo, dos de los pacientes atendidos por los autores describieron que alrededor del tórax sentían compresión por una banda. El defecto de la sensibilidad cutánea puede asumir la forma de disminución de la sensación táctil de dolor y térmica de las extremidades, en distribución distal, y ello denota el ataque de fibras finas de los nervios periféricos o de los fascículos espinotalámicos, pero tales manifestaciones son relativamente raras. Un signo frecuente si se le investiga es el fenómeno de Lhermitte (parestesia paravertebral o en el espacio interescapular inducida por flexión rápida del cuello), y se vincula más a menudo con esclerosis múltiple.

La afección del sistema nervioso en la degeneración combinada subaguda es aproximadamente simétrica y distal, y antes de los signos motores surgen las perturbaciones sensitivas; si aparece afección predominantemente motora desde el comienzo y asimetría neta de los signos motores o sensitivos que persiste semanas o meses o son notables los síntomas en el tronco o la cara, se planteará siempre una duda respecto al diagnóstico.

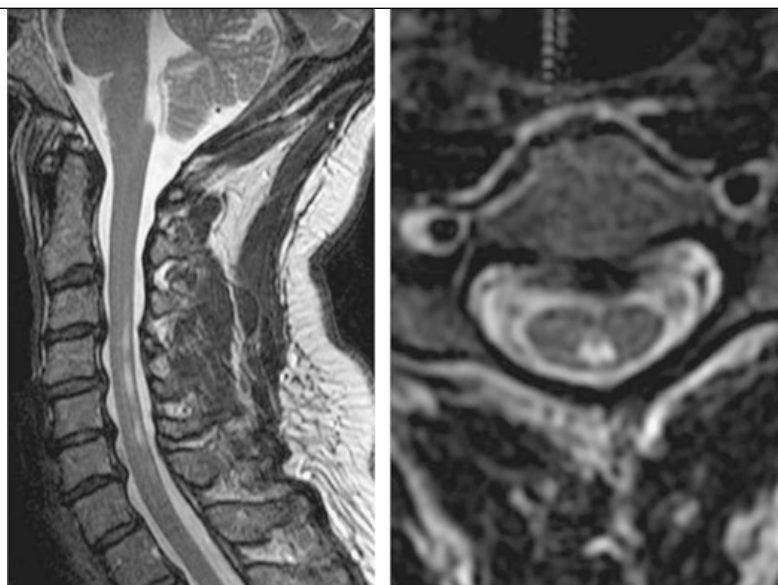
Se ha dicho que son frecuentes los signos y síntomas cognitivos que varían desde la irritabilidad, la apatía, la somnolencia, la desconfianza y la inestabilidad emocional hasta el estado confusional o depresión intensa o demencia. [Lindenbaum et al.](#) han señalado casos en que aparecieron síntomas neuropsiquiátricos que mejoraron con la administración de vitamina B<sub>12</sub>, sin que hubiera anormalidades medulares ni de nervios periféricos. En el material clínico de los autores, no fueron frecuentes los síntomas de la demencia o la psicosis y siempre surgieron después de un trastorno de la médula espinal. Todo lo que aparece en las etapas iniciales quizá sea algún trastorno mental mínimo.

La deficiencia visual por neuropatía óptica a veces es la manifestación temprana o única de la anemia perniciosa; en la exploración se advierten escotomas centrocecales algo simétricos y atrofia óptica en los casos más avanzados. El hecho de que los potenciales provocados (evocados) visualmente puedan ser anormales en personas con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, sin signos clínicos de deterioro visual, sugiere que las vías visuales son afectadas con mayor frecuencia de lo que se advierte en la sola exploración neurológica. Un pequeño número de pacientes muestran síntomas de disfunción autonómica, que incluyen síntomas de esfínter urinario e impotencia.

El LCR por lo general es normal; en algunos casos muestra aumento moderado en la cantidad de proteínas. En los estudios de conducción nerviosa se advierte lentificación de la conducción sensitiva o potenciales sensitivos con menor amplitud, pero son casi siempre normales en casos tempranos. Con frecuencia, según [Hemmer et al.](#), hay retraso o desaparición de los potenciales somatosensitivos provocados; se sabe que con el tratamiento se normalizan tales cambios. Como un hecho notable en correspondencia con el locus del cambio patológico, según informes por dichos autores y otros más, está el hallazgo de hiperintensidad T2 en MRI que demarca las columnas posteriores de la médula y a veces las laterales, como se indica en la [figura 40-3](#). En unos cuantos casos de los autores, han tomado la forma de cambios lineales bien definidos dentro de las columnas posteriores en los cortes axiales de la porción cervical de la médula.

FIGURA 40-3.

MRI T2 sagital (*imagen izquierda*) y axil (*imagen derecha*) de la columna cervical en la degeneración combinada subaguda (SCD); muestra aumento anormal en la intensidad de las columnas posteriores. El paciente tenía disminución marcada de la sensibilidad a la vibración y posición, así como signo de Romberg; los reflejos tendinosos estaban conservados y no había signos del tracto corticoespinal ni de nervios periféricos.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad, Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Cambios neuropatológicos

El proceso patológico toma la forma de una degeneración difusa, aunque desigual, de la sustancia blanca de la médula espinal y a veces del encéfalo. El suceso histológico más temprano es tumefacción de las vainas de mielina, que se caracteriza por formación de vacuolas intramielínicas y separación de las laminillas de la mielina. A esto sigue coalescencia de focos pequeños de destrucción hística para formar focos de mayor tamaño, lo que imparte a los tejidos el aspecto vacuolado a manera de tamiz, una apariencia que también se observa en la mielopatía por VIH y con menos frecuencia en el lupus eritematoso. El proceso degenerativo afecta tanto las vainas de mielina como los axones, las primeras con mayor claridad y quizás antes que los segundos. Hay relativamente poca gliosis fibrosa en las lesiones tempranas, pero en las más crónicas, sobre todo en las que se destruyó tejido considerable, la gliosis es muy pronunciada. Los cambios inician en las columnas posteriores de los segmentos cervical inferior y torácico superior de la médula espinal, y se extienden desde esta región hacia arriba y hacia abajo de la médula, así como a las columnas laterales y anteriores. Las lesiones no se circunscriben a sistemas específicos de fibras en las columnas posteriores y laterales, sino que están dispersas de manera irregular en la sustancia blanca y representan por tanto una mielopatía.

En raras ocasiones, surgen focos de degeneración esponjosa en los nervios ópticos y el quiasma, y en la sustancia blanca central del cerebro ([Adams y Kubik](#)). En los nervios periféricos se advierte a veces desaparición de la mielina, pero no hay pruebas inequívocas de ataque significativo de los axones.

[Agamanolis et al. \(1978\)](#) demostraron que los monos que recibieron una dieta con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> por largo tiempo, terminaron por mostrar cambios neuropatológicos idénticos a los de la degeneración combinada subaguda en seres humanos. El tiempo necesario para la producción de los cambios del sistema nervioso central en el mono, 33 a 45 meses, es equivalente al requerido para agotar las reservas de vitamina B<sub>12</sub> de los pacientes con anemia perniciosa en los que el tratamiento parenteral con vitamina B<sub>12</sub> se interrumpió. Es notable que los monos privados de vitamina B<sub>12</sub> no se tornen anémicos a pesar del periodo prolongado de deficiencia de esta vitamina. Además, a diferencia del trastorno humano, la afección de los nervios ópticos es de gravedad particular en el mono y es probable que preceda a la degeneración de la médula espinal. Las lesiones de los nervios ópticos aparecen primero sobre los fascículos papilomaculares, en las porciones retrobulbares de los nervios; luego se extienden más allá de los confines de este fascículo y en sentido caudal por los nervios, el quiasma y los fascículos ópticos. Estos cambios son muy similares a los de la “ambliopía por tabaco y alcohol” (véase la sección sobre este tema más adelante). Los nervios periféricos no se afectan en la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> producida de manera experimental.

Las parestesias, las deficiencias de la sensación profunda y la ataxia provienen de lesiones en las columnas posteriores. La debilidad, espasticidad, aumento de los reflejos tendinosos y signos de Babinski dependen de que los fascículos corticoespinales se afecten. El fascículo espinotalámico puede participar en el proceso patológico, lo que explica el descubrimiento ocasional de un nivel sensitivo para el dolor y la temperatura en el tronco, como ya se mencionó. El trastorno distal y simétrico de la sensibilidad superficial y la pérdida de reflejos tendinosos que ocurren en casos avanzados,

sin embargo, se explican mejor mediante la afección de los nervios periféricos y se reflejan en los estudios de conducción nerviosa (véase más adelante en “[Diagnóstico](#)”).

## Patogenia

La *metilcobalamina* es un cofactor esencial en la conversión de la homocisteína y la metionina. Un trastorno de esta reacción ocasionado por deficiencia de cobalamina parece ser la causa de falla de la síntesis de DNA que explica las anomalías hematológicas y en particular la producción de megaloblastos. Sin embargo, como las neuronas no se dividen, esta secuencia de acontecimientos químicos no explica las anomalías del sistema nervioso central. Una de las funciones mejor comprendidas de la vitamina B<sub>12</sub> es su participación como coenzima en la reacción de la metilmalonil-CoA mutasa. En esta reacción, que es una etapa clave del metabolismo del propionato, la metilmalonil-CoA se transforma en succinil-CoA, que luego entra en el ciclo de Krebs. La falta o deficiencia de la metilmalonil-CoA mutasa dependiente de la cobalamina, produce acumulación de metilmalonil-CoA y propionil-CoA, su precursora. Según este mecanismo, la propionil-CoA desplaza la succinil-CoA, que es el agente cebador ordinario para la síntesis de ácidos grasos de cadena uniforme, y resulta en la inserción anómala de ácidos grasos de cadena extraña en los lípidos de la membrana, como los que se encuentran en las vainas de mielina. Es concebible que esta anomalía bioquímica sea subyacente a las lesiones de las fibras mielínicas que caracterizan la enfermedad. Sin embargo, [Carmel et al.](#) describieron una forma hereditaria de deficiencia de cobalamina en la que la actividad de la metilmalonil-CoA mutasa era normal, a pesar de la presencia de anomalías neurológicas típicas. En su opinión la falla primaria es de metilación de la homocisteína en metionina, es decir, una falla de la reacción de metionina sintetasa, para la que la coenzima metilcobalamina es necesaria.

Las evidencias en favor de esta última opinión provienen de las observaciones de que la administración prolongada de [óxido nítrico](#) (N<sub>2</sub>O) puede ocasionar no sólo cambios megaloblásticos en la médula ([Amess et al.](#)), sino también una polineuropatía sensitivomotora a menudo combinada con signos de afección de las columnas posteriores y laterales de la médula espinal ([Layzer](#)). Es probable que el N<sub>2</sub>O produzca sus efectos al inactivar la metionina sintetasa que depende de la metilcobalamina. Jandl, [Carmel et al.](#), y [Beck \(1988\)](#) revisaron éstas y otras hipótesis.

La función de la *deficiencia de folato* en la génesis de la SCD es aún más incierta. Se comete un error al tratar la anemia perniciosa con ácido fólico; este procedimiento corrige la anemia, pero puede empeorar las lesiones de la médula espinal o causarlas. No obstante, se conocen unos cuantos ejemplos de lesiones cerebrales y de médula espinal indistinguibles de las que se deben a deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> en pacientes con metabolismo defectuoso del folato, tanto en adultos con deficiencia adquirida ([Pincus](#)) como en niños con un error metabólico innato ([Clayton et al.](#)). El criterio actual de los autores es que la sola deficiencia de ácido fólico no ocasione degeneración combinada subaguda.

## Diagnóstico

Las principales consideraciones en el diagnóstico diferencial de los signos sensitivos y motores combinados son: espondilosis cervical (véanse [cap. 10 y 42](#)); esclerosis múltiple de la médula cervical (véase [cap. 35](#)); la enfermedad combinada de órganos y sistemas que no depende de deficiencia de B<sub>12</sub>, sino que es resultado de deficiencia de [cobre](#) (véase [cap. 42](#)), y situaciones raras como el estado de portador femenino de la adrenoleucodistrofia (véase [cap. 36](#)). La mielopatía que aparece con la deficiencia de [cobre](#) ataca las columnas posteriores y laterales en forma subaguda, por un mecanismo idéntico a la degeneración combinada subaguda, pero que no guarda relación con deficiencia alguna de vitamina B<sub>12</sub> ni con perturbaciones enzimáticas afines. Para sorpresa de los médicos, el trastorno por [cobre](#) se ha presentado con la misma frecuencia que el tipo clásico causado por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, en el servicio clínico de los autores. Una circunstancia notable, con la que los autores han tenido experiencia, es la generación de SCD grave, incluida la parálisis, en un paciente con deficiencia de B<sub>12</sub> cuyos síntomas mielopáticos se adjudicaron de manera errónea a espondilosis cervical y que se sometió a una operación para espondilosis en la que se usó [óxido nítrico](#) como anestésico.

El principal obstáculo del *diagnóstico oportuno* de la degeneración combinada subaguda es la falta de correspondencia que a veces se observa entre los signos hematológicos y neurológicos, en particular en personas que han recibido ácido fólico en los alimentos o en preparados medicinales. En ocasiones tampoco se identifica anemia, durante muchos meses, incluso en personas que no han recibido ácido fólico. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo de 141 pacientes con anomalías neuropsiquiátricas como consecuencia de la deficiencia de cobalamina, se identificaron 19 en quienes fueron normales el valor hematocrito y el volumen corpuscular medio ([Lindenbaum et al.](#)), y en ellos casi siempre se detectaron, si se les buscaron con detalle, anomalías morfológicas sutiles: polimorfonucleares hipersegmentados y megaloblastosis en extensiones de la médula ósea.

## Diagnóstico por estudios de laboratorio

Es necesario medir el nivel de cobalamina en suero, siempre que haya duda del diagnóstico de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. La medición más precisa se logra con la cuantificación microbiológica (con empleo de *Euglena gracilis*), pero es un método lento y difícil y ha sido sustituido por una técnica de dilución de radioisótopos, en el comercio (otra posibilidad es el método poco costoso de quimioluminiscencia, pero es un poco menos fidedigno). Si se usa la técnica de radionúclidos, el nivel sérico menor de 100 pg/ml de vitamina B<sub>12</sub> por lo común se vincula con síntomas y signos neurológicos de deficiencia de la vitamina. El nivel menor de 200 pg/ml sin relación con los síntomas obliga a nuevas investigaciones para detectar la deficiencia de cobalamina. Sin embargo, concentraciones séricas incluso de 200 a 300 pg/ml pueden acompañar a la deficiencia de cobalamina (de 5 a 10% de los casos). Entre los demás indicadores fiables de la deficiencia intracelular de cobalamina están las concentraciones séricas grandes de sus metabolitos, como son el ácido metilmalónico (límites normales, 73 a 271 nmol/L), y la homocisteína (límites normales, 5.4 a 16.2 mmol/L) y pueden usarse para corroborar el diagnóstico en caso de que los niveles de la vitamina estén en la zona baja de la franja media (Allen et al.; Lindenbaum et al.). Hay que destacar que el nivel sérico de cobalamina no refleja la cobalamina total del organismo. En una persona en quien se detiene la absorción de cobalamina ingerida, los niveles séricos pueden permanecer en límites normales durante meses o años a pesar de que disminuyan las reservas en los tejidos. En personas que han recibido por vía parenteral vitamina B<sub>12</sub>, los datos de la prueba bifásica de Schilling son los indicadores más fiables de deficiencia de cobalamina, porque detecta algún defecto en la absorción de la vitamina; sin embargo, el método de Schilling ha sido suplantado en gran medida para diagnóstico diario, por la medición de anticuerpos contra el factor intrínseco y células parietales.

En personas con anemia perniciosa invariablemente aparece aclorhidria y su presencia se comprueba con la cuantificación sérica de gastrina. También se detecta, incluso en 90% de personas con deficiencia de cobalamina, anticuerpos contra células parietales del estómago, específicamente en sujetos con anemia perniciosa, a diferencia de aquellas con menor consumo de B<sub>12</sub>, pero la prueba en cuestión, a pesar de que tiene especificidad diagnóstica, es positiva sólo en 60% de los casos. En la actualidad se explora una relación entre la gastritis por *Helicobacter* y la autoinmunidad contra las células parietales gástricas.

Es posible que en pacientes con gastritis atrófica o después de una gastrectomía subtotal, como se mencionó, ocurran valores bajos de cobalamina con signos clínicos de deficiencia o sin ellos. Se piensa que en dichos casos la malabsorción se debe a falta de extracción de esta última de los alimentos más que a una falla del mecanismo del factor intrínseco ("malabsorción de cobalamina de los alimentos"). Puesto que la absorción de cobalamina libre es normal, la prueba de Schilling no se altera (Carmel, 1990). La infección de la mucosa gástrica con *Helicobacter pylori* se relaciona en algunos casos. También hay defectos hereditarios raros en el gen de factor intrínseco que lo hacen ineficaz.

Los resultados de las pruebas de conducción nerviosa varían en los pacientes con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. La conducción nerviosa puede ser normal al principio de la evolución de la SCD, pero algunos pacientes muestran lentificación de la conducción sensitiva distal; otros autores refieren disminución de la amplitud y signos menores de desnervación, sugestivos de cambio axónico. Esto genera de nuevo la controversia sobre la presencia de un trastorno nervioso periférico en la deficiencia de B<sub>12</sub> no complicada. Los textos autorizados indican que existe una neuropatía, pero este elemento no es un factor central de la enfermedad, ya que muchos pacientes con manifestaciones neurológicas prominentes, sobre todo en etapas tempranas del trastorno, tienen resultados normales en los estudios de conducción nerviosa. En los pacientes con estudios de nervios periféricos normales los potenciales provocados somatosensitivos por lo general muestran alteraciones atribuibles a retraso en la conducción central, lo que implica que las columnas (funículos) posteriores son la causa de los síntomas sensitivos (Fine y Hallett). En casos avanzados la conducción motora y las respuestas tardías pueden afectarse en un grado leve. Dichas ambigüedades son reflejo de la inconstancia y la dificultad para entender la función de los componentes neuropáticos periféricos en esta enfermedad.

En apartados anteriores se describen las lesiones en las columnas posteriores, detectadas por MRI; se extienden y abarcan la médula cervical y torácica superior y, con menor frecuencia, las columnas laterales. Sin embargo, la frecuencia de estos hallazgos se desconoce y su ausencia no se considera una prueba en contra del diagnóstico.

## Tratamiento

El diagnóstico de degeneración subaguda combinada demanda la administración inmediata de vitamina B<sub>12</sub> y proseguir con el tratamiento durante el resto de la vida del paciente. En casos de anemia perniciosa se administran al paciente 1 000 µg de **cianocobalamina** o hidroxicobalamina por vía intramuscular cada día durante varios días. La estrategia usual es repetir la aplicación de la inyección cada semana durante un mes, para seguir con la

administración mensual por un lapso indefinido. Gran parte de la cobalamina inyectada se excreta, pero es importante aplicar grandes dosis de la vitamina en tales pacientes, porque la reposición de las reservas hísticas de cobalamina es función directa de la dosis.

En años recientes, la idea de que todas las formas de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> se pueden evitar por la administración parenteral de la vitamina ha sido cuestionada, y como otra posibilidad se ha recurrido a la administración de 500 a 1 000 µg de cobalamina diariamente, en particular en la fase de mantenimiento. Los datos de algunos estudios han indicado que esta estrategia es eficaz en pacientes ancianos con absorción deficiente de vitamina B<sub>12</sub> y en personas con restricciones alimentarias como los veganos, pero los autores tienen reservas en cuanto a la ingestión de la vitamina como forma de reposición en el tratamiento de degeneración subaguda manifiesta combinada con manifestaciones neurológicas, mientras no se hagan más estudios en este sentido.

El factor más importante que influye en la respuesta al tratamiento es la duración de los síntomas; edad, sexo y grado de anemia son factores de menor importancia. La mejoría de mayor magnitud se produce en los pacientes en quienes el trastorno de la marcha ha estado presente por menos de tres meses y la recuperación puede ser completa si el tratamiento se instituye al poco tiempo que sigue al inicio de los síntomas. Todos los síntomas y signos neurológicos pueden mejorar, sobre todo en los tres a seis primeros meses del tratamiento, y luego, con mayor lentitud, durante el año siguiente o incluso más tiempo. Se observa cierto grado de mejoría en casi todos los casos, después del tratamiento, aunque en los de duración más prolongada, lo mejor que puede lograrse es evitar su evolución.

## TRASTORNOS POR DEFICIENCIAS DE VITAMINAS LIPOSOLUBLES

### Deficiencia de vitamina E

Se conocen dos tipos de la deficiencia: un defecto en la absorción intestinal y una deficiencia inherente de enzimas hepáticas que bloquean la incorporación de vitamina E en la lipoproteína. Un trastorno neurológico raro de la infancia, que en esencia consiste en degeneración espinocerebelosa en relación con polineuropatía y retinopatía pigmentaria, se atribuye a la deficiencia de vitamina E consecuente a la malabsorción intestinal de grasas prolongada (Muller et al., Satya-Murti et al.). El mismo mecanismo se propone para explicar los trastornos neurológicos que a veces complican la abetalipoproteinemia (cap. 36), la enfermedad fibroquística (Sokol et al.), la enfermedad esprúe celiaco y las resecciones intestinales extensas, síndromes intestinales intrínsecos o la colestasis hepática que origina absorción deficiente, incluso después de décadas de haber comenzado la cirugía o del trastorno clínico. (Harding et al.). También se observa deficiencia de vitamina E en niños pequeños con enfermedad hepatobiliar colestásica crónica (Rosenblum et al.).

Las manifestaciones usuales de la deficiencia de vitamina E son ataxia, arreflexia tendinosa, oftalmoparesias, debilidad de músculos proximales, con un mayor nivel de la creatina cinasa en suero, y disminución de la sensibilidad. Estos síntomas son referibles a partes del sistema nervioso y la musculatura que se encuentran enfermos en los animales privados de vitamina E: degeneración de las columnas de Clark, los fascículos espinocerebelosos, las columnas posteriores, los núcleos de Goll y de Burdach, y las raíces sensitivas (Nelson et al.). La distribución de las lesiones puede explicarse por las diferencias locales de la concentración natural de vitamina E en diversas partes de los sistemas nervioso y muscular. En los niños afectados la función neurológica mejora después de la complementación diaria a largo plazo con dosis altas de vitamina E.

Además de la abetalipoproteinemia existe una forma de degeneración espinocerebelosa atribuible a un metabolismo de la vitamina E hereditario pero condicionado que puede simular bastante el fenotipo de ataxia de Friedreich ("deficiencia familiar aislada de vitamina E" descrita en el cap. 38). El inicio tiene lugar en adolescentes, pero hay variabilidad, en particular entre familias diferentes. En estos pacientes son normales la absorción y el transporte de vitamina E al hígado, pero la incorporación hepática de **tocoferol** (la forma activa de vitamina E) en proteínas de muy baja densidad es defectuosa (Traber et al.). La anomalía se siguió hasta una mutación en *TTPA*, el gen para la proteína de transferencia de **tocoferol** (Gotoda et al.). En cierto sentido es una carencia vitamínica condicionada por una mutación genética. Las mutaciones y las manifestaciones clínicas han sido variables, como se destaca en el estudio hecho por Cavalier et al de 41 pacientes en 27 familias. El trastorno comenzó entre los dos a 52 años, pero por lo regular antes de que cumpliera 20 años el paciente. En algunos casos aparecieron signos inesperados como titubeo y distonía de la cabeza, pero a diferencia de la ataxia de Friedrich fue rara la miocardiopatía. Una característica importante de estos casos es que la administración oral prolongada de grandes dosis de vitamina E suele detener y aun revertir la progresión de la ataxia (Gabsi et al.).

### Deficiencias de vitaminas A y D

Hay informes de trastornos neurológicos causados por la falta o exceso de estas **vitaminas** liposolubles, pero son poco comunes. En ocasiones

ocurren deficiencias de vitamina A con síndromes de malabsorción, que causan deterioro de la visión. El exceso de vitamina A en niños o adultos puede ocasionar el síndrome de hipertensión intracraneal o *seudotumor cerebral* (cap. 29). La carencia de vitamina D por lo general se relaciona con hipoparatiroidismo o un estado de malabsorción que conduce a hipocalcemia, debilidad muscular proximal y raquitismo.

## SÍNDROMES NUTRICIONALES DE ORIGEN DESCONOCIDO

Varios trastornos relacionados de deficiencia nutricional tienen cuadros clínicos superpuestos y tienen en común una incertidumbre sobre la causa primaria. Lo más probable es que haya una combinación de factores, quizá condicionados por susceptibilidad genética. Se hace referencia especial a un síndrome de ataxia espástica, ceguera y una neuropatía dolorosa grave con glositis, pero hay otros síndromes derivados que se describen en esta sección.

### Síndrome espinal nutricional espástico y atáxico

Este síndrome puede ocurrir en alcohólicos con deficiencia nutricional. Los principales signos clínicos son debilidad espástica de las piernas con ausencia de los reflejos abdominales e incremento de los reflejos tendinosos, clono, reacciones plantares extensoras y pérdida de las sensaciones de posición y vibratorias. En la experiencia de los autores este síndrome por lo general se relaciona con otros trastornos nutricionales, como enfermedad de Wernicke y neuropatía periférica y óptica. En los campos de prisioneros de guerra se observó el “síndrome espástico” acompañado de cambios mentales y emocionales, disminución de la visión y en ocasiones rigidez muscular generalizada, confusión, estado de coma y muerte. Puesto que el último síndrome aún no se estudia desde el punto de vista anatomopatológico, es imposible afirmar si las lesiones son iguales o diferentes a las de la pelagra o el síndrome de Strachan, que se describe más adelante.

Los síndromes de paraparesia espástica tropical y latirismo, otra forma de paraplejía espástica frecuente en la India y ciertas partes de África, se consideraron por muchos años como enfermedades de origen nutricional, pero en la actualidad se sabe que son ocasionadas por un virus y una toxina respectivamente. Estos y otros tipos de paraplejía espástica tropical se mencionan con mayor detalle con las enfermedades de la médula espinal (cap. 42). Una enfermedad crónica tropical de los nervios periféricos, denominada “neuropatía atáxica de Nigeria”, se atribuye a la ingestión de mandioca desintoxicada de manera inadecuada (Osuntokun) que contiene cianuro. Otra forma de ataxia espástica llamada “konzo” se atribuye a la producción de cianuro por un glucósido tóxico consumido por individuos con deficiencia de proteínas. Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de la ataxia espástica progresiva son muchas y en ellas se incluye la esclerosis múltiple.

### Neuropatía periférica óptica de origen nutricional, “ambliopía por tabaco-alcohol” y síndrome de Strachan)

Los términos anteriores denotan una forma característica de trastorno visual que surge por deficiencias nutricionales (cap. 12). El defecto de la visión es resultado de la lesión de los nervios ópticos, circunscrita en mayor o menor grado a la región del haz papilomacular. De manera característica el paciente se queja de visión mortecina o borrosa para los objetos tanto cercanos como distantes, que evoluciona en forma gradual durante un periodo de varios días o semanas. La exploración revela una reducción de la agudeza visual por escotomas centrales o centrocecales, que son más grandes para los objetos de prueba de colores que para los blancos. En algunos casos se observa palidez de la porción temporal del disco óptico. Estas anomalías son bilaterales y burdamente simétricas, y pueden progresar hasta ceguera y atrofia óptica irreversible si se dejan sin tratamiento. Con dieta nutritiva y complementos vitamínicos, la mejoría se da en todos los casos excepto en los más crónicos; el grado de recuperación depende de la gravedad de la ambliopía y sobre todo de su duración antes que se instituya el tratamiento.

Aunque la deficiencia causal precisa no puede ser determinada, las bases nutricionales de este trastorno se establecieron lejos de toda duda durante la Segunda Guerra Mundial y el conflicto de Corea, cuando se observaron casos innumerables de prisioneros de guerra que quedaron confinados por periodos prolongados bajo condiciones de privación dietética grave. Fisher describió las lesiones de los nervios ópticos en cuatro de estos pacientes que fallecieron por causas no relacionadas ocho a 10 años después del inicio de la ambliopía. En cada caso ocurrió pérdida de mielina y axones restringida a la región de las fibras papilomaculares. Tres de los cuatro casos tenían además desmielinización de las columnas posteriores de la médula espinal, sin duda expresión de la polineuropatía sensitiva acompañante.

En el mundo occidental se observa con poca frecuencia un trastorno visual indistinguible desde los puntos de vista clínico y patológico del observado en los prisioneros de guerra, en especial entre los sujetos alcohólicos y desnutridos. Durante muchos años se ha hecho referencia a este fenómeno como *ambliopía por tabaco y alcohol*, con la implicación de que la pérdida visual se debe a los efectos tóxicos del alcohol, el tabaco o ambos. En realidad, las evidencias de que la llamada ambliopía por tabaco y alcohol se debe a deficiencia nutricional y no a exposición a agentes tóxicos son



abrumadoras. Sin embargo, aún no se identifica un nutrimento específico. Se cuenta con pruebas en seres humanos y en animales de que bajo ciertas condiciones la deficiencia de una o más de las **vitaminas** del complejo B (como **tiamina**, vitamina B<sub>12</sub> y quizá riboflavina) puede producir cambios degenerativos de los nervios ópticos, una situación que se aplica también a los nervios periféricos. Parte de la confusión que ha surgido para identificar una causa específica han sido los brotes episódicos de neuropatía óptica en poblaciones de países subdesarrollados, que pudieron haber sido causados por alguna toxina ingerida y diseminada como se describirá adelante. Victor *et al* describieron los rasgos histopatológicos del par craneal óptico en la ambliopía de los alcohólicos.

En la década de 1960 una teoría muy difundida sostuvo que los efectos combinados de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y la intoxicación crónica por cianuro (generado en el humo del tabaco), eran las causas de la “ambliopía por tabaco”. La deficiencia de la vitamina B<sub>12</sub> es una causa rara pero indudable de neuropatía óptica, como se advirtió más tarde, pero no hubo fundamentos de la idea de que el cianuro u otras sustancias en el humo del tabaco tuvieran un efecto lesivo en los nervios ópticos (consultar las revisiones de Potts y de Victor [1970]). Algunos casos de atrofia hereditaria óptica de Leber, trastorno de las mitocondrias, también pueden ser confundidos con la “ambliopía por tabaco y alcohol”, error que debe surgir cada vez menos, porque en la actualidad se puede identificar la enfermedad de Leber por estudios de DNA de las mitocondrias.

Entre 1991 y 1993 se produjeron en Cuba y en Tanzania brotes de una neuropatía del óptico al parecer nutricional o quizá tóxica. En ambas situaciones, la neuropatía del óptico se vinculó a menudo con neuropatía periférica. La relación de esta epidemia con la privación dietética extensa y la respuesta provechosa de los síntomas nerviosos ópticos y periféricos al tratamiento con **vitaminas B** sugiere una causa nutricional (*Centers for Disease Control and Prevention*, y el reporte del *Cuba Neuropathy Field Investigation Team*), pero no pudo descartarse una causa tóxica. Poco después, Plant *et al.* publicaron un brote similar de neuropatía óptica y periférica en Tanzania.

Falta por considerar un síndrome neurológico que casi con certeza es de origen nutricional, pero que no se ajusta desde el punto de vista clínico al beriberi y la pelagra, las enfermedades clásicas por deficiencia. Este síndrome lo observó primero Strachan en 1897 entre los cosechadores de caña de azúcar de Jamaica. Los principales síntomas en sus pacientes consistían en dolor, adormecimiento y parestesias de las extremidades; objetivamente había ataxia de la marcha, debilidad, agotamiento y pérdida de los reflejos tendinosos profundos y la sensibilidad de las extremidades. La visión deficiente y los trastornos de la audición también eran hallazgos comunes, lo mismo que la inflamación y la excoriación de las uniones mucocutáneas de la boca. Este trastorno, denominado “neuritis de los jamaquinos”, se reconoció rápidamente en otras partes del mundo, en especial entre las poblaciones hiponutridas de los países tropicales. Luego se observaron muchos casos de este síndrome en la población sitiada de Madrid durante la Guerra Civil Española y entre los prisioneros de guerra de África del norte y el Lejano Oriente durante la Segunda Guerra Mundial.

Las descripciones clínicas de los brotes diversos no son totalmente uniformes, pero algunos signos son comunes en todos ellos y surgen con frecuencia suficiente para identificar el síndrome neurológico; parece ser casi idéntico al descrito por Strachan. El trastorno central es la combinación de neuropatías del óptico y periféricas. Esta última consiste principalmente en síntomas y signos sensitivos, y la primera en la evolución subaguda de visión deficiente, que sin tratamiento evoluciona hasta la ceguera completa y palidez de los discos ópticos. La sordera y el vértigo son raros, pero en algunos brotes entre prisioneros de guerra estos síntomas tuvieron la frecuencia suficiente para ganarse el epíteto “mareo de los campos de concentración”. El síndrome difiere del beriberi en todos estos aspectos. Junto con los signos neurológicos pueden verse grados variables de estomatoglositis, degeneración corneal y dermatitis genital (síndrome bucogenital). Estas lesiones mucocutáneas son distintas a las que se observan en la pelagra y la deficiencia de riboflavina.

Se han realizado unos pocos estudios neuropatológicos de este síndrome. Además de los cambios en el fascículo papilomacular del nervio óptico, los cuales son similares a la ambliopía causada por deficiencia descrita antes, la anomalía más constante es la pérdida de fibras mielínicas en cada columna de Goll adyacente a la línea media. Fisher interpretó este cambio para indicar una degeneración de los procesos centrales de las neuronas sensitivas bipolares de los ganglios de las raíces dorsales. El hecho de que la neurona sensitiva primaria sea el sitio principal del trastorno neuropático es compatible con la sintomatología de predominio sensitivo. Los autores actuales encuentran difícil trazar una línea divisoria precisa entre la neuropatía nutricional periférica (y óptica) y el síndrome de Strachan.

## Degeneración cerebelosa “alcohólica”

El término denota un tipo común y uniforme de degeneración de los lóbulos vérmico y anterior del cerebelo en alcohólicos. Su incidencia casi duplica la de la enfermedad de Wernicke, pero a semejanza de esta última es mucho más frecuente en varones que en mujeres. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por desviación y marcha de base amplia, grados variables de inestabilidad del tronco y ataxia de las piernas, los brazos están afectados

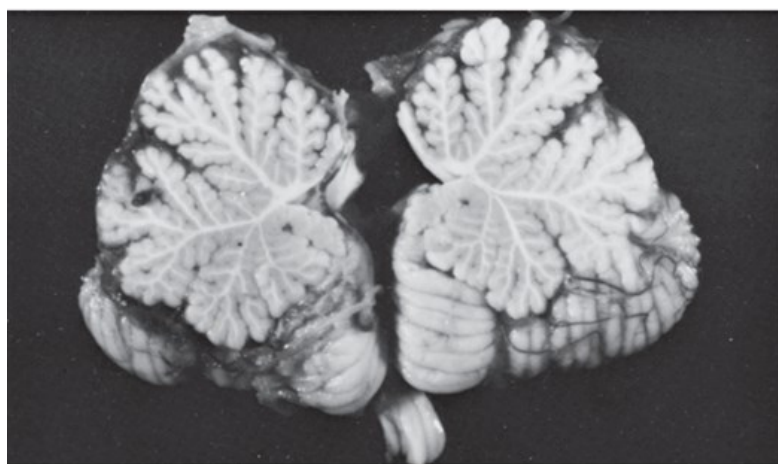
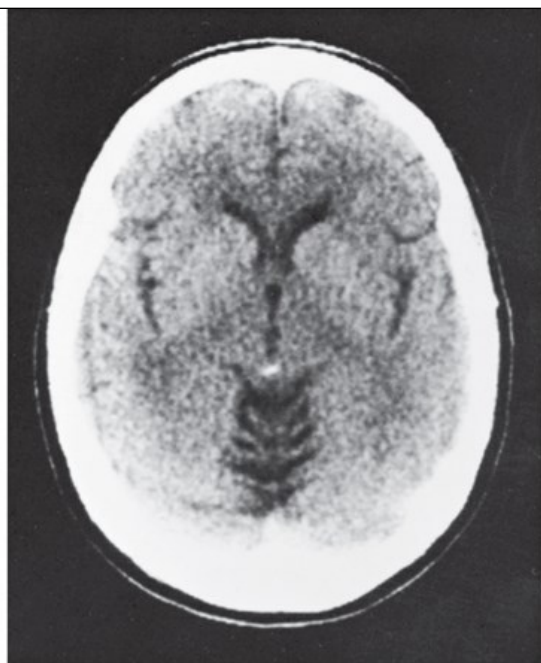
en menor grado o no lo están. El nistagmo y la disartria son signos poco frecuentes. Además del temblor atáxico (de intención), puede observarse temblor de los dedos o las manos similar a uno de los dos tipos del temblor parkinsoniano, pero que sólo aparece cuando las extremidades se colocan en ciertas posturas sostenidas. Mauritz et al. demostraron que en estos casos la inestabilidad del tronco consiste en un balanceo rítmico específico de 3 Hz en la dirección anteroposterior; en cambio, los pacientes con lesiones de los hemisferios cerebelosos sólo muestran inestabilidad postural ligera sin preponderancia direccional.

En la mayor parte de los casos, el síndrome cerebeloso evoluciona durante un periodo de varias semanas o algunos meses, tras lo cual permanece sin cambios por muchos años. En otros se desarrolla con mayor rapidez o más lentitud, pero en ellos la enfermedad también termina por estabilizarse. A veces el trastorno cerebeloso progresa de manera saltatoria, con empeoramiento de los síntomas en relación con las infecciones graves o un ataque de *delirium tremens*.

Las *alteraciones anatomopatológicas* consisten en una degeneración de todos los elementos neurocelulares de la corteza del cerebelo, pero en particular de células de Purkinje en las superficies anterior y superior del vermis. La atrofia del cerebelo se observa fácilmente mediante tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) (fig. 40-4) y por MRI.

**FIGURA 40-4.**

Imágenes de CT de un paciente alcohólico de 60 años de edad en las que se observa prominencia de los surcos cerebelosos de la línea media (*imagen superior*). El paciente experimentó marcha de base amplia y ataxia de las piernas durante muchos años. La muerte sobrevino por infarto del miocardio. El cerebelo, cortado en el plano mediosagital (*imagen inferior*), muestra atrofia folial del vermis anterosuperior, característica de la degeneración cerebelosa alcohólica.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a.  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Dos formas particulares de este síndrome no se han enfatizado lo suficiente. En una de ellas las anomalías clínicas se limitan a inestabilidad de la bipedación y la marcha, sin que los movimientos individuales de las extremidades se afecten. En estos casos los cambios patológicos se restringen a las porciones anterosuperiores del vermis. Un segundo tipo es agudo y de naturaleza transitoria. En éste, salvo por su reversibilidad, los síntomas cerebelosos son idénticos a los que caracterizan a la forma crónica fija de la enfermedad. En este tipo transitorio el trastorno es sólo de la función y tal vez no progrese hasta el punto de los cambios estructurales fijos. Estas formas de enfermedad cerebelosa, y en particular las variedades restringida e irreversible, no pueden distinguirse de las manifestaciones cerebelosas de la enfermedad de Wernicke, sea por sus bases patológicas o clínicas. Los autores opinan que la ataxia cerebelosa de la enfermedad de Wernicke y la conocida como *degeneración cerebelosa alcohólica*, representan el mismo proceso patológico, y que el primer término es aplicable cuando las anomalías cerebelosas se relacionan con signos oculares y mentales, y el último cuando el síndrome cerebeloso no se vincula con otras manifestaciones y se torna persistente. Es muy probable que la degeneración cerebelosa alcohólica se deba a deficiencia nutricional y no a los efectos tóxicos del alcohol, por las razones que se indicaron antes. Puesto que la ataxia cerebelosa por lo general mejora en cierto grado bajo la influencia de la **tiamina** sola (véase antes, “**Síndrome de Wernicke-Korsakoff [deficiencia de tiamina B1]**”), tal vez la deficiencia de esta vitamina sea completa o parcial la causa de la lesión cerebelosa, pero tal afirmación aún no se demuestra.

### Enfermedad de Marchiafava-Bignami (degeneración del cuerpo calloso)

En 1903, los patólogos Marchiafava y Bignami describieron una alteración única del cuerpo calloso en tres pacientes alcohólicos. En cada caso los

cortes coronales del encéfalo fijo descubrieron una decoloración rosada grisácea de la porción central del cuerpo calloso en toda su extensión longitudinal. Al microscopio, se demostró que la lesión se confinaba a la lámina media (que constituye cerca de dos terceras partes del espesor del cuerpo calloso), en la que había pérdida de mielina y, en algún grado, de axones; los macrófagos eran abundantes en la zona alterada, y seguía proliferación astrocítica. Las observaciones clínicas en estos pacientes fueron unas cuantas e incompletas. En 1907 Bignami describió un caso en el que la lesión del cuerpo calloso se acompañaba de una lesión similar en la porción central de la comisura anterior.

A estos informes tempranos les siguió una serie de artículos que confirmaron y ampliaron los datos clínicos y patológicos originales. Hacia 1922 la bibliografía italiana se habían descrito unos 40 casos de este trastorno (Mingazzini). Con una excepción, todos los casos informados eran varones y todos ellos eran bebedores insaciables. Bebían vino tinto la mayor parte del tiempo, pero también ingerían otras bebidas alcohólicas. A partir de 1936, con el informe de King y Meehan, la enfermedad se reconoció en todo el mundo y se abandonó la creencia de que tenía predilección por los bebedores de vino tinto y una predisposición nacional especial o una restricción geográfica. Se advirtió más adelante por medio de MRI que era variable el sitio en que estaba la lesión de la sustancia blanca, aunque con propensión por situarse en el cuerpo calloso.

### Signos patológicos

La enfermedad de Marchiafava-Bignami se define con mayor facilidad por sus signos patológicos, que por su cuadro clínico. Como ya se mencionó, la alteración principal se sitúa en la zona media del cuerpo calloso, en la cual a simple vista parece rara, hundida y de color rojizo o gris amarillento, según su antigüedad. En la porción anterior del cuerpo calloso la lesión tiende a ser más severa en la línea media que en sus porciones laterales; sin embargo, en el esplenio puede ocurrir lo contrario. La lesión más crónica adopta la forma de un surco o una cavidad gris de localización central, con colapso de tejido circundante y reducción del espesor del cuerpo calloso. A la vista del microscopio, correspondientes con las lesiones macroscópicas, se observan zonas delimitadas con claridad de desmielinización, con afección variable de los axones y abundancia de macrófagos grasos con gliosis en todos los bordes. No hay cambios inflamatorios.

Con mucha menor frecuencia se encuentran lesiones de naturaleza similar en las porciones centrales de las comisuras anterior y posterior, y en los pedúnculos medios del cerebelo. Estas zonas de destrucción de la mielina están rodeadas por un reborde de sustancia blanca intacta. La predilección de este proceso patológico por los sistemas de fibras comisurales es notable, pero desde luego no se confina a estas fibras. Se observan lesiones de colocación simétrica en las columnas de Goll (gráciles), los pedúnculos cerebelosos superiores y los hemisferios cerebrales, que afectan el centro semioval y que se extienden, en algunos casos, hasta la sustancia blanca de las circunvoluciones adyacentes. Como regla, la cápsula interna y la corona radiada, las fibras arqueadas subcorticales y el cerebelo están intactos. Algunos casos presentan las lesiones de la ambliopía causadas por deficiencia (véase antes); otros, las lesiones de la enfermedad de Wernicke.

Muchos de los casos informados por primera vez por Jequier y Wildi, comprenden lesiones corticales de un tipo especial: las neuronas en la tercera capa de las cortezas de los lóbulos frontales y temporales desaparecieron y fueron sustituidas por gliosis fibrosa. Morel, quien describió por primera vez esta esclerosis *laminar cortical*, no advirtió relación alguna con la enfermedad de Marchiafava-Bignami. No obstante, cuando Jequier y Adams revisaron sus casos originales (sin publicar), todos tenían la enfermedad de Marchiafava-Bignami. En un informe subsecuente de Delay et al. que comprendió 14 casos de esclerosis laminar cortical, la lesión cortical también se relacionó de manera constante con una lesión en el cuerpo calloso. Los autores creen que las lesiones corticales son secundarias a la degeneración del cuerpo calloso.

### Manifestaciones clínicas

Esta enfermedad afecta a las personas en las etapas madura y tardía de la vida. Con pocas excepciones los pacientes son varones y alcohólicos crónicos graves. Por lo demás las características clínicas de la enfermedad son muy variables, y aún no se establece un síndrome definido. Muchos pacientes llegaron a la asistencia médica en estado de estupor terminal o coma que impidió la valoración neurológica detallada. En otros casos el cuadro clínico estaba dominado por las manifestaciones de la embriaguez crónica y la abstinencia del alcohol: temblor, convulsiones, alucinosis y *delirium tremens*. En algunos de estos pacientes, tras la desaparición de los síntomas de abstinencia, no pudieron encontrarse signos de enfermedad neurológica, incluso en la etapa final de la enfermedad, que persistió por varios días o semanas. En otro grupo se ha descrito una demencia progresiva que evoluciona lentamente en término de 12 meses antes de la muerte. También se han señalado trastornos emocionales, disartria, lentificación e inseguridad de movimientos, incontinencia transitoria de esfínteres, hemiparesia y cuadros apráxicos o afásicos. La última etapa de la enfermedad se caracteriza por declinación física, convulsiones, estupor y estado de coma. Un aspecto impresionante de estos déficits neurológicos variados en algunos pacientes es su tendencia hacia la remisión cuando la nutrición se restaura.

En dos casos que llegaron a la atención de los autores las manifestaciones clínicas eran en esencia las de la enfermedad bilateral del lóbulo frontal: lentitud motora y mental, apatía, reflejos de prensión y succión acentuados, rigidez oposicional (paratonía), incontinencia y marcha lenta y titubeante de base amplia. En ambos pacientes las anomalías neurológicas evolucionaron durante cerca de dos meses y ambos se recuperaron al cabo de unas cuantas semanas de hospitalización. Murieron varios años después como resultado de hepatopatía y hematoma subdural respectivamente. En cada caso la necropsia descubrió una lesión antigua típica de la enfermedad de Marchiafava-Bignami confinada a la porción central de las partes más anteriores del cuerpo calloso, pero debe observarse con mucho cuidado para ver la línea gris de gliosis.

En vista de la gran variabilidad del cuadro clínico y el oscurecimiento de las anomalías mentales y neurológicas sutiles en muchos individuos por los efectos de la embriaguez crónica y otros trastornos neurológicos alcohólicos, es comprensible que el diagnóstico de enfermedad de Marchiafava-Bignami resulte difícil. De hecho rara vez se establece durante la vida, pero los estudios de CT y MRI revelaron ejemplos típicos pero no sospechados (consúltese [Kawamura et al.](#)). En algunos casos estudiados en forma secuencial la MRI se descubrió desmielinización, tumefacción y necrosis del cuerpo calloso con extensión a la sustancia blanca subcortical. En casos raros, estos hallazgos se revirtieron con el tiempo después de tratamiento con [vitaminas](#), con atrofia residual del cuerpo calloso (Gambini). La presencia, en un alcohólico crónico, de un síndrome del lóbulo frontal o un complejo sintomático que indica un diagnóstico de tumor frontal o del cuerpo calloso, pero en quien los síntomas remiten, debe sugerir el diagnóstico de enfermedad de Marchiafava-Bignami. La imagen puede ser confundida fácilmente con esclerosis múltiple, gliomatosis cerebral o leucoencefalopatía multifocal progresiva.

## Patogenia y etiología

Originalmente la enfermedad de Marchiafava-Bignami se atribuía a los efectos tóxicos del alcohol, pero ésta es una explicación poco probable en vista de la prevalencia del alcoholismo y la rareza de la degeneración del cuerpo calloso. Más bien las lesiones callosas distintivas no se observan con otras neurotoxinas. Muy rara vez ejemplos indudables de enfermedad de Marchiafava-Bignami ocurren en individuos abstemios, de modo que el alcohol podría no ser un factor indispensable. Se ha planteado una causa nutricional, pero no se ha identificado el supuesto factor deficiente. Informes de mejoría en unos pocos casos después de la administración de [tiamina](#) subrayan esta opinión. Los mecanismos que participan en la necrosis selectiva desmielinizante no inflamatoria de áreas particulares de la sustancia blanca aún no se identifican. Es posible que la enfermedad de Marchiafava-Bignami, como la mielínolisis pontina central (a la que se parece desde el punto de vista histológico), tenga que considerarse en un capítulo distinto al de las enfermedades nutricionales cuando su mecanismo se conozca.

## DESNUTRICIÓN DE PROTEÍNAS Y CALORÍAS Y RETRASO MENTAL

Cada vez hay más evidencia de que la privación dietética grave durante las fases críticas del desarrollo cerebral puede causar daño permanente a la función cerebral y derivar en retraso del desarrollo ([cap. 37](#)). Como se estima que 100 millones de niños en el mundo están desnutridos y sufren grados variables de insuficiencias dietéticas de proteínas, calorías y de otros tipos, éste es uno de los problemas que ejercen la presión máxima sobre la medicina y la sociedad.

La bibliografía es muy abundante para revisarla aquí, pero Winick, Birchfield *et al.*, [Latham](#), y [Dodge et al.](#) ofrecen críticas excelentes. A diferencia del efecto devastador de la PCM sobre el crecimiento corporal, el peso del encéfalo sólo se reduce un poco. No obstante, con base en los experimentos en perros, cerdos y ratas, es evidente que la desnutrición prenatal y posnatal temprana retrasa la proliferación celular del encéfalo. Todas las células se afectan, aun las de oligodendroglia, con una reducción proporcional de la mielina. Asimismo, el proceso de ramificación dendrítica puede retrasarse a causa de desnutrición temprana. Un número limitado de estudios efectuados en seres humanos sugiere que la PCM tiene un efecto semejante sobre el encéfalo durante los primeros ocho meses de vida. En animales son posibles grados variables de recuperación de los efectos de la desnutrición temprana si la nutrición normal se restablece durante los periodos vulnerables. Es probable que esto también sea cierto para los seres humanos, aunque resulta difícil obtener pruebas al respecto. En todas las series de lactantes y niños pequeños con desnutrición grave que se observaron durante un periodo de muchos años, una proporción variable quedó incapacitada desde el punto de vista escolar y con retraso mental leve; sin embargo, la mayoría se recupera ([Galler](#)). Por desgracia las consecuencias neurológicas e intelectuales de la PCM desafían la valoración precisa por las dificultades para aislar los efectos de la desnutrición grave de los producidos por infecciones, privación social, deficiencias genéticas y otros factores.

## Deficiencias nutricionales que surgen por absorción defectuosa

El organismo humano no sintetiza las [vitaminas](#) esenciales para la función normal de los sistemas nerviosos central y periférico. Cada una de ellas se ingiere como parte esencial de la alimentación normal y se absorbe en algunas regiones de las vías gastrointestinales. La absorción deficiente o

ineficaz como consecuencia de enfermedades de las vías mencionadas, origina algunos síndromes de absorción deficiente, y algunos de ellos se mencionan en párrafos anteriores, por ejemplo, la deficiencia por absorción deficiente de vitamina E. En estas enfermedades el sitio de bloqueo del transporte desde la luz del intestino varía; puede encontrarse en la superficie de los enterocitos o en su interfaz con los canales linfáticos y los capilares portales.

El **cuadro 40-2**, que se modificó de Pallis y Lewis, lista las principales enfermedades por malabsorción y sus relaciones con las anomalías intestinales. La más frecuente de todas estas enfermedades es el **esprúe celiaco** (enteropatía por gluten). En la experiencia de los autores, las complicaciones neurológicas de este trastorno adoptan la forma de una polineuropatía sensitiva simétrica, como se explica en el **capítulo 43**. No obstante, se describen otras complicaciones, de manera notable un síndrome cerebeloso progresivo con pérdida de células corticales, de los núcleos dentados y de los núcleos olivares. Los cambios cerebelosos pueden acompañarse de desmielinización simétrica de las columnas posteriores, que produce un trastorno espinocerebeloso semejante al de la deficiencia de vitamina E, pero en el último caso la complementación con vitamina E carece de efectos consistentes. Como se comenta en el **capítulo 39**, otros han advertido sobre una incidencia alta de depresión y otras alteraciones psiquiátricas en pacientes adultos con **esprúe celiaco**. Asimismo, se dice que ocurren convulsiones inexplicables.

Cuadro 40-2

**MECANISMOS MEDIANTE LOS QUE LA MALABSORCIÓN PUEDE RELACIONARSE CON ENFERMEDAD NEUROLÓGICA**

DEFECTO GASTROINTESTINAL	SUSTANCIA QUE SE ABSORBE MAL	TRASTORNO NEUROLÓGICO RELACIONADO
Lesiones gástricas localizadas:		
Anemia perniciosa	Vitamina B <sub>12</sub>	Mielopatía, neuropatía óptica, etc.
Falta congénita de factor intrínseco	Vitamina B <sub>12</sub>	Mielopatía, neuropatía, etc.
Gastrectomía parcial	Vitamina B <sub>12</sub>	Mielopatía, neuropatía, etc.
	Vitamina D	Miopatía osteomalácica
Lesiones del intestino delgado:		
Predominantemente proximales	¿ Vitaminas hidrosolubles?	¿ Hipovitaminosis B?
	Vitamina D	¿ Miopatía osteomalácica?
	Ácido fólico	Tal vez ninguno
Predominantemente distales	Vitamina B <sub>12</sub>	Neuropatía, mielopatía, etc..
Difusas		Mioclono, ataxia, etc.
Contaminación bacteriana del intestino delgado (diverticulosis yeyunal, síndrome de asa ciega, estrecheces)	Vitamina B <sub>12</sub>	Neuropatía, mielopatía, etc.
Defectos congénitos de la absorción	Aminoácidos “neutros”	Enfermedad de Hartnup
	Triptófano	Síndrome del “pañal azul”
	Metionina	Enfermedad de orina de “malta fermentada”



	Ácido fólico	Retraso mental, convulsiones, ataxia, coreoatetosis
	Vitamina B <sub>12</sub>	Neuropatía, mielopatía
Trastornos del transporte transmembranal relacionados con esteatorrea:	Vitaminas liposolubles	Xeroftalmía
		Queratomalacia
Causas endocrinas		¿Miopatía osteomalácica?
Después de radiaciones		
Inducidos por fármaco		
Síntesis defectuosa de quilomicrones con malabsorción intestinal prolongada	Vitamina E (el hígado no sintetiza la lipoproteína portadora)	Degeneración espinocerebelosa de la enfermedad de Bassen-Kornzweig con polineuropatía
Infiltración de los centros vellosos	Grasas (liberación defectuosa de quilomicrones)	Encefalopatía de la enfermedad de Whipple
Competencia por nutrientes esenciales (p. ej., tenia del pez)	Vitamina B <sub>12</sub>	Neuropatía, mielopatía

Fuente: Reproducido de Pallis y Lewis, con autorización.

La polineuropatía y la SCD de la médula espinal que se manifiestan por sí mismas muchos años después de la gastrectomía se encuentran sólo rara vez. Perkin y Murray-Lyon revisaron en fecha reciente la neurología de la enfermedad gastrointestinal.

## ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS HEREDITARIAS QUE RESPONDEN A LAS VITAMINAS

Aunque el ser humano carece de capacidad para sintetizar las moléculas de **vitaminas** esenciales, puede emplearlas en una serie de reacciones químicas complejas que se dedican a la absorción intestinal, el transporte en el plasma, la entrada en los organelos de muchos órganos, la activación de las **vitaminas** en coenzimas y, por último, su interacción con ciertas proteínas apoenzimáticas específicas (**Cuadro 40-3** y **cap. 36**). Esto obliga a pensar en otro aspecto de la nutrición en el que una o más de estas etapas del uso de las **vitaminas** pueden ser defectuosas como resultado de una anomalía genética. Bajo estas últimas circunstancias, los signos de deficiencia vitamínica son resultado no de esta deficiencia en la dieta, sino de un mecanismo de control alterado de manera genética. En algunos casos el defecto es nada más cuantitativo y la anomalía bioquímica puede superarse cuando el organismo recibe un gran exceso de la vitamina en cuestión. El tipo especial de deficiencia de vitamina E ya mencionado que se debe a una incapacidad hereditaria para incorporar la vitamina dentro de las lipoproteínas también corresponde a este grupo: las enfermedades que por su carácter hereditario ya se describieron en el **capítulo 36**. Rosenberg elaboró una lista de las más importantes de estas enfermedades hereditarias que responden a las **vitaminas**; los autores las simplificaron en el **cuadro 40-3** para comodidad de los lectores.

Cuadro 40-3

TRASTORNOS HEREDITARIOS QUE RESPONDEN A LAS VITAMINAS Y QUE AFECTAN EL SISTEMA NERVIOSO

VITAMINA	TASTORNO	DOSIS TERAPÉUTICA	DEFECTO ENZIMÁTICO	MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS
Tiamina (B <sub>1</sub> )	Cetoaciduria de cadena ramificada	5–20 mg	Descarboxilasa de los cetoácidos de cadena ramificada	Letargo, coma
	Acidosis láctica	5–20 mg	Piruvato carboxilasa	Retraso mental
	Acidemia pirúvica	5–20 mg	Piruvato deshidrogenasa	Ataxia cerebelosa
	Anemia	50 mg	—	Las mismas que en beriberi de la lactancia y la infancia por deficiencia de tiamina
Piridoxina (B <sub>6</sub> )	Homocistinuria	>25 mg	Cistationina sintasa	Retraso mental, apoplejías, psicosis
	Convulsiones infantiles	10–50 mg	Ácido glutámico descarboxilasa	Convulsiones
	Aciduria xanturética	5–10 mg	Cinurreninas	Retraso mental
Cobalamina (B <sub>12</sub> )	Aciduria metilmalónica	1 000 g	Apoenzima de mutasa de metilmalonil-CoA	Letargo, coma, retraso psicomotor
	Aciduria metilmalónica con Homocistinuria	>500 g	Defectos de la síntesis de adenosilcobalamina y metilcobalamina	Detención del desarrollo, ataxia cerebelosa
Ácido fólico	Anemia megaloblástica	<0.05 mg	Deficiencia de folato	Retraso mental
	Deficiencia de formiminotransferasa	>5 mg	Malabsorción intestinal de formiminotransferasa	Retraso mental
	Homocistinuria e hipometioninemia	>10 mg	Reductasa de N <sup>5</sup> y N <sup>10</sup> -Metilenotetrahidrofolato	Síndrome esquizofrénico
Biotina	Metilcrotonilglicinuria β	↑5–10 mg	Carboxilasa de metilcrotonil-CoA β	Retraso mental
	Acidemia propiónica	↑5–10 mg P	Carboxilasa de propionil-CoA	Letargo, coma
Nicotinamida	Enfermedad de Hartnup	>400 mg	Malabsorción intestinal de triptófano	Ataxia cerebelosa

Fuente: Adaptado de Rosenberg y de Matsui *et al.*

## REFERENCIAS

Adams RD, Kubik CS: Subacute degeneration of the brain in pernicious anemia. *N Engl J Med* 231:2, 1944.

Agamanolis DP, Victor M, Harris JW, et al: An ultrastructural study of subacute combined degeneration of the spinal cord in vitamin B<sub>12</sub> deficient rhesus monkeys. *J Neuropathol Exp Neurol* 37:273, 1978. [[PubMed: 96220](#)]

Albin RL, Albers JW, Greenberg HS, et al: Acute sensory neuropathy-neuronopathy from pyridoxine overdosage. *Neurology* 37:1729, 1987. [[PubMed: 2823181](#)]

Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J: Diagnosis of cobalamin deficiencies: I. Usefulness of serum methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 34:90, 1990. [[PubMed: 2339683](#)]

Amess JAL, Burman JF, Nancekivell DG, Mollin DL: Megaloblastic haemopoiesis in patients receiving nitrous oxide. *Lancet* 2:339, 1978. [[PubMed: 79709](#)]

Antozzi C, Garavaglia B, Mora M, et al: Late-onset riboflavin-responsive myopathy with combined multiple acyl coenzyme A dehydrogenase and respiratory chain deficiency. *Neurology* 44:2153, 1994. [[PubMed: 7969976](#)]

Bean WB, Hodges RE, Daum KE: Pantothenic acid deficiency induced in human subjects. *J Clin Invest* 34:1073, 1955. [[PubMed: 14392222](#)]

Beck WS: Cobalamin and the nervous system. *N Engl J Med* 318:1752, 1988. [[PubMed: 3374546](#)]

Behse F, Buchthal F: Alcoholic neuropathy: Clinical, electrophysiological, and biopsy findings. *Ann Neurol* 2:95, 1977.

Biehl JP, Vilter RW: The effect of isoniazid on vitamin B<sub>6</sub> metabolism and its possible significance in producing isoniazid neuritis. *Proc Soc Exp Biol Med* 85:389, 1954. [[PubMed: 13167078](#)]

Bignami A: Sulle alterazione del corpo calloso e della commissura anteriore ritrovate in un alcoolista. *Policlinico [Prat]* 14:460, 1907.

Birchfield RE: Postural hypotension in Wernicke's disease: A manifestation of autonomic nervous system involvement. *Am J Med* 36:404, 1964. [[PubMed: 14131885](#)]

Bomb BS, Bedi HK, Bhatnagar LK: Post-ischaemic paresthesiae in pellagrins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40:265, 1977. [[PubMed: 196050](#)]

Botez MI, Peyronnard J, Charron L: Polyneuropathies responsive to folic acid therapy. In: Botez MI, Reynolds EH (eds): *Folic Acid in Neurology, Psychiatry, and Internal Medicine*. New York, Raven Press, 1979, pp 401–412.

Carmel R: Subtle and atypical cobalamin deficiency states. *Am J Hematol* 34:108, 1990. [[PubMed: 2187334](#)]

Carmel R, Watkins D, Goodman SI, Rosenblatt DS: Hereditary defect of cobalamin metabolism (cb1G mutation) presenting as a neurologic disorder in adulthood. *N Engl J Med* 318:1738, 1988. [[PubMed: 2897628](#)]

Carney MWP: Neuropsychiatric disorders associated with nutritional deficiencies. *CNS Drugs* 3:279, 1995.

Cavalier L, Ouachi K, Kayden H, et al: Ataxia with isolated vitamin E deficiency: Heterogeneity of mutations and phenotypic variability in a large number of families. *Am J Hum Genet* 62:301, 1998. [[PubMed: 9463307](#)]

Centers for Disease Control and Prevention: Epidemic neuropathy—Cuba, 1991–1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 43:183, –189, 1994. [[PubMed: 8121377](#)]

Charness ME, DeLaPaz RL: Mamillary body atrophy in Wernicke's encephalopathy: Antemortem identification using magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 22:595, 1987. [[PubMed: 3426166](#)]

- 
- Clayton PT, Smith I, Harding B, et al: Subacute combined degeneration of the cord, dementia, and parkinsonism due to an inborn error of metabolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:920, 1986. [[PubMed: 3755752](#)]
- 
- Crellin R, Bottiglieri T, Reynolds EH: Folate and psychiatric disorder: Clinical potential. *Drugs* 45:623, 1993. [[PubMed: 7686459](#)]
- 
- Cuba Neuropathy Field Investigation Team: Epidemic optic neuropathy in Cuba—clinical characterization and risk factors. *N Engl J Med* 333:1176, 1995. [[PubMed: 7565972](#)]
- 
- Delay J, Brion S, Escourolle R, Sanchez A: Rapports entre la degeneration du corps calleux de Marchiafava-Bignami et la sclerose laminaire corticale de Morel. *Encephale* 49:281, 1959.
- 
- Denny-Brown DE: The neurological aspects of thiamine deficiency. *Fed Proc* 17(Suppl 2):35, 1958.
- 
- Dodge PR, Prenskey AL, Feigin R: *Nutrition and the Developing Nervous System*. St. Louis, Mosby, 1975.
- 
- Donnal JF, Heinz ER, Burger PC: MR of reversible thalamic lesions in Wernicke syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 11:893, 1990. [[PubMed: 2120992](#)]
- 
- Elvehjem CA, Madden RJ, Strong FM, Woolley DW: Relation of nicotinic acid and nicotinic acid amide to canine black tongue. *J Am Chem Soc* 59:1767, 1937.
- 
- Fine EJ, Hallett M: Neurophysiological study of subacute combined degeneration. *J Neurol Sci* 45:331, 1980. [[PubMed: 7365506](#)]
- 
- Fisher CM: Residual neuropathological changes in Canadians held prisoners of war by the Japanese. *Can Serv Med J* 11:157, 1955. [[PubMed: 14352160](#)]
- 
- Gabsi S, Gouider-Khouja N, Belal S, et al: Effect of vitamin E supplementation in patients with ataxia with vitamin E deficiency. *Eur J Neurol* 8:477, 2001. [[PubMed: 11554913](#)]
- 
- Galler JR: Malnutrition—a neglected cause of learning failure. *Postgrad Med* 80:225, 1986. [[PubMed: 3763526](#)]
- 
- Gambini A, Falini A, Moiola L, et al: Marchiafava-Bignami disease: Longitudinal MR imaging and MR spectroscopy study. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:249, 2003. [[PubMed: 12591642](#)]
- 
- Ghez C: Vestibular paresis: A clinical feature of Wernicke's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 32:134, 1969. [[PubMed: 5305749](#)]
- 
- Goldsmith GA: Niacin-tryptophan relationships in man and niacin requirement. *Am J Clin Nutr* 6:479, 1958. [[PubMed: 13594872](#)]
- 
- Gotoda T, Arita M, Arai H, et al: Adult-onset spinocerebellar dysfunction caused by a mutation in the gene for the  $\alpha$ -tocopherol-transfer protein. *N Engl J Med* 333:1313, 1995. [[PubMed: 7566022](#)]
- 
- Harding AE, Mathews S, Jones S, et al: Spinocerebellar degeneration associated with a selective defect of vitamin E absorption. *N Engl J Med* 313:32, 1985. [[PubMed: 4000224](#)]
- 
- Harper C: The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia—a neuropathological study of 131 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:593, 1983. [[PubMed: 6886695](#)]
- 
- Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R: Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: A retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:341, 1986. [[PubMed: 3701343](#)]
- 
- Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M, et al: Subacute combined degeneration: Clinical, electrophysiologic, and magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:822, 1998. [[PubMed: 9854956](#)]
-

- 
- 
- Ishii N, Nishihara Y: Pellagra among chronic alcoholics: Clinical and pathological study of 20 necropsy cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:209, 1981. [PubMed: 7229643]
- 
- Jequier M, Wildi E: Le syndrome de Marchiafava-Bignami. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 77:393, 1956. [PubMed: 13360158]
- 
- Jolliffe N, Bowman KM, Rosenblum LA, Fein HD: Nicotinic acid deficiency encephalopathy. *JAMA* 114:307, 1940.
- 
- Kawamura M, Shiota J, Yagishita T, Hirayama K: Marchiafava-Bignami disease: Computed tomographic scan and magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 18:103, 1985. [PubMed: 4037745]
- 
- King LS, Meehan MC: Primary degeneration of the corpus callosum (Marchiafava's disease). *Arch Neurol Psychiatry* 36:547, 1936.
- 
- Kinsella LJ, Green R: "Anesthesia paresthetica": Nitrous oxide-induced cobalamin deficiency. *Neurology* 45:1608, 1995. [PubMed: 7644061]
- 
- Koike H, Iijima M, Sugiura M, et al: Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol* 54:19, 2003. [PubMed: 12838517]
- 
- Latham MC: Protein-calorie malnutrition in children and its relation to psychological development and behavior. *Physiol Rev* 54:541, 1974. [PubMed: 4210353]
- 
- Layzer RB: Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet* 2:1227, 1978. [PubMed: 82736]
- 
- Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, et al: Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 318:1720, 1988. [PubMed: 3374544]
- 
- Mair RG, Capra C, McEntee WJ, Engen T: Odor discrimination and memory in Korsakoff's psychosis. *J Exp Psychol* 6:445, 1980.
- 
- Mandel H, Bernat M, Hazani A, Naveh Y: Thiamine-dependent beriberi in the thalamic-responsive anemia syndrome. *N Engl J Med* 311:836, 1984. [PubMed: 6472386]
- 
- Marchiafava E, Bignami A: Sopra un alterazione del corpo calloso osservata in soggetti alcoolisti. *Riv Patol Nerv Ment* 8:544, 1903.
- 
- Mauritz KH, Dichgans J, Hufschmidt A: Quantitative analysis of stance in late cortical cerebellar atrophy of the anterior lobe and other forms of cerebellar ataxia. *Brain* 102:461, 1979. [PubMed: 315255]
- 
- Mingazzini G: *Der Balken*. Berlin, Springer-Verlag, 1922.
- 
- Morel F: Une forme anatomo-clinique particuliere de l'alcoolisme chronique: Sclerose corticale laminaire alcoolique. *Rev Neurol* 71:280, 1939.
- 
- Muller DPR, Lloyd JK, Wolff OH: Vitamin E and neurological function. *Lancet* 1:225, 1983. [PubMed: 6130255]
- 
- Nelson JS, Fitch CD, Fisher VW, et al: Progressive neuropathologic lesions in vitamin E deficient rhesus monkey. *J Neuropathol Exp Neurol* 40:166, 1981. [PubMed: 7463101]
- 
- Osuntokun BO: Cassava diet, chronic cyanide intoxication and neuropathy in the Nigerian Africans. *World Rev Nutr Diet* 36:141, 1981. [PubMed: 6259841]
- 
- Pallis CA, Lewis PD: *The Neurology of Gastrointestinal Disease*. Philadelphia, Saunders, 1974.
- 
- Perkin CD, Murray-Lyon I: Neurology and the gastrointestinal system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:291, 1998. [PubMed: 9728939]
- 
-

Pincus JH: Folic acid deficiency: A cause of subacute combined system degeneration. In: Botez MI, Reynolds EH (eds): *Folic Acid in Neurology, Psychiatry, and Internal Medicine*. New York, Raven Press, 1979, pp 427–433.

Plant GT, Mtanda AT, Arden GB, Johnson GJ: An epidemic of optic neuropathy in Tanzania: Characterization of the visual disorder and associated peripheral neuropathy. *J Neurol Sci* 145:127, 1997. [PubMed: 9094040]

Ronthal M, Adler H: Motor nerve conduction velocity and the electromyograph in pellagra. *S Afr Med J* 43:642, 1969. [PubMed: 4306685]

Rosenberg LE: Vitamin-responsive inherited diseases affecting the nervous system. In: Plum F (ed): *Brain Dysfunction in Metabolic Disorders*. Vol 53. New York, Raven Press, 1974, pp 263–270.

Rosenblum JL, Keating JP, Prensky AL, Nelson JS: A progressive neurologic syndrome in children with chronic liver disease. *N Engl J Med* 304:503, 1981. [PubMed: 7453784]

Satya-Murti S, Howard L, Krohel G, Wolf B: The spectrum of neurologic disorder from vitamin E deficiency. *Neurology* 36:917, 1986. [PubMed: 3714053]

Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, et al: Sensory neuropathy from pyridoxine abuse: A new megavitamin syndrome. *N Engl J Med* 309:445, 1983. [PubMed: 6308447]

Sechi G, Serra A: Wernicke's encephalopathy: New clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 6:442, 2007. [PubMed: 17434099]

Serdaru M, Hausser-Hauw C, Laplane D, et al: The clinical spectrum of alcoholic pellagra encephalopathy. *Brain* 111:829, 1988. [PubMed: 3401685]

Shah DR, Singh SV, Jain IL: Neurological manifestations in pellagra. *J Assoc Physicians India* 19:443, 1971. [PubMed: 5099278]

Shattuck GC: Relation of beriberi to polyneuritis from other causes. *Am J Trop Med Hyg* 8:539, 1928.

Shimojyo S, Scheinberg P, Reinmuth OM: Cerebral blood flow and metabolism in the Wernicke-Korsakoff syndrome. *J Clin Invest* 46:849, 1967. [PubMed: 6025486]

Sokol RJ, Butler-Simon N, Neubi JE, et al: Vitamin E deficiency neuropathy in children with fat malabsorption: Studies in cystic fibrosis and chronic cholestasis. *Ann N Y Acad Sci* 570:156, 1989. [PubMed: 2629595]

Spillane JD: *Nutritional Disorders of the Nervous System*. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1947.

Spivak JL, Jackson DL: Pellagra: An analysis of 18 patients and a review of the literature. *Johns Hopkins Med J* 140:295, 1977. [PubMed: 864902]

Strachan H: On a form of multiple neuritis prevalent in the West Indies. *Practitioner* 59:477, 1897.

Strauss MB: Etiology of "alcoholic" polyneuritis. *Am J Med Sci* 189:378, 1935.

Swank RL, Adams RD: Pyridoxine and pantothenic acid deficiency in swine. *J Neuropathol Exp Neurol* 7:274, 1948. [PubMed: 18872391]

Sydenstricker VP, Schmidt HL Jr, Fulton MC, et al: Treatment of pellagra with nicotinic acid: Observations in 45 cases. *South Med J* 31:1155, 1938.

Thomson AD, Cook CC, Touquet R, et al: The Royal College of Physicians report on alcohol: Guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency department. *Alcohol Alcohol* 37:513, 2002. [PubMed: 12414541]

Torvik A, Lindboe CF, Rogde S: Brain lesions in alcoholics: A neuropathological study with clinical correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:233, 1982.



Traber MG, Sokol RJ, Burton GW, et al: Impaired ability of patients with familial isolated vitamin E deficiency to incorporate  $\alpha$ -tocopherol into lipoproteins secreted by the liver. *J Clin Invest* 85:397, 1990. [PubMed: 2298915]

Varnet O, De Seze J, Soto-Ares G, et al: Encéphalopathie de Gayet-Wernicke: Intérêt diagnostique et pronostique de l'Imagerie par Résonance Magnétique. *Rev Neurol* 158:1181, 2002.

Victor M: MR in the diagnosis of Wernicke-Korsakoff syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 11:895, 1990.

Victor M: Polyneuropathy due to nutritional deficiency and alcoholism. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R (eds): *Peripheral Neuropathy*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1984, pp 1899–1940.

Victor M: Tobacco amblyopia, cyanide poisoning and vitamin B<sub>12</sub> deficiency: A critique of current concepts. In: Smith JL (ed): *Miami Neuro-ophthalmology Symposium*. Vol 5. Hallandale, FL, Huffman, 1970, pp 33–48.

Victor M, Adams RD: Neuropathology of experimental vitamin B<sub>6</sub> deficiency in monkeys. *Am J Clin Nutr* 4:346, 1956. [PubMed: 13339704]

Victor M, Adams RD: On the etiology of the alcoholic neurologic diseases with special reference to the role of nutrition. *Am J Clin Nutr* 9:379, 1961. [PubMed: 13781171]

Victor M, Adams RD, Collins GH: *The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Related Neurologic Disorders due to Alcoholism and Malnutrition*, 2nd ed. Philadelphia, Davis, 1989.

Victor M, Adams RD, Mancall EL: A restricted form of cerebellar degeneration occurring in alcoholic patients. *Arch Neurol* 1:577, 1959.

Victor M, Mancall EL, Dreyfus PM: Deficiency amblyopia in the alcoholic patient: A clinicopathologic study. *Arch Ophthalmol* 64:1, 1960. [PubMed: 13842088]

Victor M, Yakovlev PI: S.S. Korsakoff's psychic disorder in conjunction with peripheral neuritis: A translation of Korsakoff's original article with brief comments on the author and his contribution to clinical medicine. *Neurology* 5:394, 1955. [PubMed: 14383944]

Vilter RW, Mueller JF, Glazer HS, et al: The effect of vitamin B<sub>6</sub> deficiency induced by deoxypyridoxine in human beings. *J Lab Clin Med* 42:335, 1953. [PubMed: 13085024]

Weidauer S, Nichtweiss M, Lanfermann H, et al: Wernicke's encephalopathy: MR findings and clinical presentation. *Eur Radiol* 13:1001, 2003. [PubMed: 12695821]

Windebank AJ: Polyneuropathy due to nutritional deficiency and alcoholism. In: Dyck PJ, Thomas PK, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 1310–1321.

Wrenn KD, Murphy F, Slovis CM: A toxicity study of parenteral thiamine hydrochloride. *Ann Emerg Med* 18:867, 1989. [PubMed: 2757284]

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 41: Trastornos del sistema nervioso por alcohol, fármacos, toxinas y otros agentes químicos

### INTRODUCCIÓN

Bajo este título se encuentra un grupo de trastornos diversos del sistema nervioso que resultan de alcohol, fármacos y otras sustancias dañinas o tóxicas. Es necesario que el neurólogo se interese en los innumerables agentes químicos que pueden afectar de manera negativa el sistema nervioso; son muchos en el entorno y se presentan como productos de uso casero, insecticidas, solventes industriales y otras sustancias tóxicas, y también algunos que pudieran tener utilidad terapéutica, pero que se utilizan por sus efectos psicotrópicos “recreacionales” o son fármacos de uso corriente con efectos tóxicos conocidos. Se incluyen también entre las neurotoxinas las generadas por bacterias y otros agentes infecciosos, al igual que varias toxinas que se encuentran en la naturaleza, como las toxinas marinas. El efecto de estos agentes y toxinas en el sistema nervioso constituye el campo de la neurotoxicología.

Es casi imposible, dentro de los límites de este capítulo, exponer el sinnúmero de fármacos, drogas y toxinas que afectan el sistema nervioso. Por lo que se invita a quien esté interesado en saber más a una serie de monografías y referencias completas, como *Casarett and Doull's Toxicology*, editadas por Klaassen, y *Occupational Neurology*, editadas por Lotti y Bleecker. Además, todo médico debe tener como parte de sus libros de consulta un manual actualizado de farmacología y toxicología. El alcance de este capítulo se encuentra también limitado porque los efectos terapéuticos y adversos de muchos fármacos se consideran en otras partes de la presente obra, en relación con síntomas y enfermedades determinados. En los [capítulos 14 y 46](#) se describen los aspectos adversos de los antibióticos sobre las funciones coclear y vestibular y en la transmisión neuromuscular, respectivamente. Muchos de los aspectos adversos indeseables de los fármacos ordinarios que se emplean en el tratamiento de los síntomas motores extrapiramidales, dolor, cefalea, convulsiones y trastornos del sueño, enfermedades psiquiátricas, etc., se consideran en los capítulos dedicados a cada uno de estos trastornos y en los que se trata de las afecciones psiquiátricas. Los envenenamientos por cianuro y monóxido de carbono se exponen en el [capítulo 39](#), en relación con la encefalopatía anóxica. En este capítulo se mencionan diversos agentes terapéuticos que previsiblemente lesionan los nervios periféricos (p. ej., [cisplatino](#), [disulfiram](#), [vincristina](#)), pero se describen con mayor amplitud en el [capítulo 43](#), y los que afectan los músculos, se revisan más adelante en el [capítulo 45](#).

La presentación de este tema es precedida por algunos comentarios generales sobre la acción de fármacos en el sistema nervioso y le sigue un análisis de las principales clases de agentes que afectan la función nerviosa:

1. Alcohol y alcoholismo
2. Opiáceos y analgésicos sintéticos
3. Sedantes e hipnóticos
4. Antipsicóticos
5. Antidepresores
6. Estimulantes
7. Fármacos psicoactivos y alucinógenos
8. Toxinas bacterianas
9. Tóxicos vegetales, venenos, mordeduras y picaduras
10. Metales pesados y toxinas industriales

11. Antineoplásicos e inmunodepresores

12. Antibióticos

## PRINCIPIOS GENERALES DE LA NEUROTOXICOLOGÍA

El empleo razonado de cualquier fármaco requiere también conocimientos sobre la mejor vía de administración, características de su absorción, distribución en el sistema nervioso y otros órganos, biotransformaciones y excreción (*farmacocinética*). Debido a que todo fármaco, si se administra en exceso, tiene algunos efectos adversos, son inseparables la terapéutica y la toxicología.

No son idénticos todos los sistemas de neuronas, cada uno tiene sus propias vulnerabilidades a sustancias y agentes tóxicos particulares. Este principio, que enunciaron de forma original Oskar y Cecile Vogt en su teoría, que llamaron *patoclisis*, en la actualidad ha sido resumido en el término “vulnerabilidad selectiva”. Sobre tal base, la vulnerabilidad selectiva explica la aparición de parkinsonismo por acción de la neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), en la que una toxina sintética ocasiona la pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, portadoras de melanina ([cap. 38](#)). Otro ejemplo serían los efectos preferentes de anestésicos en las neuronas de la formación reticular de la porción superior del tronco del encéfalo. Un agente particular no solamente puede destruir de manera selectiva algunos grupos de neuronas, sino también puede alterar zonas particulares de su estructura. Es posible elaborar fármacos o drogas que actúen de manera selectiva incluso en las porciones terminales de axones, en dendritas, neurofilamentos o receptores en las superficies presinápticas y postsinápticas de neuronas o en algunas de sus actividades metabólicas, en los puntos en que sintetizan y liberan neurotransmisores o conservan su integridad celular por medio de la síntesis de RNA, DNA y diversas proteínas. Una extensión desconcertante, no aclarada del todo, de la patoclisis mencionada, se ocupa de la forma en que algunos fármacos o toxinas afectan de forma diferente a personas con una disposición genética, por medio de polimorfismos de un solo nucleótido; éste es un campo emergente de la farmacogenética.

Los mismos mecanismos por los que actúan fármacos y toxinas en fases particulares en la formación, el almacenamiento, la liberación, la absorción, la catabolia y la nueva síntesis de neurotransmisores como [dopamina](#), serotonina, noradrenalina, [acetilcolina](#) y otras catecolaminas, no pueden ser separados de sus efectos tóxicos. Johnston y Gross han resumido los planteamientos sobre la forma en que los transmisores y agentes moduladores mencionados, al fijarse en receptores en las sinapsis neuronales, pueden incrementar o disminuir la permeabilidad de los canales iónicos y estimular o inhibir los segundos mensajeros citoplásmicos (monofosfato de [adenosina](#) cíclico [cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*] y proteínas G). Por ejemplo, fármacos y sustancias como L-dopa, triptófano y colina intensifican la síntesis de [dopamina](#), serotonina y [acetilcolina](#), respectivamente, y pueden causar efectos tóxicos por los mismos mecanismos de acción. El [baclofeno](#) modula la liberación de ácido gamma-aminobutírico (GABA, *gamma-aminobutyric acid*), que es el principal inhibidor de la transmisión del sistema nervioso central (SNC). La toxina botulínica impide la liberación de [acetilcolina](#) en la unión neuromuscular y la toxina tetánica tiene la misma acción sobre GABA en las células de Renshaw de la médula espinal. Se ha considerado que las benzodiazepinas, la [bromocriptina](#) y el [metilfenidato](#) son agonistas de receptores; las fenotiazinas y los anticolinérgicos tienen la función contraria (antagonistas). Algunos fármacos y drogas intensifican la actividad de los neurotransmisores, al inhibir su recaptación; por ejemplo, la categoría de antidepresivos ejerce una influencia relativamente selectiva en la recaptación de serotonina. Otros agotan los neurotransmisores existentes y otra categoría estimula la liberación de transmisores sinápticos preformados; ejemplos de esta última clase son las anfetaminas y el [modafinilo](#). La [amantadina](#), agente antivírico, puede estimular la liberación de [dopamina](#). El médico no debe suponer que existen únicamente los mecanismos mencionados de acción de cada uno de los fármacos o drogas; por ejemplo, la cocaína actúa como estimulante directo y por medio de la inhibición de la recaptación de catecolaminas.

### Biodisponibilidad

La mayor parte de las sustancias que actúan sobre el sistema nervioso entra en el cuerpo por la boca; en consecuencia, deben tomarse en cuenta los factores que gobiernan su absorción intestinal. Las moléculas pequeñas por lo general entran al plasma por difusión y las de mayor tamaño por pinocitosis. Las sustancias con las que se mezclan los medicamentos, la presencia de alimento, de otros fármacos, o enfermedades intestinales, y la edad del paciente, influyen en la tasa de absorción y en las concentraciones sanguíneas. Se requieren diversos cálculos para la administración por las vías intramuscular, subcutánea e intratecal. En cierta medida, de las solubilidades de los fármacos (en lípidos o agua), dependen las vías de suministro; algunos agentes, como la [morfina](#), se pueden administrar por muchas vías. Transportada en la sangre, la sustancia (o la toxina) llega a muchos tejidos, incluido el sistema nervioso; la fijación proteínica en el plasma tiene una influencia notable sobre la distribución. Muchos fármacos y sustancias tóxicas se fijan a la [albúmina](#) sérica y a otras proteínas del suero, lo que limita la disponibilidad de la forma ionizada. Las transformaciones

ordinarias de los fármacos y toxinas incluyen hidroxilación, desaminación, oxidación y desalquilación, que promueven su solubilidad y eliminación principalmente por vía renal. La mayor parte de estos procesos catalíticos tiene lugar en las células hepáticas y se vale de múltiples enzimas.

Para entrar en el compartimento extracelular del sistema nervioso, la sustancia o el agente tóxico deben transgredir la estrecha barrera endotelial capilar (hematoencefálica) y la barrera entre la sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR). La inyección intratecal evita estas barreras, pero entonces el agente tiende a concentrarse en las regiones subpial y subependimaria inmediatas. El proceso de paso desde el plasma hacia el encéfalo ocurre por difusión a través de los capilares o por transporte facilitado. De las características de solubilidad de la sustancia depende su tasa de difusión.

En la siguiente presentación sobre las neurotoxinas, el lector se enfrenta de manera reiterada a diferentes fenómenos novedosos: *tolerancia* (disminución del efecto conforme se aumenta la dosis), *dependencia* y *adicción* (requerimiento insaciable), *habituación*, *búsqueda de drogas*, además de la *abstinencia* y los *efectos por abstinencia*. Resulta en particular difícil referirse a sustancias como la *nicotina* y distinguir la habituación de la adicción, es decir, la dependencia psicológica de la dependencia física (véase adelante).

Los pocos ejemplos que se han ofrecido tuvieron como finalidad proporcionar una visión general de la complejidad de las interacciones entre los agentes químicos y las células del sistema nervioso. Para una información más específica se remite al lector a *The biochemical basis of neuropharmacology* de Cooper, Bloom y Roth, un texto que los autores han consultado en todas sus múltiples ediciones, y a *The Pharmacological Basis of Therapeutics* de Goodman y Gilman.

## ALCOHOL Y ALCOHOLISMO

En la sociedad moderna el exceso en el consumo de alcohol produce muchos problemas, cuya importancia puede juzgarse a partir de la atención constante que recibe en las publicaciones contemporáneas, sean literarias o científicas. Estos problemas pueden dividirse en tres categorías: psicológica, médica y sociológica. El principal problema psicológico consiste en saber por qué la persona bebe en exceso, a menudo por completo consciente de que su acción tendrá como resultado lesión física e incluso la muerte. El problema médico incluye todos los aspectos de la adicción al alcohol y el desarrollo del hábito, así como todas las enfermedades que derivan del consumo excesivo de alcohol. El problema sociológico implica todos los efectos del consumo sostenido sobre el trabajo, la familia y la comunidad a que pertenece el paciente. Es posible formarse alguna idea sobre la gran dimensión de estos problemas a partir de las cifras que aporta la oficina del *Health and Human Services*, que indican que hasta 40% de los pacientes con afecciones médicas y quirúrgicas tiene problemas relacionados con el alcohol, y este grupo genera 15% del total de los costos de atención de la salud. Varios censos sugieren una tasa de dependencia de alcohol de 3% a 5.5% en los adultos. Un mínimo de 3% de las muertes en Estados Unidos puede atribuirse a causas relacionadas con el alcohol. Resulta más impactante, aunque no es del todo sorprendente, el hecho de que la intoxicación por alcohol explique alrededor de 45% de los accidentes letales, en vehículo automotor y 22% de los accidentes en bote. No se requiere de mucha imaginación para vislumbrar los destrozos que propicia el alcohol, entre los que cabe mencionar el suicidio, los accidentes, el crimen, la enfermedad mental y física, y la alteración de la vida familiar. Por último, no es fácil separar los problemas causados por el consumo excesivo de alcohol entre sí.

### Causas del alcoholismo

La causa del alcoholismo como una adicción sigue siendo oscura, como lo es para otras formas de dependencia y adicción, no obstante resulta claro que están implicados factores ambientales, culturales y genéticos. No se ha demostrado que exista un solo tipo de personalidad que permita predecir de manera confiable quién se volverá adicto al alcohol. De manera semejante, no existe un aspecto particular del metabolismo del alcohol capaz de explicar el desarrollo de la adicción, con la posible excepción de la deshidrogenasa del aldehído (véase más adelante). Algunas personas beben de manera excesiva y se vuelven alcohólicas en respuesta a la depresión o a un problema personal o familiar que les trastorna de forma profunda, pero éste no es el caso en la mayoría. El alcoholismo puede desarrollarse como reacción a una enfermedad depresiva, más a menudo en mujeres y menos en varones, pero la depresión es consecuencia del alcoholismo con una frecuencia mucho mayor. Sin duda, las influencias sociales y culturales son importantes en el origen del alcoholismo, como lo torna claro, por ejemplo, la incidencia notablemente elevada de alcoholismo y problemas con la bebida en las poblaciones indígenas o esquimales estadounidenses, y en la disparidad de la prevalencia del alcoholismo dentro de una misma comunidad en diversos grupos étnicos. Sin embargo, ningún grupo étnico o racial o clase social o económica están exentos del problema.

Se ha reconocido con amplitud la importancia de los factores genéticos como causantes del alcoholismo. Goodwin et al., estudiaron a varones daneses adoptados cuyos padres biológicos eran alcohólicos y a sujetos testigos cuyos padres biológicos no lo eran. Todos los individuos fueron adoptados antes de las cinco semanas de edad y no conocían a sus padres biológicos. Veinte por ciento de los descendientes de padres biológicos

alcohólicos, pero sólo 5% de los testigos, se había vuelto alcohólico entre los 25 y 29 años de edad. Un estudio de adopción sueco ([Bohman](#)) y otro efectuado en Estados Unidos ([Cadoret et al.](#)) corroboraron estas observaciones. Los estudios familiares descubren un incremento de tres a cuatro veces en el riesgo de alcoholismo en los hijos e hijas de alcohólicos, y los estudios en gemelos demuestran una tasa de concordancia dos veces mayor para el alcoholismo en las parejas monogóticas respecto de las dicigóticas. Los detalles de estos estudios pueden encontrarse en las amplias revisiones de la genética del alcoholismo de Grove y Cadoret y la de Schuckit y Winokur. La búsqueda de algún rasgo biológico o marcador que pudiera identificar a quienes tienen vulnerabilidad genética para el desarrollo del alcoholismo sigue su curso, pero ningún elemento ha probado ser lo suficientemente práctico o sensible para identificar a todas estas personas ([Reich](#)).

## Farmacología e interacciones fisiológicas del alcohol

El alcohol etílico, o [etanol](#), es el ingrediente activo de la cerveza, el vino, el whisky, la ginebra, el brandy y otras bebidas alcohólicas. Los destilados más fuertes contienen éteres enantioméricos, de los cuales deriva el sabor pero que no tienen otras propiedades farmacológicas. En algunas preparaciones, ciertas impurezas como el alcohol amílico (aceite de fusel) y el acetaldehído actúan como el alcohol, pero son más tóxicos.

El alcohol se metaboliza sobre todo por oxidación y menos de 10% se excreta sin modificación química por la orina, la transpiración y el aliento. La energía liberada por la oxidación del alcohol (7 kcal/g) puede utilizarse de forma tan completa como la derivada del metabolismo de otros carbohidratos. Sin embargo, las calorías por alcohol carecen de nutrientes, como proteínas y [vitaminas](#), y no pueden utilizarse en la reparación de tejidos dañados. Todo el alcohol ingerido, con excepción del que se metaboliza por la alcohol deshidrogenasa (ADH) en la pared gástrica, es llevado por el sistema porta al hígado, en donde varios sistemas enzimáticos pueden oxidarlo de manera independiente en acetaldehído. Los más importantes de ellos, que oxidan 80 a 90% del alcohol *in vivo*, son la alcohol deshidrogenasa y sus isoenzimas. Esta reacción conduce a la formación de acetaldehído y la reducción de ácido nicotínico deshidrogenasa ([NAD](#), *nicotinic acid dehydrogenase*) en dinucleótido de adenina de [nicotinamida](#) ([NADH](#), *nicotinamide adenine dinucleotide*). Una segunda vía menos importante incluye una catalasa, localizada en los peroxisomas y mitocondrias; una tercera utiliza el “sistema microsómico de oxidación del alcohol” (MEOS, *microsomal ethanol oxidizing system*), que se localiza en particular en los microsomas del retículo endoplásmico.

Aún no se establecen detalles del proceso por el que se metaboliza el acetaldehído. Lo más probable es que se convierta en acetato por acción de la aldehído deshidrogenasa. El acetaldehído tiene varios efectos bioquímicos únicos que no produce el alcohol solo. Las personas que se ruborizan con facilidad después de consumir alcohol (chinos, japoneses y otros asiáticos) difieren de “los que no se ruborizan” respecto del metabolismo del acetaldehído más que del metabolismo del alcohol. La reacción del rubor se ha rastreado hasta una deficiencia de actividad de la aldehído deshidrogenasa ([Harada et al.](#)). Se cree que la tasa baja de alcoholismo en asiáticos se relaciona con la reacción de rubor (que es, en efecto, una reacción de alcohol-disulfiram modificada; véase más adelante), pero es difícil que éste sea el caso, ya que los indígenas estadounidenses, un grupo con una incidencia elevada de alcoholismo, muestran la misma reacción.

Miles elaboró hace muchos años una escala que relaciona los diversos grados del trastorno funcional con las concentraciones sanguíneas de alcohol en personas *no habitadas* a éste. Bajo una concentración sanguínea de alcohol de 30 mg/100 ml se observó euforia leve y a una de 50 mg/100 ml incoordinación ligera. La ataxia era franca cuando la concentración alcanzó 100 mg/100 ml; a 200 mg/100 ml hubo confusión y reducción de la actividad mental; a 300 mg/100 ml los sujetos se encontraron estuporosos, y el nivel de 400 mg/100 ml (acompañado por anestesia profunda) fue en potencia letal. Estas cifras son válidas en tanto el contenido del alcohol en la sangre se incrementa de modo sostenido durante un lapso de 2 h.

Para todas las finalidades prácticas, una vez que la absorción termina y se establece un equilibrio con los tejidos, *el etanol se oxida a una tasa constante, independiente de su concentración en la sangre* (cerca de 150 mg de alcohol por kilogramo de peso corporal por hora o alrededor de 29.5 ml de whisky de 45° GL por hora). En realidad se metaboliza un poco más de alcohol por hora cuando las concentraciones iniciales son muy altas y el consumo repetido puede facilitar su metabolismo, pero estos incrementos tienen poca importancia clínica. En contraste, la tasa de oxidación del acetaldehído depende de su concentración en los tejidos. Este hecho tiene importancia en relación con el fármaco [disulfiram](#), que actúa mediante la elevación de la concentración hística necesaria para el metabolismo de cierta cantidad de acetaldehído por unidad de tiempo. El paciente que ingiere [disulfiram](#) y alcohol acumula una cantidad extraordinaria de acetaldehído, lo que le produce náusea, vómito e hipotensión, algunas veces de grado muy intenso e incluso mortal. Algunos otros fármacos (de manera notable sulfonilureas, [metronidazol](#) y [furazolidona](#)) tienen efectos semejantes a los del [disulfiram](#) pero son menos potentes.

El alcohol actúa directamente sobre las membranas neuronales de una manera semejante a como lo hacen los anestésicos generales. Estos agentes, así como los barbitúricos y las benzodiazepinas, son liposolubles y se cree que producen sus efectos al disolverse en las membranas celulares (en

relación directa con el grado de su solubilidad en lípidos). Con el consumo continuo de alcohol, las membranas neuronales se vuelven más “rígidas” y resistentes al efecto fluidificante del alcohol (Chin y Goldstein; Harris et al.). Sin embargo, es poco probable que estos cambios en las propiedades físicas de las membranas celulares sean suficientes por sí mismos para alterar la función celular. Quizá tengan la misma importancia los efectos del alcohol sobre los sistemas receptores de la membrana que regulan los conductos iónicos, en particular los del cloro y el calcio. Un sitio probable que se relaciona con los efectos tóxicos agudos del alcohol es un receptor del neurotransmisor inhibidor ácido aminobutírico gamma (GABA, *gamma-aminobutyric acid*) y su conducto de iones de cloro relacionado. Los antagonistas de las benzodiazepinas parecen bloquear la potenciación del alcohol por el flujo de cloro que induce el GABA. Al igual que el cloro del GABA, los receptores del *N*-metil-D-aspartato (NMDA), que transducen las señales que emite el glutamato (transmisor excitador principal del encéfalo), son sensibles a las concentraciones en extremo bajas de alcohol. Se cuenta también con pruebas de que el alcohol potencia de manera selectiva las corrientes de iones del receptor y se cree que la actividad de este receptor participa en la necesidad de buscar alcohol y drogas y la adicción misma.

El efecto de la administración crónica de alcohol es incrementar el número de conductos del calcio neuronales en la membrana celular. Más aún, los bloqueadores del conducto del calcio que el paciente recibe durante la administración crónica de alcohol impiden el aumento tanto de los conductos del calcio neuronales, como del desarrollo de tolerancia al alcohol (Dolin y Little). Little et al. demostraron la importancia de estos hallazgos: mostraron que los bloqueadores de los conductos del calcio, administrados a animales intoxicados de manera crónica tras la abstinencia, inhiben las convulsiones que causa esta última.

Desde luego, los mecanismos moleculares que participan en la génesis de la intoxicación por alcohol y la tolerancia a éste son mucho más complejos de lo que las observaciones anteriores podrían indicar (véanse las revisiones de Charness y de Samson y Harris). La bibliografía actual referente a este tema es numerosa y muchas veces contradictoria. Aún no se establece un concepto unificado de la función de los neurotransmisores y sus receptores y moduladores en la producción de la intoxicación por alcohol y la tolerancia. La función de los mensajeros celulares internos, que llaman la atención en el campo de las adicciones, se encuentra bajo investigación.

#### Tolerancia al alcohol

Una escala como la que se describe en párrafos anteriores carece casi en su totalidad de valor en el paciente alcohólico crónico, puesto que no toma en consideración el fenómeno de tolerancia. Es de conocimiento general que la persona habituada puede beber más y mostrar menos efectos que el bebedor moderado o el abstemio. Este fenómeno explica los volúmenes sorprendentemente elevados de alcohol que el bebedor crónico puede consumir sin mostrar signos significativos de ebriedad. Los alcohólicos que parecen encontrarse sobrios pueden tener concentraciones de alcohol en la sangre de 400 a 500 mg/100 ml. Este aspecto de la tolerancia siempre debe tomarse en cuenta al juzgar el significado de una medición aislada de la concentración de alcohol en sangre como índice de capacidad funcional. Los mecanismos que subyacen a la tolerancia y a la adicción apenas comienzan a entenderse. Hay pruebas escasas de que una velocidad mayor para el metabolismo del alcohol pudiera explicar de manera adecuada el grado de tolerancia que se observa en los alcohólicos. Una explicación más probable es el incremento de la adaptación neuronal al alcohol. En términos teóricos, los factores que operan en esta adaptación son el incremento de la resistencia de las membranas neuronales a los efectos del alcohol y el aumento del número de conductos del calcio en la membrana celular de las neuronas.

#### Efectos clínicos del alcohol sobre el sistema nervioso

El alcohol funciona como un depresor del sistema nervioso central (SNC). Al parecer, algunos de los efectos tóxicos tempranos del alcohol, como locuacidad, agresividad, actividad excesiva e incremento de la excitabilidad eléctrica de la corteza cerebral (todos sugestivos de estimulación encefálica), se deben a la inhibición de ciertas estructuras subcorticales (tal vez la formación reticular de la parte alta del tronco del encéfalo) que de ordinario modulan la actividad de la corteza cerebral. Asimismo, la hiperactividad inicial de los reflejos tendinosos puede representar una liberación transitoria de las motoneuronas espinales en relación con los centros inhibidores superiores. Sin embargo, con cantidades crecientes de alcohol, la acción depresora se extiende para abarcar también las neuronas corticales y otras del tronco cerebral y raquídeas. El alcohol afecta de manera adversa todas las funciones motoras, el simple mantenimiento de la postura de pie, el control del habla y los movimientos oculares o las habilidades motoras muy organizadas y complejas. Los movimientos para la ejecución de estos actos no sólo se tornan más lentos, sino que además son más imprecisos y ocurren al azar y, por lo tanto, están menos adaptados para el logro de finalidades específicas.

Además, el alcohol trastorna la eficiencia de la función mental al interferir con la rapidez de percepción y la capacidad para persistir en el procesamiento mental. El proceso de aprendizaje se enlentece y es menos eficaz. La facilidad para formar relaciones ya sea de palabras o figuras, y la capacidad para prestar atención, mantenerla y concentrarse se atenúan. Por último, el alcohol trastorna las facultades de juicio y discriminación y, en



última instancia, la capacidad para pensar y razonar con claridad.

El alcoholismo se acompaña de un gran número de trastornos neurológicos. El factor común a todos ellos es, por supuesto, el abuso de alcohol, pero el mecanismo por el que éste produce sus efectos varía de manera notable de un grupo de trastornos a otro y, en muchos casos, como se comentó en el capítulo anterior, el problema esencial es una carencia nutricional. La clasificación siguiente se basa en su mayor parte en mecanismos conocidos.

- I. Intoxicación por alcohol: embriaguez, estado de coma, excitación (“intoxicación patológica”), “lagunas mentales”
- II. Síndrome de abstinencia o supresión: temblor, alucinosis, convulsiones, *delirium tremens* (alucinosis alcohólica)
- III. Enfermedades nutricionales del sistema nervioso que acompañan al alcoholismo ([cap. 40](#))
  - A. Síndrome de Wernicke-Korsakoff
  - B. Polineuropatía
  - C. Neuropatía óptica (“ambliopía por tabaco y alcohol”)
  - D. Pelagra
- IV. Enfermedades de patogenia incierta relacionadas con el alcoholismo
  - A. Degeneración cerebelosa
  - B. Enfermedad de Marchiafava-Bignami
  - C. Mielinólisis pontina central.
  - D. Miopatía y miocardiopatía “alcohólicas”
  - E. Demencia alcohólica
  - F. Atrofia cerebral
- V. Síndrome de alcoholismo fetal
- VI. Trastornos neurológicos que acompañan a la cirrosis y las derivaciones portosistémicas de sangre ([cap. 39](#))
  - A. Estupor y estado de coma hepáticos
  - B. Degeneración hepatocerebral crónica
- VII. Lesiones cerebrales traumáticas adquiridas durante la intoxicación-hematoma subdural, contusión cerebral

## Intoxicación por alcohol y trastornos relacionados

Las manifestaciones usuales de la intoxicación por alcohol son tan familiares que no requieren demasiada descripción. Consisten en grados variables de regocijo y excitación, desinhibición, conducta irregular, locuacidad y habla arrastrada, incoordinación de los movimientos y la marcha, irritabilidad, somnolencia y, en los casos avanzados, estupor y estado de coma. Existen varios tipos *complicados* de intoxicación por alcohol, que se consideran más adelante.

Como se indicó, los síntomas de la intoxicación alcohólica son resultado de la acción depresiva del alcohol en las neuronas cerebrales y raquídeas. En este aspecto, el alcohol actúa sobre las células nerviosas de manera semejante a la de los anestésicos generales y puede causar estado de coma. Sin embargo, a diferencia de los anestésicos, el margen entre la dosis de [etanol](#) que causa anestesia quirúrgica y la que causa depresión respiratoria peligrosa es estrecho, lo que agrega un elemento de urgencia al diagnóstico y tratamiento del coma etílico. Es preciso estar alerta ante la posibilidad de que otros fármacos hipnóticos-sedantes hayan potenciado los efectos depresivos del alcohol. Otra situación peligrosa es la de una lesión cerebral traumática complicada por intoxicación, una circunstancia que tiende a malinterpretarse por la incertidumbre acerca de la causa principal del estupor

o el estado de coma.

### Intoxicación patológica

A pesar de lo que se dijo antes, en raras ocasiones el alcohol tiene un efecto excitador más que sedante. En el pasado esta reacción se conocía como intoxicación patológica o complicada y como estado paranoide alcohólico agudo. Debido a que todas las variantes de intoxicación son patológicas, conceptos más apropiados para designarla son intoxicación atípica o intoxicación alcohólica idiosincrásica. No obstante, aún se utiliza con amplitud el término *intoxicación patológica*. Los límites de este síndrome aún no se establecen. En el pasado las formas variantes de la alucinosis alcohólica y los fenómenos epilépticos, así como la conducta psicopática y delictiva, se incluían de manera indiscriminada. Ahora el término se usa en general para designar las explosiones de furia ciega y conducta agresiva y destructiva. A menudo se logra con grandes dificultades someter al paciente. El ataque termina con sueño profundo, que sobreviene de manera espontánea o en respuesta a la sedación; al despertar, el individuo no recuerda lo que sucedió. Se conocen también grados menores en los que el paciente, después de tomar varias copas, comete indiscreciones sociales graves de forma repetida. Al parecer, esta reacción puede seguir a la ingestión de una cantidad pequeña de alcohol, pero en la experiencia de los autores la cantidad siempre ha sido sustancial. A diferencia de las formas ordinarias de intoxicación por alcohol y abstinencia, esta variante atípica no ha podido producirse en sujetos de experimentación y el diagnóstico depende de los criterios arbitrarios ya mencionados.

La intoxicación patológica se ha atribuido a muchos factores, pero no hay datos importantes que apoyen cualquiera de ellos. Sin embargo, es posible hacer una analogía entre la intoxicación patológica y la reacción paradójica que en ocasiones sigue a la administración de barbitúricos u otros sedantes. Los pocos pacientes atendidos por los autores, sobre todo varones jóvenes en edad escolar o apenas mayores, han sido dóciles y en apariencia bien alineados cuando no beben. Por lo general, han evitado el alcohol después de un primer episodio de esta naturaleza, pero hay excepciones.

Los trastornos principales que deben distinguirse de la intoxicación patológica son las crisis convulsivas del lóbulo temporal, que en ocasiones se manifiestan como brotes de ira y violencia, y los episodios explosivos que caracterizan al comportamiento de algunos sociópatas. El diagnóstico en estos casos puede ser difícil y depende de la inducción de otras manifestaciones de epilepsia del lóbulo temporal o sociopatía. En caso de intoxicación patológica podría requerirse el uso de inmovilizadores y la administración parenteral de [diazepam](#) (5 a 10 mg) o [haloperidol](#) (2 a 5 mg), y repetirla después de 30 a 40 min de ser necesario.

### “Lagunas” alcohólicas

En el lenguaje del alcohólico, el término *laguna* hace referencia a un intervalo durante un periodo de intoxicación intensa que el paciente no recuerda (no obstante el estado de consciencia, de acuerdo con las observaciones de otros, no se encontraba alterado de manera intensa durante el mismo). Sin embargo, no suele llevarse a cabo una evaluación sistemática de la función mental durante el periodo de amnesia. Pocas observaciones indican que se trata de una alteración de la memoria de corto plazo (de retención) y no de un problema de memoria inmediata o de largo plazo; esta manifestación y la amnesia subsecuente del episodio recuerdan un tanto al trastorno conocido como *amnesia global transitoria* ([cap. 20](#)), pero sin el cuestionamiento incesante y repetido, y la competencia en las actividades mentales que no se refieren a la memoria y que caracterizan a la última.

Las lagunas mentales pueden aparecer en cualquier momento durante la evolución del alcoholismo, incluso durante la primera experiencia con la bebida y desde luego se observan en personas que nunca se vuelven alcohólicas. Los hechos sobresalientes son cierto grado de intoxicación que interfiere con el registro de los acontecimientos y la formación de memorias o recuerdos durante el periodo de intoxicación y una cantidad de alcohol ingerido en el consumo social moderado que rara vez produce este efecto.

### Tratamiento de la intoxicación alcohólica grave

El estado de coma por intoxicación alcohólica es una urgencia médica. El objetivo principal del tratamiento es prevenir la broncoaspiración y la depresión respiratoria. Hay que disminuir la concentración sanguínea de alcohol a la brevedad posible. En la actualidad se reconoce que la administración de fructosa o insulina y glucosa con este propósito tiene poco valor, si bien en una época tuvo preferencia. Los analépticos como la anfetamina y varias mezclas de [cafeína](#) y picrotoxina tienen acción antagónica al alcohol sólo en el sentido de que son sustancias que excitan de manera general al sistema nervioso, pero no aceleran la oxidación de esa sustancia y carecen de utilidad clínica. El empleo de hemodiálisis debe considerarse en los pacientes comatosos con concentraciones sanguíneas de alcohol muy elevadas (>500 mg/100 ml), en particular si se acompañan de acidosis, y en los que ingirieron al mismo tiempo metanol o etilenglicol, o alguna otra sustancia dializable.

## Alcoholes metílico, amílico e isopropílico y etilenglicol

El envenenamiento con alcoholes distintos al etílico es raro pero catastrófico. El *alcohol amílico* (aceite de fusel) y el *alcohol isopropílico* se emplean en los solventes industriales y en la elaboración de los barnices, lacas y productos farmacéuticos; además, el alcohol isopropílico para realizar frotamientos puede adquirirse con facilidad. Una intoxicación puede ocurrir después de ingerir estos alcoholes o inhalar sus vapores. Los efectos de ambos son muy similares a los del alcohol etílico, pero mucho más tóxicos. También tienen en común la generación de acidosis, por lo general con desequilibrio aniónico y, si la muestra del suero se obtiene poco después de la ingestión, con una brecha osmolar que representa a las moléculas del alcohol circulante.

El *alcohol metílico* (metanol, alcohol de madera) es un componente de los anticongelantes y muchos combustibles y se emplea en la elaboración de formaldehído, como un solvente industrial y como adulterante de las bebidas alcohólicas; estas últimas son las productoras más frecuentes de intoxicación por alcohol metílico. La oxidación del alcohol metílico hasta formaldehído y ácido fórmico se efectúa con cierta lentitud; por consiguiente, los signos de intoxicación no aparecen por varias horas o quizá se retrasen un día o más. Muchos de los efectos tóxicos son similares a los del alcohol etílico, pero además el envenenamiento grave por alcohol metílico puede generar grados notables de acidosis (con desequilibrio aniónico). Sin embargo, las características distintivas de esta intoxicación son daño de las células ganglionares de la retina (que da lugar a escotomas y grados variables de ceguera, pupilas dilatadas no reactivas y edema de la retina) y degeneración bilateral del putamen, visible con facilidad en estudios imagenológicos del encéfalo. Quienes sobreviven pueden quedar ciegos o, menos a menudo, sufrir necrosis del putamen y distonía o enfermedad de Parkinson (McLean et al.). El aspecto más importante del tratamiento es la administración intravenosa de grandes cantidades de bicarbonato de sodio a fin de revertir la acidosis. Por lo general son coadyuvantes útiles hemodiálisis y el 4-metilpirazol (véase más adelante) por el ritmo lento de oxidación del metanol.

El *etilenglicol*, un alcohol alifático, es un solvente industrial que se emplea a menudo y es el constituyente principal de los anticongelantes. En ocasiones, los alcohólicos lo consumen en esta última forma (5 000 casos de envenenamiento por año en Estados Unidos) y en intentos de suicidio con resultados desastrosos. Al inicio, el paciente tan sólo parece ebrio, pero después de un periodo de 4 a 12 h desarrolla hiperventilación y acidosis metabólica intensa, seguidas por confusión, convulsiones, coma, insuficiencia renal y muerte, en sucesión rápida. Una característica frecuente, pero no invariable, es la linfocitosis en el LCR. La acidosis metabólica resulta de la conversión del etilenglicol en ácido glicólico por efecto de la deshidrogenasa del alcohol, situación que produce un desequilibrio aniónico que refleja la presencia de esta sustancia adicional en la sangre. (El desequilibrio aniónico se ha definido en diferentes formas, pero la más conveniente es la diferencia entre el ion  $\text{Na}^+$  y la suma de iones negativos,  $\text{Cl}^-$  más  $\text{HCO}_3^-$  [para este último se utiliza el  $\text{CO}_2$  venoso]; un valor mayor de 12 se considera un desequilibrio.) La causa de la toxicidad renal es menos clara (quizá sea resultado de la formación de oxalato a partir del glicolato, y del depósito de cristales de oxalato en los túbulos renales (uno de los pacientes recién atendidos de los autores tuvo cristales de hipurato en la orina, hallazgo que resulta más característico de la ingestión de tolueno). Estos cristales aparecen en la orina y en ocasiones en el LCR; su presencia facilita el diagnóstico.

### Tratamiento de la intoxicación alcohólica no alcohólica

Hasta hace relativamente poco tiempo el tratamiento del envenenamiento con etilenglicol consistía en hemodiálisis y administración intravenosa de bicarbonato de sodio y *etanol*, este último a manera de sustrato competitivo para la alcohol deshidrogenasa. Sin embargo, el uso de *etanol* en este régimen es problemático. Baud et al., y en fecha más reciente Brent et al. y Jacobsen, sugirieron la administración intravenosa de 4-metilpirazol (fomepizol), que es un inhibidor mucho más eficaz de la alcohol deshidrogenasa que el propio alcohol. También recomiendan esta forma de tratamiento para el envenenamiento con metanol. La información de la *American Academy of Toxicology* se cita en una revisión de Brent sobre el uso de fomepizol que se recomienda al lector interesado. Por lo general, sea para metanol o para etilenglicol, una concentración plasmática del alcohol mayor de 20 mg/100 ml o que supere los 10 mg/100 ml si se combina con una discrepancia osmolar mayor de 10, se considera apropiada para iniciar el fármaco. En caso del etilenglicol, la oxaluria y la acidosis son factores adicionales que indican el inicio del tratamiento. La diálisis se conserva como tratamiento esencial si el daño cerebral y renal no está muy avanzado.

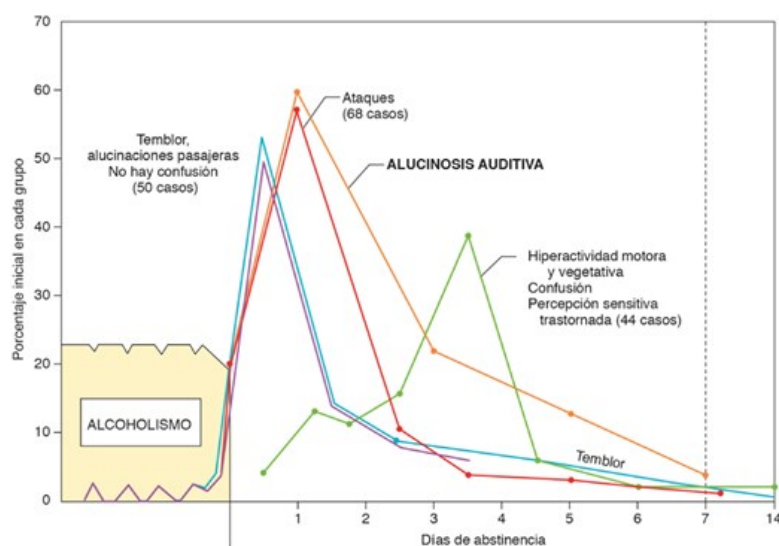
Algunos de los pacientes que se recuperan de los efectos renales y metabólicos conservan defectos múltiples de los nervios craneales, en particular el séptimo y el octavo. Estas últimas anomalías se desarrollan seis a 18 días después de la ingestión del etilenglicol y se atribuyen al depósito de cristales de oxalato a lo largo de las porciones subaracnoideas de los nervios afectados (Spillane et al.).

### Síndrome de abstinencia del alcohol

Se trata del complejo sintomático bien reconocido con temblor, alucinaciones, convulsiones, confusión, e hiperactividad psicomotora y autónoma. Aunque el factor más franco en la producción de estos síntomas es un periodo sostenido de ebriedad crónica, sólo es observable después de un periodo de abstinencia relativa o absoluta de alcohol y por ello la designación de síndrome de *abstinencia* o *supresión*. La [figura 41-1](#) ilustra este concepto. Cada una de las manifestaciones principales del síndrome de abstinencia puede presentarse de una manera más o menos pura, y de esta forma se describen más adelante, aunque por lo general se presentan combinadas. Los síntomas principales de la abstinencia se observan sobre todo en el bebedor compulsivo o que lo hace en intervalos cíclicos, pero el bebedor constante no está exento si por alguna razón abandona el consumo, como en el caso de ser hospitalizado para una cirugía o por alguna experiencia subjetiva de padecimiento médico. El síndrome completo, que se describe más adelante, se denomina *delirium tremens* (alucinosis alcohólica).

FIGURA 41-1.

Relaciones de los trastornos neurológicos agudos con la interrupción del alcohol. El periodo de alcoholismo sombreado se acortó de manera notable y no se expresa en términos cuantitativos. La escotadura periódica en la línea basal representa los temblores, la náusea y los otros fenómenos que tienen lugar después de una noche de sueño. Las relaciones temporales de los diversos grupos de síntomas con la abstinencia se explican en el texto. (Adaptada con autorización de Victor M, Adams RD: The effect of alcohol on the nervous system. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 32:526, 1953.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor: Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Temblor

Los temblores son la manifestación más frecuente del síndrome de abstinencia y a menudo se conocen en el lenguaje popular como “sacudidas” o “escalofríos”, en combinación con irritabilidad general y síntomas digestivos, en particular náusea y vómito. Estos síntomas aparecen por primera vez tras varios días de ingerir alcohol, casi siempre por la mañana, después de una noche de abstinencia. El paciente “tranquiliza sus nervios” con unas cuantas copas y después queda en condiciones de beber durante el resto del día sin grandes molestias. Los síntomas vuelven en las mañanas sucesivas con gravedad creciente. Después aumentan de manera notable y llegan a su intensidad máxima 24 a 36 h después de interrumpir por completo la ingestión de alcohol. El *temblor generalizado* es la característica más palpable. Es de frecuencia rápida (6 a 8 Hz), ligeramente irregular y de gravedad variable, y tiende a disminuir cuando el sujeto se encuentra en un entorno tranquilo y a incrementarse con la actividad motora o la tensión emocional. El temblor puede ser tan violento que el individuo no puede mantenerse de pie sin ayuda, hablar con claridad o comer sin que lo asistan. En ocasiones hay pocas pruebas objetivas del temblor y el individuo se queja sólo de que “tiembla por dentro”.

En el transcurso de algunos días ceden en gran medida la fascies rubicunda, la anorexia, la taquicardia y temblor que caracterizan al síndrome de abstinencia leve, pero es posible el estado excesivo de alerta, la tendencia a sorprenderse con facilidad y la excitabilidad del movimiento puede persistir durante una semana o más. Los sentimientos de desasosiego podrían no resolverse del todo durante 10 a 14 días. Según Porjesz y Begleiter, ciertas anomalías electrofisiológicas (disminución de las amplitudes de los potenciales sensitivos provocados y latencias prolongadas y las velocidades de conducción de los potenciales auditivos del tronco del encéfalo) persisten mucho después que las anomalías clínicas desaparecen.

## Alucinaciones

Los síntomas de trastornos de la percepción ocurren en cerca de la cuarta parte de los individuos temblorosos hospitalizados. El paciente puede quejarse de “malos sueños” (crisis de pesadillas relacionadas con trastornos del sueño) que encuentra difíciles de separar de las experiencias reales. Puede interpretar de manera errónea los sonidos y las sombras o quizá los objetos familiares se deformen y adopten formas irreales (ilusiones). También puede haber más alucinaciones francas, que son de tipo puramente visual, visual y auditivo mixtos, táctiles u olfativas, en este orden de frecuencia. Hay poca evidencia que respalde la creencia popular de que determinadas alucinaciones visuales (insectos, elefantes de color rosa) son específicas del alcoholismo. En realidad, las alucinaciones abarcan todo el espectro de la experiencia visual. Más a menudo son animadas que inanimadas; pueden aparecer personas o animales de forma aislada o en conjuntos, encogidos o aumentados de tamaño, naturales y placenteros o deformados, repugnantes o aterradores. Las alucinaciones pueden ser un fenómeno aislado que dura unas cuantas horas y aparecen de manera tardía junto con otros signos de abstinencia.

### Alucinaciones auditivas agudas y crónicas

Un tipo especial de psicosis alcohólica, que consiste en alucinosis auditiva más o menos pura, se reconoce desde hace muchos años. Kraepelin se refirió a tal estado como “locura alucinatoria de los borrachos” o “manía alcohólica”. Victor y Hope elaboraron un informe de 75 casos. Al principio la característica central de la enfermedad es la presencia de alucinaciones auditivas a pesar de un sensorio por lo demás claro; es decir, los pacientes no están desorientados ni obnubilados y tienen la memoria intacta. Las alucinaciones pueden adoptar la forma de sonidos no estructurados, como zumbidos, campanileo, disparos de arma de fuego o chasquidos (alucinaciones elementales de Bleuler), o pueden ser de tipo musical, como un murmullo o un canto de tono bajo. Sin embargo, las alucinaciones más comunes son voces humanas. Cuando éstas pueden identificarse a menudo se atribuyen a los familiares, los amigos o los vecinos del paciente y, en casos raros, a Dios, un aparato de radio o un televisor. Las voces pueden dirigirse de manera directa al paciente, pero la mayor parte de las veces se discuten en tercera persona. En la mayor parte de los casos las voces son malignas, reprobatorias o amenazadoras y trastornan al individuo; no obstante, una proporción considerable no es desagradable y no trastorna al individuo. Para él las voces se escuchan con claridad, son muy reales y tienden a exteriorizarse, es decir, proceden de la parte trasera de un mueble o una puerta, desde el corredor o a través de una pared, una ventana o el suelo. Otra característica de las alucinaciones auditivas es que la respuesta del paciente es más o menos comprensible en vista de su contenido. Puede llamar a la policía para buscar protección o levantar una barricada contra quienes lo atacan; incluso intenta suicidarse para evitar las amenazas de las voces. Las alucinaciones son más prominentes durante la noche y su duración varía en gran medida: son momentáneas o reaparecen de manera intermitente durante días hasta desaparecer y, en casos excepcionales, duran semanas o meses.

Mientras alucinan, la mayoría de los pacientes no se percatan de la irrealidad de sus alucinaciones. Al presentarse mejoría, el paciente comienza a cuestionar la falta de autenticidad y podría rehusarse a hablar sobre ellas, e incluso cuestionar su propia cordura. La recuperación completa se caracteriza por la percepción de que las voces eran imaginarias y la capacidad para recordar, a veces con notable claridad, algunas partes del contenido anormal de los pensamientos de la crisis psicótica.

Una característica única de esta psicosis alcohólica es su evolución hasta un estado de *alucinosis auditiva crónica* en un número pequeño de pacientes. El trastorno crónico se vuelve similar al agudo, pero los síntomas cambian después de un breve periodo, tal vez una semana o dos. El individuo se tranquiliza y resigna, aunque las alucinaciones aún son amenazadoras y detractoras. Las ideas de referencia e influencia y otros delirios paranoides mal sistematizados se tornan notables. En esta etapa la enfermedad puede confundirse con esquizofrenia paranoide y, en realidad, así la identificó Bleuler. Sin embargo, hay diferencias de consideración entre ambos trastornos: la enfermedad del alcohólico se desarrolla en relación estrecha con una borrachera sostenida y los antecedentes rara vez revelan rasgos de personalidad esquizoide. Más aún, los pacientes alcohólicos con alucinaciones no se distinguen por una gran incidencia de esquizofrenia en sus familias (Schuckit y Winokur; Scott) y muchos de ellos, que Victor y Adams valoraron mucho después de sus ataques agudos, no mostraron incidencia incrementada de esquizofrenia. Algunos indicios señalan que los ataques repetidos de alucinosis auditiva aguda dejan al enfermo más susceptible al estado crónico.

### Crisis epilépticas por abstinencia (“ataques de ron”)

Las crisis convulsivas son comunes durante la abstinencia del alcohol (es decir, la abstinencia relativa o absoluta tras un periodo de embriaguez crónica). Más de 90% de las convulsiones por abstinencia se produce en las 7 a 48 h que siguen a la interrupción del alcoholismo, con una incidencia máxima entre las horas 13 y 24. El electroencefalograma (EEG) por lo general es anormal durante el periodo de actividad convulsiva, pero se normaliza

en cuestión de días, aunque el paciente puede proseguir hasta desarrollar alucinosis alcohólica. Durante el periodo de actividad convulsiva y durante varios días después, el paciente suele tener sensibilidad inusual a la estimulación estroboscópica; casi la mitad de los pacientes responde con mioclonías generalizadas o alguna convulsión (respuesta fotoparoxística).

Las convulsiones que ocurren en el periodo de abstinencia tienen otras características distintivas. Pueden ser únicas, pero en la mayor parte de los casos se presentan en ataques de dos a seis, algunas veces incluso más; 2% de los pacientes estudiados por Victor (1968) desarrollaron estado epiléptico. Las crisis son generalizadas y convulsivas. Las crisis epilépticas focalizadas siempre deben sugerir la presencia de una lesión cerebral localizada (las más de las veces traumática), además de los efectos del alcohol. El 28% de los pacientes con crisis de abstinencia generalizada atendidos por Victor experimentó por último *delirium tremens* o alucinosis alcohólica (véanse Victor, Adams y Collins; el porcentaje es menor en otras series); las convulsiones casi siempre precedieron al delirio. El estado de estupor poscrítico puede mezclarse de manera imperceptible con el inicio del delirio o bien desaparece en varias horas e incluso un día o más antes de que se establezca el delirio. Las convulsiones de este tipo aparecen de manera característica en personas cuyos antecedentes de alcoholismo se extienden a muchos años y deben distinguirse de las otras formas de convulsiones que inician durante la vida adulta. El término *ataques de ron* o *ataques de whisky* (las denominaciones que en ocasiones utilizan los alcohólicos) se reserva para las crisis epilépticas con los atributos que se describen aquí. Esto sirve para distinguir una forma de actividad convulsiva que ocurre sólo en el periodo de abstinencia inmediato de las convulsiones que tienen lugar entre una embriaguez y otra, mucho después de completar la abstinencia.

Es importante señalar que el alcohol también afecta la forma idiopática o postraumática frecuente de la epilepsia. En estos tipos de epilepsia pueden precipitarse una crisis convulsiva o varias durante un periodo breve de ingestión de alcohol (p. ej., un fin de semana o incluso una tarde de consumo social intenso); resulta de interés que en estas circunstancias las convulsiones no se producen cuando el sujeto está intoxicado, sino a la mañana siguiente, en el periodo de “sobriedad”. Salvo por la arritmia transitoria durante el periodo de abstinencia, la incidencia de anomalías EEG en los pacientes que tuvieron ataques de ron no es mayor que en las personas normales, en agudo contraste con los EEG de los pacientes no alcohólicos que experimentan convulsiones recurrentes.

### Tratamiento y prevención de convulsiones por abstinencia

La mayor parte de los pacientes que se encuentran en periodo de abstinencia no requiere el uso de antiepilépticos, puesto que el episodio completo de actividad convulsiva (ya sea una sola convulsión o una serie corta de éstas) podría haber concluido antes de que el paciente fuera presentado para recibir atención médica. La administración parenteral de **diazepam** o **fenobarbital** sódico en una fase temprana del periodo de abstinencia permite, no obstante, prevenir los ataques por abstinencia en pacientes con antecedente de este trastorno, así como en quienes pudiera esperarse que desarrollaran crisis epilépticas durante la abstinencia del alcohol. Esta estrategia recibe respaldo de las observaciones de D’Onofrio et al., en el sentido de que el **lorazepam** intravenoso (2 mg en 2 ml de solución salina normal) es muy efectivo para prevenir las *convulsiones recurrentes* una vez que se presenta una convulsión durante el mismo periodo de abstinencia. Sólo tres de cada 100 pacientes tratados de esta manera presentaron una segunda convulsión en el transcurso de 48 h, en comparación con 21 de 86 pacientes sin tratamiento. La administración a largo plazo de anticonvulsivos no es necesaria o práctica: si los pacientes se mantienen en abstinencia no presentan convulsiones; si reinician el consumo, es común que dejen de tomar sus medicamentos. Por otra parte, no hay certeza de que la administración persistente de anticonvulsivos prevenga de manera confiable las crisis epilépticas por abstinencia. Los casos aislados de estado epiléptico deben manejarse de manera independiente a su etiología (cap. 15). El objetivo del tratamiento en los alcohólicos con antecedentes de epilepsia idiopática o postraumática debe ser la abstinencia del alcohol, ya que existe una tendencia, aun en los periodos cortos de consumo, a precipitar crisis epilépticas. Estos individuos deben mantenerse bajo tratamiento con anticonvulsivos.

### Delirium tremens y trastornos relacionados

El *delirium tremens* o alucinosis alcohólica es el más impresionante y grave de todos los trastornos alcohólicos. Se caracteriza por confusión profunda, delirio, alucinaciones vívidas, temblor, agitación e incapacidad para conciliar el sueño, así como por los signos relacionados con el incremento de la actividad del sistema nervioso autónomo (es decir, midriasis, fiebre, taquicardia y sudación profunda). En el capítulo 19 se presentan de manera detallada las características clínicas del delirio relacionado con DT y otras enfermedades que lo imitan.

La alucinosis alcohólica se desarrolla en uno de varios contextos. El paciente, un bebedor crónico, puede ingresar al hospital por una enfermedad no relacionada, un accidente o una operación y se torna delirante al cabo de dos a cuatro días o incluso más. En otros casos, tras una ingestión prolongada, el sujeto puede completar varios días de temblores y alucinosis o una o más crisis epilépticas, e incluso estar en recuperación de estos



síntomas cuando la alucinosis alcohólica se desarrolla, más bien de manera repentina como regla.

Respecto de la frecuencia de la alucinosis alcohólica, Foy y Kay informaron una incidencia de 0.65% de todos los pacientes ingresados por otras causas en un hospital general grande. Entre 200 alcohólicos consecutivos que ingresaron a un hospital de la ciudad, [Ferguson et al.](#) informaron que 24% desarrollaron alucinosis alcohólica; entre éstos, 8% murió (cifras considerablemente mayores que las registradas en el hospital en que laboran los autores) (véase más adelante). Por supuesto, la incidencia registrada de alucinosis alcohólica varía de manera considerable de acuerdo con la población de cada hospital.

En la mayor parte de los casos, la alucinosis alcohólica es benigna, de corta duración y termina de forma tan repentina como empieza. El paciente, agotado por la actividad incesante y la vigilia por varios días, cae en un sueño profundo y después despierta lúcido, tranquilo y agotado, casi sin recuerdos de los sucesos del periodo delirante. Con menor frecuencia, el estado delirante disminuye de manera gradual con episodios intermitentes de recurrencia. En cualquier caso, cuando la alucinosis alcohólica se presenta como una sola crisis, la duración es de 72 h o menos en cerca de 80% de los casos. Con frecuencia todavía menor puede haber una o más recaídas, varias crisis de delirio de gravedad variable separadas por intervalos de lucidez relativa y todo el proceso dura varios días o en ocasiones hasta cuatro a cinco semanas.

En el pasado, cerca de 15% de los casos de alucinosis alcohólica terminaba con la muerte, pero ahora la cifra se aproxima más a 5%. Muchos de los casos mortales se relacionan con una enfermedad infecciosa o una lesión traumática, pero en otros no puede identificarse una enfermedad que complique la situación. Muchos de los pacientes mueren en un estado de hipertermia; en algunos, la muerte sobreviene de modo tan súbito que la naturaleza de los acontecimientos terminales no puede determinarse. Por lo general es posible seguir los informes de series de casos con una tasa muy baja de mortalidad por alucinosis alcohólica hasta una incapacidad para distinguir entre ésta y las variantes menores del síndrome de abstinencia, que son mucho más comunes y casi nunca inducen la muerte.

Es posible resaltar aquí la experiencia de los autores con el delirio después de la abstinencia de barbitúricos ([Romero et al.](#)), que prácticamente es idéntica al cuadro de alucinosis alcohólica, que incluye la detención abrupta de los síntomas, como se analiza en la adelante en la sección “[Síndrome de abstinencia o supresión de barbitúricos](#)”.

Existen también estados de abstinencia de alcohol, relacionados de manera estrecha con la alucinosis alcohólica y de una frecuencia similar, en los que una faceta del complejo de la alucinosis referida predomina hasta casi excluir todos los demás síntomas. El paciente puede sufrir tan sólo un estado pasajero de confusión menor, agitación o conducta peculiar que dura varios días o algunas semanas. En otros casos se observa un estado alucinatorio y delirante vívido y conducta anormal coherente con las falsas creencias del sujeto. A diferencia de la alucinosis alcohólica común, los estados atípicos por lo general se presentan como una sola crisis circunscrita sin recurrencias; sólo rara vez los anteceden las convulsiones y no culminan en la muerte.

El examen patológico es irrelevante en los pacientes con alucinosis alcohólica. No se hallaron edema o tumefacción encefálica en el material patológico de los autores, excepto cuando el choque o la hipoxia ocurrieron de manera terminal. El estudio de microscopio de luz no revela cambios notorios en el encéfalo, como cabría esperar en una enfermedad que en esencia es reversible. Los datos del EEG se describieron en relación con las convulsiones por abstinencia.

### Patogenia de los trastornos de temblor-alucinación-delirio

Por muchos años, antes de 1950, era una creencia común que estos síntomas representaban las formas más graves de intoxicación por alcohol (una idea que no satisface la lógica clínica más simple). Los síntomas de toxicidad (que consisten en dificultad para hablar, conducta desinhibida, marcha tambaleante, estupor y coma) son por sí mismos distintivos y, en cierto sentido, opuestos al complejo sintomático de temblor, convulsiones y delirio. A partir de las observaciones efectuadas en seres humanos y animales de experimentación, resulta claro que el factor más importante e indispensable en la génesis de la alucinosis alcohólica y los trastornos relacionados es la abstinencia del alcohol después de un periodo de intoxicación crónica sostenida. Más aún, la aparición de los síntomas de abstinencia depende de la disminución rápida de la concentración sanguínea de alcohol a partir de una previa más alta y no necesariamente de la desaparición completa del alcohol en la sangre.

Los mecanismos por los que la abstinencia de alcohol produce síntomas empiezan a comprenderse. Salvo en los casos menores, la etapa temprana de la abstinencia de alcohol se acompaña de disminución de la concentración sérica de [magnesio](#) e incremento del pH arterial, esto último con base en la alcalosis respiratoria ([Wolfe y Victor](#)). Es probable que el efecto compuesto de estos dos factores, ambos relacionados con hiperexcitabilidad del sistema nervioso, sea el causante de las convulsiones y los otros síntomas que caracterizan la etapa temprana de la abstinencia. Sin embargo, estos

factores por sí mismos no suministran una explicación. Los mecanismos moleculares que al parecer operan en la génesis de la tolerancia al alcohol y la abstinencia de éste se estudiaron antes. El sistema gabaérgico es el referido con más firmeza, en parte porque el uso crónico de alcohol regula a la baja los receptores para este neurotransmisor inhibitor, pero la situación no es tan simple puesto que el alcohol también inhibe al sistema glutaminérgico excitador.

#### Estudios de laboratorio

Rara vez la glucemia está gravemente disminuida en los estados de abstinencia del alcohol. La cetoacidosis con glucemia normal es otro dato poco común. La frecuencia e importancia de los trastornos de electrolitos son variables. Los valores séricos de sodio se alteran rara vez y más a menudo se encuentran incrementados más que disminuidos. Lo mismo puede decirse del cloruro y el fosfato. Las concentraciones séricas de calcio y potasio disminuyeron en cerca de la cuarta parte de los pacientes de los autores. La mayoría de los individuos muestra cierto grado de hipomagnesemia,  $PCO_2$  baja y pH arterial elevado, anomalías que tal vez sean importantes en la patogenia de los síntomas de abstinencia (véase después). Las anomalías del LCR ocurren de manera impredecible (por lo general normal), al igual que los cambios en la CT o la MRI; pueden revelar la presencia de alguna complicación médica o quirúrgica. El aumento de las dimensiones del tercer ventrículo y los ventrículos laterales constituye un hallazgo frecuente (véase más adelante). La MRI es normal, a menos que exista enfermedad de Wernicke incipiente, en cuyo caso podrían apreciarse lesiones en la región periacueductal y subtalámica, como se describe en el capítulo anterior.

#### Tratamiento de la alucinosis alcohólica y los síntomas menores de abstinencia

El tratamiento de la alucinosis alcohólica comienza con la búsqueda de lesiones asociadas (en particular, lesión cefálica con laceraciones cerebrales o hematoma subdural), infecciones (neumonía o meningitis), pancreatitis y hepatopatía (véase [cap. 19](#)). En virtud de la frecuencia y gravedad de estas complicaciones, deben obtenerse radiografías de tórax y rastreo por CT en la mayor parte de los casos, además de practicar punción lumbar ante la más leve sospecha de meningitis. En las formas graves de alucinosis alcohólica la temperatura, el pulso y la presión arterial deben registrarse a intervalos frecuentes como anticipación al colapso circulatorio periférico y la hipertermia que, además de los efectos de la lesión y la infección, por lo general son las causas de muerte en esta enfermedad. En caso de hipotensión debe actuarse con prontitud mediante el uso de líquidos intravenosos y, de ser necesario, vasopresores. La ocurrencia de hipertermia exige el empleo de un colchón de enfriamiento por evaporación, además del tratamiento específico de cualquier infección posible.

Un elemento adicional importante en el tratamiento es la corrección de los desequilibrios de líquidos y electrolitos, en particular hipopotasemia e hipomagnesemia graves. Los grados intensos de agitación y transpiración pueden requerir la administración de más de 5 L de líquido todos los días, de los cuales por lo menos 1 500 a 2 000 ml deben ser salinos isotónicos. Los electrolitos específicos y las cantidades por administrar dependen de los valores de laboratorio obtenidos. Si la concentración sérica de sodio es en extremo baja, debe tenerse cautela al incrementarla, puesto que podría inducirse mielinólisis pontina central (véase [cap. 39](#)). La administración de glucosa es un asunto urgente en el caso raro de hipoglucemia. Los pacientes que experimentan cetoacidosis alcohólica grave y glucemia normal o sólo un poco elevada, casi siempre se recuperan rápidamente, sin necesidad de insulina.

Debe enfatizarse, al igual que se menciona en el [capítulo 40](#), que existe un riesgo singular al utilizar soluciones con glucosa en pacientes alcohólicos. La administración intravenosa de glucosa podría inducir el consumo de las últimas reservas de [tiamina](#) y precipitar la enfermedad de Wernicke. De manera característica, estos sujetos han subsistido con una dieta desproporcionadamente alta en carbohidratos (además del alcohol, que se metaboliza por completo como carbohidrato) y baja en [tiamina](#) y sus reservas corporales de [vitaminas](#) del complejo B tal vez estén reducidas aún más a causa de gastroenteritis y diarrea. Por este motivo es una buena práctica añadir [vitaminas](#) B, en particular [tiamina](#) (que también puede suministrarse por vía intramuscular), en todos los casos que requieran glucosa administrada por vía parenteral, aunque el trastorno alcohólico bajo tratamiento, como la alucinosis alcohólica, no se deba a ninguna deficiencia vitamínica.

En relación con el uso de medicamentos para el tratamiento de los síndromes de abstinencia, es importante distinguir entre los síntomas leves, que en esencia son benignos y responden casi a cualquier fármaco sedante, y un cuadro franco de alucinosis alcohólica. No hay una manera específica de predecir si un paciente con signos tempranos de abstinencia evolucionará hacia la alucinosis alcohólica. En el último estado, el objetivo de la terapia es bloquear la hiperactividad psicomotora y autónoma, prevenir el agotamiento y facilitar la administración de líquidos parenterales y de cuidados de enfermería; no debe intentarse suprimir la agitación “a cualquier costo”, puesto que para esto se requiere una dosis de fármaco que podría deprimir la respiración.

Existen diversos medicamentos que son eficaces para controlar los síntomas de abstinencia. Los más populares han sido el [clordiazepóxido](#), el [diazepam](#) y los medicamentos auxiliares [clonidina](#) y bloqueadores adrenérgicos beta, así como cierto número de anticonvulsivos antiguos y recientes, como la [gabapentina](#), que puede reducir los requerimientos de sedantes. Existen posibilidades limitadas para la elección de sedantes primarios en relación con su eficacia terapéutica. Más aún, se cuenta con pocos datos que indiquen que cualquiera de ellos puede prevenir la alucinosis, alcohólica o no, o acortar la duración, o bien alterar la tasa de mortalidad por alucinosis alcohólica ([Kaim et al.](#)). Kosten y O'Connor presentaron un resumen contemporáneo del manejo farmacológico de la abstinencia. En general, deben evitarse los fármacos del grupo de la fenotiazina porque reducen el umbral convulsivo. Es probable que el uso de cualquiera de los medicamentos de la diazepina sea tan eficaz como una dosis aislada de [lorazepam](#) para la supresión profiláctica de las convulsiones (véase el comentario anterior).

Si se requieren medicamentos parenterales, los autores prefieren el uso de 10 mg de [diazepam](#) o [clordiazepóxido](#) por vía intravenosa, y su repetición en una o dos ocasiones a intervalos de 20 a 30 min, hasta que el paciente se encuentra tranquilo, pero despierto; también están en favor de la aplicación de [midazolam](#) en circunstancias en que existe control estrecho, cuando la hiperactividad y las alucinaciones son extremas. Los bloqueadores adrenérgicos beta, como [propranolol](#), [labetalol](#) y [atenolol](#), son útiles en cierto grado para reducir la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el temblor. La lofexidina, un agonista  $\alpha_2$  que bloquea centralmente los impulsos autónomos, y la [clonidina](#) también son útiles para reducir la gravedad de casi todos los síntomas de abstinencia, pero no se recomiendan como único tratamiento. Los corticoesteroides no tienen lugar en el tratamiento del síndrome de abstinencia, y por lo general no son necesarios agentes más potentes, como el [propofol](#).

## Síndrome de Wernicke-Korsakoff y enfermedades nutricionales en el paciente alcohólico

El alcoholismo ofrece el terreno ideal para el desarrollo de enfermedades nutricionales del sistema nervioso (véase [cap. 40](#)). Aunque sólo una pequeña proporción de los alcohólicos experimenta alteraciones nutricionales, el número global de éstas es sustancial a causa de la frecuencia del alcoholismo. La importancia de las enfermedades por deficiencias inducidas por el alcohol se relaciona con el hecho de que pueden prevenirse y, si se descuidan, pueden conducir a una incapacidad permanente. Estas afecciones, en particular el síndrome de Wernicke-Korsakoff, se describen con detalle en el [capítulo 40](#). Contrario a la opinión general sobre la prevención de la enfermedad de Wernicke, el contenido de [vitaminas B](#) en la cerveza estadounidense y otros licores es tan baja que tiene poco valor nutricional ([Davidson](#)).

## Trastornos de patogenia incierta relacionados con el alcoholismo

En el [capítulo 40](#) también se describieron las llamadas *degeneración cerebelosa alcohólica* y *enfermedad de Marchiafava-Bignami*. La primera es casi con certeza de origen nutricional; en la segunda parece probable una causa nutricional y metabólica, pero aún no se establece con claridad. No obstante que la mielinólisis pontina central se observa con frecuencia en alcohólicos, se analiza de manera más apropiada junto con los trastornos metabólicos adquiridos, por lo general por una corrección demasiado rápida de la hiponatremia ([cap. 39](#)). Ciertos padecimientos del músculo esquelético y cardíaco vinculados con el alcoholismo (*miopatía* y *miocardiopatía alcohólicas agudas*) se describen en el [capítulo 45](#), con las miopatías secundarias a fármacos y toxinas. Aún falta referirse a los diversos trastornos patológicos que se atribuyen al alcoholismo, pero en los que las relaciones causales con el abuso del alcohol o una deficiencia nutricional o algún otro factor no están claras.

## Demencia alcohólica y atrofia cerebral

El término *demencia alcohólica* se emplea con amplitud y a menudo sin distinción para designar una forma al parecer diferente de la demencia atribuible a los efectos crónicos directos del alcohol sobre el encéfalo. Por desgracia, nunca se ha delineado de manera satisfactoria desde los puntos de vista clínico o patológico un síndrome incluido bajo el título *demencia alcohólica* y sus múltiples sinónimos (*estado de deterioro alcohólico*, *psicosis alcohólica crónica*, *síndrome encefálico crónico u orgánico causado por alcohol*). En la obra *Comprehensive Textbook of Psychiatry* se define como “desintegración gradual de la estructura de la personalidad con labilidad emocional, pérdida del control y demencia” ([Sadock y Sadock](#)). Los ejemplos de tal estado muestran un grupo muy diverso de síntomas: celos y desconfianza; vulgaridad de la conducta y otros trastornos de la personalidad y la conducta; deterioro del rendimiento en el trabajo, los cuidados personales y los hábitos de vida, y desorientación, trastornos del juicio y defectos de la función intelectual, en particular de la memoria.

Se efectuaron intentos para redefinir la demencia alcohólica. Cutting y Lishman por separado propusieron que el término *psicosis de Korsakoff* se limitara a los individuos con un trastorno de la memoria bastante puro de inicio agudo y que los sujetos con síntomas más globales de deterioro intelectual, de evolución gradual, se consideraran casos de demencia alcohólica. Éstos son criterios diagnósticos más bien débiles. Como se señaló en el [capítulo 40](#), la psicosis de Korsakoff puede tener un inicio insidioso y un progreso gradual, y los pacientes con ese trastorno, además de su defecto

amnésico, muestran alteraciones de las funciones cognitivas que dependen poco o nada de la memoria. Lo que es más importante, en ninguno de los pacientes designados por estos autores como caso de demencia alcohólica se efectuó la exploración neuropatológica, sin la cual la valoración clínica debe considerarse arbitraria e imprecisa.

Los cambios patológicos que al parecer subyacen a la demencia alcohólica están definidos incluso con menor precisión que el síndrome clínico. Courville, cuyos escritos se citan con mucha frecuencia a este respecto, describió una serie de cambios corticales y cerebrales que atribuyó a los efectos tóxicos del alcohol. En una inspección cercana, algunos de ellos resultaron ser bastante inespecíficos y se referían tan sólo a los efectos del envejecimiento o los artefactos de la fijación y tinción de tejidos. Harper y Blumbergs, y de manera subsecuente Harper y Kril, informaron que el peso promedio del cerebro disminuye en alcohólicos, y existe aumento del volumen del espacio periencefálico (hallazgos que tan sólo confirman la reducción del tamaño del cerebro que puede demostrarse utilizando imágenes de CT en muchos alcohólicos, y que en cierto grado es reversible a partir de la abstinencia sostenida; véase más adelante).

La mayor parte de los casos que llegan para autopsia clasificados como *demencia alcohólica* presentan únicamente las lesiones del síndrome de Wernicke-Korsakoff. Es común que existan además lesiones traumáticas con grados diversos de gravedad. Otros casos muestran lesiones de la enfermedad de Marchiafava-Bignami, encefalopatía hepática, hematomas subdurales, hidrocefalia comunicante de otro origen, enfermedad de Alzheimer, necrosis isquémica, o alguna otra enfermedad que no guarda relación con el alcoholismo. En el material de los autores, el estado clínico casi siempre pudo explicarse con base en uno de estos procesos patológicos o en una combinación de ellos y no fue necesario aducir un efecto tóxico hipotético del alcohol sobre el encéfalo. Ésta es también la experiencia de [Torvik et al.](#); con pocas excepciones, como la enfermedad de Alzheimer coincidente, en el examen neuropatológico todos sus casos diagnosticados como demencia alcohólica tenían las lesiones crónicas de la enfermedad de Wernicke-Korsakoff.

En pocas palabras, el error más grave en el concepto de una demencia alcohólica primaria consiste en que carece de una afección distintiva bien definida. Hasta que llegue el tiempo en que se establezcan las bases morfológicas, su identidad debe considerarse ambigua. Un análisis más detallado de este tema y de la llamada atrofia cerebral del alcohólico puede consultarse en la revisión realizada por [Victor \(1994\)](#).

La *atrofia cerebral alcohólica* tampoco es una entidad bien definida. En un principio, el concepto fue producto de estudios neumoencefalográficos. A menudo se encontraba que los alcohólicos relativamente jóvenes, con o sin síntomas de enfermedad cerebral, tenían crecimiento de los ventrículos cerebrales y ensanchamiento de los surcos, sobre todo en los lóbulos frontales (véanse los reportes de Brewer y Perrett, y de Haug). Se han informado hallazgos similares en alcohólicos crónicos examinados por CT y MRI ([Carlen et al.](#)). No están claras las relaciones clínicas de estos hallazgos radiográficos. Wilkinson demostró que en alcohólicos sin alteraciones clínicas, las mediciones radiográficas de “atrofia cerebral” dependían de la edad; una vez que se eliminaba el factor edad, los hallazgos en la CT de estos sujetos no diferían mucho de los de controles no alcohólicos. Sin embargo, con base en los estudios de [Harper y Blumbergs \(1982\)](#) y de [Harper y Kril \(1985\)](#) puede concluirse que la exposición crónica al alcohol induce atrofia cerebral, pero es necesario confirmar esto. La idea de la atrofia alcohólica está abierta a críticas, sobre todo porque el tamaño de los ventrículos dilatados mostró una reducción considerable cuando se mantuvo la abstinencia ([Carlen et al.](#); [Lishman](#); [Zipursky et al.](#); [Schroth et al.](#)).

## Síndrome alcohólico fetal

Un tema recurrente en el ejercicio médico es que el alcoholismo materno puede tener un efecto secundario sobre la descendencia. Es probable que la primera referencia de esta relación sea la de Sullivan, quien informó en 1899 que la mortalidad entre los niños de madres bebedoras era más de dos veces mayor que entre los niños de las mujeres no alcohólicas de “linaje similar”. Sullivan y más tarde Haggard y Jellinek atribuyeron el incremento de la mortalidad a influencias posnatales, como nutrición deficiente y entorno hogareño disfuncional, más que a los efectos intrauterinos del alcohol. En general, la idea de que el alcoholismo materno podría ocasionar daño al feto siempre se rechazó y relegó a la categoría de supersticiones sobre el alcoholismo o las pretensiones de ideologías de templanza.

Los efectos del abuso del alcohol sobre el feto se redescubrieron, por decirlo así, a finales del decenio de 1960. [Lemoine et al.](#) en Francia y después Ulleland, y Jones y Smith en Estados Unidos describieron una pauta distintiva de anomalías en lactantes nacidos de madres con alcoholismo intenso. Afirmaron que la talla de los lactantes afectados es pequeña en comparación con el peso y la mayoría queda por debajo del tercer centil para la circunferencia cefálica. Se distinguen también por la presencia de fisuras palpebrales cortas (distancia reducida entre los cantos internos y externos) y pliegues epicánticos; hipoplasia maxilar, micrognatia, surco nasolabial indistinto y labio superior delgado y surcos palmares de orientación longitudinal, deformidades en flexión de los dedos y amplitud limitada de los movimientos de las otras articulaciones. Trastornos menores (por lo general defectos septales que se cierran de manera espontánea), genitales externos anómalos y labio y paladar hendidos son mucho más frecuentes

en dichos lactantes que en la población general. Todas estas características tienen similitudes con el síndrome descrito en una proporción de lactantes cuyas madres tomaron anticonvulsivos durante el embarazo, el “síndrome fetal por anticonvulsivos” (véase [cap. 15](#)). Los recién nacidos succionan y duermen mal y muchos de ellos se encuentran irritables, inquietos, hiperactivos y temblorosos; los últimos síntomas se parecen a los de la abstinencia del alcohol, excepto porque persisten.

El primer estudio a largo plazo de niños con el que se denominó *síndrome de alcoholismo fetal* (FAS, *fetal alcohol syndrome*) lo publicaron [Jones et al.](#) Entre 23 lactantes nacidos de madres alcohólicas la mortalidad neonatal fue de 17%; casi la mitad de los que sobrevivieron al periodo neonatal no alcanzó el peso, la talla y la circunferencia cefálica normales o permaneció con retraso mental de diversos grados, incluso bajo condiciones ambientales óptimas. Varios grupos grandes de niños con afectación grave han sido seguidos ahora durante 20 años o más (véase [Streissguth](#)). Distracción, falta de atención, hiperactividad y trastorno de la coordinación motora fina son características notables en la infancia temprana. La mayoría de los niños recibe el diagnóstico de trastorno de la hiperactividad con déficit de atención. El crecimiento lento de la circunferencia cefálica es un hallazgo constante a lo largo de toda la lactancia y la infancia. Los estigmas físicos del síndrome son menos distintivos después de la pubertad, pero casi todos los adolescentes quedan con cierto grado de retraso mental y anomalías de la conducta.

Se estudiaron las anormalidades que sustentan el FAS en un número pequeño de casos y no surgieron alteraciones uniformes. Resultan interesantes observaciones como las de [Ikonomidu et al.](#), que demostraron un efecto profundo de la exposición al alcohol en la supresión de millones de neuronas en el encéfalo de ratas en desarrollo por un mecanismo de apoptosis. La principal vulnerabilidad ocurre durante los periodos de sinaptogénesis, que en seres humanos se extienden a partir del sexto mes de la gestación.

Resulta notable que los lactantes nacidos de madres no alcohólicas sometidos a una restricción dietética intensa durante el embarazo (en la Segunda Guerra Mundial) fueron pequeños y con frecuencia prematuros, pero estos niños no mostraron la pauta de malformaciones que caracteriza síndrome de alcoholismo fetal. El alcohol cruza con facilidad la placenta en mujeres y animales; se demostró que el alcohol tiene efectos embriotóxicos y teratógenos en ratones, ratas, pollos, cerdos miniatura y sabuesos. En consecuencia, las pruebas apoyan hasta la fecha un efecto tóxico del alcohol, aunque aún no se excluye del todo un posible efecto tóxico del acetaldehído y el tabaquismo y un sitio de las carencias nutricionales que tal vez contribuyan.

Los casos inequívocos de FAS observados hasta la fecha sólo ocurrieron en niños nacidos de madres con alcoholismo severo (muchas de ellas con alucinosis alcohólica y hepatopatía) que continuaron la ingestión intensa durante todo el embarazo. Es importante señalar que es mucho menos segura una relación con grados menores de consumo de alcohol. Los datos derivados del estudio en colaboración que patrocinaron los *National Institutes of Health* indican que cerca de la tercera parte de los hijos de las mujeres muy alcohólicas experimenta FAS. Abel y Sokol estiman que la incidencia mundial de FAS es de 1.9 por cada 1 000 recién nacidos vivos y postulan que es la principal causa conocida de retraso mental en el mundo occidental. El grado de alcoholismo materno que se necesita para causar el síndrome y la etapa crítica de la gestación durante la que éste se produce aún son vagos. Se calcula que los diversos efectos teratógenos descritos ocurren en el periodo embrionario, es decir, durante los dos primeros meses de la vida fetal. Otros efectos no teratógenos parecen relacionarse con los periodos de la gestación en los que el feto se expone a concentraciones particularmente altas de alcohol.

Un número especial de *Alcohol Health and Research World*, publicado por los *National Institutes of Health* (Vol. 18, 1994), contiene un recuento integral y vigente sobre los defectos congénitos relacionados con el alcohol y cuestiones controversiales en torno a este tema.

## Complicaciones neurológicas de la cirrosis alcohólica y las derivaciones portosistémicas

Esta categoría de enfermedad alcohólica se describe en el [capítulo 39](#), en relación con los trastornos metabólicos adquiridos del sistema nervioso.

### Tratamiento de la adicción al alcohol

El problema subyacente de la dependencia de alcohol persiste después de la recuperación de las complicaciones médicas y neurológicas agudas del alcoholismo. Atender nada más las complicaciones médicas y dejar solo al paciente en el tratamiento del problema del alcoholismo reanuda el consumo de alcohol, con una recurrencia predecible de enfermedad. Es por esta causa que los profesionales médicos deben estar preparados para atender la adicción, o por lo menos comenzar el tratamiento.

El problema del consumo excesivo de alcohol es enorme, pero no siempre tan desesperanzador como por lo general se considera (véase la revisión de O'Connor y Schottenfeld). Un error frecuente entre los médicos consiste en afirmar que el bebedor adicto representa un problema que requiere

capacitación especializada en psiquiatría y un tiempo extraordinariamente prolongado. En realidad, cualquier médico interesado puede iniciar un programa terapéutico con buenos resultados si recurre a técnicas estándar para efectuar el interrogatorio, establece buenas relaciones con el paciente y programa consultas frecuentes, aunque no siempre por periodos prolongados. La posición de los autores en este tema se apoya en un estudio controlado de bebedores en quienes el tratamiento tuvo los mismos buenos resultados, ya lo efectuaran médicos generales o especialistas (Drummond et al.). O'Connor y Schottenfeld resumieron las diversas conductas en enfermas con un problema de alcoholismo pero que aún no dependen de él. Apoyan intervenciones breves y enfocadas que combaten el problema de forma directa y ofrecen asesoría empática; con frecuencia, el médico es la persona central en esta interacción.

Al parecer, el requisito para el tratamiento exitoso es la abstinencia total del alcohol; con propósitos prácticos, esto representa la única solución permanente. Existen adictos al alcohol que han sido capaces de reducir su consumo y terminan bebiendo con moderación, pero corresponden sólo a una proporción baja de la población de adictos. Los alcohólicos deben percatarse por completo de las consecuencias médicas y sociales de beber y además tienen que comprender que, a causa de cierta peculiaridad constitucional (como la del diabético, que no puede controlar el azúcar), son incapaces de beber con moderación. Estos hechos deben de presentarse de manera muy semejante a la explicación que se ofrecería de las características esenciales de cualquier otra enfermedad; no se gana nada con adoptar una actitud punitiva o moralizante. Sin embargo, a los pacientes no se les debe de dar la idea de que no son culpables de su enfermedad; parece haber cierta ventaja en hacerlos sentir que son responsables de hacer algo respecto del alcoholismo.

Diversos métodos probaron su valor en el tratamiento a corto y largo plazos de estos pacientes. Los más importantes son el ingreso en una unidad hospitalaria especial o de desintoxicación, terapia de rehabilitación, tratamiento de aversión, empleo de [disulfiram](#) y participación en organizaciones de autoayuda para recuperarse del alcoholismo. En la actualidad se cuenta con múltiples clínicas de desintoxicación y unidades hospitalarias especiales para el tratamiento del alcoholismo. El médico debe conocer todos los recursos comunitarios disponibles para tratar este problema y debe de estar preparado para aprovecharlos en los casos apropiados. La mayor parte de los programas de pacientes alcohólicos internos incluye consejo individual y grupal, enseñanza acerca de la enfermedad y la recuperación e intervención de la familia. El tratamiento de estos casos como pacientes externos (de manera individual o grupal) está a disposición, ya sea de instituciones especializadas o de terapeutas especializados que se encuentran en los centros de asistencia general de la salud mental; por lo general también se ofrece consejo familiar y muchas veces es beneficioso. La mayor parte del tratamiento profesional del alcoholismo en Estados Unidos incluye conocer los métodos y recurrir a Alcohólicos Anónimos (AA, véase a continuación).

El [disulfiram](#), que se ha utilizado menos en los años recientes, interfiere con el metabolismo del alcohol, de tal manera que el paciente que ingiere ambos acumula una cantidad extraordinaria de acetaldehído en el tejido, lo cual le produce náusea, vómito e hipotensión, en ocasiones pronunciados. Ya no se considera necesario demostrar estos efectos a los pacientes; basta con advertirles las reacciones graves que pueden producirse si beben mientras tienen el fármaco en el cuerpo.

También se ha utilizado el antagonista opioide [naltrexona](#) (50 mg/día) por vía oral o en una formulación inyectable de acción prolongada con este propósito, con resultados en general favorables en muchos estudios clínicos. La formulación inyectable para depósito tiene la ventaja de mejorar el apego terapéutico en esta población difícil de tratar y de retener en los estudios clínicos. [Anton \(2008\)](#) resumió los estudios clínicos relevantes y la ejecución clínica del uso de [naltrexona](#) en la dependencia del alcohol. En Europa se ha logrado un éxito moderado con el modulador del GABA y del glutamato [acamprosato](#) (2 g/día), pero este fármaco aún no está disponible en Estados Unidos, y algunos estudios clínicos demuestran que no es eficaz. Se menciona que una estrategia novedosa es el bloqueo de los efectos adictivos del alcohol sobre el sistema dopaminérgico mesolímbico mediante el uso de anticonvulsivos como el [topiramato](#). [Johnson et al.](#) demostraron una reducción del consumo de alcohol en pacientes que utilizaban este fármaco, en comparación con placebo, aunque sólo durante un lapso de 12 semanas. El uso de estos medicamentos y las causas posibles de los resultados conflictivos entre estudios se analizan en una revisión realizada por Swift. Un estudio clínico aleatorizado complejo conducido por [Anton et al. \(2006\)](#) comparó la [naltrexona](#), la terapia cognitivo-conductual y su combinación, y encontró que era más probable lograr la abstinencia en el periodo corto de cuatro meses cuando se utilizaba el medicamento solo o combinado con psicoterapia; los que recibieron terapia cognitiva pero no [naltrexona](#) o placebo, tuvieron una evolución más deficiente.

El tratamiento con [disulfiram](#) se instituye sólo después que el sujeto ha estado sobrio durante varios días, de preferencia más tiempo. No debe administrarse a los individuos con enfermedades cardíacas o hepáticas avanzadas. Si el paciente bebe mientras toma [disulfiram](#), la reacción que sobreviene casi siempre es de gravedad suficiente para requerir atención médica y de esta manera se previene una embriaguez prolongada. El fármaco puede producir polineuropatía si su administración continúa durante meses o años, pero ésta es una complicación rara.



Alcohólicos Anónimos (AA), una institución informal para la recuperación de los alcohólicos, ha demostrado ser la fuerza única de mayor eficacia para la rehabilitación. El fundamento de esta organización se encuentra en sus “12 pasos”, una serie de principios para la vida en sobriedad que dirigen al paciente hacia la recuperación. Los postulados de AA enfatizan en particular la práctica de una restitución, la necesidad de ayudar a otros alcohólicos, la confianza en un poder superior, la creación de un grupo confesional y la creencia en que el alcohólico no puede por sí mismo resolver el problema. Aunque no se cuenta con estadísticas precisas, se señala que cerca de la tercera parte de los miembros que recurren a esta institución alcanzan un estado de sobriedad prolongado o permanente. Aunque los métodos empleados por AA no son los preferidos para cada paciente, la mayoría de los que persisten consiguen beneficios; el médico no debería aceptar una reacción negativa inicial del paciente como razón para abandonar el tratamiento de Alcohólicos Anónimos.

Por último, cabe señalar que muchas veces el alcoholismo se vincula con una afección psiquiátrica de otros tipos, en particular sociopatía y enfermedad afectiva (los psiquiatras utilizan el término “*diagnóstico doble*” para referirse a esta combinación de psicopatologías). En el segundo caso, el humor preponderante es casi siempre depresivo, más que maniaco, y se observa más en las mujeres, quienes son más proclives que los varones a beber bajo estas condiciones. En tales circunstancias debe buscarse ayuda psiquiátrica experta, de preferencia de alguien que también esté familiarizado con las enfermedades adictivas. Se están realizando intentos para tratar la adicción al alcohol con métodos invasivos como la estimulación cerebral profunda de varios sitios, pero estos solo pueden considerarse experimentales.

Varias organizaciones gubernamentales han resaltado la importancia de la participación de los médicos en el cuidado de personas con problemas de alcoholismo y se resumen en el artículo de revisión de O'Connor y Schottenfeld.

## OPIÁCEOS Y FÁRMACOS ANALGÉSICOS SINTÉTICOS

En el término opiáceos, en sentido estricto, se incluyen todos los alcaloides naturales del opio, que se preparan a partir de las cápsulas de las semillas de la planta *Papaver somniferum*. Para las finalidades clínicas, el término *opiáceos* se refiere sólo a los alcaloides que tienen un grado elevado de actividad analgésica, es decir, **morfina**. Los términos *opioide* y *narcótico analgésico* aluden a los fármacos que poseen acciones similares a las de la **morfina**. Entre los compuestos que son modificaciones químicas de la **morfina**, están diacetilmorfina o heroína, **hidromorfona** (Dilaudid), **codeína**, hidrocodona, **oxycodona** (OxyContin) y, de la era Victoriana y posteriormente, hace más de 100 años, el láudano y el elixir paregórico. La segunda categoría de opioides comprende los analgésicos totalmente sintéticos: meperidina (Demerol), y congéneres, en particular **fentanilo**, **metadona**, levorfanol, propoxifeno (Darvon), **loperamida** (el ingrediente activo del Imodium) y el difenoxilato (el componente principal del Lomotil). Los analgésicos sintéticos son semejantes a los opiáceos, tanto en sus efectos farmacológicos como en sus pautas de abuso; las diferencias son principalmente cuantitativas.

Los opioides activan los receptores transmembrana acoplados a proteínas G, lo que significa que influyen en la actividad neuronal a través del intermediario cAMP; los tipos de receptores se denominan  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ . La comprensión de los efectos clínicos de los opioides se aclara con el conocimiento de que estos receptores se concentran en el tálamo y en los ganglios de la raíz dorsal (receptores  $\mu$ , dolor), en la amígdala (afecto), en el rafe del tronco del encéfalo (estado de alerta) y en los núcleos de Edinger-Westphal (miosis). Los receptores en el tronco del encéfalo, también de tipo  $\mu$ , participan en la modulación de las respuestas respiratorias a la hipoxia y la hipercarbica (supresión respiratoria). Los receptores también tienen una distribución amplia en los componentes neurales de otros órganos, en particular el tubo digestivo, lo que explica el estreñimiento que causa la administración de esta clase de fármacos.

Los efectos clínicos de los opioides se consideran desde dos puntos de vista: intoxicación aguda y adicción.

### Sobredosificación de opioides

A causa del empleo frecuente, y sobre todo ilícito, de los opioides, con frecuencia causan intoxicaciones. Esto sucede como resultado de la ingestión o inyección accidental o con intentos suicidas, errores de cálculo de la dosis, utilización de un producto sustitutivo o callejero contaminado o sensibilidad extraordinaria del individuo. Los niños manifiestan mayor susceptibilidad a los opioides, de modo que, en ellos, las dosis relativamente pequeñas pueden resultar tóxicas. Esto sucede también en los adultos con mixedema, enfermedad de Addison, hepatopatía crónica o neumonía. La intoxicación aguda también puede surgir en personas que desconocen que los opioides que se obtienen de fuentes ilícitas tienen una potencia muy variable y que la tolerancia a ellos disminuye a muy breve plazo cuando se deja de usar el producto; al reanudar el hábito una dosis que era tolerada sin problemas, puede ser mortal.

Las manifestaciones claramente reconocidas del envenenamiento agudo con opioides consisten en grados variables de falta de respuesta, respiraciones superficiales, frecuencia respiratoria lenta (es decir, dos a ocho respiraciones por minuto) o respiración periódica, pupilas puntiformes, bradicardia e hipotermia. En la etapa más avanzada, las pupilas se dilatan, la piel y las mucosas se vuelven cianóticas y sobreviene la falla circulatoria. Más adelante, en la evolución, puede haber edema pulmonar, o puede volverse evidente la neumonía por aspiración, como se resume en la revisión de la sobredosis de opioides publicada por Boyer. La causa inmediata de la muerte por lo general es la depresión respiratoria con asfixia consecuente. Los pacientes que sufren paro cardiorrespiratorio quedan en ocasiones con todas las secuelas conocidas de la encefalopatía anóxica ([cap. 39](#)). Los grados leves de intoxicación se expresan como anorexia, náusea, vómito, estreñimiento y pérdida del interés sexual. Los tamices toxicológicos para opiáceos pueden ser útiles, pero deben tomarse medidas antes de obtener los resultados de estas pruebas.

### Tratamiento de la sobredosis

Consiste en el apoyo con ventilación y la administración de [naloxona](#), o el agente [nalmefeno](#) de efecto prolongado; ambos son antídotos específicos de los opiáceos y también de los analgésicos sintéticos. La dosis usual de [naloxona](#) para adultos es entre .4 y 0.5 mg y se repite en dosis crecientes (la segunda dosis casi siempre es de 2 mg) cada dos min, hasta llegar a una dosis *intravenosa* de 15 mg, como describe Boyer. Para los niños se recomienda una dosis inicial más alta de 0.1 mg/kg. Las preparaciones intranasales de 2 mg y 4 mg están disponibles para el tratamiento de urgencia, pero son menos eficaces de manera consistente que la preparación intravenosa. Por lo general, las mejoras en la circulación y la respiración, así como la reversión de la miosis son espectaculares. La falta de respuesta con [naloxona](#) debe generar duda sobre el diagnóstico de intoxicación por opioide. Se puede observar una respuesta de abstinencia de narcóticos y puede ser dramática y resistente al tratamiento. Si se obtiene una respuesta respiratoria y pupilar adecuada con [naloxona](#), el paciente deberá mantenerse en observación hasta por 24 h; pueden administrarse dosis adicionales de [naloxona](#) (50% mayores a la dosis que haya sido efectiva) por vía *intramuscular*, con tanta frecuencia como sea necesario.

Sin embargo, la [naloxona](#) tiene un menor efecto directo en la consciencia y es posible que el paciente permanezca somnoliento por muchas horas. Esto no es dañino, siempre que se mantenga una buena respiración. Aunque el [nalmefeno](#) tiene semivida plasmática de 11 h, en comparación con los 60 a 90 min de la [naloxona](#), no tiene una ventaja clara en situaciones de urgencia. El lavado gástrico es una medida útil si el fármaco se ingirió. Este procedimiento puede ser eficaz muchas horas después de la ingestión, ya que uno de los efectos tóxicos de los opioides es el íleo, que produce cierta retención del fármaco en el estómago. Por lo general, las preocupaciones por causar un cuadro de abstinencia al opioide por el uso de [naloxona](#) son infundadas.

Una vez que el sujeto recupera el conocimiento, pueden aparecer molestias como prurito, estornudo, lagrimeo, piloerección, dolor corporal difuso, bostezos y diarrea. Estos síntomas se pueden identificar como parte del síndrome de abstinencia o retiro de los opioides, descrito más adelante. Como consecuencia, es importante utilizar el antídoto con enorme cautela en un toxicómano que ha consumido una sobredosis de opioide, porque en esta circunstancia puede desencadenar un fenómeno de abstinencia. Otros síntomas molestos del uso o la abstinencia de los opiáceos son náusea y dolor abdominal intenso, quizá por pancreatitis (a causa del espasmo del esfínter de Oddi). Son raras las convulsiones.

### Adicción a los opioides

Hace apenas 50 años se calculó que había 60 000 personas adictas a sustancias narcóticas en los Estados Unidos, excluyendo a individuos que recibían estos fármacos por enfermedades dolorosas incurables. Esto representó un problema de salud pública relativamente pequeño, en comparación con el abuso de alcohol y barbitúricos. Más aún, la adicción a los opioides era de proporciones graves sólo en unas cuantas ciudades: Nueva York, Chicago, Los Ángeles, Washington DC y Detroit. Desde finales del decenio de 1960 se ha observado un incremento notable de la adicción a los opioides. De acuerdo con datos de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), a partir de 2016, el 66% de las más de 63 000 muertes causadas por sobredosis de drogas en Estados Unidos involucraron un opioide (incluidos los opioides de prescripción y los ilícitos) y, en promedio, 115 estadounidenses mueren diario por sobredosis de opioides. El aumento en la serie de muertes relacionadas con los opiodes se puede adjudicar a tres tendencias: una mayor prescripción de opioides (naturales, semisintéticos y [metadona](#)) en la década de 1990, aumento en las muertes por sobredosis que involucran heroína alrededor de 2010 y aumentos en las muertes por sobredosis que involucran opioides sintéticos, alrededor de 2013. No se conoce el número preciso de sujetos adictos a los opioides, pero la *Drug Enforcement Administration* calcula que son en la actualidad más de 500 000. El problema asume una importancia enorme cuando se reconoce que una cuarta parte de los toxicómanos es seropositiva al VIH y es la fuente principal de transmisión del VIH a recién nacidos y a la población no adicta.

### Etiología y patogenia

Contribuyen a la génesis de la adicción a los opioides diversos factores: clase socioeconómica y perfiles psicológico y farmacológico. La población más susceptible a la adicción a opioides son los varones jóvenes que viven en áreas económicamente deprimidas de las grandes ciudades, pero se encuentra un número significativo de adictos en los suburbios y en las ciudades pequeñas, y también entre poblaciones de nivel socioeconómico alto. El inicio del consumo de opioides tiene lugar casi siempre en la adolescencia; dos terceras partes de los adictos empiezan a consumir las sustancias antes de los 21 años de edad. Muchos trastornos psiquiátricos, el trastorno de conducta y la sociopatía son los más comunes (“diagnóstico dual” en la jerga psiquiátrica), pero la vulnerabilidad a la adicción no se limita a un tipo de personalidad. [Monroe et al.](#), basados en el *Lexington Personality Inventory*, examinaron a un grupo de 837 adictos a los opioides y encontraron pruebas de personalidad antisocial en 42%, trastorno emocional en 29% y alteración del pensamiento en 22%; sólo 7% estaba libre de estas anormalidades. Relacionarse con adictos es una explicación adicional de las causas para volverse adicto. En este sentido, la opiomanía es contagiosa y, como resultado parcial de ese perfil, ha alcanzado proporciones epidémicas.

La adicción a los opioides consiste en tres etapas reconocidas: 1) intoxicación o “euforia”, 2) dependencia farmacológica o conducta de búsqueda de la sustancia (adicción) y 3) proclividad a las recaídas después de un periodo de abstinencia. Con anterioridad se consideraron algunos de los síntomas de la intoxicación por opioides. En los pacientes con dolor intenso o ansiedad por la aparición del dolor, la administración de opioides produce una sensación extraordinaria de bienestar, estado que se ha conocido como *euforia de la morfina*. Debe insistirse en que sólo una proporción insignificante de estas personas prosigue el consumo de opioides de manera habitual después de la desaparición del dolor. La gran mayoría de los adictos potenciales no sufre enfermedades dolorosas en el momento en que inician el consumo de estas sustancias, por lo que el término *euforia* tal vez no sea adecuado para calificar los efectos iniciales. Estas personas, después de varias repeticiones, reconocen cuando “entran en onda” a pesar de la recurrencia subsecuente de síntomas desagradables o *disfóricos* (náusea, vómito y desmayo, conforme el efecto de la droga desaparece).

Los criterios farmacológicos (diferentes de los psicológicos) de toxicomanía, como se señala antes en relación con el alcoholismo, son *tolerancia* y *dependencia física*. Este último término se refiere a los síntomas y signos que se ponen de manifiesto cuando se suprime la administración de la sustancia después de un periodo de consumo continuo. Estos síntomas y signos constituyen un estado clínico específico, denominado *síndrome de abstinencia* o *supresión* (véase adelante). No se conocen completamente los mecanismos subyacentes al desarrollo de la tolerancia y la dependencia física. Sin embargo, se sabe que los opioides activan un sistema antinociceptivo de opioides del encéfalo (encefalinas, dinorfinas, endorfinas), que son receptores específicos de opioides y que están localizados en varios niveles diferentes del sistema nervioso (fueron referidos antes y se describen en el [cap. 7](#); véase también la revisión de Fields). La desensibilización de los receptores opioides, quizá sobre todo los de tipo  $\mu$ , explica la tolerancia por mecanismos de desacoplamiento entre el receptor y el complejo de la proteína G.

La autoadministración repetida de la sustancia es el factor de mayor importancia en la génesis de la adicción. Sin importar cuál sea la manera como se caracterice el estado mental producido tras la inyección repetida de la sustancia, el individuo descubre con prontitud la necesidad de incrementar la dosis con objeto de lograr los efectos originales (*tolerancia*). Aunque quizá no vuelva a tener los efectos iniciales, la dosis progresivamente creciente de la sustancia alivia el malestar que se origina a medida que se disipan los efectos de cada inyección. De esta manera, se desarrolla una nueva necesidad inducida de manera farmacógena, y se autopropetúa el consumo de los opioides. Al mismo tiempo se produce un grado notable de *tolerancia*, de modo que se pueden administrar al final cantidades enormes del agente, por ejemplo 5 000 mg/día de *morfina*, sin que se desarrollen síntomas tóxicos.

### Síndrome de abstinencia a los opioides

La intensidad del síndrome de *abstinencia* o *supresión* depende de las dosis del fármaco y la duración de la adicción. Sin embargo, el inicio de los síntomas de abstinencia, en relación con la última exposición al fármaco, tiene un nexo con la vida media farmacológica de la sustancia. En el caso de la *morfina*, la mayoría de los individuos que reciben 240 mg/día durante 30 días o más, mostrará síntomas de abstinencia moderadamente graves después de suprimir la administración de la sustancia. Pueden precipitarse signos leves de abstinencia a los opiáceos con los antagonistas de los narcóticos en personas que han recibido sólo 15 mg de *morfina* o una dosis equivalente de *metadona* o heroína tres veces al día, durante tres días.

El síndrome de abstinencia que se produce en el adicto a la *morfina* puede tomarse como el prototipo. Las primeras 8 a 16 h de la abstinencia por lo general transurren sin síntomas. Al final de este periodo sobrevienen bostezos, rinorrea, sudación, piloerección y lagrimeo. Leves al principio, la gravedad de estos síntomas aumenta durante un periodo de varias horas y a continuación se conserva constante durante algunos días. El paciente puede ser capaz de dormir durante el periodo temprano de abstinencia, pero se encuentra inquieto y luego un aspecto sobresaliente del cuadro es el insomnio. Aparecen dilatación de las pupilas, oleadas recurrentes de “carne de gallina” o piloerección y fasciculaciones de los músculos. El sujeto se queja de dolor en dorso, abdomen y piernas y “oleadas de calor y frío”; es frecuente que solicite cobertores. Alrededor de las 36 h, la inquietud se

torna más intensa y por lo general se desarrollan náusea, vómito y diarrea. Se elevan ligeramente la temperatura, la frecuencia respiratoria y la presión arterial. Todos estos síntomas llegan a su intensidad máxima 48 a 72 h después del inicio de la abstinencia y a continuación ceden de forma gradual. Rara vez el síndrome de abstinencia de los opioides es mortal (pone en peligro la vida sólo en lactantes). Después de 7 a 10 días ya no son manifiestos los signos clínicos de abstinencia, aunque el sujeto puede quejarse de insomnio, nerviosismo, debilidad y mialgias durante varias semanas más y se pueden identificar desviaciones pequeñas de diversas variables fisiológicas con técnicas depuradas, hasta durante 10 meses (abstinencia prolongada).

*Habitación*, el equivalente de *dependencia* emocional o psicológica, se refiere a la sustitución de todos los otros propósitos y objetivos de la vida, por las actividades de búsqueda de drogas. Es esta característica la que lleva a la recurrencia, esto es, a consumir la sustancia después que los cambios fisiológicos por la abstinencia (“no intencionados”) parecen haber desaparecido. La causa de la recurrencia no está del todo explicada. En teoría, pueden quedar fragmentos del síndrome de abstinencia como respuestas condicionadas y estos signos de abstinencia pueden provocarse con los estímulos ambientales apropiados. En consecuencia, cuando un adicto “curado” se encuentra en una situación en la que dispone con facilidad de los narcóticos o en un medio que guarda relación con su consumo inicial, puede reafirmarse la conducta de búsqueda de la sustancia extinguida de manera incompleta.

Las características de la adicción y la abstinencia son similares, desde el punto de vista cualitativo, con todas las sustancias del grupo de los opiáceos y también con los analgésicos sintéticos relacionados. Las diferencias son cuantitativas y se relacionan a su vez con diferencias posológicas, de potencia y de duración de la acción. La heroína es dos a tres veces más potente que la **morfina**, pero el síndrome de abstinencia de la heroína que se observa en el ejercicio hospitalario por lo general es de grado leve, a causa de la dosis baja de la sustancia en el producto callejero. La **hidromorfona** es más potente que la **morfina** y tiene una acción más breve, de allí que el adicto requiera más dosis al día, y que el síndrome de abstinencia sobrevenga y a continuación desaparezca con mayor rapidez. Los síntomas de abstinencia de la **codeína**, aunque definidos, son menos graves que los de la **morfina**. Las posibilidades de que el propoxifeno origine toxicomanía (adicción) son mínimas, porque es un opioide débil. Los síntomas de abstinencia de la **metadona** son menos intensos que los de la **morfina** y no se ponen de manifiesto hasta tres o cuatro días después de interrumpir la administración; por estos motivos, se puede emplear **metadona** para tratar la dependencia de la **morfina** y heroína (véase más adelante). La adicción a la meperidina tiene importancia particular por su incidencia elevada entre los médicos y las enfermeras. No es completa la tolerancia a los efectos tóxicos del fármaco, de modo que el sujeto adicto puede manifestar temblores, fasciculaciones musculares, confusión, alucinaciones y, algunas veces, convulsiones. Los signos de abstinencia aparecen 3 a 4 h después de la última dosis y llegan a su intensidad máxima en plazo de 8 a 12 h, tiempo en el cual pueden ser peores que los de la abstinencia a la **morfina**.

En cuanto a las bases biológicas de la adicción y de la dependencia física, todavía se sabe poco. Los experimentos en animales han ofrecido una idea sobre los sistemas neurotransmisores y neuronales involucrados. Como resultado de la microdiálisis de opiáceos y sus antagonistas en las estructuras centrales del encéfalo de animales, se ha concluido de manera preliminar que, bajo condiciones de exposición repetida a los opiáceos, se activan o deprimen las estructuras mesolímbicas, en particular el núcleo accumbens, el tegmento ventral del mesencéfalo y el locus cerúleo. Por lo tanto, la exposición crónica a los opiáceos incrementa las concentraciones de los mensajeros intracelulares (proteínas G), como se indicó antes, que favorecen la actividad del cAMP en el locus cerúleo y el núcleo accumbens; el bloqueo de la expresión de estas proteínas aumenta en grado notable la autoadministración de opiáceos por las ratas adictas. Como en el alcoholismo, se han relacionado ciertos subtipos de receptores de serotonina y **dopamina** en estructuras límbicas con los aspectos psíquicos de la adicción y la habitación. Estas mismas estructuras se conciben como una vía común para el estímulo a impulsos en seres humanos, como sexo, hambre y realización psíquica. Camí y Farré revisaron los mecanismos neuroquímicos de la adicción.

El *diagnóstico* de la adicción por lo general se establece cuando el paciente admite que consume y necesita sustancias. Si el enfermo oculta este hecho, el médico se basa en las pruebas colaterales, como miosis, marcas de agujas, emaciación, cicatrices de abscesos o análisis químicos. Los adictos a la meperidina tienden a manifestar pupilas dilatadas y fasciculaciones musculares. La identificación en la orina de la **morfina** o derivados de opiáceos (la heroína se excreta como **morfina**), es evidencia que confirma que el sujeto se ha suministrado o ha recibido una dosis de estas sustancias en las 24 h anteriores a la prueba. El diagnóstico de adicción a los opiáceos puede ser evidente de inmediato, cuando el tratamiento de la intoxicación aguda por estas sustancias precipita un síndrome de abstinencia típico.

### Tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides

Las perspectivas sobre la naturaleza de la drogadicción y los métodos terapéuticos adecuados, son tanto nacionales y sociológicos como biológicos. Una estrategia que ha logrado cierto éxito en los últimos 40 años ha sido la sustitución del opioide por **metadona**, en proporción de 1 mg de **metadona**

por cada 3 mg de [morfina](#), 1 mg de heroína o 20 mg de meperidina. Como la [metadona](#) es de acción prolongada y efectiva por vía oral, sólo es necesario ingerirla dos veces al día, 10 a 20 mg por dosis es suficiente para suprimir los síntomas de abstinencia. Después de un periodo de estabilización de 3 a 5 días, esta dosis de [metadona](#) se reduce y luego se suspende en un periodo similar. Un método alternativo, aunque quizá menos efectivo, es el uso de [clonidina](#) (0.2 a 0.6 mg c/12 h, por una semana), un fármaco que contrarresta la mayoría de los síntomas noradrenérgicos de abstinencia; sin embargo, la hipotensión que causa este fármaco puede ser problemática ([Jasinski et al.](#)).

En Europa, a los adictos que no pudieron desintoxicarse y mantenerse libres de drogas por otros medios, se les ha administrado diacetilmorfina, el ingrediente activo de la heroína, con cierto éxito en comparación con los estudios clínicos de [metadona](#) ([Oviedo-Joekes et al.](#)). Se requieren instituciones especiales capaces de revertir con fármacos la sobredosis, pero la idea de la reducción general en el daño personal y social parece lograrse incluso con esta medida al parecer extrema.

En varios centros se popularizó un régimen de desintoxicación rápida, que se realizaba bajo anestesia general como un medio para tratar la adicción a opiáceos, pero ya se abandonó casi del todo por razones de seguridad. No obstante, podría reactivarse si otras medidas más convencionales son inútiles. La técnica consistía en administrar dosis crecientes de antagonistas de los receptores opioides ([naloxona](#) o [naltrexona](#)) por varias horas, mientras se suprimían las manifestaciones autonómicas y otros signos del síndrome de abstinencia con la infusión de [propofol](#) o un anestésico similar, complementado con líquidos intravenosos. También se administraban fármacos como [clonidina](#) y sedantes en el periodo posanestésico inmediato. Este procedimiento conlleva riesgos sustanciales y se han producido varias muertes, razón por la cual se abandonó. Además, cierto número de pacientes continuaban con signos de abstinencia después del procedimiento y requerían hospitalización adicional.

#### Tratamiento de la habituación a opiáceos

Éste es mucho más demandante que el tratamiento de la abstinencia de los opioides y se puede lograr mejor en centros especiales y con programas enfocados por completo en el problema y de los cuales se dispone en la mayor parte de las comunidades. Los más eficaces en Estados Unidos son las clínicas ambulatorias de apoyo con [metadona](#), en las que participan más de 100 000 adictos previos a la heroína, en los programas de rehabilitación aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA). Se administra [metadona](#), a la dosis de 60 a 100 mg/día (suficiente para suprimir el deseo vehemente de administrarse heroína), bajo supervisión continua (menos a menudo con [metadona](#) de acción prolongada), durante meses o años. Partes integrales del programa son diversas formas de psicoterapia y consejo de servicio social (muchas veces impartidos por adictos anteriores a la heroína).

Es difícil valorar los resultados del tratamiento con [metadona](#) y varían en notable medida de un programa a otro. Incluso los programas que tienen mejores resultados experimentan una tasa de deserción cercana al 25% cuando se evalúan después de varios años. De los pacientes que persisten, casi todos logran un grado de rehabilitación social, es decir, tienen empleos productivos y ya no se involucran en conductas delictivas.

El criterio ordinario de los programas de [metadona](#) consiste en aceptar sólo a adictos mayores de 16 años de edad y con antecedentes de adicción a la heroína, de por lo menos un año. Esto deja sin tratamiento a muchos adolescentes adictos. El número de adictos que pueden prescindir de la [metadona](#) y conservar una existencia libre de drogas es muy pequeño. Esto significa que la gran mayoría de los adictos que participan hoy día en los programas con [metadona](#) está comprometida para un periodo indefinido de apoyo con esta sustancia y no están claros los efectos de ese régimen.

Un método alternativo de tratamiento ambulatorio de los pacientes adictos a los opioides consiste en utilizar antagonistas narcóticos, de los que la [naloxona](#) y la [naltrexona](#) son los más conocidos. En consecuencia, se bloquean de modo parcial los efectos físicos de la narcomanía y es posible que haya cierto grado de condicionamiento de aversión si se producen síntomas por abstinencia. Se prefiere la [naltrexona](#) porque tiene un efecto más prolongado que la [naloxona](#), carece de pocas acciones agonistas y puede suministrarse por vía oral. Hay resultados similares con ciclazocina, en un número pequeño de pacientes muy motivados; este medicamento se administra por vía oral a dosis crecientes, hasta alcanzar un máximo de 2 mg/70 kg de peso corporal. El fármaco se administra dos veces al día (durante dos a seis semanas) y después se retira de forma paulatina.

En fecha reciente se ha orientado el interés hacia la buprenorfina sublingual para tratar el abuso de heroína (y cocaína), pues se trata de un opioide con propiedades agonistas y antagonistas; reduce el efecto de la abstinencia, actúa como agente de aversión y su capacidad de abuso es relativamente pequeña. En la investigación aleatoria que llevaron a cabo [Fudala et al.](#), se ha demostrado la superioridad de una combinación de buprenorfina y [naloxona](#) respecto a la [metadona](#), intercalando lapsos breves de orientación para que los toxicómanos (a opioides) perseveren en su tratamiento y se abstengan de los fármacos de los que abusaban. La estrategia anterior se ha practicado en Europa durante muchos años y en los Estados Unidos está en fase de adopción gracias a un programa de supervisión del Departamento de Salud en centros de atención primaria. Además, hay algunos datos, basados en experimentos con animales y en la experiencia con un corto número de toxicómanos, que puede ser útil para tratar la dependencia doble a

cocaína y opiáceos (consúltase el trabajo de Mello y Mendelson), pero tal aseveración no ha sido confirmada en otras investigaciones clínicas.

### Complicaciones médicas y neurológicas del uso de opioides

Además de los efectos tóxicos del propio opioide, el adicto puede presentar diversas complicaciones neurológicas e infecciosas, como resultado de la inyección de sustancias contaminantes extrañas (quinina, talco, lactosa, leche en polvo y azúcares de frutas) y de diversos agentes infecciosos (administrados por la inyección mediante técnicas no estériles). La más importante de éstas, es la infección por VIH, pero pueden presentarse septicemia, y endocarditis y hepatitis vírica. Las partículas sólidas que son inyectadas con la heroína o una vasculitis, son inducidas por el uso crónico de heroína, puede provocar embolia debida a una *obstrucción de las arterias cerebrales* incompletamente entendida, con hemiplejía u otros signos cerebrales localizados. Se han señalado casos de *ambliopía*, quizá consecuencia de los efectos tóxicos de la quinina en las mezclas de heroína y también casos de *mielopatía transversa* y algunos tipos de *neuropatía periférica*. La alteración de la médula espinal se manifiesta desde el punto de vista clínico por un inicio súbito de paraplejía, en el tronco, por abajo del cual las funciones motora y sensitiva desaparecen o disminuyen, y hay retención urinaria. Desde el punto de vista patológico, ocurre una lesión necrosante aguda que afecta las sustancias gris y blanca sobre un considerable tramo vertical en el plano torácico y que en ocasiones daña la porción cervical. En algunos casos, se ha presentado mielopatía después de la primera inyección intravenosa de heroína tras un periodo largo de abstinencia. Los autores han observado dos casos de mielopatía cervical en individuos con estupor inducido por heroína, y un prolongado periodo de inmovilidad con el cuello hiperextendido sobre el respaldo de una silla o un sofá.

También se pueden encontrar algunos casos de leucoencefalopatía cerebral progresiva subaguda atribuida al consumo de heroína, similar a las que se presentaron en la década de 1980 en Amsterdam, consecuencia de la inhalación de heroína o una variedad adulterada de la sustancia (Wolters et al.; Tan et al.). Muchos casos de dicha leucoencefalopatía son consecuencia de inhalar vapores de heroína caliente en una práctica que en el argot se conoce como “cazar al dragón”. El cuadro clínico ha variado, pero por lo común incluye estupor, coma y muerte después de un periodo de horas o días de latencia. En uno de los pacientes atendidos por los autores, los cambios en la sustancia blanca se circunscribieron a las regiones posteriores de los hemisferios y en las cápsulas internas, y en un caso notable, a la sustancia blanca del cerebelo. La MRI es bastante característica: hiperintensidad generalizada de la sustancia blanca que implica estructuras supratentoriales e infratentoriales, con una predilección por las fibras corticoespinales por encima y por debajo de las cápsulas internas, y con preservación de las fibras U subcorticales y las estructuras de la sustancia gris. En la sustancia blanca hay vacuolas, tal como lo señalan Ryan et al., con una imagen que imita el cambio esponjiforme de la enfermedad por priones. Se desconoce la fisiopatología, pero se ha sugerido la participación de sustancias adulterantes o de daño de la mitocondria. También se observa una leucoencefalopatía similar en consumidores de cocaína, aunque en estos casos pudo intervenir una encefalopatía hipertensiva o una vasculopatía adrenérgica.

El daño a nervios periféricos únicos en el sitio de inyección de heroína y por compresión, es también una situación relativamente común. Sin embargo, la compresión bilateral de los nervios ciáticos, por sentarse o por permanecer acostado durante largo tiempo en estado estuporoso o en posición de loto, se ha presentado en varios de los pacientes referidos por los autores. En la compresión ciática de este tipo es más frecuente que esté afectada la rama peronea que la tibial, lo cual propicia caída del pie con menor debilidad a la flexión plantar. Resulta más difícil entender la afección de nervios individuales, en especial el nervio radial, y la presencia de dolor en el plexo braquial, al parecer sin relación con la compresión y lejos de los sitios en donde suelen inyectarse estos individuos. Es posible que en algunos casos la vasculitis afecte nervios periféricos.

La *mionecrosis* generalizada aguda, acompañada de mioglobulinuria e insuficiencia renal, se ha atribuido a la inyección intravenosa de heroína adulterada. El edema muscular y la miopatía fibrosante (contractura de Volkmann) son la secuela de la trombosis venosa, resultado de la administración de heroína y sus componentes contaminantes por vías intramuscular y subcutánea. Algunas veces puede observarse inflamación masiva de una extremidad en la que se inyectó heroína por vía subcutánea o intramuscular; la infección y la trombosis venosa parecen ser sus causas.

El diagnóstico de toxicomanía siempre plantea la posibilidad de diversas complicaciones infecciosas: sida, sífilis, abscesos y celulitis en los sitios de inyección, tromboflebitis séptica, hepatitis y periarteritis por complejos inmunitarios circulantes. Con menor frecuencia también se pueden esperar tétanos, endocarditis (sobre todo por *Staphylococcus aureus*), abscesos epidurales medulares, meningitis, absceso cerebral y tuberculosis.

## SEDANTES HIPNÓTICOS

Los fármacos de esta clase constituyen dos grupos principales. Forman el primero los barbitúricos, meprobamato e hidrato de cloral; se emplean en la actualidad muy poco y los ha sustituido en gran medida un segundo grupo, las *benzodiazepinas*, las más importantes de las cuales son el



**clordiazepóxido** (Librium), **lorazepam**, **alprazolam**, **clonazepam** y **diazepam** (Valium). En estrecha relación con los hipnóticos no benzodiazepínicos se encuentra el **zolpidem**. Las ventajas de las benzodiazepinas son su toxicidad y potencial adictivo *relativamente* bajos y sus interacciones mínimas con otras sustancias.

## Barbitúricos

Antes se encontraban en el mercado para aplicación clínica cerca de 50 barbitúricos, pero en la actualidad se encuentran con cierta regularidad sólo los siguientes: pentobarbital, secobarbital, amobarbital, **tiopental** y **fenobarbital**. Se abusa más a menudo de los tres primeros. Los barbitúricos también son un componente de preparados combinados para el tratamiento de la migraña (p. ej., butalbital).

### Mecanismo de acción

Todos los barbitúricos ordinarios se derivan del ácido barbitúrico; las diferencias entre ellos dependen de las variaciones de las cadenas laterales de la molécula original. La potencia de cada fármaco es una función de su constante de ionización y de su solubilidad en lípidos. Cuanto mayor sea su liposolubilidad, mayor será la potencia del fármaco en el sistema nervioso central, y su acción será más rápida y más breve. La disminución del pH plasmático incrementa el ritmo de entrada de la forma ionizada en el encéfalo. La acción de los barbitúricos consiste en suprimir la transmisión neuronal, tal vez al aumentar la inhibición del GABA en los sitios receptores presinápticos y postsinápticos y reducir los potenciales excitadores postsinápticos. Los puntos principales de acción en el SNC son semejantes a los del alcohol y otras sustancias productoras de coma; el trastorno del conocimiento o el coma se vinculan con la inactivación de las neuronas de la formación reticular de la parte alta del tronco del encéfalo. El hígado es el sitio principal del metabolismo de estos fármacos y el riñón el sitio por el que se eliminan los metabolitos. No obstante, los problemas clínicos planteados por los barbitúricos son diferentes, según la intoxicación sea aguda o crónica.

### Intoxicación aguda con barbitúricos

Los síntomas y signos varían con el tipo y la cantidad del barbitúrico ingerido, así como por el tiempo transcurrido desde su ingestión. El pentobarbital y el secobarbital ejercen sus efectos con rapidez y la recuperación es relativamente rápida. El **fenobarbital** induce coma con mayor lentitud y sus efectos tienden a ser prolongados. En el caso de los barbitúricos de acción prolongada, como **fenobarbital**, el efecto hipnótico-sedante dura 6 h o más, tras una dosis común; en el caso de los de acción intermedia, como el amobarbital, es de 3 a 6 h; por último, en los agentes de acción breve secobarbital y pentobarbital es menor de 3 h. La mayor parte de las defunciones ocurre después de la ingestión de secobarbital, amobarbital o pentobarbital. La ingestión de más de 3 g de estos fármacos por un adulto en una sola vez resulta mortal, a menos que se aplique con prontitud un tratamiento intensivo. La dosis potencialmente mortal del **fenobarbital** es de 6 a 10 g. La concentración plasmática más baja que se relaciona con una sobredosis letal de **fenobarbital** o barbital es de aproximadamente 60 mg/ml y la de amobarbital y pentobarbital de 10 mg/ml.

La *intoxicación grave* sobreviene luego de la ingestión de 10 a 20 veces la dosis hipnótica oral. No es posible despertar al sujeto por ningún medio; es decir, el paciente entra en estado de coma. Su respiración es lenta y superficial o irregular y puede haber edema pulmonar y cianosis. Faltan, aunque no de manera invariable, los reflejos tendinosos. La mayoría de los pacientes no reacciona a la estimulación plantar, pero cuando hay reacción, ésta es extensora. Con el coma profundo es posible que se anulen también los reflejos corneales y el faríngeo. De ordinario se conserva el reflejo pupilar a la luz en la intoxicación grave y se pierde sólo si el paciente se asfixia, pero en los casos avanzados las pupilas se vuelven mióticas y con reacción deficiente, como sucede en la intoxicación por opiáceos. En ese momento la respiración está muy deprimida y por lo general están abolidas las reacciones reflejas oculocefálica y oculovestibular. Durante las primeras horas del coma puede haber una etapa de posturas flexoras o extensoras o rigidez de las extremidades, reflejos hiperactivos, clono del talón y signos plantares extensores; la persistencia de estos signos indica que se ha añadido lesión anóxica al cuadro. La temperatura puede ser subnormal, el pulso débil y rápido y la tensión arterial disminuir enormemente. La falta de aceleración de la respiración con estímulos dolorosos es un signo ominoso.

Existen pocas situaciones además de la intoxicación por barbitúricos que causan coma acompañado de flacidez con pupilas disminuidas de diámetro y reactivas, hipotermia e hipotensión. Una de estas situaciones es la hemorragia pontina, pero también deben considerarse en el diagnóstico diferencial situaciones tan problemáticas como un trance histérico o el estupor catatónico. Los estudios toxicológicos en suero brindan la confianza para identificar el tipo y la cantidad del barbitúrico que hay en la sangre. El paciente que ha ingerido alcohol puede encontrarse en estado de coma con concentraciones sanguíneas de barbitúricos relativamente bajas. Por lo contrario, el sujeto adicto a los barbitúricos puede manifestar sólo signos discretos de intoxicación, con concentraciones sanguíneas del agente muy elevadas.

## Tratamiento

En la intoxicación leve o moderada, lo usual es la recuperación y no se requiere tratamiento especial, salvo evitar la broncoaspiración. Si el paciente no responde, deben tomarse medidas especiales para mantener la respiración y prevenir la infección. Es preciso colocar una cánula endotraqueal con succión, de ser necesario. Cualquier riesgo de depresión respiratoria o hipoventilación amerita el uso de un ventilador con presión positiva.

La hemodiálisis o hemofiltración con carbón pueden usarse en pacientes en estado de coma que ingirieron barbitúricos de acción prolongada; estas medidas son muy recomendables cuando el paciente desarrolla anuria o uremia. En ocasiones, en el caso de un adicto a barbitúricos que ingirió una sobredosis, la recuperación del coma va seguida por síntomas de abstinencia, como se describe más adelante.

## Síndrome de abstinencia o supresión de barbitúricos

Inmediatamente después de interrumpir la administración del barbitúrico, el enfermo parece mejorar durante un periodo de 8 a 12 h, a medida que disminuyen los síntomas de intoxicación. A continuación sobrevienen nuevos síntomas consistentes en nerviosismo, temblor, insomnio, hipotensión postural y debilidad. En el caso de la intoxicación crónica por [fenobarbital](#) o barbital, quizá los síntomas de abstinencia no se manifiesten antes de 48 a 72 h después de haber consumido la dosis final o no aparezcan absolutamente, porque el metabolismo de tales fármacos es lento y su semivida larga. Se llegan a presentar crisis epilépticas generalizadas con pérdida del conocimiento, por lo general entre el segundo y el cuarto días de la abstinencia, pero algunas veces hasta seis o siete días después de suspender la administración. Puede haber una sola crisis convulsiva, varias de ellas o, rara vez, estado epiléptico. De manera característica, en el periodo de abstinencia hay una muy alta sensibilidad a la estimulación luminosa, a la cual los pacientes casi siempre responden con mioclonos o crisis convulsivas acompañadas de alteraciones paroxísticas en el EEG. La fase convulsiva puede ir seguida directamente de un estado delirante-alucinatorio o, como ocurrió en uno de los casos de los autores ([Romero et al.](#)), de un delirio franco no diferenciable del *delirium tremens*. Se ha informado la muerte bajo estas circunstancias. El síndrome de abstinencia puede ocurrir en grados variables; algunos individuos tienen crisis epilépticas y se recuperan sin desarrollar delirio y otros sufren delirio sin crisis epilépticas precedentes.

## Hidrato de cloral

Éste es el más antiguo de los fármacos sedantes hipnóticos y uno de los más seguros, eficaces y baratos. Después de la administración oral, el hidrato de cloral se reduce con rapidez hasta tricloroetanol, que es el causante de los efectos depresivos sobre el sistema nervioso central. Una parte considerable del tricloroetanol se excreta en la orina en forma de glucuronato, lo que puede dar por resultado una prueba positiva falsa de la glucosa.

Sólo rara vez se desarrollan tolerancia y adicción al hidrato de cloral y por esa razón fue usado en el pasado para el tratamiento del insomnio. Es raro el envenenamiento con este agente y es similar a la intoxicación aguda con barbitúricos, salvo por la miosis, que se asegura es la característica en el caso del hidrato de cloral. El tratamiento se efectúa sobre las mismas pautas instituidas para el envenenamiento con barbitúricos. La muerte por intoxicación se debe a depresión respiratoria e hipotensión; los pacientes que sobreviven pueden mostrar síntomas de lesión hepática y renal. La combinación de alcohol e hidrato de cloral, el popular “Mickey-Finn” de las historias de detectives de mediados del siglo pasado, causa intoxicación grave y amnesia. El paraldehído, otro miembro de este grupo de sedantes, ya no se elabora en los Estados Unidos y el hidrato de cloral está disponible en una presentación en elíxir para uso pediátrico.

## Benzodiazepinas

Con la introducción del [clordiazepóxido](#) en 1960 y, a continuación la de las benzodiazepinas, (en particular el [diazepam](#)), se han vuelto casi obsoletos los sedantes antiguos (barbitúricos, paraldehído, hidrato de cloral). En realidad, en la actualidad las benzodiazepinas son los fármacos prescritos más a menudo en el mundo. Según [Hollister \(1990\)](#), 15% de todos los adultos de los Estados Unidos consume una benzodiazepina por lo menos una vez al año y cerca de la mitad emplea el fármaco durante un mes o más.

Se han utilizado con amplitud las benzodiazepinas para tratar la ansiedad y el insomnio y tienen eficacia especial cuando son graves los síntomas de ansiedad. Además, se han usado para controlar la hiperactividad y la conducta destructiva de los niños y los síntomas de abstinencia del alcohol en adultos. Las benzodiazepinas poseen propiedades anticonvulsivas y la administración intravenosa de [diazepam](#), [lorazepam](#) y [midazolam](#) es un medio eficaz para controlar el estado epiléptico, como se describió en el [capítulo 15](#). Se ha prescrito [diazepam](#) a dosis masivas, con excelentes resultados, para tratar el espasmo muscular del tétanos y el síndrome del “hombre rígido” ([cap. 45](#)). El [alprazolam](#) tiene un sitio central en el tratamiento de los ataques de pánico y otros estados de ansiedad, así como auxiliar en algunas enfermedades depresivas. Sin embargo, al parecer crea más dependencia que algunos de los otros agentes de su clase.

Otras benzodiazepinas importantes son [lorazepam](#), [flurazepam](#), [triazolam](#), clorazepato, temazepam, oxazepam, [alprazolam](#) y otras variedades más recientes, todas ellas utilizadas con amplitud para tratar el insomnio ([cap. 18](#)); el [clonazepam](#) tiene utilidad para tratar las convulsiones mioclónicas ([cap. 15](#)) y el mioclono de intención ([caps. 4 y 46](#)). El [midazolam](#), agente parenteral de acción breve, se usa con frecuencia para lograr la sedación breve necesaria en procedimientos como la imagenología por MRI o la endoscopia y es útil en el tratamiento del estado epiléptico. En los últimos años han aparecido muchos otros compuestos derivados de la benzodiazepina, pero aún falta demostrar que tienen una ventaja franca sobre los originales ([Hollister, 1990](#)).

Las benzodiazepinas, al igual que los barbitúricos, tienen una acción depresora sobre el SNC al fijarse sobre receptores específicos en los sistemas inhibidores por el ácido gamma aminobutírico (GABA). Los somníferos nuevos no benzodiazepínicos difieren estructuralmente de las benzodiazepinas, pero su acción farmacológica es semejante, dado que se unen a receptores gabaérgicos similares. Las benzodiazepinas actúan en concierto con el GABA para abrir los canales de iones de cloruro e hiperpolarizar las neuronas postsinápticas y reducir sus tasas de emisión. Los sitios primarios de su acción son la corteza cerebral y el sistema límbico, lo que explica sus efectos anticonvulsivos y ansiolíticos.

Aunque bastante seguras a las dosis recomendadas, distan mucho de ser las ideales. A menudo producen inestabilidad de la marcha y somnolencia y, en ocasiones, síncope, confusión y trastornos de la memoria, sobre todo en los ancianos. Si se toman en grandes dosis, las benzodiazepinas pueden causar depresión del estado del conocimiento, similar a la que producen otros sedantes hipnóticos, pero con menores supresión respiratoria e hipotensión.

El [flumazenilo](#), antagonista farmacológico específico de los efectos de las benzodiazepinas sobre el SNC, corrige rápida, aunque brevemente, la mayor parte de los síntomas y los signos de sobredosificación de las benzodiazepinas (véase [Krisanda](#)). Actúa al unirse a los receptores diazepínicos en el SNC y, por ello, bloquea la activación de las sinapsis inhibitoras gabaérgicas. Asimismo, el flumazenilo posee utilidad diagnóstica en los casos de coma de causa incierta y en caso de encefalopatía hepática.

Aunque con rareza relativa, en los consumidores crónicos de benzodiazepinas aparecen signos indudables de dependencia física y adicción verdadera, ésto incluso en los que toman dosis terapéuticas. Los síntomas de abstinencia son muy parecidos a los observados después del consumo crónico de otros agentes sedantes (ansiedad, sobresalto con facilidad, insomnio, convulsiones), si bien quizá no surjan hasta el tercer día después de interrumpir la administración del fármaco y no alcancen la gravedad máxima hasta el quinto día ([Hollister, 1990](#)). En los consumidores crónicos de benzodiazepinas, los efectos de la abstinencia se tornan mínimos mediante la disminución gradual de la dosis durante un periodo de una a dos semanas. Sin embargo, durante años los autores han observado numerosos casos en los que la supresión de dosis moderadas de diazepinas utilizadas por mucho tiempo, dio por resultado una o más crisis epilépticas. Es probable que suceda lo anterior cuando se hospitaliza al paciente por otras razones y se omite el medicamento que acostumbra para dormir o calmar la ansiedad.

## Buspirona

Una nueva clase de ansiolíticos, cuyo ejemplo es la [buspirona](#), agente agonista serotoninérgico selectivo del receptor 5-HT<sub>1A</sub> es diferente desde los puntos de vista químico y farmacológico, de la benzodiazepina, de los barbitúricos y de otros sedantes. Su naturaleza distintiva se confirma porque se ha observado que no bloquea el síndrome de abstinencia de otros fármacos sedantes-hipnóticos. Debido a su potencial al parecer reducido de abuso y tolerancia, no se incluye en la lista de sustancias farmacéuticas controladas en los Estados Unidos, pero se conocen interacciones adversas con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO). Aún se investiga su uso con otros psicotrópicos (véase [cap. 49](#)).

## Propofol

Debido a que en estos casos muchas veces se consulta a los neurólogos, también se menciona aquí un efecto curioso del anestésico [propofol](#). Se han observado crisis epilépticas y movimientos de tipo mioclónico en un número pequeño de sujetos, tal vez como un efecto idiosincrásico. En ocasiones toman la forma de una fasciculación menos organizada, opistótonos o movimientos involuntarios. Algunos anestésicos por inhalación, como el enflurano, pueden causar crisis convulsivas en pacientes susceptibles. En la experiencia de los autores, las referidas crisis se produjeron en la primera hora que el sujeto recuperó la conciencia de la anestesia, pero se han señalado muchos casos en que aparecen durante la inducción, la recuperación de la conciencia o después del uso del fármaco (consúltese Walder).

## ANTIPSIÓTICOS

A mediados del decenio de 1950 comenzó a emplearse en grado notorio una gran serie de agentes farmacológicos, conocidos al principio como tranquilizantes (más tarde como fármacos psicotrópicos o neurolépticos), sobre todo para el control de la esquizofrenia, de estados psicóticos relacionados con los “síndromes cerebrales orgánicos” y de trastornos afectivos (depresión y enfermedad bipolar). No se comprende del todo el mecanismo por el que estos fármacos mejoran las alteraciones del pensamiento y el efecto en los estados psicóticos, pero es posible que actúen al bloquear a los receptores postsinápticos mesolímbicos de **dopamina**, de los que existen cuatro subtipos denominados D1 a D4 en las membranas neuronales (véase **cuadro 4-2** y comentario sobre los subtipos de receptores de **dopamina**). Como se comenta en el **capítulo 4**, los receptores D2 se localizan sobre todo en la corteza frontal, el hipocampo y la corteza límbica y los D1 en el estriado. Es probable que el bloqueo de receptores de **dopamina** en el estriado suscite los efectos secundarios parkinsonianos de toda esta clase de medicamentos y que el bloqueo de otro sistema dopaminérgico (tuberoinfundibular) cause el incremento de la secreción hipofisaria de prolactina. Los fármacos mencionados también generan un moderado efecto de bloqueo adrenérgico. Los antipsicóticos “atípicos” nuevos, ejemplificados por la **clozapina**, al parecer logran el mismo grado de bloqueo de D2 y D3 en los lóbulos temporal y límbico y, al mismo tiempo, es menor su actividad antagonista en el cuerpo estriado (y ello explica también el hecho de que sus efectos adversos parkinsonianos sean menores). Los fármacos comentados también bloquean subgrupos de receptores de serotonina.

Desde la introducción de la fenotiazina **clorpromazina** como un anestésico en el decenio de 1950 y el descubrimiento casual de su efecto antipsicótico en la esquizofrenia, se encuentra en el mercado un gran número de antipsicóticos para uso clínico. No se describen aquí ni se mencionan todos ellos. Algunos ganaron aceptación sólo de manera efímera y otros aún tienen que comprobar su utilidad. Desde el punto de vista químico, estos compuestos constituyen un grupo heterogéneo; ocho de ellos tienen relevancia clínica particular: 1) fenotiazinas, 2) tioxantenos, 3) butirofenonas, 4) alcaloides de la rauwolfia, 5) el derivado del indol, **loxapina**, y una dihidroindolona única, la molindona, 6) una difenilbutilpiperidina, la **pimozida**, 7) dibenzodiazepinas, representadas por la **clozapina** y la **olanzapina** y 8) un derivado del benzisoxazol, la **risperidona**. La molindona y la **loxapina** son casi tan eficaces como las fenotiazinas en el tratamiento de la esquizofrenia y sus efectos secundarios son similares, aunque por lo general se afirma que es menos probable que induzcan discinesia tardía y crisis epilépticas. Se indica sobre todo en pacientes que no responden a los medicamentos antiguos o cuyos efectos secundarios son intolerables.

Los antipsicóticos de la clase de la **clozapina** (que son menos utilizados que otros agentes de esta clase, por producir en algunos casos anemia aplásica), han despertado enorme interés porque, como ya fue mencionado, causan un número relativamente menor de efectos adversos extrapiramidales. Por esta razón son muy útiles para controlar la confusión y la psicosis del parkinsonismo. El otro reciente tipo de medicamentos, representado por la **risperidona**, también posee menos efectos adversos extrapiramidales que las fenotiazinas y un inicio de acción más rápido que los antipsicóticos habituales. Todos los fármacos nuevos mencionados causan un “síndrome metabólico” de incremento ponderal, cambios adversos en los perfiles de lípidos e intolerancia a la glucosa. La **pimozida** puede ser útil para el tratamiento de casos que no responden al **haloperidol** en el síndrome de Gilles de la Tourette (**cap. 4**); su principal riesgo es la tendencia a inducir arritmias cardíacas.

## Fenotiazinas

Los agentes de este grupo son: **clorpromazina**, promazina, triflupromazina, proclorperazina, **perfenazina**, **flufenazina**, **tioridazina**, mesoridazina y trifluoperazina. Además de sus efectos psicoterápicos, estos fármacos tienen otras acciones diversas, de modo que ciertos miembros de este grupo se emplean como antieméticos (proclorperazina) y antihistamínicos (**prometazina**).

Las fenotiazinas han tenido su mayor aplicación en el tratamiento de los principales trastornos psicóticos, a saber, la esquizofrenia, y en menor medida, la psicosis bipolar, pero están siendo reemplazadas por fármacos más nuevos con menos efectos extrapiramidales secundarios (pero con aspectos problemáticos propios) Bajo la influencia de estos fármacos, muchos pacientes que de otra manera se encontrarían hospitalizados, son capaces de vivir en el hogar e incluso trabajar de manera productiva. En el hospital, el uso de los fármacos mencionados ha facilitado la atención de personas hiperactivas, delirantes y agresivas (véanse los **caps. 48 y 49** respecto a detalles de su empleo clínico en personas).

Son frecuentes, y a menudo graves, los efectos adversos de las fenotiazinas. Todas estas sustancias provocan un tipo colestásico de ictericia, agranulocitosis, crisis epilépticas, hipotensión ortostática, reacciones de sensibilidad cutánea, depresión mental y, lo que es más importante, trastornos motores extrapiramidales inmediatos o tardíos. La complicación más extrema es el *síndrome neuroléptico maligno*, del que se habla por separado más adelante y en el **capítulo 49**. Se describen a continuación los tipos de síntomas extrapiramidales, mencionados también en el **capítulo 4**, que se presentan con todas las fenotiazinas, así como con las butirofenonas y, en menor extensión, con la **metoclopramida** y la **pimozida**, que tienen la capacidad de bloquear a los receptores dopaminérgicos. Los datos mencionados se resumen en el **cuadro 49-1**.

1. La principal complicación es un *síndrome parkinsoniano*: facies de máscara, temblor simétrico ligero, disminución del reflejo corneal, rigidez generalizada, marcha con arrastre y lentitud del movimiento. Estos síntomas pueden presentarse después de varios días de farmacoterapia, pero con mayor frecuencia semanas más tarde. Se presupone que la base de los signos parkinsonianos es la supresión de **dopamina** en el estriado (similar a los efectos de la pérdida de células nigricas dopaminérgicas que se proyectan al estriado).
2. *Reacciones discinéticas y distónicas agudas*, que se presentan como movimientos involuntarios de los músculos inferiores de la cara (sobre todo alrededor de la boca) y protrusión de la lengua (síndrome bucolingual o bucomasticatorio), disfagia, tortícolis y retrocolis, crisis oculóginas y espasmos **tónicos** de una extremidad. Estas complicaciones por lo general ocurren temprano en el curso de la administración del medicamento, en ocasiones después de la dosis inicial, en cuyo caso desaparecen de forma notable al suspender de inmediato el fármaco y administrar por vía intravenosa clorhidrato de **difenhidramina** o benztropina.
3. *Acatisia*: es una inquietud interna que se manifiesta por cambios persistentes del cuerpo y los pies e incapacidad para permanecer sentado inmóvil, de tal manera que el paciente marca el paso en el piso o mueve las piernas constantemente (véase **cap. 4**). De todas las fenotiazinas, la molindona tiene una tendencia especial a causar acatisia. El trastorno por lo general responde al **propranolol** oral.
4. *Discinesias tardías*: es un grupo de *complicaciones tardías y persistentes* del tratamiento neuroléptico, que pueden continuar después de suspender el fármaco agresor, y comprende discinesias linguales-faciales-bucal-cervicales, movimientos coreoatetósicos y distónicos del tronco y las extremidades, mioclono difuso (raro), temblor peribucal (síndrome de “conejo”) y disartria o anartria. Snyder postuló que los movimientos se deben a hipersensibilidad de receptores de **dopamina** en los núcleos basales, secundaria a bloqueo prolongado de los receptores por el antipsicótico. Baldessarini calcula que hasta 40% de los pacientes que reciben antipsicóticos de efecto prolongado desarrolla discinesia tardía de cierto grado. Es posible que el efecto sea consecuencia de alteraciones fisiopatológicas subcelulares en los ganglios basales. Más adelante se comenta el tratamiento.
5. El *síndrome neuroléptico maligno* se comenta más adelante por separado, debido a su gravedad y necesidad de terapia específica.

## Butirofenonas

El **haloperidol** es el único miembro de este grupo aprobado para uso como antipsicótico en los Estados Unidos. Tiene efectos terapéuticos muy similares a los de las fenotiazinas en el tratamiento de psicosis agudas y comparte los mismos efectos secundarios que las fenotiazinas, pero sin o muy ligera acción bloqueadora adrenérgica. Es un sustituto eficaz de las fenotiazinas en aquellos pacientes que no las toleran, en particular por sus efectos autónomos. Es también uno de los fármacos más adecuados para tratar el síndrome de Gilles de la Tourette (el otro fármaco es la **pimozida**; véase **cap. 4**) y los desórdenes de los movimientos de la corea de Huntington. Ha sido muy utilizado en la práctica de cuidados críticos para reducir la duración del delirio, pero al menos un ensayo con asignación al azar no ha demostrado que sea diferente al tratamiento con placebo (**Girard et al.**).

## Tratamiento de los efectos secundarios neurolépticos

Como se mencionó, los espasmos distónicos agudos por lo común cesan o mejoran cuando se deja de usar el fármaco lesivo y con la administración de **difenhidramina**. La administración de antiparkinsonianos del tipo anticolinérgico (**trihexifenidilo**, **prociclidina** y benztropina) puede acelerar la recuperación de algunos de los síntomas agudos. También por lo general mejora el síndrome puramente parkinsoniano, pero las discinesias tardías son diferentes, ya que pueden persistir por meses o años y aún pueden ser permanentes.

Las discinesias bucales, linguales y faríngeas del tipo tardío cambian relativamente poco con cualquier antiparkinsoniano. En unos cuantos casos de discinesia posterior a fenotiazinas, ha sido útil la **amantadina**, en dosis de 50 a 100 mg tres veces al día. Se han intentado otros fármacos, como la benztropina, en el tratamiento de la discinesia tardía regional y más generalizada, con resultados inciertos. No obstante, casi todas las formas resistentes tienden a remitir con lentitud, incluso después de varios años de tratamiento sin éxito. Una vez que se identifica un síndrome tardío, varios médicos experimentados han recomendado disminuir la dosis del antipsicótico a la mínima necesaria para controlar los síntomas psicóticos. La sustitución del medicamento lesivo con uno de los medicamentos antipsicóticos “atípicos” de segunda generación es una estrategia razonable, aunque los efectos discinéticos reducidos de estos medicamentos son solo relativos.

## Síndrome neuroléptico maligno

Constituye la complicación más temible del uso de fenotiazina y del **haloperidol**; se han señalados casos raros o de interrumpir el uso de L-dopa y

agentes dopaminérgicos similares, también se han notificado unos cuantos casos con los nuevos antipsicóticos. Se ha calculado que su incidencia es únicamente de 0.2% de todos los pacientes que reciben neurolépticos ([Caroff y Mann](#)), pero destacan su gravedad porque sus tasas de mortalidad van de 15% a 30% si el problema no es identificado y tratado inmediatamente. A veces transcurren días, semanas o meses, después de comenzar el tratamiento con neurolépticos.

El síndrome consiste en hipertermia, rigidez, estupor, inestabilidad de la tensión arterial, diaforesis y otros signos de hiperactividad simpática, niveles séricos altos de creatina cinasa (CK, *creatine kinase*) (incluso de 60 000 U) y, en algunos casos, insuficiencia renal por mioglobinuria. El síndrome se observó por primera vez en pacientes tratados con [haloperidol](#) y desde entonces se ha atribuido a otros fármacos neurolépticos, en particular los derivados muy potentes de la tioxantina y las fenotiazinas ([clorpromazina](#), [flufenazina](#) y [tioridazina](#)), pero también, en ocasiones raras, los medicamentos menos potentes que se utilizan para controlar náusea, como la [prometazina](#). En la actualidad es obvio que los antipsicóticos más recientes, de manera específica la [olanzapina](#), también tienen la capacidad de inducir el síndrome, pero aún no se establece el riesgo, comparado con los antipsicóticos de la primera generación.

Si se inicia el tratamiento del síndrome neuroléptico maligno con oportunidad, cuando se altera por primera vez el conocimiento y se eleva la temperatura, la administración de [bromocriptina](#) a dosis orales de 5 mg tres veces al día (hasta 20 mg tres veces al día), interrumpe el trastorno en un plazo de unas cuantas horas. Cuando no es posible continuar la medicación oral, puede salvarse la vida del paciente con [dantroleno](#) en dosis de 0.25 a 3.0 mg por vía intravenosa. Si el coma sobreviene, el choque y la anuria pueden ser mortales o dejar al paciente en un estado vegetativo. Los calambres durante la fiebre alta pueden dañar músculos y ocasionar mioglobinuria, y el choque puede originar *daño cerebral hipóxico-isquémico*.

*Un error del clínico es confundir el síndrome neuroléptico maligno por un empeoramiento de la psicosis, y administrar como medida no recomendable más fármacos contra ella (antipsicóticos).* Entre las entidades por considerar en el diagnóstico diferencial están meningitis, siriásis, intoxicación por [litio](#), catatonía, hipertermia maligna y reacciones distónicas agudas. Por supuesto, tan pronto se reconoce a cualquiera de las reacciones extrapiramidales graves, debe discontinuarse el neuroléptico. Una práctica común consiste en evitar la administración futura del neuroléptico agresor, pero aún no se estudia por completo el riesgo de utilizar otra clase de antipsicóticos.

El síndrome neuroléptico maligno tiene una relación incierta con la *hipertermia maligna* por sus aspectos clínicos, pero también en su respuesta a la [bromocriptina](#) y el [dantroleno](#) (véase más adelante). La hipertermia maligna, en personas susceptibles, la desencadenan gases anestésicos y relajantes de músculo esquelético ([cap. 45](#)). Este trastorno se describió antes de introducirse los fármacos neurolépticos y una pequeña proporción de los casos se ha relacionado con una mutación del gen receptor de rianodina. Es posible que un factor genético sea el origen de un corto número de casos del síndrome neuroléptico maligno (polimorfismos en el gen del receptor D2; consúltese el trabajo de [Suzuki et al.](#)), quizá desencadenado por fatiga y deshidratación. No se ha comprobado que la presencia de uno de estos síndromes confiera alguna susceptibilidad al otro.

## ANTIDEPRESIVOS

Existen cuatro clases de fármacos: inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), compuestos tricíclicos, fármacos serotoninérgicos y [litio](#), que tienen utilidad particular para tratar las enfermedades depresivas. El adjetivo *antidepresivo* se refiere a su efecto terapéutico y se utiliza aquí por su uso frecuente en clínica. Sería preferible usar los términos fármacos *antidepresivos* o *contra la depresión* puesto que la palabra *depresores* aún la denotación farmacológica, que no corresponde en todos los casos con el efecto terapéutico.

### Inhibidores de la monoaminoxidasa

La observación de que la iproniazida, un inhibidor de la monoaminoxidasa, mejoraba el humor en pacientes tuberculosos, suscitó un enorme interés por los compuestos de este tipo y condujo rápidamente en su exploración para tratar la depresión. La iproniazida resultó excesivamente tóxica para el hígado, como sucedió con muchos inhibidores de la MAO desarrollados de manera subsecuente; sin embargo, todavía se dispone de otros fármacos de esta clase mucho mejor tolerados. Éstos son isocarboxazida, fenelzina y [tranilcipromina](#); los dos últimos se utilizan con mayor frecuencia. La [tranilcipromina](#), que guarda un gran parecido químico con la dextroanfetamina, puede producir estimulación indeseable, pero el efecto adverso más común de todos los inhibidores de la MAO es la hipotensión postural. Asimismo, las interacciones con un amplio espectro de otros medicamentos y sustancias ingeridas pueden ocasionar notoria hipertensión.

La monoaminoxidasa está situada en la cara externa de la mitocondria en neuronas y se utiliza para la catabolia de catecolaminas. En los intestinos y en el hígado, la isoenzima MAO-A normalmente desamina la fenetilamina, la tiramina y la triptamina, las tres son producidas en la catabolia de



proteínas. La inhibición de MAO-A permite que las aminas alimentarias mencionadas, cuya acción es similar a la de la anfetamina, penetren en la circulación sistémica en cantidades mayores y de este modo liberen a la noradrenalina de las alineaciones simpáticas, lo que intensifica la tensión arterial y acelera la frecuencia cardíaca. Muchos antidepresivos pertenecen a esta clase. Los fármacos utilizados en la enfermedad de Parkinson ([cap. 38](#)), inhiben la isoenzima MAO-B que desamina la feniletilamina y restos de aminas, y de manera correspondiente disminuye el riesgo de ocasionar hipertensión.

Más importante que su acción antidepresiva es que los inhibidores de la MAO poseen, en común, la capacidad para bloquear la desaminación oxidativa intraneuronal de las aminas naturales (noradrenalina, adrenalina, [dopamina](#) y serotonina) y se ha sugerido que la acumulación de estas sustancias es la causa del efecto antidepresivo. Sin embargo, los inhibidores de la MAO inhiben a otras muchas enzimas, y los fármacos antes mencionados tienen numerosas acciones no relacionadas con la inhibición enzimática. Más aún, no anulan a la MAO muchos agentes con efectos antidepresivos semejantes a los que producen los inhibidores de la MAO. Por lo tanto, no se puede asumir que el efecto terapéutico de estos fármacos tenga un nexo directo con la propiedad de inhibición de la MAO en el encéfalo.

Los inhibidores de la MAO se deben prescribir con gran precaución y bajo vigilancia de sus potenciales efectos adversos graves. En ocasiones los resultados de su administración son excitación, inquietud, agitación, insomnio y ansiedad, a veces con la dosis ordinaria, pero más a menudo en caso de sobredosis. Surgen manía y convulsiones (sobre todo en sujetos epilépticos). Otros efectos adversos son fasciculaciones musculares y movimientos involuntarios, retención urinaria, erupciones cutáneas, taquicardia, ictericia, trastornos visuales, incremento del glaucoma, impotencia, sudación, espasmos musculares, parestesias e hipotensión ortostática graves.

*Es importante orientar a las personas que ingieren inhibidores de la MAO-A, para que eviten el empleo de fenotiazinas, estimulantes del SNC y antidepresivos tricíclicos y serotoninérgicos (véase adelante) y también aminas simpaticomiméticas, y no consumir alimentos que contienen tiramina.* La combinación de un inhibidor de la MAO y cualquiera de estos fármacos o aminas puede inducir hipertensión, arritmias auriculares y ventriculares, edema pulmonar, enfermedad vascular cerebral o la muerte. Hay aminas simpaticomiméticas en algunos remedios, nebulizaciones nasales, gotas nasales empleadas a menudo contra el resfriado y en ciertos alimentos como quesos añejos, cerveza, vino tinto, ahumado, sardinas, embutidos y algunas carnes o pescado en conserva. Esporádicamente se han observado también reacciones intensificadas a las dosis ordinarias de meperidina y otros narcóticos; hay peligro de que se deprima en grado preocupante la función respiratoria y pueden ocurrir también hiperpirexia, agitación e hipotensión pronunciada, a veces con resultados fatales. La administración simultánea de barbitúricos e inhibidores de la MAO se puede acompañar de efectos adversos impredecibles. La aparición repentina de cefalea occipital intensa, náusea, vómito, dilatación pupilar o visión borrosa, debe sugerir una crisis hipertensiva. El tratamiento consiste en suministrar 5 mg de fentolamina, [nitroprusiato](#), [labetalol](#) o un bloqueador del canal del calcio por vía intravenosa con lentitud para prevenir la hipotensión. La sobredosis de inhibidores de la MAO puede causar coma, contra el cual no hay tratamiento, únicamente medidas de apoyo.

El uso terapéutico de inhibidores de la MAO contra la depresión se revisa en los [capítulos 47 y 48](#), y para la enfermedad de Parkinson en el [capítulo 38](#).

## Antidepresivos tricíclicos

Poco después de los primeros buenos resultados obtenidos con los inhibidores de la MAO apareció una nueva clase de compuestos tricíclicos. No se ha podido dilucidar completamente el modo de acción de estos agentes, pero se cuenta con pruebas de que bloquean la recaptación de los neurotransmisores amínicos, noradrenalina y serotonina. El bloqueo de este mecanismo de bomba de aminas (se ha denominado transportador plasmático presináptico), que da término de ordinario a la transmisión sináptica, permite la persistencia de sustancias neurotransmisoras en el surco sináptico y apoya la hipótesis de que la depresión endógena se debe a una deficiencia en la transmisión noradrenérgica o serotoninérgica.

Los fármacos comentados se han dividido en clases de aminas terciarias ([imipramina](#), [amitriptilina](#) y [doxepina](#), [trimipramina](#)), que muestran actividad como inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina, y las aminas secundarias (desipramina, amoxapina, [maprotilina](#), [nortriptilina](#) y [protriptilina](#)), que muestran un efecto preferente en la recaptación de noradrenalina. Posteriormente se introdujeron en el mercado diversos antidepresivos adicionales. En los capítulos escritos por Baldessarini y Nelson, incluidos en las referencias bibliográficas, se hace una descripción detallada de los fármacos en cuestión, misma que no se intentará en este apartado.

Los antidepresivos tricíclicos y los serotoninérgicos expuestos en la sección siguiente, constituyen los fármacos más eficaces hoy en día para tratar individuos con enfermedades depresivas y los primeros son particularmente útiles para personas con depresiones anérgicas, despertar temprano y disminución del apetito y la libido. Los efectos secundarios de los tricíclicos son menos frecuentes y mucho menos graves que los de los inhibidores de la monoaminoxidasa.

Los compuestos tricíclicos también son anticolinérgicos potentes, lo cual explica sus efectos secundarios más importantes y molestos (hipotensión ortostática, flacidez vesical, somnolencia, confusión, visión borrosa y boca seca). En ocasiones pueden inducir también excitación del SNC, lo que tiene como efecto insomnio, agitación e inquietud, aunque estos efectos suelen controlarse fácilmente con pequeñas dosis de benzodiacepinas, suministradas de manera concurrente o por las noches.

Como se indica antes, no debe administrarse un agente tricíclico con un inhibidor de la MAO; se han presentado reacciones graves cuando se administraron dosis pequeñas de **imipramina** a los individuos que habían interrumpido el suministro de un inhibidor de la MAO, días o una semana antes. Los inhibidores de la MAO y los antidepresivos tricíclicos son fármacos en extremo peligrosos cuando se toman en exceso.

Los compuestos tricíclicos son una causa de envenenamiento accidental y suicida de los pacientes deprimidos. Es frecuente que el sujeto intoxicado ingiera varios fármacos, caso en el cual los análisis químicos de sangre y orina tienen utilidad particular para identificar los medicamentos causantes y distinguir las concentraciones terapéuticas de las tóxicas. La muerte por sobredosis más bien es consecuencia de perturbaciones del ritmo cardiaco, en particular taquicardias y trastornos de la conducción (bloqueo auriculoventricular). El tratamiento incluye la aspiración estomacal y la instilación de carbón vegetal activado, así como la adición de **fisostigmina** para revertir las arritmias graves; la duración breve de la acción de dicho fármaco obliga a repetir frecuentemente su administración. La diálisis carece de utilidad, porque el fármaco está en concentraciones bajas en el plasma.

## Inhibidores de la recaptación de serotonina y fármacos similares

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) constituyen una nueva clase de antidepresivos: **paroxetina**, **fluoxetina** (Prozac) y **sertralina**, son ejemplos de ellos, pero la síntesis de tales productos sigue incesantemente. De los medicamentos similares, como **venlafaxina**, nefazodona, **mirtazapina**, **citalopram**, **trazodona** y **bupropión**, cada uno posee una estructura nueva que no guarda correspondencia con las de otras categorías de antidepresivos. Se piensa que actúan de manera similar a como lo hace la clase de SSRI al inhibir la recaptación de serotonina y noradrenalina, situación que resulta en la potenciación de las acciones de estos neurotransmisores.

Como no se fijan con tanta avidez, como lo hacen los tricíclicos a los receptores muscarínicos y adrenérgicos en el cerebro, son menos sus efectos adversos, pero algunos pacientes, cuando los consumen por vez primera, muestran ansiedad o insomnio. Los fármacos de esta categoría comparten los mismos efectos adversos, en grados variables, que incluyen el peligro de administrar de forma concomitante algún inhibidor de la monoaminooxidasa.

Se ha discutido en extenso el riesgo de convulsiones relacionadas con el uso de algunos de estos medicamentos. En su mayoría, el riesgo es muy pequeño pero hay poca información para guiar su uso en epilépticos conocidos. Varios informes sugieren que en estos pacientes puede aumentar la frecuencia de convulsiones. En particular, el **bupropión** se ha acompañado de convulsiones en casi 0.5% de los sujetos tratados con las dosis más altas (más de 400 mg/día) y este medicamento no debe utilizarse en individuos con antecedentes de convulsiones.

Los fármacos SSRI se toleran bien, pueden ser eficaces en un tiempo más breve que los tricíclicos y son muy populares en este momento, aunque todavía falta precisar su utilidad terapéutica a largo plazo, en comparación con la de sus predecesores (véase la revisión de **Richelson**). Se ha usado también la **fluoxetina** con buenos resultados en un grupo de niños con autismo (consúltese “Curso, tratamiento y pronóstico” en el apartado de “Autismo” en el **cap. 37**). Cabe esperar que, en grados variables, surjan estreñimiento, xerostomía, y disminución de la potencia sexual. La hiponatremia es una complicación rara.

## Síndrome por serotonina

Entre los síntomas del “síndrome por serotonina” que surge por la ingestión excesiva de los fármacos antes mencionados o cuando se consumen concomitantemente inhibidores de la MAO, están confusión e inquietud, temblor, taquicardia, hipertensión, clono e hiperreflexia, escalofríos y diaforesis, como han resumido Boyer y Shannon. En la obra de ambos investigadores se incluye una lista larga de otros fármacos, que cuando se utilizan simultáneamente con SSRI, pueden ocasionar el síndrome en cuestión (incluidos los “triptanos” contra la migraña).

El tratamiento obliga a interrumpir el uso del fármaco, a disminuir la temperatura y reducir la hipertensión, el uso de benzodiazepinas para controlar la agitación y, en casos graves, la adición de **ciproheptadina**, bloqueador de receptores 5-HT<sub>2A</sub>. La dosis típica es de 4 a 8 mg cada 4 a 6 h (o una dosis inicial más alta), los comprimidos se trituran y se introducen por una sonda nasogástrica. También se han utilizado en el tratamiento los antipsicóticos atípicos que poseen similar actividad antagonista de serotonina (**olanzapina**, **clorpromazina**).

## Litio

El descubrimiento de los efectos terapéuticos de las sales de **litio** sobre la manía ha llevado a utilizarlas con amplitud para tratar la enfermedad bipolar (trastorno bipolar). El fármaco ha resultado relativamente seguro y se vigilan sus concentraciones sanguíneas con facilidad. Su valor es mucho más claro para tratar la fase maniaca del trastorno bipolar y prevenir las recurrencias de los cambios cíclicos del humor, no tanto para el tratamiento de la ansiedad y la depresión. En el [capítulo 48](#) se ofrecen las guías de referencia para el empleo clínico del **litio**. Se desconoce su mecanismo de acción, pero las evidencias experimentales indican que el **litio** interrumpe la liberación inducida por estímulo de noradrenalina y **dopamina** y favorece la recaptación de esta amina; es decir, se trata del efecto opuesto a la manera en que actúan otros antidepresivos.

Cuando las concentraciones sanguíneas de **litio** se encuentran en los límites terapéuticos superiores (los terapéuticos se ubican entre 0.6 y 1.2 meq/L), no es raro observar un temblor de acción de frecuencia rápida o asterixis, junto con náusea, evacuaciones sueltas, fatiga, polidipsia y poliuria. Estos síntomas por lo general desaparecen con el tiempo. Por arriba de la concentración de 1.5 a 2 meq/L, sobre todo en pacientes con trastornos de la función renal o en los que consumen un diurético tiazídico, sobreviene intoxicación grave que consiste en trastorno de la consciencia, confusión, delirio, mareos, nistagmo, ataxia, tartamudez, mioclonos difusos y diabetes insípida nefrótica. Pueden ser también notorios el nistagmo vertical (batiente hacia abajo) y el opsoclono ([cap. 13](#)). Es frecuente que surjan diversos problemas en la piel, como el empeoramiento del acné vulgar. Un efecto tóxico poco común es la aparición de bocio, pero muchos pacientes siguen siendo eutiroides, a pesar de que a veces aumentan un poco los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*). No se necesita tratar el bocio, pero es posible la administración de hormona tiroidea, para obtener la regresión de la tiroidomegalia.

El estado mioclónico, en particular si se combina con confusión y ondas acuminadas en el EEG, puede imitar la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ([cap. 32](#)), pero no hay problemas en el diagnóstico si se conoce el marco en que ocurre la enfermedad y la administración de **litio**. Si las concentraciones sanguíneas de **litio** rebasan los 3.5 meq/L, los síntomas mencionados son sustituidos por estupor y coma, a veces con convulsiones y pueden resultar mortales.

Interrumpir el uso del **litio** en el sujeto intoxicado, que constituye la primera fase del tratamiento, no propicia la desaparición inmediata de los síntomas de toxicidad. Para que ello ocurra a veces se necesita el transcurso de una o dos semanas, y la diabetes insípida puede persistir más tiempo. La excreción de **litio** se estimula con la administración de líquidos, cloruro de sodio, **aminofilina** y **acetazolamida**. Para tratar el coma por **litio** puede necesitarse hemodiálisis, que ha resultado ser el método más rápido para disminuir su concentración en la sangre.

## ESTIMULANTES

Los fármacos que actúan de modo fundamental como estimulantes del SNC asumen importancia clínica por varias razones, y la principal es su empleo para tratar insomnios y el trastorno con déficit de la atención. Se produce un abuso mayor de algunos miembros de este grupo, como las anfetaminas, y otros son causas frecuentes de intoxicación. Su mecanismo principal de acción incluye la liberación de las catecolaminas endógenas de las vesículas de las terminaciones presinápticas.

### Anfetaminas y agentes similares

Las *anfetaminas* (d-anfetamina, d,l-anfetamina, pemolina, metanfetamina, **metilfenidato**), son analépticos (estimulantes del SNC), y además tienen notables efectos de hipertensión, estimulación de la respiración y reductores del apetito. Son eficaces para tratar la narcolepsia, pero su empleo ha sido más amplio, y a veces indiscriminado, para controlar la obesidad, abolir la fatiga y tratar la hiperactividad de niños (véase el [cap. 37](#) donde se señalan puntos más amplios). Sin duda, con ellos se puede corregir la fatiga, diferir la necesidad de sueño y mejorar el ánimo, pero los efectos en cuestión no son totalmente anticipables y el usuario debe compensar el lapso de vigilia, con una fatiga todavía mayor y a menudo con la depresión que surge después. El uso intravenoso de una dosis elevada de anfetamina causa una sensación inmediata de éxtasis.

Debido a la difusión de las anfetaminas y la facilidad para obtenerlas, no son raros los casos de intoxicación aguda y crónica. La metanfetamina de la que se abusa con mayor frecuencia es la conocida en la calle como “cristal”, de administración intravenosa o “hielo”, si se fuma. Los signos tóxicos son, en esencia, una exacerbación de los efectos analépticos, como inquietud, locuacidad y actividad motora excesiva, temblor e insomnio. La intoxicación grave puede inducir alucinaciones, delirios y cambios del afecto y en los procesos del pensamiento, estado que puede llegar a ser indistinguible de la esquizofrenia paranoide. Están reconocidas con claridad la vasculitis y las hemorragias intracerebral y subaracnoidea causadas

por anfetaminas, pero son complicaciones raras de la intoxicación crónica o aguda ([Harrington et al.](#) y [cap. 33](#)). Similares complicaciones de tipo vascular cerebral se pueden presentar con los simpatomiméticos, incluidos en medicamentos asequibles sin receta para el resfriado y para bajar de peso. La fenilpropanolamina es la más responsabilizada, aunque la [efedrina](#), cocaína (ver más adelante) y otros agentes similares rara vez tienen el mismo efecto e inducen vasculopatía. Se desconoce la patogenia de las lesiones vasculares (se han informado vasoespasmo y arteritis).

El consumo crónico de anfetaminas puede ocasionar un grado elevado de tolerancia y dependencia psicológica. La interrupción de la administración de estas sustancias después de su uso sostenido, ya sea oral o intravenoso va seguida con regularidad de un periodo de sueño prolongado (una parte desproporcionada del cual corresponde al sueño con movimientos oculares rápidos [REM, *rapid eye movement*]), del que despierta el paciente con apetito voraz, mialgias y sensaciones de fatiga profunda y depresión. El tratamiento consiste en suspender el uso de la anfetamina y suministrar antipsicóticos. Es necesario tratar la hipertensión hasta después que haya desaparecido el efecto del fármaco.

## Cocaína

El uso convencional de la cocaína como anestésico local, ha sido superado en gran medida por su consumo ilícito y extendido como estimulante y como analéptico. El abuso de dicha sustancia se hace por vía nasal con jadeos (“pericazos”), por inhalación de humos o inyección intravenosa o intramuscular. Ha habido un aumento alarmante en el uso de cocaína, más bien porque desde el decenio de 1980 se pudo obtener fácilmente una forma relativamente pura y barata del alcaloide base libre (“crack”). Esta forma de la droga es termoestable y por tanto adecuada para fumarse. De acuerdo con la encuesta *National Household Survey on Drug Abuse*, hay un cálculo de 600 000 consumidores consuetudinarios de cocaína en los Estados Unidos. (Se definió de manera arbitraria el hábito consuetudinario como el consumo en 51 o más días durante el año previo). El número de usuarios ocasionales (menos de 12 días en el año anterior), fue de 2.4 millones de individuos. Estos datos pueden ser objeto de una considerable subestimación.

Los efectos ordinarios son sensación de bienestar, euforia, locuacidad e inquietud. Se cree que, desde el punto de vista farmacológico, la cocaína actúa como los antidepresivos tricíclicos, es decir, bloquea la recaptación presináptica de aminas biógenas y por tanto produce vasoconstricción, hipertensión y taquicardia y predispone al temblor generalizado, mioclono, convulsiones y conducta psicótica. Tiene además una acción más débil (semejante a la de las anfetaminas) para liberar monoaminas endógenas. El sujeto que abusa de la cocaína desarrolla con rapidez dependencia psicológica o habituación, esto es, incapacidad para abstenerse del consumo compulsivo frecuente. Las manifestaciones de dependencia física son más sutiles y difíciles de reconocer. De cualquier forma, la abstinencia de la cocaína después de un periodo de abuso crónico, se acompaña regularmente de insomnio, inquietud, anorexia, depresión, hiperprolactinemia y signos de hipersensibilidad dopaminérgica, complejo sintomático que constituye un síndrome de abstinencia identificable.

No han dejado de aparecer diversas complicaciones nuevas con el consumo creciente de la cocaína (véase la revisión de [Cregler y Mark](#)). Los síntomas de intoxicación grave (sobredosis), señalados con anterioridad, pueden culminar en coma y muerte y requieren tratamiento urgente en una unidad de cuidados intensivos, con base en las líneas indicadas para el tratamiento de otras formas del coma. A menudo sobrevienen convulsiones en estos casos y se tratan con mayor eficacia mediante benzodiazepinas, que con los fármacos anticonvulsivos habituales. Después del consumo de cocaína, sea de manera intranasal o fumada, raras veces se han referido hemorragias subaracnoideas o intracerebrales espontáneas e infarto cerebral ([Levine et al.](#)). Las complicaciones mencionadas pueden ser consecuencia de la hipertensión aguda inducida por las acciones simpaticomiméticas de la cocaína, y la incidencia de malformaciones vasculares al parecer es mayor en los sujetos que han presentado una hemorragia cerebral ([cap. 33](#)). El uso de cocaína y también de metanfetaminas, producen un estado de vasoespasmo generalizado que conduce a múltiples infartos corticales y cambios en la sustancia blanca posterior que se hacen evidentes en los estudios de imagen, sobre todo una forma de encefalopatía hipertensiva o reversible posterior (PRES, *posterior reversible encephalopathy*) (véase el [cap. 33](#)). [Roth et al.](#) han descrito los casos de 39 personas que desarrollaron rabdomiólisis aguda después de consumir cocaína; de éstos, 13 tuvieron insuficiencia renal aguda, disfunción hepática grave y coagulación intravascular diseminada y 6 de ellos fallecieron. Algunos informes indican que consumir cocaína durante el embarazo puede causar lesión fetal, aborto o signos persistentes de toxicidad en el recién nacido.

Otros fenómenos que pueden sobrevenir en plazo de varias horas después del consumo de cocaína son ansiedad, paranoia y diversas manifestaciones de psicosis. Las complicaciones anteriores se tratan mejor con antipsicóticos, en particular el [haloperidol](#).

## Estimulantes *Catha edulis* y cationina

El psicoestimulante *Catha edulis* (cat) se usa mucho en ciertos países, sobre todo el Lejano Oriente. La hoja se mastica para liberar cationina, que

causa euforia por un efecto semejante al de la anfetamina. Un congénere sintético, el análogo *N*-metilo de cationina o metcationina (“Jeff”, Cat”, “mulka” y otros nombres callejeros), se fabrica a partir de medicamentos antigripales disponibles en mostrador, como [efedrina](#), pseudoefedrina y fenilpropanolamina, y son objeto frecuente de abuso. Se usa permanganato de potasio para reducir las sustancias básicas y es causa de un síndrome extrapiramidal inducido por manganeso. Además, las cationinas sintéticas, a menudo llamadas “sales de baño”, aunque no tienen relación con ese producto original, son sustancias semejantes a anfetaminas que se consumen por vía oral o nasal y producen una activación rápida del comportamiento e hiperactividad simpática.

## DROGAS PSICOACTIVAS Y ALUCINÓGENAS

Se incluye en esta categoría un grupo heterogéneo de fármacos cuyo efecto primario es la alteración de la percepción, el humor y el pensamiento fuera de proporción, en comparación con los otros aspectos de la función cognoscitiva y de la consciencia. Conforman este grupo de sustancias la dietilamida del ácido lisérgico (LSD, *lysergic acid diethylamide*), los *derivados de la feniletilamina* (mescalina o peyote), la *psilocibina*, *ciertos derivados indólicos*, la *cannabis* (marihuana), y la *fenciclidina* (PCP, *phencyclidine*) y diversos compuestos menos importantes. Se conocen también como agentes psicoactivos o psicotomiméticos, así como alucinógenos y psicodélicos. [Nicholi et al.](#) y [Verebey et al.](#), han revisado los problemas planteados por el empleo no terapéutico de estas sustancias.

### Marihuana

La marihuana es la sustancia ilícita consumida con mayor frecuencia en Estados Unidos. Sus efectos, cuando se administra por inhalación del humo de cigarrillos o pipa, son de rápido inicio y evanescentes. Con las dosis bajas, los síntomas son similares a los de la intoxicación leve con alcohol (somnolencia, euforia, embotamiento de los sentidos y deformaciones perceptivas). Al aumentar las cantidades consumidas, los efectos son semejantes a los de los alucinógenos (véase más adelante); pueden ser bastante incapacitantes durante muchas horas. Con dosis aún mayores pueden sobrevenir depresión grave y estupor, pero rara vez ocurre la muerte (para una descripción completa, consúltese Hollister, 1988). No se ha detectado daño al sistema nervioso después del uso crónico.

Como Iverson ha resumido, el agente en cuestión activa el receptor CB<sub>1</sub> principalmente en las neuronas gabaérgicas del hipocampo, la amígdala y la corteza. La activación de dicho receptor inhibe la liberación de neurotransmisores oligopéptidos y de monoaminas; se advierten también efectos electrofisiológicos complejos en las neuronas.

En el comienzo se puede observar una tolerancia inversa a la marihuana (es decir, una mayor sensibilización), pero con el empleo continuo surge la tolerancia a los efectos eufóricos. En uno de los pocos estudios experimentales del consumo crónico de marihuana, las personas señalaron una “inquietud” en las primeras 24 h después de haber interrumpido de forma repentina el consumo de marihuana (en cigarrillos), aunque no se detectaron signos objetivos de abstinencia. Los usuarios que están intoxicados y usan el producto por largo tiempo muestran disminución de su rendimiento intelectual, pero según Iverson, no se ha demostrado definitivamente un deterioro persistente en tal función.

Los efectos antieméticos leves de la marihuana junto con la euforia, han llevado a su uso terapéutico para mejorar los efectos de la quimioterapia. No se han corroborado de manera adecuada los supuestos efectos que tiene en la espasticidad y en el dolor neuropático (véase los comentarios de [Caulley, Caplan y Ross](#)).

### Canabinoides sintéticos

Junto con las cationinas descritas antes, esta es una nueva clase de drogas sintéticas; reciben nombres como “especia”, “K2”, “K4” y otros. Estos compuestos se unen ávidamente a los receptores cannabinoides que el fármaco original y tienen un efecto estimulante intensificado. Producen agitación, delirio y paranoia, psicosis verificable y algunos pacientes han admitido un estado físico casi incontrolable, para despertar luego en un estado afectivo y cognitivo del todo normal. Como los compuestos sintéticos tienen estructura química muy distinta de cannabis, no aparecen en los tamices toxicológicos convencionales. Se han atribuido pequeños brotes regionales de conducta de “zombie” a estos agentes y [Adams et al.](#) han resaltado la dificultad de identificar rápidamente al agente. El tratamiento de la intoxicación es con diazepam y [haloperidol](#), pero a menudo con poco provecho hasta que el fármaco se metaboliza.

### Mescalina, LSD y psilocibina

Estas sustancias producen los mismos efectos clínicos si se administran en cantidades equivalentes. Los cambios perceptivos son los más impresionantes: el consumidor describe alucinaciones visuales vívidas, alteraciones de la forma y del color de los objetos, sueños extraordinarios y sensaciones de despersonalización. Se ha descrito un incremento de la agudeza auditiva, pero son raras las alucinaciones auditivas. Es difícil valorar las funciones cognitivas por la falta de atención, somnolencia e incapacidad para colaborar con las pruebas mentales. Los síntomas somáticos consisten en mareos, náusea, parestesias y visión borrosa. Son notorios los efectos simpaticomiméticos, como dilatación pupilar, piloerección, hipertermia y taquicardia, y el consumidor puede manifestar además hiperreflexia, incoordinación de las extremidades y ataxia.

La tolerancia al LSD, mescalina y psilocibina se desarrolla con rapidez, incluso aunque el sujeto haga uso de ellas sólo una vez al día. Más aún, las personas que son tolerantes a cualquiera de estos tres fármacos, también lo son de manera cruzada a los otros dos. La tolerancia se pierde con prontitud cuando se interrumpe la administración de las sustancias, y no sobrevienen signos característicos de dependencia física. En este sentido no surge adicción, aunque los usuarios pueden tornarse dependientes psicológicamente de las drogas.

Estas drogas son consumidas por “drogadictos” (término que los autores acuñaron para describir a un individuo que usa cualquier tipo de agente que altera la consciencia) y por muchos estudiantes de preparatoria y universidad como medio para socializar, por conformismo o por razones que ni ellos mismos pueden determinar.

El consumo de las drogas en cuestión se acompaña a veces de reacciones adversas graves como serían ataques agudos de pánico (“un mal viaje”), estados psicóticos duraderos que imitan la esquizofrenia paranoide y recordaciones repentinas (repetición espontánea de la experiencia original con LSD, que a veces es desencadenada por el humo de la marihuana que se acompaña de ataques de pánico). La persona puede sufrir alguna lesión física grave cuando se entorpecen sus facultades críticas. Hay muchas referencias acerca de que el LSD y otras sustancias similares son efectivas para tratar diversos problemas de salud mental y varias situaciones sociales, además de tener la propiedad de aumentar la capacidad intelectual, creatividad y conciencia de las personas. Hasta el momento no se han publicado estudios de diseño adecuado y válido para poder corroborar estas afirmaciones.

### Fenciclidina (“polvo de ángel”) y “éxtasis”

Durante los primeros años del decenio de 1970, el abuso de la fenciclidina (PCP) y sus análogos creó un problema de gran importancia. La popularidad de estas sustancias ha disminuido, pero prosigue cierto empleo ilícito porque son relativamente baratas, se obtienen con facilidad y son muy potentes. (Su elaboración como anestésico veterinario se interrumpió en 1979). La fenciclidina se consume de manera ilícita como polvo granulado, a menudo mezclada con otras drogas, y se fuma o se inhala en “pericazos”. Por lo regular se clasifica como alucinógeno, aunque además tiene propiedades estimulantes y depresivas. Los efectos de la intoxicación se asemejan a los del LSD y otros alucinógenos, y simulan los de un episodio esquizofrénico agudo y pueden durar de días, a una semana o más. Después de ingerir una dosis grande de fenciclidina (10 mg o más), aparece en la sangre y la orina sólo durante unas horas, situación que dificulta su detección.

La intoxicación por el uso ilícito del “éxtasis” (metilendioxianfetamina [MDMA]) durante fiestas (“juergas”) ha aumentado en los últimos años como resultado de su reputación de seguridad mal fundada. Al parecer, libera serotonina y **dopamina** en el cerebro, lo cual induce un estado alegre muy similar al de la cocaína. Se tienen informes de casos de crisis convulsivas, hemorragias cerebrales y psicosis en individuos anteriormente sanos (Verebey et al.).

## TRASTORNOS POR TOXINAS BACTERIANAS

Las enfermedades más importantes de esta categoría son *tétanos*, *botulismo* y *difteria*. Cada una de ellas es secundaria a una toxina bacteriana en extremo poderosa que actúa fundamentalmente sobre el sistema nervioso.

### Tétanos

La causa de esta enfermedad es el bastoncillo anaerobio formador de esporas, *Clostridium tetani*. Los microorganismos se encuentran en el excremento de algunos seres humanos y de muchos animales, en particular los caballos, que contaminan el suelo con facilidad. Las esporas pueden conservarse en estado latente durante muchos meses o años pero, cuando se introducen en una herida, en especial si hay un cuerpo extraño o bacterias productoras de pus, germinan en sus formas vegetativas que producen la exotoxina *tetanoespasmina*. En los países en desarrollo, el tétanos es todavía una enfermedad frecuente, sobre todo en los recién nacidos, en quienes las esporas se introducen por el cordón umbilical (*tétanos neonatal*). En los Estados Unidos, la incidencia de tétanos es de un caso por cada millón de personas al año y una causa es la inyección de heroína



contaminada. En promedio, 67% de todas las lesiones que llevan a tétanos, surgen por excoriaciones profundas y pinchazos en el hogar, y en aproximadamente 20% de las veces por ambos tipos de accidentes, en jardines y granjas.

Desde 1903, año en que Morax y Marie propusieron su teoría de la migración centrípeta de la toxina tetánica, se ha enseñado que la difusión hacia el sistema nervioso central se produce por los nervios periféricos, al ascender la toxina por los axones o las vainas perineurales. Los estudios modernos que utilizaron **antitoxina tetánica** marcada con **fluoresceína**, descubrieron que la toxina se disemina también con amplitud por la sangre o los vasos linfáticos, lo que probablemente explica la forma generalizada de la enfermedad. Sin embargo, en caso del tétanos local ([cap. 45](#)), el modo probable de extensión hacia el SNC es el transporte axónico retrógrado.

### Modo de acción de la toxina tetánica

Al igual que la toxina botulínica, la toxina tetánica es una proteasa dependiente del zinc. Bloquea la descarga neurotransmisora al segmentar las proteínas de superficie de las vesículas sinápticas, con lo que impide la exocitosis normal del neurotransmisor. La toxina interfiere con la función del arco reflejo al bloquear los transmisores inhibidores, sobre todo el GABA, en los sitios presinápticos en la médula espinal y el tronco del encéfalo. Hay afección preferente de las neuronas de Renshaw, que se encargan de la inhibición recurrente de las neuronas motoras medulares y del tronco del encéfalo. El desencadenamiento del reflejo mandibular, por ejemplo, va seguido en condiciones normales por supresión repentina de la actividad de la motoneurona, que se manifiesta en la electromiografía (EMG) como un “periodo silencioso” (véase más adelante). En el paciente con tétanos hay insuficiencia de este mecanismo inhibitorio, con aumento resultante de la activación de las neuronas que inervan los músculos maseteros (*trismo* o mandíbula trabada). De todos los sistemas neuromusculares, la inervación del masetero parece la más sensible a la toxina. Los estímulos aferentes originan un efecto demasiado intenso, y además también anulan la enervación recíproca, lo cual permite la contracción de músculos agonistas y antagonistas y así surge el espasmo muscular característico del tétanos (véase adelante). Además de sus efectos generalizados sobre las motoneuronas de la médula espinal y el tronco del encéfalo, hay pruebas de que la toxina actúa de modo directo sobre el músculo esquelético en el sitio en el que el axón forma la placa terminal (lo que explica quizá el tétanos localizado) y también sobre la corteza cerebral y el sistema nervioso simpático en el hipotálamo. Muchas de estas características se revisaron por Sanford.

El periodo de incubación es muy variable, entre uno o dos días a un mes, o incluso más. Los periodos prolongados de incubación se asocian a tipos leves y localizados de la enfermedad.

### Aspectos clínicos

Son varios los tipos clínicos de tétanos y por lo regular se designan como local, cefálico y generalizado.

#### Tétanos generalizado

Ésta es la forma más frecuente. Puede iniciarse como tétanos local que se generaliza después de unos cuantos días, o bien puede ser difuso desde el principio. La primera manifestación es casi siempre el trismo. En algunos casos lo precede una sensación de rigidez de la mandíbula o el cuello, fiebre ligera y otros síntomas generales de infección. La rigidez muscular localizada y los espasmos se extienden con prontitud hacia otros músculos bulbares, lo mismo que hacia los del cuello, tronco y extremidades. En todos los músculos afectados se desarrolla un estado de rigidez que no cede: el abdomen adquiere una dureza como la de una tabla, las piernas se extienden rígidas y los labios se fruncen o retraen (*risa sardónica*); los ojos se cierran de modo parcial por la contracción de los músculos orbiculares de los ojos o las cejas se elevan por el espasmo de los músculos frontales. En este estado persistente de actividad muscular acentuada se presentan paroxismos de contracción tónica o espasmo de los músculos (convulsiones tetánicas), que se producen de manera espontánea o como reacción al estímulo externo más ligero (véase la revisión de [Weinstein](#)) y que producen un dolor agónico. No se pierde el conocimiento durante los paroxismos. La contracción tónica de los grupos musculares tiene como resultado opistótonos o flexión del tronco hacia delante, flexión y aducción de los brazos, manos empuñadas y extensión de las piernas. Los espasmos de los músculos faríngeos, laríngeos o respiratorios representan la amenaza constante de apnea o sofocación. Complicaciones frecuentes son fiebre y neumonía. Manifestaciones típicas son las oscilaciones notables en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, así como la diaforesis profusa más bien como reacción a las contracciones musculares intensas, pero podrían provenir, así mismo, de la acción de la toxina en el sistema nervioso central. La muerte suele atribuirse a la asfixia secundaria al laringoespasma, la insuficiencia cardíaca o el choque, este último por la acción de la toxina sobre el hipotálamo y el sistema nervioso simpático.

Los espasmos generalizados y la rigidez del tronco y las extremidades que se desarrollan en el neonato unos cuantos días después del nacimiento,

deben sugerir siempre el diagnóstico de tétanos. Esta forma de la enfermedad ocurre cuando se ha manipulado sin medidas estériles el muñón del cordón umbilical en un recién nacido de una madre no inmunizada.

### Tétanos local

Es la forma más benigna. Los síntomas iniciales son rigidez, tensión y dolor de los músculos en la proximidad de la herida, a lo que siguen fasciculaciones y espasmos breves de los músculos afectados. El tétanos local ocurre más a menudo en relación con una herida de la mano o antebrazo y rara vez en los músculos abdominales o paravertebrales. De manera gradual se evidencia cierto grado de espasmo involuntario sostenido. Hay tensión sostenida de los músculos afectados y resistencia de la parte correspondiente a los movimientos pasivos. Sobrepuestos a esta actividad motora relativamente continua se reconocen espasmos intensos breves, que duran de unos cuantos segundos a algunos minutos, y que ocurren de manera espontánea o como reacción a todas las clases de estimulación (Struppler et al.). Al principio de la evolución de la enfermedad pueden identificarse periodos en los que los músculos afectados son blandos a la palpación y parecen encontrarse relajados. Una maniobra diagnóstica de utilidad durante esta etapa consiste en hacer que el paciente efectúe algunos movimientos voluntarios repetitivos, como abrir y cerrar la mano; como reacción a lo anterior se observa un aumento gradual de la contracción tónica y espasmo de los músculos afectados, a lo que sigue extensión del problema hacia los grupos musculares contiguos (espasmo por reclutamiento). Incluso en caso de tétanos leve y localizado puede haber trismo ligero, que es un signo diagnóstico de referencia.

En la forma localizada los síntomas pueden persistir durante varias semanas o incluso meses. Poco a poco los espasmos se vuelven menos frecuentes y más difíciles de inducir y por último desaparecen sin dejar secuelas. Cabe esperar la recuperación completa, puesto que no ocurren cambios patológicos en músculos, nervios, médula espinal o encéfalo, incluso en las formas generalizadas más graves del tétanos.

### Tétanos cefálico

Esta forma de tétanos surge después de producirse heridas en la cara y la cabeza. El periodo de incubación es breve, de uno o dos días como regla. Los músculos afectados (casi siempre los faciales) se encuentran débiles o paralizados. Sin embargo, durante los accesos de los espasmos tetánicos se contraen los músculos paralizados. Al parecer, el trastorno de las motoneuronas faciales es suficiente para impedir los movimientos voluntarios, pero insuficiente para evitar los impulsos reflejos poderosos que desencadenan el espasmo facial. Los espasmos pueden afectar la lengua y la garganta, con disartria persistente, disfonía y disfagia. Puede aparecer oftalmoparesia, pero es difícil de confirmar debido a la presencia de blefaroespasma grave. En sentido estricto, estas formas cefálicas del tétanos son ejemplos de afección local que a menudo se torna generalizada. En una considerable proporción los casos son mortales.

### Diagnóstico

Éste se establece a partir de los aspectos clínicos y los antecedentes de lesión traumática. Esta última se identifica a veces sólo por el interrogatorio cuidadoso, pues la lesión fue insignificante, se la olvidó y curó del todo. A veces, es posible recuperar microorganismos de la herida en el momento en que el paciente recibe la atención médica; además de la EMG, las otras pruebas de laboratorio tienen poca utilidad. Puede estar elevada en grado moderado la CK sérica si la rigidez es generalizada. La EMG registrada a partir de los músculos en espasmo pone de manifiesto descargas continuas de las unidades motoras normales, como las registradas después de una fuerte contracción muscular voluntaria. Como se mencionó con anterioridad, es más característica del tétanos la pérdida del periodo silencioso que ocurre 50 a 100 ms después de la contracción refleja. Esta pausa, producida en condiciones normales por la inhibición recurrente de las células de Renshaw, queda bloqueada por la toxina tetánica. En el tétanos generalizado la pérdida del periodo silencioso se puede demostrar casi siempre en el músculo masetero y se identifica en cualquier músculo afectado por el tétanos local. Es de interés que el periodo silencioso se preserva en el síndrome del hombre rígido (cap. 45).

Son similares a los espasmos del tétanos la tetania secundaria a la hipocalcemia, espasmos por envenenamiento con estricnina o mordedura de la araña viuda negra, trismo por trastornos dolorosos en la mandíbula y áreas contiguas, disfagia de la rabia, espasmos histéricos, rigidez y espasmos distónicos inducidos por los fármacos neurolépticos y espasmo del síndrome del hombre rígido, pero no debe ser difícil distinguirlos cuando se consideran todas las características de estos trastornos. A pesar de ello, en una zona no endémica difícilmente se entrevé tal posibilidad diagnóstica.

La tasa de mortalidad por tétanos se acerca a 50% de manera global; es máxima en recién nacidos, en los adictos a la heroína y en pacientes con la forma cefálica de la enfermedad. El paciente por lo general se recupera si no hay espasmos musculares generalizados graves durante la evolución de la enfermedad o si éstos se conservan localizados.

## Tratamiento

Incluye diversas medidas. Al principio se administra una dosis única de antitoxina (3 000 a 6 000 U de inmunoglobulina antitetánica humana), y un ciclo de 10 días de penicilina (1.2 millones de U de penicilina procaínica diaria), [metronidazol](#) (500 mg cada 6 h por vía intravenosa o 400 mg por vía rectal), o tetraciclinas (2 g/día). Estos medicamentos son efectivos contra las formas vegetativas de *C. tetani*. El tratamiento quirúrgico inmediato de la herida (extirpación o desbridación), es imprescindible junto con la infiltración de los tejidos que rodean la herida con antitoxina.

La supervivencia depende del profesionalismo y la constancia de los cuidados médicos y de enfermería en la unidad de cuidados intensivos, que pueden ser necesarios durante varias semanas. La traqueostomía es fundamental en todos los sujetos con espasmos [tónicos](#) generalizados recurrentes, sin esperar la aparición de apnea o cianosis. El individuo debe mantenerse en un entorno lo más tranquilo posible para evitar que los estímulos externos desencadenen contracciones. Esto se puede lograr manteniendo a la persona en una habitación oscura y silenciosa, además del uso sensato de medicamentos sedantes. Las benzodiazepinas son los fármacos más útiles para obtener sedación y miorelajación; se pueden administrar 120 mg/ día de [diazepam](#), o más, en fracciones frecuentes si se cuenta con apoyo ventilatorio; como otra posibilidad se puede utilizar el [midazolam](#) o el [propofol](#) en goteo intravenoso continuo. También son útiles los barbitúricos de acción breve, así como la [clorpromazina](#) y la [morfina](#). En casos graves se ha recurrido al [baclofeno](#) intrarraquídeo y al goteo continuo de productos con [atropina](#), con buenos resultados, y también se han utilizado las inyecciones intramusculares de toxina botulínica contra el trismo y los espasmos locales. Con la terapia se busca suprimir los espasmos musculares y hacer que la persona esté con moderada somnolencia, para que no perciba la enorme molestia de los espasmos. Es importante llevar al mínimo, de manera coordinada, todos los tratamientos y manipulaciones para que desde antes se pueda sedar al enfermo.

El fracaso de estas medidas para controlar los paroxismos tetánicos exige la administración intravenosa de agentes de bloqueo neuromuscular, como [pancuronio](#) o [vecuronio](#), a fin de abolir toda la actividad muscular; se instituye la medicación sedante apropiada durante el tiempo que se requiera, con conservación de la función respiratoria dependiente por completo de un respirador bajo presión positiva. En muchas instituciones se prefieren, en todos los casos, los fármacos que son paralizantes neuromusculares, excepto los menos preocupantes. Para mayores detalles sobre la atención de estos pacientes en la unidad de cuidados intensivos, se recomienda leer la revisión de [Farrar et al.](#)

Todas las personas deben inmunizarse contra el tétanos y recibir una dosis de refuerzo de toxoide cada 10 años, práctica que a menudo se ha descuidado en los pacientes ancianos. En las lesiones que conlleven el peligro de tétanos se aplicará el toxoide si el paciente no ha recibido la inyección de refuerzo en los 12 meses anteriores, y 6 semanas más tarde se necesita la segunda dosis del mismo. Cuando la persona lesionada no ha recibido una inyección de refuerzo desde la inmunización original, debe recibir una inyección de toxoide y antitoxina humana; se aplica lo mismo a la persona lesionada que nunca se ha inmunizado. Un ataque de tétanos no confiere inmunidad permanente y todos los individuos que se recuperan deben inmunizarse de manera activa.

## Difteria

La difteria, enfermedad infecciosa aguda producida por *Corynebacterium diphtheriae*, es en la actualidad muy rara en los Estados Unidos y Europa occidental. La forma palatofaríngea de la enfermedad, que es el tipo clínico más frecuente, se caracteriza por formación de un exudado inflamatorio en la garganta y tráquea; en este sitio, las bacterias elaboran una exotoxina que afecta al corazón y al sistema nervioso en cerca de 20% de los casos.

La afección del sistema nervioso sigue un perfil previsible y bifásico ([Fisher y Adams](#)). Se inicia en el plano local con *parálisis palatina* (voz nasal, regurgitaciones y disfagia) entre el quinto y el duodécimo días de la enfermedad. En cualquier momento durante este periodo, o poco después, pueden quedar también afectados otros nervios craneales (trigémino, facial, vago e hipogloso). Por lo general ocurre *parálisis de cuerpos ciliares* con pérdida de la acomodación y visión borrosa, pero con preservación de la reacción a la luz, entre la segunda y la tercera semanas (fenómeno contrario al de la reacción de Argyll Robertson). En raras ocasiones hay debilidad de los músculos extraoculares. Los signos de pares craneales pueden ceder sin mayor afección del sistema nervioso, o puede aparecer una polineuropatía sensitivomotora tardía entre la quinta y la octava semanas de la enfermedad. Su intensidad varía desde una polineuropatía leve y predominantemente distal de las extremidades, hasta la parálisis ascendente de evolución rápida, similar al síndrome de Guillain-Barré; los signos en el LCR también son similares (acelular con mayor cantidad de proteína). Los síntomas neuropáticos progresan durante una semana o dos y, si el paciente no sucumbe a la parálisis respiratoria o a la insuficiencia cardíaca (miocardiopatía), se estabiliza y a continuación mejora con lentitud y casi por completo.

Los síntomas bucofaríngeos tempranos, la parálisis ciliar con reacción pupilar a la luz relativamente conservada y la evolución subaguda de una neuropatía periférica sensitivomotora simétrica retrasada, distinguen a la forma diftérica de otras formas de polineuropatía. La latencia prolongada

entre la infección inicial y la afección del sistema nervioso no tiene una explicación clara. En animales de experimentación, [Waksman et al.](#) demostraron que la toxina llega a las células de Schwann en las partes más vascularizadas del sistema nervioso periférico en plazo de 24 a 48 h tras la infección, pero su efecto metabólico sobre las membranas celulares se extiende durante un periodo de semanas. La toxina produce desmielinización de las partes proximales de los nervios raquídeos, en los ganglios de la raíz dorsal y en las raíces raquídeas. La musculatura cardíaca y el sistema de conducción del corazón experimentan necrosis focal leve.

La infección diftérica puede provenir de un sitio diferente de la faringe, es decir, una herida penetrante, una úlcera en la piel o de la infección del ombligo en el neonato. También se observan las complicaciones sistémicas y neurológicas de la difteria faríngea, en la forma diferente de ella (infección de herida) después de un periodo de latencia similar. En consecuencia, es probable que la toxina llegue a su sitio en el sistema nervioso por la sangre; sobre todo, por añadidura, ejerce cierta acción local, a juzgar por la parálisis palatina en los casos faríngeos y por la debilidad inicial y el trastorno sensitivo en la vecindad de la herida infectada.

No se cuenta con un tratamiento específico para ninguna de las complicaciones neurológicas de la difteria. Se acepta en general que la administración de antitoxina en plazo de 48 h después de aparecer los primeros síntomas de la infección diftérica primaria, reduce la incidencia y la gravedad de las complicaciones nerviosas periféricas. En el [capítulo 43](#) se describe con mayor amplitud la polineuropatía diftérica (véase también a [McDonald y Kocen](#)).

## Botulismo

El botulismo es una forma rara de enfermedad transmitida por alimentos procesados que se debe a la exotoxina de *Clostridium botulinum*. Los brotes de envenenamiento se originan más a menudo por ingerir bacterias presentes en productos conservados preparados en el hogar, no tanto a las conservas enlatadas comerciales; la afección se atribuye a los vegetales y jamón curados en el hogar, con más frecuencia que cualquier otro producto alimenticio. Muy rara vez la fuente de la infección es una herida contaminada. Aunque la enfermedad se presenta en todas partes, más de la mitad de los brotes ocurridos en los Estados Unidos se produjo en cinco estados occidentales (California, Washington, Colorado, Nuevo México y Oregon). Se han informado las variantes neonatal e infantil de la enfermedad a causa de la absorción de la toxina formada por germinación de las esporas ingeridas (más que a la ingestión de la toxina preformada), una de cuyas fuentes más importantes es la miel de abeja contaminada. Ésta puede ser la causa también en unos pocos casos en adultos.

Se sabe con certeza, a partir de las observaciones en animales y en seres humanos, que el sitio primario de acción de la toxina es la unión neuromuscular y, de manera específica, la membrana presináptica. La toxina interfiere en la liberación de [acetilcolina](#) de los nervios motores periféricos, en la sinapsis neuromuscular. El defecto fisiológico es semejante al que caracteriza al síndrome miasténico de Lambert-Eaton ([cap. 46](#)), pero distinto al de la miastenia grave.

Los síntomas casi siempre aparecen en un lapso de 12 a 36 h después de la ingestión de los alimentos contaminados. En la mayoría de los pacientes se observan anorexia, náusea y vómito. Como regla, los síntomas neurológicos iniciales son visión borrosa y diplopía; puede sugerir al principio el diagnóstico de miastenia grave su combinación con ptosis, estrabismo y parálisis de los músculos extraoculares, en particular del sexto par craneal. Sin embargo, en el botulismo se pierde la acomodación y a menudo las pupilas no reaccionan a la luz. Otros síntomas de afección bulbar, como voz nasal y ronquera, disartria, disfagia e incapacidad para la fonación, sobrevienen en sucesión rápida y, a su vez, van seguidos por debilidad progresiva de los músculos de cara, cuello, tronco y extremidades e insuficiencia respiratoria. A pesar de la debilidad bucofaríngea, no es raro que se conserve el reflejo faríngeo. Se pierden los reflejos tendinosos en los casos de debilidad grave. Estos síntomas y signos evolucionan con rapidez, en plazo de dos a cuatro días como regla, y pueden confundirse con los del síndrome de Guillain-Barré. No obstante, la sensibilidad se conserva intacta y el LCR no revela anomalías. Es característico del botulismo el estreñimiento grave, quizá por parálisis de la musculatura lisa del intestino. El sujeto no pierde el conocimiento durante toda la enfermedad, salvo que surjan grados profundos de anoxia como consecuencia de la insuficiencia respiratoria. En el pasado la cifra de mortalidad era mayor de 60%, pero en decenios recientes ha disminuido extraordinariamente, con las mejoras de la atención intensiva de la insuficiencia respiratoria aguda y la eficacia de las antitoxinas contra *C. botulinum*.

El diagnóstico clínico se puede confirmar mediante estudios electrofisiológicos. De forma específica, hay amplitud reducida de los potenciales musculares provocados y aumento de la amplitud con la estimulación nerviosa repetitiva (lo opuesto de lo que se observa en la miastenia grave). En los sujetos que se recuperan la mejoría empieza en unas cuantas semanas, primero en los movimientos oculares y a continuación en el resto de la función nerviosa craneal. La recuperación completa de la musculatura paralizada de las extremidades y el tronco puede requerir muchos meses.

No se pueden distinguir sólo por sus efectos clínicos los tres tipos de toxina botulínica, A, B y E, de modo que el paciente debe recibir el antisuero

trivalente tan pronto como se establezca el diagnóstico clínico. Esta antitoxina puede obtenerse en los *Centers for Disease Control and Prevention*, en Atlanta, Georgia. Se administra por vía intravenosa una dosis inicial de 10 000 U después de las pruebas intradérmicas de la sensibilidad al suero de caballo, a lo que siguen dosis diarias de 50 000 U por vía intramuscular hasta que se inicia la mejoría. Se utiliza penicilina o [metronidazol](#) para erradicar el microorganismo en una herida (pero no tienen la misma utilidad si se ha ingerido la toxina preformada exógena).

Se ha informado que tienen utilidad el clorhidrato de guanidina (50 mg/kg) para corregir la debilidad de los músculos de las extremidades y los extraoculares. La antitoxina y guanidina cambian la evolución de la enfermedad en escasa medida y la recuperación depende de la eficacia de los cuidados respiratorios, la conservación del equilibrio de líquidos y electrolitos, la prevención de las infecciones y otras medidas.

La inyección terapéutica de dosis pequeñas de toxina botulínica en un músculo afectado de distonía o espasticidad, lo debilitará o paralizará durante semanas o meses ([cap. 4](#)). Los síntomas leves de botulismo pueden ocurrir con dosis terapéuticas relativamente grandes, que afectan principalmente a los músculos orofaríngeos y ciliares, y fue más común hace unas décadas cuando la experiencia era aún limitada. Los casos se ven después de eventos como “fiestas de botox” o uso ilícito no médico.

## INTOXICACIONES POR PLANTAS, VENENOS, MORDEDURAS Y PICADURAS

### Ergotismo

*Ergotismo* es el nombre que se aplica al envenenamiento con el ergot, sustancia producida por el cornezuelo del centeno, *Claviceps purpurea*. El ergot se emplea en terapéutica para controlar la hemorragia posparto que resulta de atonía uterina; uno de sus alcaloides, la ergotamina, es un fármaco que se emplea para tratar la migraña ([cap. 9](#)) y un tipo de agonista de la [dopamina](#) utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson, con actividad ergotamínica ([cap. 38](#)). El consumo a largo plazo y repetido del fármaco es la causa común de ergotismo.

Se reconocen dos tipos de ergotismo: el *gangrenoso*, secundario a un proceso oclusivo vasoespástico de las pequeñas arterias de las extremidades, y el *convulsivo* o *neurógeno*. Este último se caracteriza por fasciculaciones, mioclono y espasmos de músculos, tras lo cual aparecen convulsiones. En los casos no mortales puede desarrollarse un síndrome neurológico de tipo tabético, con pérdida de los reflejos rotulianos y del tobillo, ataxia y trastorno de la sensibilidad profunda y superficial. Los cambios patológicos consisten en degeneración de las columnas posteriores, raíces dorsales y nervios periféricos, pero no se han descrito con precisión. Tampoco son claras las relaciones de estos cambios con los fenómenos producidos por el envenenamiento por ergot, puesto que la mayoría de los casos ha ocurrido en áreas en las que era endémica la desnutrición.

### Latirismo

Se llama *latirismo* a un síndrome neurológico caracterizado por inicio relativamente agudo de dolor, parestesias y debilidad de las extremidades inferiores, con progresión hasta la paraplejía espástica permanente. Constituye un problema médico grave en la India y en algunos países del norte de África y probablemente es causado por la toxina que está en la leguminosa *Lathyrus*, que se consume excesivamente en periodos de hambruna. Este trastorno se describe con mayor amplitud en las enfermedades de la médula espinal ([cap. 42](#)).

### Konzo (Envenenamiento ambiental por cianuro.)

Es causado por ingestión de cianuro, por lo general a partir de raíces de yuca amarga que no fueron procesadas lo suficiente Véase también [cap. 44](#). La enfermedad es un síndrome motor superior rápido (paraplejía, tetraplejía) y generalmente es irreversible. Es más común en las zonas rurales de África y tiene picos de incidencia en tiempos de escasez de alimentos y sequía, cuando la yuca se utiliza como sustituto y no hay agua suficiente para el procesamiento adecuado de las raíces. Los esfuerzos se dirigen hacia la educación y la provisión de recursos para el procesamiento.

### Envenenamiento con hongos

La cosecha de hongos silvestres, pasatiempo muy popular durante finales del verano y principios del otoño, conlleva siempre el peligro de intoxicación. Son venenosas cerca de 100 especies de hongos. La mayor parte de ellos produce sólo síntomas digestivos transitorios, pero algunos elaboran toxinas que pueden ser mortales. Las más importantes de estas toxinas son los ciclopéptidos, contenidos en diversas especies de *Amanita phalloides* y *muscaria* y son responsables de más del 90% de los envenenamientos mortales por hongos. Estas toxinas alteran el metabolismo del RNA y producen necrosis hepática y renal. Los síntomas de intoxicación con *Amanita* por lo general aparecen entre 10 y 14 h después de la ingestión y consisten en náusea, vómito, cólico y diarrea, seguidos por irritabilidad, inquietud, ataxia, alucinaciones, convulsiones y estado de coma. Las

características clínicas importantes han sido revisadas por Koppel. Se han acumulado más pruebas de una neuromiopatía cuyo cuadro inicial es de parálisis arrefléxica flácida, incremento de CK en suero, disminución de los potenciales EMG y necrosis de fibras.

Otras toxinas importantes de las setas incluyen la metilhidrazina (en las especies de *Gyromitra*) y muscarina (de especies de *Inocybe* y *Clitocybe*). La primera induce un cuadro clínico muy parecido al observado con los ciclopéptidos. Los síntomas de envenenamiento con muscarina, que aparecen en unos 30 a 60 min después de la ingestión son, en esencia, los de la estimulación parasimpática, consistente en miosis, lagrimeo, salivación, náusea, vómito, diarrea, sudación, bradicardia e hipotensión. En los casos de intoxicación grave ocurren temblor, convulsiones y delirio.

No existen antídotos eficaces contra las toxinas de los hongos. Si no se han producido vómitos deben inducirse con ipecacuana, después de lo cual se administra carbón activado por vía oral con objeto de fijar lo que quede de la toxina en la luz del tubo digestivo. Puede ser de utilidad un centro local de control de envenenamientos para identificar el hongo venenoso y su toxina. Lo que es aún más importante, debe dejarse la cosecha y la ingestión de las variedades campestres de los hongos a las personas que están absolutamente seguras de su identidad.

## Envenenamiento con tamujo

Sobreviene una parálisis de rápida progresión y en ocasiones letal después de la ingestión del pequeño fruto del tamujo o espio (*Rhamnus cathartica*) nativo del norte de México y las áreas sudoccidentales de Estados Unidos. La toxina causante produce una polineuropatía de predominio motor, quizá del tipo axónico. Salvo por la concentración normal de proteínas en el LCR, el trastorno es muy similar al síndrome de Guillain-Barré y la parálisis por mordedura de garrapata (véase más adelante); su reconocimiento depende de percatarse de la ingestión del fruto en las regiones endémicas.

## Envenenamiento con neurotoxinas de pescado (ciguatera)

La ingestión de toxinas marinas que bloquean los conductos del sodio del sistema nervioso, es una forma frecuente de envenenamiento en todas las regiones costeras e islas del mundo. Es resultado de comer el pescado que se ha alimentado con dinoflagelados microscópicos que contienen la toxina. Los peces y los mariscos de arrecifes ingieren grandes cantidades de tales microorganismos en las oscilaciones periódicas de la población de dinoflagelados, la cual puede ser tan profusa, que el agua circundante adquiere una tonalidad rojiza (marea roja).

Aunque las toxinas son diversas (tetrodotoxina, en pez globo; ciguatoxina, en caracoles; saxitoxina y brevitoxina, en crustáceos), los síntomas neurológicos y digestivos que aparecen después de la ingestión de los pescados o mariscos afectados, son semejantes. Los síntomas iniciales consisten en diarrea, vómito o cólicos abdominales que sobrevienen en minutos a horas después de la ingestión del producto contaminado. A éstos siguen parestesias que por lo general inician alrededor de la boca y que a continuación abarcan las extremidades en sentido distal. Los estímulos sensitivos cálidos y fríos (como el consumo de helados) se vinculan característicamente con parestesias ardorosas o como descargas eléctricas en la boca. La mayoría de los pacientes informa también mialgias y dolores lancinantes. En el envenenamiento con pez globo, y en las etapas avanzadas de la intoxicación con otros animales marinos, se observa debilidad y se han informado unos cuantos casos de estado de coma e insuficiencia respiratoria.

El reconocimiento de este tipo de envenenamiento con pescados es directo en las regiones endémicas, en algunas de las cuales tiene lugar una acumulación estacional de casos. En los turistas que regresan a sus casas tras un viaje a regiones endémicas, o en las personas que consumen pescados y mariscos importados, la enfermedad puede confundirse con el síndrome de Guillain-Barré. Las parestesias peribucles prominentes deben sugerir el diagnóstico correcto. Todo lo que se requiere es tratamiento de apoyo, pero parece acelerar la recuperación la administración de [manitol](#) por vía intravenosa.

Pearn ha revisado los aspectos bioquímicos y fisiológicos y los efectos clínicos de diversas toxinas marinas, y ha señalado una forma de intoxicación crónica que al parecer es endémica en algunas comunidades isleñas. Sus principales efectos crónicos son fatiga profunda y debilidad asténica. El problema de diferenciar dicho síndrome respecto de la depresión es uno de los más notorios para el autor, y los casos en que se ha recurrido a la consulta local casi siempre se clasifican dentro de la categoría psiquiátrica. Uno de los pacientes atendido por los autores terminó por mostrar parestesias crónicas.

## Venenos, mordeduras y picaduras

A pesar de ser relativamente raros, son causas importantes de muerte. Los venenos de algunas especies de víboras, lagartos, arañas (en particular de



la viuda negra, [cap. 50](#)), y escorpiones (alacranes), contienen neurotoxinas que a veces originan depresión letal de la respiración y parálisis curariforme de la transmisión neuromuscular. En los Estados Unidos se sabe que cada año ocurren cerca de 8 000 mordeduras por víboras venenosas y algunas, como la causada por los coralillos, son de tipo neurotóxico y producen midriasis, ptosis, parálisis de músculos extraoculares, ataxia y parálisis respiratoria. Otras (las causadas por víboras de cascabel y mocasines de agua) causan necrosis de tejidos y colapso circulatorio. Los temas anteriores han sido revisados por [Gold et al.](#) Los efectos graves de las *picaduras por himenópteros* (abejas, avispones, avispas y hormigas) más bien son consecuencia de hipersensibilidad y anafilaxia. Después de picaduras de abejas y avispas se han señalado algunos casos de infarto cerebral y de miocardio ([Crawley et al.](#)). Un avance sustancial fue el desarrollo de un antiveneno para las picaduras de escorpión que puede administrarse en paralelo con diazepam a los niños, lo que produce una resolución más rápida de la parálisis y la insuficiencia respiratoria ([Boyer et al.](#)). Los trastornos en cuestión se exponen en detalle en la obra *Principios de medicina interna de Harrison*.

## Parálisis por mordedura de garrapatas

Este trastorno raro es consecuencia de la toxina que secreta la garrapata grávida. En Canadá y la parte noroccidental de Estados Unidos la principal causante es la garrapata de los bosques *Dermacentor andersoni*; en el sureste de los Estados Unidos es *Dermacentor variabilis*, garrapata del perro (en Australia la especie es *Ixodes holocyclus*), pero hay otras garrapatas que en ocasiones producen el mismo efecto. La mayor parte de los casos se presenta en niños debido a que su reducida masa corporal los hace más susceptibles a los efectos de cantidades relativamente más pequeñas de la toxina. La enfermedad se presenta de manera casi exclusiva en la primavera, cuando las garrapatas maduras grávidas se encuentran en mayor abundancia. La enfermedad es más común y por lo general más grave en Australia que en los Estados Unidos. Las manifestaciones clínicas se presentan sólo si la garrapata grávida se fija a la piel durante varios días.

La neurotoxina produce una parálisis arrefléxica flácida generalizada que aparece en plazo de uno o dos días y que se asemeja a la del síndrome de Guillain-Barré. En unos pocos casos, la parálisis va precedida por varios días de ataxia y arreflexia, pero la pérdida de la sensibilidad tiende a ser mínima. La oftalmoplejía externa que se presentó en 5 de 6 niños que describieron [Grattan-Smith et al.](#), no se observa casi nunca en otros casos; se han comunicado casos en los que la oftalmoplejía interna y la debilidad de la faringe, aunque atípicas, son otras manifestaciones que pueden hacer pensar en la posibilidad diagnóstica de botulismo o difteria. El LCR es normal y los estudios electrofisiológicos revelan reducción de la amplitud de los potenciales musculares de acción, pero conducción nerviosa normal o ligeramente lentificada. La ptosis prominente y la debilidad del cuello también pueden plantear la interrogante de un proceso neuromuscular, pero las pruebas repetitivas de estimulación arrojan resultados normales o manifiestan sólo disminución o incrementos ligeros en algunos casos.

Las garrapatas tienden a sujetarse del cabello enmarañado, de la piel cabelluda, del cuello y pubis, sitios en los que una búsqueda cuidadosa las descubrirán (es común que las enfermeras y técnicos de electroencefalografía sean los que las descubran; consúltese [Felz et al.](#)). El diagnóstico lo tienen muy presente los clínicos en áreas endémicas durante la estación de garrapatas, ya que los pacientes se benefician con una mejoría rápida y notable cuando se retira la garrapata. En algunos de los casos australianos se ha señalado un empeoramiento transitorio de la parálisis después de eliminar la garrapata.

La *enfermedad de Lyme*, desde el punto de vista neurológico, es el trastorno más frecuente causado por garrapatas. El agente causante es *Borrelia burgdorferi*, una espiroqueta. Este padecimiento y otras enfermedades infecciosas se describen con mayor extensión en el [capítulo 31](#) y junto con las neuropatías en el [capítulo 43](#).

## METALES PESADOS Y TOXINAS INDUSTRIALES

### Plomo

Las causas y las manifestaciones clínicas del envenenamiento con plomo son bastante distintas en los niños y en los adultos.

#### Envenenamiento con plomo en niños

En los Estados Unidos la enfermedad se presenta más a menudo en niños de uno a tres años de edad que habitan en los barrios urbanos pobres, en los que predominan las casas viejas y deterioradas (se emplearon pinturas con base de plomo en la mayor parte de las casas construidas antes de 1940 y en muchas edificadas antes de 1960). La masticación de la pintura con plomo, que procede con más frecuencia de las orillas de las ventanas y el yeso de las paredes pintadas, y su ingestión compulsiva (pica) son los factores importantes en el envenenamiento con plomo. La complicación más

grave es el desarrollo de una encefalopatía aguda que produce la muerte en 5% a 20% de los casos y secuelas neurológicas y mentales permanentes en más de 25% de los sobrevivientes.

### Manifestaciones clínicas

Se desarrollan durante en tres a seis semanas. El niño se vuelve anoréxico, menos juguetón y menos alerta y más irritable. Estos síntomas pueden interpretarse de modo erróneo como un trastorno de la conducta o como retraso mental. Pueden añadirse vómitos intermitentes, dolor abdominal vago, torpeza y ataxia. Si estos signos incipientes de intoxicación no se reconocen y el niño continúa la ingestión de plomo, se corre el peligro de desarrollar los signos más francos de encefalopatía aguda, más a menudo durante los meses de verano por motivos que no se han dilucidado. Los vómitos se tornan más persistentes, la apatía progresa hasta somnolencia y estupor, intercalados con periodos de hiperirritabilidad; por último, aparecen convulsiones y estado de coma. Este síndrome evoluciona durante un periodo de una semana o menos y con mayor rapidez en niños menores de dos años de edad; en los niños de mayor edad es más probable que el trastorno desarrolle crisis recurrentes y menos graves. Este síndrome clínico debe distinguirse de la meningitis tuberculosa, meningoencefalitis viral y diversas alteraciones que inducen una elevación aguda de la presión intracraneal. Por lo regular, en la encefalopatía por plomo el LCR se caracteriza por un aumento de la presión con papiledema y puede presentarse ligera pleocitosis linfocítica y mayor concentración de proteínas, pero la glucorraquia casi siempre es normal. Cabe recordar la necesidad de llevar a cabo con sumo cuidado la punción lumbar, que debe indicarse sólo cuando sea fundamental para el diagnóstico.

### Diagnóstico

Dado que los síntomas del saturnismo son inespecíficos, el diagnóstico depende de la identificación de los posibles factores causales y de los resultados de algunos estudios de laboratorio. Se identifican las líneas plúmbicas en las metafases de huesos largos y el moteado basófilo de eritrocitos, pero son signos poco constantes como para depender de ellos, aunque siempre hay intensificación del moteado mencionado en los eritroblastos de la médula ósea. El trastorno de la síntesis de hemo, que es extraordinariamente sensible a los efectos tóxicos del plomo, tiene como resultado la excreción elevada de coproporfirina urinaria (UCP, *urinary coproporphyrin*) y de ácido  $\delta$  aminolevulínico (ALA,  *$\delta$ -aminolevulinic acid*). Estos índices urinarios y las concentraciones de plomo en el suero guardan una relación imperfecta con las manifestaciones clínicas. En la prueba de la UCP, que se efectúa con facilidad en la consulta externa y la sala de urgencias, se acidifican unos cuantos mililitros de orina con ácido acético y se agitan bien con un volumen igual de éter; si hay coproporfirina, la capa de éter revela fluorescencia rojiza bajo la luz de la lámpara de Wood. Esta prueba es intensamente positiva cuando la concentración de plomo en sangre total supera los 80 mcg/100 ml. El diagnóstico se puede confirmar al promover la excreción de plomo con EDTA disódico cálcico ( $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  (ácido etilendiaminotetraacético [EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*]), que se administra en tres dosis (25 mg/ kg) a intervalos de 8 h. La excreción que rebasa los 500 mg en 24 h indica saturnismo. La medición de la protoporfirina de zinc (ZPP, *zinc protoporphyrin*) en la sangre, es otro medio digno de confianza para determinar la presencia y el grado de exposición al plomo. Se produce fijación de la protoporfirina del eritrocito al zinc cuando el plomo trastorna la fijación normal de la protoporfirina eritrocítica al hierro. Puede observarse también elevación de la ZPP cuando está limitado el acceso al hierro por otros trastornos, como en caso de anemia ferropénica.

A concentraciones sanguíneas de plomo de 70 mcg/100 ml, los síntomas suelen ser mínimos, pero es posible la encefalopatía aguda de manera repentina e inesperada, por lo que el niño debe hospitalizarse para ser sometido al tratamiento de quelación (véase adelante). Algunos niños con una concentración sanguínea de plomo de 50 mcg/100 ml llegan a mostrar síntomas de encefalopatía grave, en tanto que otros permanecen asintomáticos. En este último caso hay que tratar de descubrir y retirar la fuente de la intoxicación con plomo y someter al paciente a revisión frecuente. La gravedad de la encefalopatía por plomo se demuestra por el hecho de que muchos de los niños que llegaron al estupor o estado de coma, quedan con retraso mental a pesar del tratamiento. Por lo tanto, la finalidad del médico es instituir el tratamiento antes que se tornen obvios los síntomas graves de la encefalopatía.

### Patología

En los niños que mueren por encefalopatía aguda por plomo, el encéfalo está tumefacto de manera masiva, con herniación de los lóbulos temporales y el cerebelo, focos isquémicos microscópicos múltiples en cerebro y cerebelo, lesión endotelial y depósito de material proteináceo y células inflamatorias mononucleares alrededor de muchos de los vasos sanguíneos pequeños. También hay alteraciones hiperplásicas en arterias y arteriolas y, en algunos sitios, infiltrados perivasculares de linfocitos y células mononucleares. En los territorios de algunos de estos vasos hay focos de necrosis isquémica con reacción glial circundante apropiada para la edad de la lesión. Se observan alteraciones similares en el riñón.

## Tratamiento

El plan terapéutico incluye garantizar la excreción de orina, después de lo cual se restringe el tratamiento intravenoso con líquidos para satisfacer sólo las necesidades basales de agua y electrolitos. En caso de encefalopatía aguda se puede indicar un tratamiento quelante combinado con 2,3-dimercaptopropanol (*British anti-Lewisite* [BAL], 12 a 24 mg/kg) y EDTA-CaNa<sub>2</sub> (0.5 a 1.5 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal) durante 5 a 7 días. Luego se administra un ciclo de [penicilamina](#) por vía oral (40 mg/kg, sin exceder de 1 g/día). En casos agudos el objetivo es reducir el nivel sérico de plomo por debajo de 40 mcg/100 ml. Una vez concluida la absorción del plomo, los medicamentos quelantes sólo sirven para retirar el plomo localizado en los tejidos blandos, pero no el de los huesos, donde se encuentra la mayor parte. Cualquier enfermedad intercurrente puede producir desplazamiento del plomo desde los huesos y los tejidos blandos y exacerbar los síntomas de intoxicación.

Cabe utilizar dosis repetidas de [manitol](#) para aliviar el edema cerebral. La anemia microcítica hipocrómica debe tratarse con hierro luego de interrumpir la administración de los quelantes. Las convulsiones se controlan mejor mediante [diazepam](#) o [midazolam](#) por vía intravenosa.

## Prevención

La prevención de la reintoxicación (o de la intoxicación inicial) exige alejar al niño de la fuente del plomo. Aunque esto es axiomático, a menudo es difícil lograrlo a pesar de los mejores esfuerzos del personal de los departamentos locales de salud y las trabajadoras sociales en hospitales y programas oficiales. Aun así, debe tratar de corregirse en cada caso el factor ambiental. Estos intentos, entre otros factores, han resultado en una disminución marcada de la incidencia de encefalopatía aguda por plomo durante los dos últimos decenios. Aunque en la actualidad son poco frecuentes los ejemplos claros de esta encefalopatía, la exposición excesiva al plomo (concentraciones sanguíneas >30 mcg/100 ml) persiste desordenadamente elevada y es todavía un motivo de grave preocupación para los funcionarios de salud pública.

Aún existe cierta incertidumbre acerca de las concentraciones que ponen en peligro al niño. Rutter, quien revisó todas las pruebas existentes hasta 1980, concluyó que las concentraciones sanguíneas persistentes de 40 mcg/100 ml pueden producir trastorno cognoscitivo ligero y, con menos certidumbre, aumento del riesgo de trastornos de la conducta. En fecha más reciente, [Canfield et al.](#) publicaron, a partir de un estudio prospectivo de 172 niños, que incluso los valores más bajos pueden inducir una declinación del coeficiente intelectual (IQ) a los tres a cinco años de edad. Es necesario confirmar estos datos antes de su aceptación general. Una complicación adicional del problema de interpretar una exposición a plomo de bajo nivel en niños con concentración sanguínea menor de 45 mcg/100 ml es el que [Rogan et al.](#) observaron con el tratamiento con succímero, que si bien tiene éxito para reducir la concentración del plomo, no mejora la función cognoscitiva o conductual.

El succímero, quelante del plomo suministrado por vía oral, está aprobado para el tratamiento ambulatorio de niños asintomáticos con niveles de plomo mayores de 45 mcg/100 ml. El tratamiento dura tres semanas con determinaciones semanales de las concentraciones de plomo sanguíneo, para valorar el grado de desplazamiento del plomo a partir de los huesos y tejidos blandos (Jorgensen).

En 1988, con base en los estudios epidemiológicos y experimentales efectuados en los Estados Unidos, Europa y Australia, el *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* estableció un umbral mucho más bajo para la toxicidad neuroconductual (10 a 15 mcg/100 ml). Se ha calculado que de tres a cuatro millones de niños estadounidenses tienen concentraciones sanguíneas mayores de dicha cifra. [Needleman et al.](#) estudiaron los efectos que a largo plazo ejercían las dosis pequeñas de plomo en niños asintomáticos, de los cuales 132 presentaron concentraciones demostrables de plomo en la dentina de los dientes de leche (en promedio, 24 mcg/100 ml). Once años después se encontró que los niños padecían alteraciones de la conducta proporcionales a los niveles de plomo en sangre que presentaron a edad más temprana. En comparación con una población normal, más niños habían abandonado la escuela y evidenciaban un vocabulario y raciocinio gramatical más bajos; mayores dificultades para leer, su coordinación entre manos y ojos era más deficiente, las tasas de golpeteo con los dedos eran también más bajas y los tiempos de reacción eran más prolongados. Los autores afirmaron que eliminaron otras variables de posible confusión, como clase social baja y factores genéticos. Estos resultados son similares a los estudios a largo plazo de [Baghurst et al.](#) (consúltese también Mahaffey). No hay estudios anatomopatológicos o de MRI adecuados de estos casos.

## Intoxicación con plomo en adultos

Ésta es mucho menos frecuente que en niños. Los peligros para los adultos son la inhalación del polvo de sales de plomo inorgánicas y los humos resultantes de la ignición de objetos que contienen plomo o de los procesos que requieren fundición de éste. Las industrias en las que son más probables estos peligros son las de pintura, artes gráficas, vidriado de cerámica, fundición de latón, soldadura y elaboración de baterías eléctricas. En el pasado, los mineros y los fundidores de latón y los trabajadores de talleres mecánicos (durante la reparación de los radiadores de automóviles,

cuando se calentaban las uniones soldadas; véase [Goldman et al.](#)), eran los que estaban en mayor peligro. En la actualidad son más comunes otras fuentes, en ocasiones idiosincrásicas. Por ejemplo, los autores encontraron un caso notable de encefalopatía por plomo en un varón de origen indio, que tomaba grandes cantidades de un remedio herbario ayurvédico para tratar la artritis. La primera manifestación fue una serie de convulsiones generalizadas seguidas de una encefalopatía fluctuante. Su valor sérico de plomo era de 70 mcg/100 ml y la orina de 24 h contenía 1 550 mg de plomo (lo normal es <400 mg). Había una hiperintensidad en T2 ponderada en la corteza cerebral. [Whitfield et al.](#) revisaron 23 casos de encefalopatía por plomo en adultos. En la época de su informe casi todos los casos se debían al consumo de *moonshine* (whisky casero de destiladores recubiertos con plomo). Como se comentó, en fechas más recientes, casi todos los casos se han debido a medicamentos herbarios. Se conoce asimismo el envenenamiento combinado con plomo y arsénico por compuestos herbarios.

Las manifestaciones usuales de envenenamiento por plomo en adultos son cólicos, anemia y neuropatía periférica. La encefalopatía del tipo antes descrito es indudablemente rara. El cólico por plomo, provocado en muchas ocasiones por una infección intercurrente o intoxicación con alcohol, se caracteriza por dolor abdominal intenso y de localización vaga, a menudo con rigidez de los músculos abdominales, pero sin fiebre o leucocitosis. El dolor reacciona a la inyección intravenosa de sales de calcio, al menos de modo temporal, aunque muy poco a la [morfina](#). Es frecuente la anemia leve. Puede desarrollarse una línea negra de sulfuro de plomo a lo largo de los bordes gingivales. Una manifestación rara descrita en el [capítulo 46](#) es la neuropatía periférica, por lo general caracterizada por caída bilateral de la muñeca.

Las pruebas diagnósticas del saturnismo en niños son aplicables en general a los adultos, con excepción de las radiografías de hueso, que carecen de valor en estos últimos. Además, el tratamiento de los adultos con agentes quelantes se sujeta a los mismos principios que en los niños.

La intoxicación con tetraetilo y tetrametilo (orgánico) de plomo, que se utilizan como aditivos de la gasolina, se debe a la inhalación de vapores de esta última. Ocurre con mayor frecuencia en trabajadores que limpian tanques de depósito de gasolina. Las manifestaciones clínicas habituales son insomnio, irritabilidad, delirios y alucinaciones y puede desarrollarse un estado maniaco. No se encuentran las anomalías hematológicas del envenenamiento con plomo inorgánico y los quelantes carecen de valor terapéutico. El envenenamiento con plomo orgánico casi siempre es reversible, pero se han informado defunciones. No se han descrito con claridad los cambios patológicos.

## Arsénico

Antes eran causas frecuentes de intoxicación las medicaciones como la solución de Fowler (arsenito de potasio) y las arsfenaminas que se empleaban para tratar la sífilis, pero en la actualidad la causa más común es la ingestión suicida o accidental de herbicidas, insecticidas o raticidas que contienen acetoarsenito de [cobre](#) (verde de París) o arsenato de calcio o plomo. En las regiones rurales son fuentes habituales de envenenamiento los insecticidas en nebulizaciones que contienen arsénico. El arsénico se emplea también para la elaboración de pinturas, esmaltes y compuestos metálicos, así como desinfectante de pieles y cueros, y también para el galvanizado, soldadura, criograbado y enchapado con plomo. Se han informado casos aislados de envenenamiento en relación con estas ocupaciones. Algunas cremas tópicas y soluciones orales que se utilizan para tratar la psoriasis y otros trastornos cutáneos, así como algunos remedios herbales, aún contienen arsénico.

El arsénico ejerce sus efectos tóxicos al reaccionar con los radicales sulfhidrilo de ciertas enzimas necesarias para el metabolismo celular. Los efectos sobre el sistema nervioso son los de una encefalopatía o de neuropatía periférica. Esta última puede deberse a intoxicación crónica o aparecer entre la primera y segunda semana después de la recuperación de los efectos de la intoxicación aguda. Toma la forma de una axonopatía distal y se describe en el [capítulo 43](#) (véase también [Heyman et al.](#)). En los casos estudiados por los autores de polineuropatía por arsénico, se identificó un síndrome subagudo arrefléxico sensitivomotor distal. En la necropsia se observó una pauta de tinción característica de la mielina y los axones con reacción de macrófagos y células de Schwann y cromatólisis de las neuronas motoras y de las células ganglionares sensitivas. El aspecto del SNC era normal.

Pueden reconocerse también síntomas de encefalopatía (cefalea, somnolencia, confusión mental, delirio y convulsiones) como parte de la intoxicación, aguda o crónica. En el segundo caso se acompaña de debilidad muscular y mialgias, hemólisis, escalofrío y fiebre, irritación de las mucosas (en los pacientes expuestos al gas de arsina), descamación difusa y líneas blancas transversales, de 1 a 2 mm de ancho, por arriba de la lúnula de cada uña (líneas de Mees). La intoxicación aguda por vía oral se acompaña de síntomas gastrointestinales intensos, de choque y muerte en una fracción importante de pacientes. El LCR es normal. El examen del encéfalo en estos casos descubre numerosas hemorragias punteadas en la sustancia blanca. Desde el punto de vista microscópico, las lesiones consisten en necrosis capilar y zonas pericapilares de degeneración que, a su vez, se encuentran rodeadas por eritrocitos (púrpura encefálica). Estos cambios neuropatológicos no son específicos de la intoxicación con arsenicales, pero se han observado en trastornos tan diversos como neumonía, septicemia por bacilos gramnegativos suscitada por infecciones de las vías urinarias, envenenamiento con sulfonamidas y fosgeno, disentería, coagulación intravascular diseminada y otros trastornos.

El diagnóstico de la intoxicación con arsenicales depende de la demostración de concentraciones elevadas de arsénico en el pelo y la orina. Varios de los aspectos de las prueba han sido revisados por Moyer. El arsénico se deposita en el cabello en plazo de 2 semanas después de la exposición y puede permanecer ahí por largos periodos. Las concentraciones mayores de 0.1 mg de arsénico por 100 mg de pelo indican intoxicación. El arsénico se conserva también dentro de los huesos durante periodos prolongados y se excreta con lentitud en la orina y las heces. La excreción que supera 0.1 mg de arsénico por litro de orina se considera anormal; pueden registrarse concentraciones que rebasan 1 mg/L poco después de la exposición aguda. Sin embargo, los autores advierten que los individuos que consumen pescado con regularidad, como ocurre en las regiones costeras, pueden tener valores elevados ligera o moderadamente de arsénico y que varios padecimientos, como la neuropatía y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*), pueden atribuirse de manera errónea a este hallazgo inocuo. Los valores se normalizan en el transcurso de unos cuantos meses tras suprimir el consumo de pescado.

Puede que estén elevadas las proteínas del LCR (50 a 100 mg/100 ml).

#### Tratamiento

El envenenamiento agudo se trata con lavado gástrico, vasopresores, [dimercaprol](#) (BAL), conservación de la perfusión renal y transfusiones de recambio si ocurre hemoglobinuria masiva. Una vez que surge la polineuropatía, la afecta muy poco el tratamiento con BAL, aunque reaccionan de manera favorable otras manifestaciones del envenenamiento crónico con arsenicales. Se ha advertido una recuperación gradual de la polineuropatía en los casos que estudiaron los autores.

### Manganeso

El envenenamiento con manganeso es efecto de la inhalación y la ingestión crónicas de partículas de manganeso y se presenta en los mineros buscadores de este metal y los trabajadores que separan el manganeso de otros minerales. Se han observado diversos síndromes clínicos. Las etapas iniciales de la intoxicación pueden distinguirse por un estado confusional y alucinatorio prolongado. Más tarde los síntomas son predominantemente extrapiramidales. Se describen a menudo como de tipo parkinsoniano, pero en los pacientes atendidos por los autores el parecido no fue muy grande: aspectos observados en dos mineros sudamericanos fueron marcha extraña ("marcha de gallo"), distonía y rigidez del tronco, inestabilidad postural y caídas hacia atrás. No obstante, otros investigadores han informado rigidez y torpeza de las extremidades, muchas veces con temblor de las manos, fenómeno de "rueda dentada", movimientos rítmicos burdos del tronco y la cabeza y marcha propulsiva y retropulsiva. Pueden añadirse al cuadro signos corticoespinales y corticobulbares. Otros aspectos clínicos son debilidad progresiva, propensión a la fatiga e insomnio, lo mismo que síntomas psiquiátricos (locura del manganeso). Rara vez las manifestaciones sobresalientes han sido rigidez y distonía axiales graves, como las de la enfermedad de Wilson. El desarrollo de un síndrome extrapiramidal por el uso de drogas ilegales sintetizadas con permanganato de potasio, ya se mencionó en relación con los estimulantes tipo cationina. Las diferencias entre el manganismo y el parkinsonismo convencional han sido revisadas por [Calne et al.](#)

Se han descrito pérdida neuronal y gliosis que afectan sobre todo el globo pálido y al estriado, aunque también las cortezas frontoparietal y cerebelosa e hipotálamo, si bien no se han estudiado con cuidado estos cambios patológicos.

#### Tratamiento

Las anomalías neurológicas no han reaccionado al tratamiento con quelantes. En la forma distónica crónica de la intoxicación con manganeso se ha informado mejoría notable y sostenida con la administración de L-dopa; los sujetos con el tipo parkinsoniano más frecuente de la intoxicación con manganeso han demostrado sólo ligera mejoría, en el mejor de los casos, con L-dopa.

### Mercurio

El envenenamiento con mercurio puede tener dos orígenes, uno por compuestos inorgánicos (mercurio elemental o en sales) y otro, más peligroso, por mercurio orgánico. Clarkson revisó las fuentes de posible exposición. Entre los *compuestos orgánicos*, el metilmercurio por lo general ocasiona gran variedad de síntomas neurológicos graves, algunos días y hasta semanas después de la exposición; entre ellos temblor de las extremidades, la lengua y los labios, confusión mental y un síndrome cerebeloso progresivo con ataxia de la marcha y los brazos, temblor de intención y disartria. Se han descrito también coreoatetosis y facies parkinsoniana. Son prominentes los cambios del humor y la conducta y consisten, al principio, en debilidad subjetiva y fatiga y, más tarde, en depresión extrema y letargo alternados con irritabilidad. Esta *variedad de envenenamiento subagudo*

*tardío* por mercurio, se presenta en personal de laboratorio de química expuesto a compuestos de metilmercurio. Éstos, en especial el dimetilmercurio, son muy peligrosos porque se absorben a través de la piel y por inhalación, lo cual incrementa el riesgo de intoxicación grave aún después de un periodo de contacto breve. En un caso mortal de un químico, que publicaron [Nierenberg et al.](#), 154 días después de la exposición se presentaron ataxia de rápida progresión y estupor que evolucionó a estado de coma; se deterioró con mayor gravedad la función del cerebelo y se afectó la función visual.

Las alteraciones anatomopatológicas se caracterizan por degeneración notable de la capa granulosa de la corteza del cerebelo, sin afección relativa de las células de Purkinje y pérdida neuronal y gliosis de la corteza calcarina y, en menor grado, de otras partes de la corteza cerebral, similares a los casos de enfermedad de Minamata, que se describen más adelante.

La forma crónica de *envenenamiento por mercurio inorgánico* se presenta en personas expuestas a grandes cantidades del metal, por ejemplo, durante la fabricación de termómetros, espejos, lámparas incandescentes, aparatos de rayos X y bombas de vacío. Debido a que el mercurio se volatiliza a temperatura ambiente, contamina con facilidad el aire, desde donde se condensa en la piel y mucosas del árbol respiratorio. El nitrato de mercurio, utilizado en la fabricación de sombreros de fieltro, y el fenilmercurio, empleado en las industrias papelera, descortezadora y electroquímica, son otras fuentes de posible intoxicación de este tipo. Pueden presentarse parestesias, laxitud, confusión, incoordinación y temblor de intención que son característicos y, después de exposición continua, delirio. Otras manifestaciones son cefalea, dolor en diferentes partes del cuerpo, síntomas visuales y auditivos y signos corticoespiniales, cuyo sustrato patológico se desconoce. El término *eretismo* se refiere a la timidez, pérdida de memoria e insomnio que se decía eran típicos de las personas con intoxicación crónica. Si la exposición es más que mínima durante un periodo muy largo, es muy probable que aparezcan molestias digestivas (como anorexia, pérdida de peso), así como estomatitis y gingivitis con pérdida de piezas dentales.

La exposición aguda al mercurio inorgánico en grandes cantidades es todavía más corrosiva para el aparato digestivo y produce náusea, vómito, hematemesis, dolor abdominal y diarrea sanguinolenta, así como necrosis tubular renal.

Hay informes de algunos casos aislados de *polineuropatía* por exposición a mercurio ([Albers et al.](#), [Agocs et al.](#)), que pueden ser la causa de las parestesias presentes en la mayoría de los casos y el síndrome acrodínico descrito más adelante. En el [capítulo 43](#) se comenta la polineuropatía vinculada con el envenenamiento por mercurio.

El mercurio que se encuentra en los desechos industriales ha contaminado muchas fuentes de suministro de agua, y por tanto el pescado, que ingieren los seres humanos y experimentan como consecuencia envenenamiento mercurial. La llamada enfermedad de Minamata es un trastorno de esta clase. Entre 1953 y 1956 gran número de aldeanos que vivían cerca de la bahía Minamata en la isla Kyushu, en Japón, se vieron afligidos por un síndrome de mercurialismo crónico, que se investigó hasta encontrar su origen en la ingestión de peces que se habían contaminado con desechos industriales que contenían metilmercurio ([Harada et al.](#)). Las manifestaciones clínicas ordinarias consistieron en constricción concéntrica de los campos visuales, pérdida de la audición, ataxia cerebelosa, temblores posturales y de acción y trastornos sensitivos de las piernas y brazos y, en ocasiones, de la lengua y los labios. El síndrome evolucionó en unas cuantas semanas. Desde el punto de vista patológico se encontró pérdida neuronal difusa en las cortezas cerebral y cerebelosa, más notable en las porciones anteriores de la corteza calcarina y de la capa de células granulosas del cerebelo. Los estudios de CT en los sobrevivientes, años después del envenenamiento masivo, descubrieron áreas simétricas bilaterales de atenuación disminuida de la corteza visual y atrofia difusa de los hemisferios cerebelosos y el vermis, en particular la parte inferior de este último ([Tokuomi et al.](#)).

Se ha identificado una neuropatía dolorosa en niños (acrodinia) por exposición al mercurio contenido en la pintura de látex para interiores, al calomel (cloruro mercurioso), a polvos dentales y a un fungicida mercúrico que se empleaba en el lavado de pañales ([Agocs et al.](#); [Clarkson](#)). [Albers et al.](#) observaron la aparición de síntomas (disminución leve de la fuerza, temblor e incoordinación), 20 a 35 años después de la exposición al mercurio elemental. Estos autores piensan que la abrasión neuronal natural con el envejecimiento había descubierto el trastorno neurológico, una teoría que no pueden validar los autores de este libro.

Para los autores es importante mencionar que no se cuenta con pruebas convincentes que vinculen la ingestión típica de peces que contienen compuestos metálicos como el mercurio, y cualquier enfermedad neurológica o propia del desarrollo. Se sostiene que la inhalación de vapores de mercurio como un resultado de procedimientos odontológicos amplios, o la simple presencia de un número grande de empastes (“enfermedad por amalgamas”) afectan los nervios periféricos o causan fatiga, pero existe duda de tal vínculo, igual a lo que sucede con la supuesta relación entre las vacunas que contienen mercurio como conservador (timerosal) y el autismo.



## Tratamiento

El tratamiento consiste en la eliminación de la fuente de exposición al mercurio, y para la intoxicación aguda por mercurio inorgánico, tratamiento de quelación con [penicilamina](#) o [dimercaprol](#) (BAL). La FDA no aprueba ningún quelante para metilmercurio o etilmercurio. En el *tratamiento* del envenenamiento crónico con mercurio el fármaco preferido ha sido la [penicilamina](#), puesto que se puede administrar por vía oral y parece quelar el mercurio de manera selectiva con menor efecto sobre el [cobre](#), que es un elemento esencial de muchos procesos metabólicos

## Envenenamiento con fósforo y organofosforados

La función del sistema nervioso se puede trastornar como parte de un envenenamiento agudo, y a menudo mortal, con compuestos de [fósforo](#) inorgánico (que se encuentra en venenos para ratas, polvos insecticidas y cabezas de fósforos o cerillas). Tiene mayor importancia desde el punto de vista clínico la intoxicación con compuestos organofosforados, el mejor conocido de los cuales es el fosfato de triortocresilo (TOCP, *triorthocresyl phosphate*).

Los organofosforados se emplean con amplitud como *insecticidas*. Desde 1945 se han usado alrededor de 15 000 compuestos diferentes. Algunos de ellos, como el tetraetilpirofosfato, han sido la causa de brotes de primera importancia de trastornos neurológicos, sobre todo en niños. Estas sustancias tienen un efecto agudo anticolinesterásico, pero no acción neurotóxica retrasada. El clorofós, que es el 1-hidroxi-2,2,2-tricloroetilfosfonato, es una excepción, ya que tiene, tanto una acción retrasada como una aguda, al igual que el triortocresilfosfato.

El efecto *inmediato* anticolinesterásico se manifiesta con síntomas como cefalea, vómitos, sudación, calambres abdominales, salivación, sibilancias (secundarias a espasmo bronquial), miosis, debilidad y fasciculaciones musculares. La mayor parte de estos síntomas se puede corregir o revertir mediante administración de [atropina](#) y pralidoxina. El *efecto tardío* se manifiesta de 2 a 5 semanas después del envenenamiento agudo con el insecticida organofosforado. El cuadro toma la forma de una polineuropatía sensitivomotora (de predominio motor) simétrica distal, que progresa hasta la atrofia muscular (véase [cap. 43](#)). La recuperación es de grado variable y a continuación, en los sujetos envenenados con TOCP, aparecen signos de lesión corticoespinal. La gravedad de la parálisis y su permanencia varían con la dosis de TOCP recibida. Es motivo de discusión si una polineuropatía puede aparecer sin que le antecedan síntomas de toxicidad colinérgica; sin embargo, con base en una revisión sobre el tema y un estudio en 11 pacientes expuestos a estos agentes, 3 de los cuales presentaron neuropatía sensitiva adquirida, Moretto y Lotti opinan que se trata de una situación muy rara.

Se ha descrito, además de los efectos neurotóxicos agudos y retrasados del fosfato orgánico, un *síndrome intermedio* ([Senanayake y Karalliedde](#)). Los síntomas sobrevienen 24 a 96 h después de la etapa colinérgica aguda y consisten en debilidad o parálisis de los músculos proximales de las extremidades, los flexores del cuello, los nervios motores craneales y los músculos respiratorios. La parálisis respiratoria puede resultar mortal. En los individuos que sobreviven, los síntomas paralíticos duran dos o tres semanas y luego desaparecen. Los síntomas intermedios y retrasados no reaccionan a la [atropina](#) ni a otros fármacos.

Se han informado diversos brotes importantes de envenenamiento con triortocresilfosfato. Durante la parte final de la época de la prohibición, y en menor grado poco después, se observaron brotes de parálisis alcohólica que resultaron un efecto de la ingestión de un extracto de jengibre de Jamaica que se había contaminado con TOCP. Adams examinó diversos casos de “sacudidas del jengibre” muchos años más tarde y encontró sólo signos de enfermedad corticoespinal. Es posible que en la etapa temprana de esta enfermedad los ocultara la neuropatía. Otro brote tuvo lugar en Marruecos, en 1959, cuando se empleó de manera deliberada aceite lubricante que contenía TOCP para diluir el aceite de oliva. Otros diversos brotes se han debido a la ingestión de aceite de grano y de cocina guardado en envases empleados con anterioridad para almacenar TOCP y que no se habían lavado bien.

Se ha estudiado con amplitud el efecto del TOCP sobre el sistema nervioso periférico en animales de experimentación. En el gato se observa destrucción retrógrada de las terminaciones de las fibras nerviosas motoras mielínicas más largas, con inclusión de las provenientes de las terminaciones anuloespirales de los husos musculares ([Cavanagh y Patangia](#)). Los fascículos largos de la médula espinal manifiestan un fenómeno similar de destrucción retrógrada. Prineas advirtió que se acumulaban vesículas y túbulos anormales, fijados a la membrana en el axoplasma, antes de la degeneración. Se ha demostrado que estos efectos se deben a la acción inhibidora del TOCP sobre las esterasas. Aún hay incertidumbre acerca de los detalles de estas reacciones y no se ha establecido un tratamiento para la prevención o el control de los efectos neurotóxicos.

## Talio

Hacia finales del siglo XIX, el talio se empleaba de manera medicinal para tratar las enfermedades venéreas, las tiñas y la tuberculosis, y más tarde, para la fabricación de raticidas e insecticidas. Era muy frecuente el envenenamiento. Aún se registran casos esporádicos de éste, por lo general como resultado de ingestión accidental o suicida de raticidas que contienen talio y, rara vez, por abuso de los agentes depilatorios. Los pacientes que sobreviven a los efectos de la intoxicación aguda desarrollan una polineuropatía sensitiva de rápida y dolorosa progresión, atrofia óptica y, en ocasiones, oftalmoplejía, a lo que sigue, 15 a 30 días después de la ingestión, alopecia difusa (véase [cap. 43](#)). Este último aspecto debe sugerir siempre el diagnóstico de envenenamiento con talio, que se puede confirmar al identificar este elemento metálico en la orina. Las principales características clínicas han sido revisadas por [Bank et al.](#) Dos de los pacientes de los autores tenían una polineuropatía sensitiva grave y motora leve y alopecia, de las cuales se recuperaban algunos meses después. No es raro que la neuropatía tenga un componente doloroso que afecta regiones de las extremidades. El trastorno puede terminar con la muerte. La administración de [cloruro de potasio](#) por vía oral puede acelerar la excreción de talio.

## Otros metales

Hierro, antimonio, estaño, aluminio, zinc, bario, [bismuto](#), [cobre](#), plata, oro, platino y [litio](#) pueden producir niveles graves de intoxicación. Las manifestaciones principales en cada caso son digestivas o renales, pero pueden observarse ciertos síntomas neurológicos, de manera notable cefalea, irritabilidad, psicosis confusional, estupor, estado de coma y convulsiones, en los casos de envenenamiento intenso, a menudo como acontecimientos terminales.

Los preparados de *oro*, que aún se utilizan de modo ocasional para tratar la artritis, pueden originar, después de varios meses de tratamiento, mioquimia focal o generalizada y una polineuropatía simétrica de rápida progresión ([Katrak et al.](#)). Más adelante se analizan los efectos adversos del *platino* al describir los antineoplásicos. Del *litio* ya se hizo una descripción antes.

Aquí se menciona una nueva *metalosis por cobalto-cromo*, que es muy rara y se debe a la lixiviación de metales de las prótesis de caderas hacia los tejidos circundantes. Hay reportes de una polineuropatía sensitivomotora dolorosa, en algunos casos acompañada de pérdida auditiva. Aunque sólo se han documentado unos cuantos casos, el proceso ha llamado mucho la atención. El único encuentro de los autores con este trastorno fue la revisión mal aconsejada de implantes de cadera por síntomas sensitivos no descritos, similar a la obsesión peculiar de retomar los empastes dentales como la intoxicación por mercurio diagnosticada de manera errónea.

Se ha llamado la atención sobre la posible participación como causa de la *intoxicación con aluminio* en la denominada demencia o encefalopatía de la diálisis ([cap. 39](#)). Con la eliminación del aluminio del agua que se utiliza en la diálisis renal, prácticamente ha desaparecido el trastorno. Debe hacerse notar que los cambios neuropatológicos en la intoxicación por aluminio experimental (véase antes), no son los observados en la demencia por la diálisis. [Perl et al.](#) han informado acumulación de aluminio en las marañas fibrilares de las neuronas de sujetos con enfermedad de Alzheimer y en el complejo de esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo y demencia de la isla Guam. Sin embargo, el análisis de las placas neuríticas mediante microscopía nuclear, sin usar colorantes químicos, no pudo demostrar la presencia de aluminio ([Landsberg et al.](#)). Todavía no se ha determinado la importancia de estas observaciones. [Longstreth et al.](#) han descrito un trastorno neurológico progresivo consistente en temblor de intención, incoordinación y paraparesia espástica en 3 pacientes que habían trabajado más de 12 años en la misma planta de fundición de aluminio. Sin embargo, no se han informado casos similares atribuibles a la intoxicación con el metal.

Los compuestos orgánicos del *estaño* pueden lesionar gravemente el sistema nervioso. Se ha producido de manera experimental con *trietilestaño* edema difuso de la sustancia blanca del encéfalo y la médula espinal. Es posible que esta sustancia fuera la causa del envenenamiento masivo causado por el fármaco llamado Stalinon, contaminado con trietilestaño. La enfermedad se caracterizó por gran elevación de la presión intracraneal y, en algunos casos, lesión de la médula espinal ([Alajouanine et al.](#)). Es mucho más rara la intoxicación con *trimetilestaño* y su signo principal consiste en convulsiones. Los estudios experimentales en ratas han demostrado pérdida neuronal en el hipocampo, que *respetaba* en gran medida el sector de Sommer, con afección ulterior de las neuronas de la corteza piriforme y la amígdala (consúltese la revisión de LeQuesne).

Una encefalopatía episódica estereotípica se ha asociado con *intoxicación por bismuto*, originada casi siempre por la ingestión de subgalato de [bismuto](#). Se han informado grandes brotes en Australia y Francia ([Burns et al.](#); [Buge et al.](#)). El inicio del trastorno neurológico por lo general es subagudo, con confusión leve y fluctuante, somnolencia, dificultad para concentrarse, temblor y, algunas veces, alucinaciones y delirios. Al proseguir la ingestión de [bismuto](#) sobreviene un empeoramiento rápido (en 24 a 48 h) de la confusión y el temblor, junto con sacudidas mioclónicas difusas, convulsiones, ataxia e incapacidad para ponerse de pie o caminar. Estos síntomas experimentan regresión durante un periodo de unos cuantos días a unas semanas cuando se interrumpe la administración de [bismuto](#), pero algunos pacientes han muerto a causa de intoxicación aguda. Se encontraron altas concentraciones de [bismuto](#) en las cortezas cerebral y cerebelosa y en los grandes núcleos nerviosos de todo el encéfalo. Estas concentraciones

se pueden reconocer como hiperdensidades en la CT ([Buge et al.](#)).

## Toxinas industriales

Ya se mencionaron algunas de estas toxinas, representadas por los metales pesados. Un gran número de compuestos orgánicos sintéticos se utilizan ampliamente en la industria y son fuentes frecuentes de toxicidad y la lista crece constantemente. Se remite al lector a las referencias bibliográficas al final de este capítulo, en particular el texto más actualizado editado por Spencer y Schaumburg, para mayores detalles relacionados con estos compuestos. Aquí sólo pueden enumerarse los más importantes: difenilos clorados (p. ej., diclorodifeniltricloroetano [DDT]) o compuestos policíclicos clorados utilizados como insecticidas, dióxido de dietileno, disulfuro de carbono, hidrocarburos halogenados (metilcloruro, tetracloroetano, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y metilbromuro), naftaleno (que se emplea en los repelentes de las polillas), bencina (gasolina), benceno y sus derivados (tolueno, xileno, nitrobenzono, fenol y acetato de amilo [aceite de plátano]), y solventes de 6 átomos de carbono [*n*-hexano y metil-*n*-butilcetona]).

Con pocas excepciones, los efectos tóxicos agudos de estas sustancias son muy parecidos. En general, el efecto primario tiene lugar sobre tejidos no neurológicos. Los síntomas nerviosos consisten en combinaciones variables de cefalea, inquietud, somnolencia, confusión, delirio, estado de coma y convulsiones que, como regla, ocurren de manera tardía en la enfermedad o en fase preterminal. Algunas de estas toxinas industriales (disulfuro de carbono, tetracloruro y tetracloroetano de carbono, acrilamida, *n*-hexano y dietilenglicol [[Sterno](#); véase [Rollins et al.](#)]) pueden causar polineuropatía que se manifiesta con la recuperación de la toxicidad aguda.

La exposición crónica al disulfuro de carbono puede tener como resultado síntomas extrapiramidales. Se ha atribuido también un síndrome consistente en fatiga persistente, falta de energía, incapacidad para concentrarse, mala memoria e irritabilidad tras la exposición crónica a los solventes, pero estos síntomas son bastante inespecíficos y no se cuenta con pruebas del síndrome provenientes de estudios experimentales o epidemiológicos convincentes.

De las toxinas industriales mencionadas anteriormente, las más propensas a causar enfermedades neurológicas son el tolueno (metilbenceno) y los hexacarbonos (ver editorial sobre este tema en las referencias). La inhalación crónica de los humos que contienen tolueno (por lo general en pegamentos, en el llamado cemento de contacto o ciertas marcas de pintura en aerosol), puede producir temblor y ataxia cerebelosa graves e irreversibles y afectar los movimientos oculares (opsoclono, dismetría ocular) y de las extremidades, lo mismo que la postura y la marcha. Suele añadirse al cuadro trastorno cognoscitivo; en algunos pacientes surgen signos de las vías corticoespinales, neuropatía óptica progresiva, pérdida auditiva neurosensitiva e hiposmia. En los estudios de CT son manifiestas la atrofia cerebral generalizada y, en particular, la atrofia cerebelosa ([Fornazzari et al.](#), [Hormes et al.](#)). Además, ha resultado evidente que la intoxicación aguda con tolueno es una causa importante de convulsiones, alucinaciones y estado de coma en niños ([King et al.](#)).

La exposición prolongada a concentraciones elevadas de *n*-hexano o metil-*n*-butilcetona puede provocar una neuropatía sensitivomotora, la llamada neuropatía de los inhaladores de pegamento ([cap. 43](#)). Estos solventes se metabolizan a 2,5-hexanediona, que es el agente que lesiona los nervios periféricos. La neuropatía puede ser consecuencia de exposición en ciertos locales industriales (sobre todo en los que se fabrican productos de vinilo) o, más a menudo, a causa de inhalación deliberada de vapores de solventes, lacas, pegamentos o solventes de estos últimos, que contienen *n*-hexano (véase también el [cap. 43](#)). El tricloroetileno impuro tiene predilección, por su producto de degradación (dicloroacetileno), por el nervio trigémino, al que puede lesionar de manera selectiva.

El *envenenamiento con peróxido de hidrógeno*, casi siempre por ingestión accidental, causa múltiples infartos cerebrales pequeños por un mecanismo de émbolos gaseosos ([Ijichi et al.](#)). Casi todos los casos han sido reversibles. Según [Humberson et al.](#) (citados por [Ijichi et al.](#)), 120 ml de *peróxido de hidrógeno* al 35% liberan 14 L de *oxígeno* al contacto con tejido orgánico. Se afecta el pulmón y las lesiones cerebrales inequívocas consisten en burbujas muy pequeñas concentradas en áreas de vertientes parasagitales.

## ANTINEOPLÁSICOS E INMUNODEPRESORES

El empleo cada vez mayor de potentes antineoplásicos ha hecho que surja un grupo heterogéneo de complicaciones neurológicas y en este apartado se resumen algunas de las más importantes. En la monografía dirigida por Rottenberg, en la revisión de Tuxen y Hansen y en los capítulos adecuados de esta obra se hace una relación detallada de los agentes en cuestión (y también de las complicaciones neurológicas de la corticoterapia, la inmunosupresión y la radiación). En el [capítulo 30](#) se describen específicamente los efectos neurotóxicos de algunos agentes utilizados en el

tratamiento de tumores cerebrales.

## Vincristina

Este fármaco se emplea para tratar la leucemia linfoblástica aguda, los linfomas y algunos tumores sólidos. Su efecto tóxico más importante, y el que limita su uso como quimioterapéutico, es una neuropatía periférica. Pueden aparecer parestesias de pies, manos, o ambos, en plazo de unas cuantas semanas después de iniciarse el tratamiento; la continuación del fármaco induce una neuropatía simétrica progresiva (en particular sensitiva, con pérdida de los reflejos). Están afectados menos a menudo los nervios craneales; pero se han observado ptosis y parálisis de los rectos laterales del ojo, faciales y cuerdas vocales. Puede afectarse también la función del sistema nervioso vegetativo: son complicaciones frecuentes estreñimiento e impotencia y lo son menos la hipotensión ortostática, la atonía de la vejiga y el íleo adinámico. En el [capítulo 43](#) se describe con mayor amplitud la polineuropatía consecutiva a la administración con [vincristina](#). Se han informado secreción inapropiada de hormona antidiurética y convulsiones, pero son relativamente raras.

En las publicaciones pocas veces se señala el asunto, pero los autores han atendido a un paciente de leucoencefalopatía posterior reversible con ceguera cortical y cefalea después de una sola dosis de [vincristina](#), idéntica al síndrome notificado con el empleo de inhibidores de la calcineurina (véase adelante).

Las complicaciones nerviosas de la [vinblastina](#) son semejantes a las de la [vincristina](#), pero por lo general se evitan porque la supresión de la médula ósea limita la dosis del fármaco que puede usarse con seguridad. La [vinorelbina](#) es un alcaloide semisintético de la vinca de aparición reciente. Tiene en esencia la misma actividad antitumoral que la [vincristina](#), pero se presupone que es menos tóxica.

## Cisplatino

El [cisplatino](#), metal pesado que inhibe la síntesis de DNA, es eficaz para tratar los tumores gonadales y de cabeza y cuello, así como los carcinomas de vejiga urinaria, próstata y mama. Los factores limitantes de la dosis son nefrotoxicidad, vómitos y neuropatía periférica (véase [cap. 43](#)). Esta última se expresa como adormecimiento y hormigueo de los dedos de las manos y de los pies, algunas veces doloroso, síntomas que se observan cada vez con mayor frecuencia. Esta manifestación tóxica parece estar relacionada con la cantidad total administrada y mejora con lentitud después de interrumpir el suministro. Las biopsias de nervio periférico han revelado degeneración axónica primaria. Cerca de la tercera parte de los pacientes que reciben este fármaco, experimenta también zumbidos o pérdida de la audición de alta frecuencia o ambas cosas. Esta ototoxicidad se vincula también con la dosis, es acumulativa y sólo reversible en ocasiones. Se desarrolla neuritis retrobulbar en casos raros. Se han informado convulsiones acompañadas de hiponatremia e hipomagnesemia inducidas por el fármaco.

## Paclitaxel y docetaxel

Los fármacos [paclitaxel](#) y [docetaxel](#) son nuevos anticancerosos derivados de la corteza del tejo occidental (planta texácea). Ambos tienen utilidad particular para el tratamiento de los cánceres de ovario y mama, pero poseen una gran variedad de actividades antineoplásicas. Una complicación frecuente de su administración es la neuropatía sensitiva pura o predominante. Se cree que estos fármacos causan neuropatía por su acción como inhibidores de la despolimerización de la tubulina y promueven, por tanto, el acoplamiento excesivo de microtúbulos dentro del axón. La neuropatía depende de la dosis y se presenta con las mayores de 200 mg/m<sup>2</sup> de [paclitaxel](#) y con gran variedad de niveles posológicos del [docetaxel](#) (por lo regular mayor de 600 mg/m<sup>2</sup>). Los síntomas pueden iniciarse 1 a 3 días después de la primera dosis y afectar pies y manos de manera simultánea. Es posible también la neuropatía vegetativa (hipotensión ortostática). La neuropatía es de tipo axónico, con desmielinización secundaria, y es reversible, al menos en parte, después de interrumpir el suministro de los medicamentos.

## Procarbazona

La [procarbazona](#), que se sintetizó originalmente como inhibidor de la MAO, es actualmente un importante agente ingerible para tratar la enfermedad de Hodgkin y otros tumores. Ha sido en particular eficaz para tratar los oligodendrogliomas. Las complicaciones nerviosas son infrecuentes y por lo regular adoptan la forma de somnolencia, confusión, agitación y depresión. En 10% a 15% de los pacientes tratados con dosis relativamente elevadas, se reconocen dolor sordo difuso en los músculos proximales de las extremidades y síntomas y signos leves de polineuropatía. Se ha descrito también una ataxia reversible. La [procarbazona](#), consumida en conjunto con fenotiazinas, barbitúricos, narcóticos o alcohol, puede producir grados preocupantes de sedación. Otras reacciones tóxicas, como la hipotensión ortostática, provienen de la inhibición que se ejerce en la

monoaminooxidasa.

## L-Asparaginasa

La L-asparaginasa es un inhibidor enzimático de la síntesis de proteínas que se prescribe para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Los efectos neurológicos frecuentes son somnolencia, confusión, delirio, estupor, estado de coma y lentificación difusa del EEG, se vinculan con la dosis y son acumulativos. Pueden aparecer en un lapso de un día después de iniciarse el tratamiento y desaparecer con prontitud cuando se interrumpe la administración del fármaco, o bien surgir de manera tardía, caso en el cual pueden persistir durante varias semanas. Estas anomalías deben atribuirse, al menos en parte, a los trastornos metabólicos generales inducidos por la L-asparaginasa, entre ellos la disfunción hepática.

En los últimos años se ha concedido cada vez más atención a las complicaciones vasculares cerebrales del tratamiento con L-asparaginasa, por ejemplo, infarto isquémico y hemorrágico y trombosis venosa cerebral y del seno de la duramadre. Fineberg y Swenson analizaron los aspectos clínicos de 38 casos de esta clase. Cabe atribuir las complicaciones vasculares cerebrales a las deficiencias transitorias de las proteínas plasmáticas, las que son importantes en la coagulación y la fibrinólisis.

## 5-Fluorouracilo

Es un análogo de la pirimidina usado sobre todo para el tratamiento secundario de los cánceres de mama, ovario y tubo digestivo. Una proporción pequeña de los pacientes que reciben este fármaco desarrolla mareos, ataxia cerebelosa del tronco y las extremidades, disartria y nistagmo, síntomas que son muy similares a los producidos por la [citarabina](#) (Ara-C; véase más adelante). Estas anomalías deben distinguirse de la afección metastásica del cerebelo y la degeneración cerebelosa paraneoplásica. Los efectos de este fármaco son casi siempre discretos y desaparecen en una a seis semanas después de suspender el tratamiento. No se conocen los fundamentos de este síndrome cerebeloso.

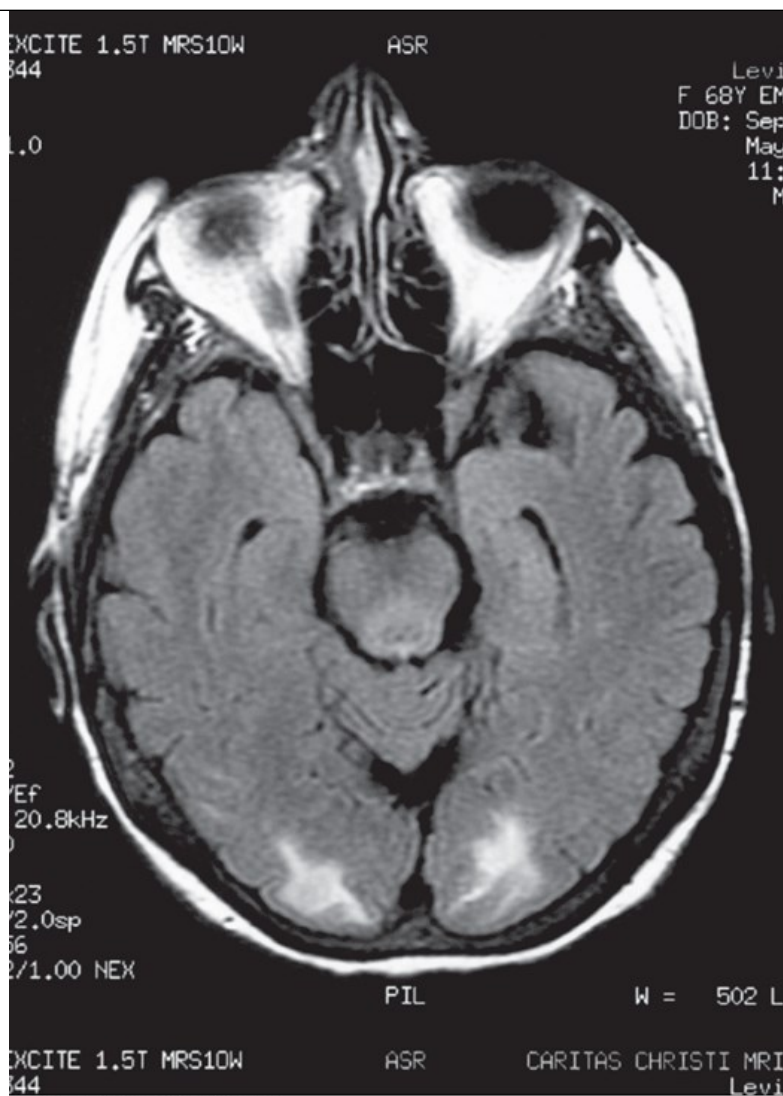
## Metotrexato

Suministrado en dosis orales o intravenosas ordinarias, el metotrexato (MTX) generalmente no es neurotóxico (Véase también [cap. 30](#)). Sin embargo, si se administra por vía intratecal para tratar la leucemia o la carcinomatosis meníngea, produce a menudo meningitis aséptica con cefalea, náusea y vómito, cuello rígido, fiebre y células en el LCR. Muy rara vez, y al parecer como reacción idiosincrásica al fármaco, la administración intratecal tiene como efecto paraplejía aguda que puede ser permanente. No se ha estudiado la patología de este trastorno.

El más preocupante y común de los problemas neurológicos que acompañan a la quimioterapia sistémica es leucoencefalopatía o leucomielopatía causadas por el MTX cuando se administra combinado con radioterapia craneal o del neuroeje. Surge meses después de la aplicación repetida de dosis intrarraquídeas o sistémicas altas del fármaco, y se ha sabido de casos menos intensos que se presentaron sin las radioterapias, es decir, con la sola aplicación intravenosa u oral de MTX, como el caso del paciente informado por Worthley y McNeil. Los autores observaron uno de estos casos en una mujer que recibía MTX oral por una vasculitis sistémica; no fue posible encontrar una explicación alternativa para las alteraciones dispersas de la sustancia blanca y la demencia leve. No obstante, deben ser muy raras. El síndrome pleno consiste en demencia de evolución insidiosa, parálisis seudobulbar, ataxia, déficits corticales cerebrales focales o paraplejía. Los casos más leves sólo presentan pruebas radiológicas de un cambio en la intensidad de la señal en la sustancia blanca cerebral posterior (“leucoencefalopatía posterior”), que es similar a los hallazgos en imágenes consecutivas al uso de [ciclosporina](#) (véase más adelante) y en la encefalopatía hipertensiva ([fig. 41-2](#)). En casos graves, el encéfalo muestra focos diseminados de necrosis por coagulación de la sustancia blanca, por lo general periventriculares, que pueden detectarse mediante CT y MRI.

FIGURA 41-2.

Leucoencefalopatía posterior reversible tóxica (PRES). Imagen de resonancia magnética axial con recuperación de la inversión atenuada por líquido (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*), en un paciente con ceguera cortical y dolor de cabeza grave días después de recibir [vincristina](#). Este síndrome y los hallazgos radiológicos son más comunes después del uso de [ciclosporina](#), FK-506, y otros quimioterapéuticos. Compare el lector la imagen mostrada con los cuadros similares de encefalopatía hipertensiva y toxemia que se señalan en la [figura 33-35](#).



Otra complicación del tratamiento con MTX es la microangiopatía mineralizante (fibrosis y calcificación de los vasos pequeños, sobre todo en los núcleos basales). Puede suceder al instituir tratamiento con MTX o a causa de las radiaciones craneales, pero es en particular frecuente cuando se combinan ambas formas terapéuticas. Los autores tienen la impresión de que las lesiones necróticas graves tienen características similares a las de la necrosis coagulativa de la encefalopatía por radiación (y en consecuencia pueden resultar de ellas).

## Nitrosoureas

La **carmustina** (BCNU) y la lomustina (CCNU) son nitrosoureas que se emplean para tratar los gliomas cerebrales malignos. No son neurotóxicas cuando se administran en dosis intravenosas ordinarias, pero su inyección intracarotídea puede provocar dolor orbitario, ocular y del cuello, crisis parciales, confusión y, tal vez, déficits neurológicos focales. Exámenes forenses de pacientes tratados con BCNU intravascular, revelaron una vasculopatía difusa caracterizada por necrosis fibrinoide y microtrombos y focos difusos de axones tumefactos y vacuolización de mielina (Burger et al., Kleinschmidt-de Masters).

## Citarabina (Ara-C)

Este fármaco, prescrito desde hace tiempo para el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda, no es neurotóxico cuando se administra a dosis diarias generales de 100 a 200 mg/m<sup>2</sup>. Se ha demostrado que dosis muy elevadas (hasta 30 veces las ordinarias), inducen remisiones en los individuos que no responden al tratamiento ordinario. Sin embargo, también provoca una degeneración cerebelosa de grado preocupante en una proporción



considerable de los casos (cuatro de los 24 pacientes que informaron Winkelman y Hines). Se desarrollan ataxia de la marcha y las extremidades, disartria y nistagmo de cinco a siete días después de iniciar el tratamiento con dosis elevadas y empeoran con rapidez. El examen forense ha revelado una degeneración difusa de células de Purkinje, más marcada en las profundidades de las hojas, y asimismo una degeneración en placas de otros elementos de la corteza cerebelosa. Otros pacientes que recibieron dosis altas de Ara-C desarrollaron un síndrome cerebeloso reversible, leve, con las mismas características clínicas. Según se ha dicho, hay mayor posibilidad de que las personas mayores de 50 años terminen por mostrar degeneración cerebelosa que aquellas que no alcanzan dicho límite de edad; por esta razón habrá que tratar al primer grupo con una dosis menor ([Herzig et al.](#)).

### Inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimús y sirolimús)

Estos inmunodepresores se utilizan para prevenir los rechazos de los trasplantes y tratar la anemia aplásica y ciertas enfermedades inmunológicas intrínsecas. El efecto adverso quizá más común es el temblor, al cual sigue en frecuencia el mioclono. Algunas veces esto crea una pauta distintiva del habla caracterizada por tartamudeo. También son comunes la cefalea y el insomnio. Las crisis epilépticas llegan a ser una expresión de intoxicación, pero la causa puede corresponder a otras complicaciones del trasplante de órganos y a la inmunosupresión. Wijdicks revisó los efectos neurológicos de estos compuestos.

Después del uso de cualquiera de los fármacos, puede presentarse un síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, véase [cap. 33](#)) que semeja encefalopatía hipertensiva: dolor de cabeza, vómito, confusión, convulsiones y pérdida visual (ceguera cortical). Lo mismo puede ocurrir con la lista creciente de medicamentos que incluyen algunos de los nuevos anticuerpos monoclonales usados en el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunitarias ([cuadro 41-1](#)). No parece haber un efecto dosis-respuesta consistente, la concentración del fármaco a menudo está en el intervalo terapéutico.

Cuadro 41-1

## CAUSAS NO VASCULARES DE LEUCOENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE

Metotrexato (intravenoso y rara vez oral)
Inhibidores de calcineurina ( <a href="#">ciclosporina</a> , <a href="#">tracolímus</a> y <a href="#">sirolímús</a> )
<a href="#">Ciclofosfamida</a>
Interferón (intravenoso)
L-asparaginasa
<a href="#">Vincristina</a>
<a href="#">Cisplatino</a>
<a href="#">Citarabina</a>
Gencitabina
<a href="#">Doxorubicina</a>
Etoposide
Inmunoglobulina intravenosa
Factor estimulante de colonias de granulocitos
Eritropoyetina
<a href="#">Rituximab</a>
Surafinib
<a href="#">Sunitinib</a>
Bevacizumab
Quimioterapias combinadas, en particular las que incluyen <a href="#">ciclofosfamida</a> o <a href="#">citarabina</a>

La aparición en los estudios de CT y MRI de cambios simétricos en la señal y la densidad, sobre todo en la sustancia blanca posterior, concuerdan asimismo con la configuración que se observa en la encefalopatía hipertensiva (leucoencefalopatía posterior reversible [RPLE, *reversible posterior leukoencephalopathy*], o síndrome de encefalopatía posterior reversible [PRES]). Las lesiones también pueden aparecer subcorticalmente en los lóbulos frontal y parietal, así como en estructuras profundas y el tronco del encéfalo. El tratamiento con interferón del melanoma maligno y varios otros quimioterapéuticos se ha vinculado con el mismo estado. [Hinchey et al.](#) describieron varios de estos casos y propusieron que la [ciclosporina](#) altera la barrera hematoencefálica y que la sobrecarga de líquidos e hipertensión acompañantes de su empleo explican los cambios radiológicos. Se conocen diversos síndromes psicóticos que se acompañan de delirio, paranoia y alucinaciones visuales, también atribuibles a estos fármacos (consúltese [Wijdicks](#)).

## Talidomida

A pesar de los efectos catastróficos de la **talidomida** sobre el feto en desarrollo (después de su aparición como soporífero en 1957), se han encontrado en la actualidad varios empleos específicos del fármaco para tratar las enfermedades inmunológicas, neoplásicas e infecciosas. Es eficaz para tratar la lepra, el eritema nodular y las ulceraciones orales del sida y la enfermedad de Behçet. Las aplicaciones experimentales consisten en la supresión de las reacciones de injerto contra huésped y la inhibición de la proliferación vascular en los tumores vasculares, como en cáncer de células renales. Un factor que limita su aplicación es la neuropatía sensitiva dependiente de la dosis y se recomiendan pruebas electrofisiológicas seriadas si se prescribe la medicación durante periodos prolongados. Desde luego, la **talidomida** nunca debe suministrarse a la mujer embarazada o que planea estarlo.

## Tratamiento de bloqueo del punto de verificación inmunitario

Una estrategia relativamente nueva para el tratamiento de ciertos cánceres implica incrementar la actividad de la inmunidad antitumoral del hospedador a través de la inhibición de reguladores descendentes intrínsecos de la inmunidad de linfocitos T. Se han aprobado varios fármacos para el tratamiento del melanoma, cáncer pulmonar no microcítico y otros cánceres; estos incluyen **pembrolizumab**, **ipilimumab**, **nivolumab** y otros. Estos fármacos son anticuerpos monoclonales que se dirigen a reguladores descendentes inmunitarios como los de la muerte celular programada 1 (PD-1) y antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). Como los revisaron [Postow et al.](#), la inhibición de la regulación descendente inmunitaria intrínseca ocasiona incremento de la actividad inmunitaria que se acompaña de inflamación. Esta inflamación puede afectar de manera adversa cualquier órgano; desde una perspectiva neurológica, los principales problemas encontrados son encefalitis, meningitis aséptica, hipófisis, uveítis y neuropatía generalizada del tipo Guillain-Barré. Se han encontrado casos de estos últimos con una amplia variedad de gravedad, pero la mayor parte de los casos mejoran con lentitud, si no de manera incompleta. Estos problemas típicamente ocurren pocas semanas a meses después de iniciado el tratamiento. La susceptibilidad a estas complicaciones es variable y es poco claro si la presencia de las complicaciones se correlaciona con la mejora en la eficacia del tratamiento. La inflamación excesiva puede tratarse con glucocorticoides o, si es necesario con fármacos inmunodepresores adicionales.

## Tratamiento con antígenos quiméricos de receptores de linfocitos T (CAR-T-Cell)

Otra estrategia para el tratamiento de ciertos cánceres, sobre todo hematológicos, implica el uso de linfocitos T del hospedador que han sido modificados genéticamente para expresar un receptor de antígeno que se unen específicamente a las células tumorales. Esta unión facilita la destrucción citotóxica de células tumorales por los linfocitos T modificados y varios estudios clínicos han demostrado una respuesta favorable en pacientes con cánceres por lo demás resistentes al tratamiento y en ocasiones con remisiones duraderas. La toxicidad más común relacionada con el tratamiento CAR-T-Cell es un síndrome de liberación de citocinas que puede manifestarse en una variedad que va desde síntomas generales leves hasta disfunción grave de múltiples órganos incluido, aunque rara vez, linfocitosis hemofagocítica. Una encefalopatía denominada *síndrome de encefalopatía relacionada con CAR-T-Cell* (CRES) es el segundo efecto tóxico más común y se asocia con estado confusional y convulsiones que es ocasionado por edema cerebral y aumento de la presión intracraneal. El trastorno ocurre más a menudo casi cinco días después del inicio del tratamiento, coincidente con otros síntomas de liberación de citocinas, pero puede ocurrir en etapa tardía. Se han establecido esfuerzos dirigidos a identificar y gradar los síntomas, como lo revisaron [Neelapu et al.](#) Las recomendaciones actuales incluyen obtener una MRI encefálica inicial y la administración de profilaxis anticonvulsiva antes del inicio de CAR-T-cell y valoraciones neurológicas frecuentes en lo sucesivo. Los síntomas de síndrome de liberación de citocinas y CRES pueden tratarse con glucocorticoides, con el costo de suprimir la función de los linfocitos T. Altas concentraciones séricas de interleucina 6 (IL-6) una de las muchas citocinas liberadas por linfocitos T activados, se ha asociado con neurotoxicidad más grave. Los fármacos de anticuerpos que se unen e inhiben receptores IL-6, como **tocilizumab** han demostrado reducir CRES, en particular en el periodo inicial después de comenzar el tratamiento con CAR-T-cell.

## ANTIBIÓTICOS

Numerosos antibióticos, agentes cardioactivos y otros fármacos pueden causar efectos adversos sobre el sistema nervioso central o periférico. Algunos de los últimos se describen en el [capítulo 43](#). A continuación, sólo se mencionan la penicilina y sus derivados como el imipenem y en menor grado, las *cefalosporinas* que pueden provocar crisis convulsivas cuando alcanzan altas concentraciones en suero. La **cefepima**, por ejemplo, se ha implicado a menudo presuntamente con encefalopatías de otro modo inexplicables en pacientes que acuden a consulta y en la UCI. En casi todos los casos lo anterior se favorece por insuficiencia renal concomitante.

Otros ejemplos de importancia de la toxicidad por antibióticos son la neuropatía óptica secundaria a intoxicación por **etambutol**; la ototoxicidad e

inhibición de la conducción neuromuscular por aminoglucósidos y antibióticos de fluoroquinolonas; la neuropatía periférica, la encefalopatía y reacción similar al antabuse por alcohol en pacientes que reciben [metronidazol](#); una polineuropatía por [metronidazol](#), la neuropatía por isoniacida (INH) y la neuropatía óptica, y quizá neuropatía periférica secundaria a [cloranfenicol](#).

[Woodruff et al.](#), así como otros autores, informaron sobre un síndrome cerebelar peculiar y reversible causado por [metronidazol](#), con cambios en la señal de la MRI en los núcleos dentados o cambios de señal más diseminados en otras partes del tronco del encéfalo y la sustancia blanca del cerebro, como señalaron [Kim et al.](#), que realizaron un estudio de MRI en siete pacientes. Parece que el centro del síndrome clínico radica en la disartria, confusión y ataxia de la marcha, pero también puede haber cambios coincidentes en las imágenes.

Las consecuencias tóxicas con este grupo de agentes fueron las causadas por el [clioquinol](#), que se vendía en el mercado con el nombre de Enterovioformo, usado en muchas partes del mundo para prevenir la diarrea del viajero y como tratamiento de la gastroenteritis crónica. En 1971 se dieron a conocer en algunas revistas médicas las primeras observaciones clínicas que lo relacionaban con la aparición de mieloopticoneuropatía subaguda (*subacute myeloopticoneuropathy*, SMON). Durante el decenio de 1960 se registraron más de 10 000 casos de esta enfermedad en Japón, de acuerdo con [Tsubaki et al.](#) La enfermedad suele manifestarse en un principio con entumecimiento y debilitamiento ascendente de las extremidades inferiores, pérdida del control de esfínteres y disfunción autónoma. Después fue afectada la visión. El inicio fue agudo en cerca de dos terceras partes de los casos y subagudo en el resto. Se encontró que la aparición de tales complicaciones neurológicas tuvo relación con el uso prolongado de [clioquinol](#). En Japón el medicamento se retiró del mercado y la disminución de la incidencia de la mieloopticoneuropatía subaguda fue casi de inmediato, lo cual confirmó la importancia causal del fármaco. Por lo regular la recuperación de los pacientes fue incompleta.

## REFERENCIAS

Abel EL, Sokol RJ: Incidence of fetal alcohol syndrome and economic impact of FAS-related anomalies. *Drug Alcohol Depend* 19:51, 1987. [[PubMed: 3545731](#)]

Adams AJ, Banister SD, Irizarry L, et al: "Zombie" outbreak caused by the synthetic Cannabinoid AMB-FUBINACA in New York. *N Engl J Med* 376:23, 2017.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry: *The Nature and Extent of Lead Poisoning in Children in the United States: A Report to Congress*. Atlanta, GA, Department of Health and Human Services, 1988.

Agocs MM, Etzel RA, Parrish RG, et al: Mercury exposure from interior latex paint. *N Engl J Med* 323:1096, 1990. [[PubMed: 2215577](#)]

Alajouanine TH, Derobert L, Thieffry S: Etude clinique d'ensemble de 210 cas d'intoxication par les sels organiques d'étain. *Rev Neurol (Paris)* 98:85, 1958. [[PubMed: 13568429](#)]

Albers JW, Kallenbach LR, Fine LJ, et al (The Mercury Workers Study Group): Neurological abnormalities associated with remote occupational elemental mercury exposure. *Ann Neurol* 24:651, 1988. [[PubMed: 2849369](#)]

Altura BT, Altura BM: Phencyclidine, lysergic acid diethylamide and mescaline: Cerebral artery spasms and hallucinogenic activity. *Science* 212:1051, 1981. [[PubMed: 7195070](#)]

Anton RF: Naltrexone for the management of alcohol dependence. *N Engl J Med* 359:715, 2008. [[PubMed: 18703474](#)]

Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, et al: Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence. *JAMA* 295:2003, 2006. [[PubMed: 16670409](#)]

Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR, et al: Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years—the Port Pirie Cohort Study. *N Engl J Med* 327:1279, 1992. [[PubMed: 1383818](#)]

Baldessarini RJ: Drugs and the treatment of psychiatric disorders: Depression and mania. In: Hardman JG, Limbrin LE, Gilman GA, et al (eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 485–520.

Baldessarini RJ: Drugs and the treatment of psychiatric disorders: Psychosis and anxiety. In: Hardman JG, Limbrin LE, Molinoff PB, et al (eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 399–430.

Baldessarini RJ: Drugs and the treatment of psychiatric disorders: Psychosis and anxiety. In: Hardman JG, Limbrin LE, Gilman AG, et al (eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 447–484.

Bank WJ, Pleasure DE, Suzuki D, et al: Thallium poisoning. *Arch Neurol* 26:456, 1972. [[PubMed: 4337304](#)]

Baud FJ, Galliot M, Astier A, et al: Treatment of ethylene glycol poisoning with intravenous 4-methylpyrazole. *N Engl J Med* 319:97, 1988. [[PubMed: 3380132](#)]

Bohman M: Some genetic aspects of alcoholism and criminality. *Arch Gen Psychiatry* 35:269, 1978. [[PubMed: 727885](#)]

Boyer EW: Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med* 367:2, 2012.

Boyer EW, Shannon M: The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 352:1112, 2005. [[PubMed: 15784664](#)]

Boyer LV, Theodorou AA, Berg, RA, et al: Antivenom for critically ill children with neurotoxicity from scorpion stings. *N Engl J Med* 360:2090, 2009. [[PubMed: 19439743](#)]

Brent JB: Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *N Engl J Med* 360:2216, 2009. [[PubMed: 19458366](#)]

Brent J, McMartin K, Phillips S, et al: Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. *N Engl J Med* 340:832, 1999. [[PubMed: 10080845](#)]

Brewer C, Perrett L: Brain damage due to alcohol consumption: An air-encephalographic, psychometric and electroencephalographic study. *Br J Addict* 66(3):170, 1971.

Buge A, Supino-Viterbo V, Rancurel G, Pontes C: Epileptic phenomena in bismuth toxic encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:62, 1981. [[PubMed: 7205307](#)]

Burger PC, Kamenar E, Schold SC, et al: Encephalomyelopathy following high-dose BCNU therapy. *Cancer* 48:1318, 1981.

Burns R, Thomas DQ, Barron VJ: Reversible encephalopathy possibly associated with bismuth subgallate ingestion. *Br Med J* 1:220, 1974. [[PubMed: 4818163](#)]

Cadore RJ, Cain C, Grove WM: Development of alcoholism in adoptees raised apart from alcoholic biologic relatives. *Arch Gen Psychiatry* 37:561, 1980. [[PubMed: 7377912](#)]

Calne DB, Chu NS, Huang CC, et al: Manganism and idiopathic parkinsonism: Similarities and differences. *Neurology* 44:1583, 1994. [[PubMed: 7936278](#)]

Camí J, Farré M: Drug addiction. *N Engl J Med* 349:975, 2003. [[PubMed: 12954747](#)]

Canfield RL, Henderson CR, Cery-Slechata DA, et al: Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 g per deciliter. *N Engl J Med* 348:1517, 2003. [[PubMed: 12700371](#)]

Carlen PL, Wortzman G, Holgate RC, et al: Reversible cerebral atrophy in recently abstinent chronic alcoholics measured by computed tomography scans. *Science* 200:1076, 1978. [[PubMed: 653357](#)]

Caroff SN, Mann SC: Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 77:185, 1993. [[PubMed: 8093494](#)]

---

Caulley L, Caplan B, Ross E. M.D. Medical marijuana for chronic pain. *New Eng J Med* 379:1575, 2018.

---

Cavanagh JB, Patangia GN: Changes in the central nervous system of the cat as a result of tri-*o*-cresyl phosphate poisoning. *Brain* 88:165, 1965. [\[PubMed: 14280272\]](#)

---

Charness ME: Molecular mechanisms of ethanol intoxication, tolerance, and physical dependence. In: Mendelson JH, Mello NK (eds): *Medical Diagnosis and Treatment of Alcoholism*. New York, McGraw-Hill, 1992, pp 155–199.

---

Chin JH, Goldstein DB: Drug tolerance in biomembranes: A spin label study of the effects of ethanol. *Science* 196:684, 1977. [\[PubMed: 193186\]](#)

---

Clarkson TW: The toxicology of mercury—current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med* 349:1731, 2003. [\[PubMed: 14585942\]](#)

---

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 8th ed. New York, Oxford University Press, 2002.

---

Courville CB: *Effects of Alcohol on the Nervous System of Man*. Los Angeles, San Lucas Press, 1955.

---

Crawley F, Schon F, Brown M: Cerebral infarctions: A rare complication of wasp sting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:550, 1999. [\[PubMed: 10201441\]](#)

---

Cregler LL, Mark H: Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med* 315:1495, 1986. [\[PubMed: 3537786\]](#)

---

Cutting J: The relationship between Korsakov's syndrome and "alcoholic" dementia. *Br J Psychiatry* 132:240, 1978.

---

Davidson CS: Nutrient content of beers and ales. *N Engl J Med* 264:185, 1961. [\[PubMed: 13720041\]](#)

---

Dolin SJ, Little HJ: Are changes in neuronal calcium channels involved in ethanol tolerance? *J Pharmacol Exp Ther* 250:985, 1989. [\[PubMed: 2570870\]](#)

---

D'Onofrio G, Rathlev NK, Ulrich AS, et al: **Lorazepam** for the prevention of recurrent seizures related to alcohol. *N Engl J Med* 340:915, 1999. [\[PubMed: 10094637\]](#)

---

Drummond DC, Thom B, Brown C, et al: Specialist versus general practitioner treatment of problem drinkers. *Lancet* 336:915, 1990. [\[PubMed: 1976937\]](#)

---

Farrar JJ, Yen LM, Cook T, et al: Tetanus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:292, 2000. [\[PubMed: 10945801\]](#)

---

Felz MW, Smith CD, Swift TR: A six-year-old girl with tick paralysis. *N Engl J Med* 342:90, 2000. [\[PubMed: 10631277\]](#)

---

Ferguson JA, Suelzer CJ, Ecjert GJ, et al: Risk factors for delirium tremens development. *J Gen Intern Med* 11:410, 1996. [\[PubMed: 8842933\]](#)

---

Fields HL: *Pain*. New York, McGraw-Hill, 1987.

---

Fineberg WM, Swenson MR: Cerebrovascular complications of L-asparaginase therapy. *Neurology* 38:127, 1988. [\[PubMed: 3275903\]](#)

---

Fisher CM, Adams RD: Diphtheritic polyneuritis: A pathological study. *J Neuropathol Exp Neurol* 15:243, 1956. [\[PubMed: 13346392\]](#)

---

Fornazzari L, Wilkinson DA, Kapur BM, Carlen PL: Cerebellar, cortical and functional impairment in toluene abusers. *Acta Neurol Scand* 67:319, 1983. [\[PubMed: 6613519\]](#)

---

Foy A, Kay J: The incidence of alcohol-related problems and the risk of alcohol withdrawal in a general hospital population. *Drug Alcohol Rev* 14:49, 1995. [\[PubMed: 16203295\]](#)

---

Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, et al: Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and

---

Downloaded 2020-10-12 2:59 P Your IP is 190.106.205.238



naloxone. *N Engl J Med* 349:949, 2003. [PubMed: 12954743]

Girard TD, Exline MC, Shannon S, et al: Haloperidol and Ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *New Eng J Med* 379:2506, 2018.

Gold BS, Dart RC, Barish RA: Bites of venomous snakes. *N Engl J Med* 347:347, 2002. [PubMed: 12151473]

Goldman RH, Baker EL, Hannan M, Kamerow DB: Lead poisoning in automobile radiator mechanics. *N Engl J Med* 317:214, 1987. [PubMed: 3600713]

Goodwin DW, Schulsinger F, Moller N, et al: Drinking problems in adopted and nonadopted sons of alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 31:164, 1974. [PubMed: 4851437]

Grattan-Smith PJ, Morris JG, Johnston HM, et al: Clinical and neurophysiological features of tick paralysis. *Brain* 120:1975, 1997. [PubMed: 9397015]

Grove WM, Cadoret RJ: Genetic factors in alcoholism. In: Kissin B, Begleiter H (eds): *The Biology of Alcoholism*. Vol 7. The Pathogenesis of Alcoholism. New York, Plenum Press, 1983, pp 31–56.

Haggard HW, Jellinek EM: *Alcohol Explored*. Garden City, NY, Doubleday Doran, 1942.

Harada M: Minamata disease: Methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit Rev Toxicol* 25:1, 1995. [PubMed: 7734058]

Harada S, Agarwal DP, Goedde HW: Aldehyde dehydrogenase deficiency as cause of facial flushing reaction to alcohol in Japanese. *Lancet* 2:982, 1981. [PubMed: 6117742]

Harper CG, Blumbergs PC: Brain weights in alcoholics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45:838, 1982. [PubMed: 7131020]

Harper CG, Kril JJ: Brain atrophy in chronic alcoholic patients: A quantitative pathologic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:211, 1985. [PubMed: 3981189]

Harrington H, Heller A, Dawson D: Intracerebral hemorrhage and oral amphetamine. *Arch Neurol* 40:503, 1983. [PubMed: 6870612]

Harris RA, Baxter DM, Mitchell MA, et al: Physical properties and lipid composition of brain membranes from ethanol tolerant-dependent mice. *Mol Pharmacol* 25:401, 1984. [PubMed: 6539418]

Haug JO: Pneumoencephalographic evidence of brain damage in chronic alcoholics: A preliminary report. *Acta Psychiatr Scand* 203(Suppl):135, 1968.

Herzig RH, Hines JD, Herzig GP: Cellular toxicity with high-dose cytosine-arabinoside. *J Clin Oncol* 5:927, 1987. [PubMed: 3585447]

Heyman A, Pfeiffer JB Jr, Willett RW, Taylor HM: Peripheral neuropathy caused by arsenical intoxication. *N Engl J Med* 254:401, 1956. [PubMed: 13297123]

Hinchey J, Chaves C, Appigani B, et al: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 334:494, 1996. [PubMed: 8559202]

Hollister LE: Cannabis. *Acta Psychiatr Scand* 78(Suppl 345):108, 1988.

Hollister LE: *Clinical Pharmacology of Psychotherapeutic Drugs*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990.

Hormes JT, Filley CM, Rosenberg NL: Neurologic sequelae of chronic solvent vapor abuse. *Neurology* 36:698, 1986. [PubMed: 3703270]

Ijichi T, Iton T, Sakai R, et al: Multiple brain gas embolism after ingestion of concentrated hydrogen peroxide. *Neurology* 48:277, 1997. [PubMed: 9008536]

Ikonomidu C, Bittigan P, Ishimaru M, et al: Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science* 287:1058, 2000.

Downloaded 2020-10-12 2:59 P Your IP is 190.106.205.238

Iverson L: Cannabis and the brain. *Brain* 126:1252, 2003. [[PubMed: 12764049](#)]

Jacobsen D: New treatment for ethylene glycol poisoning. *N Engl J Med* 340:879, 1999. [[PubMed: 10080853](#)]

Jasinski DR, Johnson RE, Kocher TR: Clonidine in morphine withdrawal. *Arch Gen Psychiatry* 42:1063, 1985. [[PubMed: 2413818](#)]

Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, et al: Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: A randomised controlled trial. *Lancet* 361:1677, 2003. [[PubMed: 12767733](#)]

Johnston MV, Gross RA: Fundamentals of drug therapy in neurology. In: Johnston MV, Gross RA (eds): *Principles of Drug Therapy in Neurology*, 2nd ed. Oxford, UK, Oxford University Press, 2008, pp 3–32.

Jones KL, Smith DW: Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 2:999, 1973.

Jones KL, Smith DW, Streissguth AP, Myrianthopoulos NC: Outcome in offspring of chronic alcoholic women. *Lancet* 1:1076, 1974. [[PubMed: 4135246](#)]

Jorgensen FM: Succimer: The first approved oral lead chelator. *Am Fam Physician* 48:1496, 1993. [[PubMed: 8249780](#)]

Kaim SC, Klett CJ, Rothfeld B: Treatment of acute alcohol withdrawal state: A comparison of four drugs. *Am J Psychiatry* 125:1640, 1969. [[PubMed: 4890289](#)]

Katrak SM, Pollock M, O'Brien CP, et al: Clinical and morphological features of gold neuropathy. *Brain* 103:671, 1980. [[PubMed: 6251941](#)]

Kim E, Na DG, Kim EY, et al: MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: Lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *AJNR* 28:1652, 2007. [[PubMed: 17885234](#)]

King MD, Day RE, Oliver JS, et al: Solvent encephalopathy. *Br Med J* 283:663, 1981.

Klaassen CD (ed): *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 2018.

Kleinschmidt-de Masters BK: Intracarotid BCNU leukoencephalopathy. *Cancer* 57:1276, 1986. [[PubMed: 3948112](#)]

Koppel C: Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicon* 31:1513, 1993. [[PubMed: 8146866](#)]

Kosten TR, O'Connor PG: Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 348:1786, 2003. [[PubMed: 12724485](#)]

Krisanda TJ: **Flumazenil**: An antidote for benzodiazepine toxicity. *Am Fam Physician* 47:891, 1993. [[PubMed: 8438687](#)]

Landsberg JP, McDonald B, Watt F: Absence of aluminum in neuritic plaque cores in Alzheimer's disease. *Nature* 360:65, 1992. [[PubMed: 1436075](#)]

Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC: Les enfants de parents alcooliques: Anomalies observées à propos de 127 cas. *Ouest-Med* 25:477, 1968.

LeQuesne PM: Metal neurotoxicity. In: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds): *Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992, pp 1250–1258.

LeQuesne PM: Toxic substances and the nervous system: The role of clinical observation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:1, 1981. [[PubMed: 7009792](#)]

Levine SR, Brust JCM, Futrell N, et al: Cerebrovascular complications of the use of the “crack” form of alkaloidal cocaine. *N Engl J Med* 323:699, 1990.

[PubMed: 2388668]

Lishman WA: Cerebral disorder in alcoholism: Syndromes of impairment. *Brain* 104:1, 1981. [PubMed: 7470838]

Little HJ, Dolin SJ, Halsey MJ: Calcium channel antagonists decrease the ethanol withdrawal syndrome. *Life Sci* 39:2059, 1986. [PubMed: 3784769]

Longstreth WT, Rosenstock L, Heyer NJ: Potroom palsy? Neurologic disorder in three aluminum smelter workers. *Arch Intern Med* 145:1972, 1985. [PubMed: 4062445]

Lotti M, Bleecker ML: *Occupational Neurology*. Handbook of Clinical Neurology. Vol 131 (3rd series). Elsevier, 2015. Edinburgh.

Mahaffey KR: Exposure to lead in childhood. *N Engl J Med* 327:1308, 1992. [PubMed: 1406822]

McDonald WI, Kocen RS: Diphtheritic neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 1412–1423.

McLean DR, Jacobs H, Mielke BW: Methanol poisoning: A clinical and pathological study. *Ann Neurol* 8:161, 1980. [PubMed: 7425569]

Mello NK, Mendelson JH: Buprenorphine treatment of cocaine and heroin abuse. In: Cowan A, Lewis JW (eds): *Buprenorphine: Combatting Drug Abuse With a Unique Opioid*. Wilmington, DE, Wiley-Liss, 1995, pp 241–287.

Miles WR: Psychological effects of alcohol and man. In: Emerson H (ed): *Alcohol and Man*. New York, Macmillan, 1932, p 224.

Monroe JJ, Ross WF, Berzins JI: The decline of the addict as “psychopath”: Implications for community care. *Int J Addict* 6:601, 1971.

Moretto A, Lotti M: Poisoning by organophosphorus insecticides and sensory polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:463, 1998. [PubMed: 9576536]

Moyer TP: Testing for arsenic. *Mayo Clin Proc* 68:1210, 1993. [PubMed: 8246626]

Needleman HL, Schell A, Bellinger D, et al: The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood: An 11-year follow-up report. *N Engl J Med* 322:83, 1990. [PubMed: 2294437]

Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al: Chimeric antigen receptor T-cell therapy—assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 15:47, 2018. [PubMed: 28925994]

Nelson JC: Tricyclic and tetracyclic drugs. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds): *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*, 4th ed. Washington DC, American Psychiatric Publishing, 2009, p 263.

Nicholi AM: The nontherapeutic use of psychoactive drugs. *N Engl J Med* 308:925, 1983. [PubMed: 6339924]

Nierenberg DW, Nordgren RE, Chang MB, et al: Delayed cerebellar disease and death after accidental exposure to dimethylmercury. *N Engl J Med* 338:1672, 1998. [PubMed: 9614258]

O'Connor PG, Schottenfeld RS: Patients with alcohol problems. *N Engl J Med* 338:592, 1998. [PubMed: 9475768]

Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, et al: Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *N Engl J Med* 361:777, 2009. [PubMed: 19692689]

Pearn J: Neurology of ciguatera. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:4, 2001. [PubMed: 11118239]

Perl DP, Gajdusek DC, Garruto RM, et al: Intraneuronal aluminum accumulation in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia of

Downloaded 2020-10-12 2:59 P Your IP is 190.106.205.238

Guam. *Science* 217:1053, 1982. [PubMed: 7112111]

Porjesz B, Begleiter H: Brain dysfunction and alcohol. In: Kissin B, Begleiter H (eds): *The Biology of Alcoholism*. Vol 7: The Pathogenesis of Alcoholism. New York, Plenum Press, 1983, pp 415–483.

Postow MA, Sidlow R, Hellman MD: Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 378:158, 2018. [PubMed: 29320654]

Prineas J: The pathogenesis of the dying-back polyneuropathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 28:571, 1969. [PubMed: 4899243]

Reich T: Biologic-marker studies in alcoholism. *N Engl J Med* 318:180, 1988. [PubMed: 3336405]

Richelson E: Pharmacology of antidepressants—characteristics of the ideal drug. *Mayo Clin Proc* 69:1069, 1994. [PubMed: 7967761]

Rogan WJ, Dierich KN, Ware JH, et al: The effect of chelation therapy with succimer on neuropsychological development in children exposed to lead. *N Engl J Med* 344:1421, 2001. [PubMed: 11346806]

Rollins YD, Filley CM, McNut JT, et al: Fulminant ascending paralysis as a delayed sequela of diethylene glycol (Sterno) ingestion. *Neurology* 59:1460, 2002. [PubMed: 12427908]

Romero CE, Barohn JD, Knox AD, et al: Barbiturate withdrawal following Internet purchase of Fioricet. *Arch Neurol* 61:1111, 2004. [PubMed: 15262744]

Roth D, Alarcon FJ, Fernandez JA, et al: Acute rhabdomyolysis associated with cocaine intoxication. *N Engl J Med* 319:673, 1988. [PubMed: 3412385]

Rottenberg DA (ed): *Neurological Complications of Cancer Therapy*. Boston, Butterworth-Heinemann, 1991.

Rutter M: Raised lead levels and impaired cognitive/behavioural functioning: A review of the evidence. *Dev Med Child Neurol* 22(Suppl 42):1, 1980.

Ryan A, Molloy FM, Farrell MS, et al: Fatal toxic leukoencephalopathy: Clinical, radiological, and necropsy findings in two patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1014, 2005. [PubMed: 15965216]

Sadock BJ, Sadock VA (eds): *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

Samson HH, Harris RA: Neurobiology of alcohol abuse. *Trends Pharmacol Sci* 13:206, 1992. [PubMed: 1306042]

Sanford JP: Tetanus—forgotten but not gone. *N Engl J Med* 332:812, 1995. [PubMed: 7862186]

Schroth G, Naegele T, Klose U, et al: Reversible brain shrinkage in abstinent alcoholics, measured by MRI. *Neuroradiology* 30:385, 1988. [PubMed: 3211313]

Schuckit MA, Winokur G: Alcoholic hallucinosis and schizophrenia: A negative study. *Br J Psychiatry* 119:549, 1971. [PubMed: 5136897]

Scott DF: Alcoholic hallucinosis: An aetiological study. *Br J Addict* 62:113, 1967.

Senanayake N, Karalliedde L: Neurotoxic effects of organophosphate insecticide. *N Engl J Med* 316:761, 1987. [PubMed: 3029588]

Snyder SH: Receptors, neurotransmitters and drug responses. *N Engl J Med* 300: 465, 1979. [PubMed: 32488]

Spencer PS, Schaumburg HH (eds): *Experimental and Clinical Neurotoxicology*, 2nd ed. New York, Oxford, 2000.

Spencer PS, Schaumburg HH: Organic solvent neurotoxicity. *Scand J Work Environ Health* 11(Suppl 1):53, 1985. [PubMed: 3906869]

Downloaded 2020-10-12 2:59 P Your IP is 190.106.205.238

- Spillane L, Roberts JR, Meyer AE: Multiple cranial nerve deficits after ethylene glycol poisoning. *Ann Emerg Med* 20:208, 1991. [PubMed: 1996809]
- Streissguth AP: A long-term perspective of FAS. *Alcohol Health Res World* 18:74, 1994. [PubMed: 31798143]
- Struppler A, Struppler E, Adams RD: Local tetanus in man. *Arch Neurol* 8:162, 1963. [PubMed: 13993212]
- Sullivan WC: A note on the influence of maternal inebriety on the offspring. *J Mental Sci* 45:489, 1899.
- Suzuki A, Kondo T, Otani K, et al: Association of the Tag1A polymorphism of the dopamine (D2) receptor gene with predisposition to neuroleptic syndrome. *Am J Psychiatry* 158:1714, 2001. [PubMed: 11579007]
- Swift RM: Drug therapy for alcohol dependence. *N Engl J Med* 340:1482, 1999. [PubMed: 10320388]
- Tan TP, Algra PR, Valk J, Wolters EC: Toxic leukoencephalopathy after inhalation of poisoned heroin: MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 15:175, 1994. [PubMed: 8141052]
- Tokuomi H, Uchino M, Imamura S, et al: Minamata disease (organic mercury poisoning): Neuroradiologic and electrophysiologic studies. *Neurology* 32:1369, 1982. [PubMed: 6890643]
- Torvik A, Lindboe CF, Rogde S: Brain lesions in alcoholics. *J Neurol Sci* 56:233, 1982. [PubMed: 7175549]
- Tsubaki T, Honmay Y, Hoshl M: Neurological syndrome associated with clioquinol. *Lancet* 1:696, 1971. [PubMed: 4101631]
- Tuxen MK, Hansen SW: Neurotoxicity secondary to antineoplastic drugs. *Cancer Treat Rev* 20:191, 1994. [PubMed: 8156541]
- Ulleland C: The offspring of alcoholic mothers. *Ann NY Acad Sci* 197:167, 1972. [PubMed: 4504588]
- Verebey K, Alrazi J, Jaffe JH: Complications of "ecstasy" (MDMA). *JAMA* 259:1649, 1988. [PubMed: 2893845]
- Victor M: Alcoholic dementia. *Can J Neurol Sci* 21:88, 1994. [PubMed: 8087744]
- Victor M: The pathophysiology of alcoholic epilepsy. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 46:431, 1968. [PubMed: 4972821]
- Victor M, Adams RD: The effect of alcohol on the nervous system. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 32:526, 1953. [PubMed: 13134661]
- Victor M, Adams RD, Collins GH: *The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Other Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition*. Philadelphia, Davis, 1989.
- Victor M, Hope J: The phenomenon of auditory hallucinations in chronic alcoholism. *J Nerv Ment Dis* 126:451, 1958. [PubMed: 13564224]
- Waksman BH, Adams RD, Mansmann HC: Experimental study of diphtheritic polyneuritis in the rabbit and guinea pig. *J Exp Med* 105:591, 1957. [PubMed: 13428927]
- Walder B, Tramer MR, Seeck M: Seizure-like phenomena and propofol. A systematic review. *Neurology* 58:1327, 2002. [PubMed: 12017156]
- Weinstein L: Current concepts: Tetanus. *N Engl J Med* 289:1293, 1973. [PubMed: 4270702]
- Whitfield CL, Chien L, Whitehead JD: Lead encephalopathy in adults. *Am J Med* 52:289, 1972. [PubMed: 4622144]
- Wijdicks EFM: Neurologic manifestations of immunosuppressive agents. In: Wijdicks EFM (ed): *Neurologic Complications in Organ Transplant Recipients*. Boston, Butterworth-Heinemann, 1999.

---

Wilkinson DA: Examination of alcoholics by computed tomographic scans: A critical review. *Alcohol Clin Exp Res* 6:31, 1982. [[PubMed: 7041685](#)]

---

Winkelman MD, Hines JD: Cerebellar degeneration caused by high-dose cytosine arabinoside: A clinicopathological study. *Ann Neurol* 14:520, 1983. [[PubMed: 6651239](#)]

---

Wolfe SM, Victor M: The relationship of hypomagnesemia and alkalosis to alcohol withdrawal symptoms. *Ann N Y Acad Sci* 162:973, 1969. [[PubMed: 5259585](#)]

---

Wolters EC, Van Wijngaarden GK, Stam FC, et al: Leukoencephalopathy after inhaling "heroin" pyrolysate. *Lancet* 2:1233, 1982. [[PubMed: 6128545](#)]

---

Woodruff BK, Wijdicks EF, Marshall WF: Reversible metronidazole-induced lesions of the cerebellar dentate nuclei. *N Engl J Med* 346:68, 2002. [[PubMed: 11778010](#)]

---

Worthley SG, McNeil JD: Leukoencephalopathy in a patient taking low dose oral methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 22:335, 1995. [[PubMed: 7738959](#)]

---

Zipursky RB, Lim KO, Pfefferbaum A: MRI study of brain changes with short-term abstinence from alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 13:664, 1989. [[PubMed: 2688465](#)]

---



Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 42: Enfermedades de la médula espinal

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del sistema nervioso a veces se circunscriben a la médula espinal, donde producen diversos síndromes distintos que dependen de las características anatómicas especiales de la médula espinal, como su función destacada en la conducción sensitivomotora y en la actividad refleja relativamente primitiva; su forma larga y cilíndrica; su área transversal pequeña; el sitio periférico de las fibras mielínicas junto a la piamadre; la disposición especial de sus vasos sanguíneos, y sus relaciones con la columna vertebral. Woolsey y Young calcularon que son cerca de 30 enfermedades las que se sabe que afectan la médula espinal, de las cuales la mitad se observa con frecuencia. Dichos procesos se expresan en formas fáciles de identificar y, como se podrá advertir, algunas enfermedades originan de manera preferente síndromes especiales. Este agrupamiento de los trastornos de la médula espinal en síndromes, en concordancia con el plan general de esta obra, facilita en gran medida el diagnóstico clínico.

Los síndromes principales que se consideran en este capítulo son: 1) una mielopatía sensitivomotora completa o casi completa que abarca gran parte de los fascículos ascendentes y descendentes o todos ellos (mielopatía transversa); 2) un síndrome radicular y transversal doloroso combinado; 3) el síndrome de Brown-Séquard de hemisección medular; 4) un síndrome medular ventral en que queda indemne la función de la columna posterior; 5) un síndrome cervical alto-agujero occipital; 6) un síndrome central de la médula o siringomielico; 7) un síndrome del cono terminal de la médula espinal, y 8) un síndrome de la cola de caballo. Además, es importante distinguir entre las lesiones *intramedulares* y las que comprimen la médula desde afuera (*extramedulares*). Algunas de las consideraciones anatómicas y fisiológicas pertinentes para comprender los trastornos de la médula y la columna se encuentran en los capítulos 3, 8 (fig. 8-5 y 8-7) y 10, sobre parálisis motora, sensibilidad somática y dolor de espalda, respectivamente. Los síndromes típicos de la médula espinal se representan de un modo perfecto por la compresión de un tumor originado en un cuerpo vertebral adyacente; por lo tanto, este importante proceso se describe como un modelo en la sección introductoria y de nuevo en una parte posterior del capítulo.

### SÍNDROME DE PARAPLEJÍA O CUADRIPLÉJÍA AGUDA CAUSADA POR TRAUMATISMOS O POR FACTORES FÍSICOS DE OTRA ÍNDOLE (MIELOPATÍA TRANSVERSA)

Este síndrome se identifica mejor en relación con traumatismos, que constituyen su causa más frecuente, pero también aparece como consecuencia de daño agudo de otra índole, como infarto o hemorragia, y en el caso de lesiones compresivas, necrosantes, desmielinizantes o inflamatorias de evolución rápida. En las páginas siguientes se abordará cada una de estas categorías de la enfermedad aguda de la médula espinal. Por comodidad se incluye en este grupo la mielopatía por radiación, que es de tipo transversal, pero que evoluciona en forma subaguda.

#### Traumatismo de la columna y de la médula espinal

##### Historia y antecedentes

En los registros de la historia de la medicina se ha observado que los adelantos en el conocimiento de enfermedades de la médula espinal han coincidido en gran medida con periodos bélicos. El primer estudio perfectamente documentado de los efectos de la sección total y repentina de la médula fue el realizado por Theodor Kocher en 1896, basado en sus observaciones de 15 enfermos. En la Primera Guerra Mundial, Riddoch, y más tarde Head y Riddoch, elaboraron las que se consideran las descripciones clásicas de la sección de la médula espinal en seres humanos; se atribuye a Lhermitte y a Guillain y Barré el perfeccionamiento de tales observaciones. En esa época era poco lo que se podía hacer por las víctimas y 80% de ellas fallecía en las primeras semanas (por infecciones); sólo si la lesión medular era parcial la persona podía vivir. La Segunda Guerra Mundial marcó un cambio decisivo en la comprensión y el tratamiento de las lesiones de la médula espinal. Gracias a los antibióticos y a la posibilidad de controlar infecciones de piel, vejiga y pulmones, se logró la supervivencia de un gran número de soldados con lesiones de la médula espinal, como no se había logrado antes, y se tuvo la oportunidad de observarlos en el largo plazo en centros especializados, y el cuidado y la rehabilitación del paciente

parapléjico alcanzaron un nivel alto. Los estudios realizados en estos centros ampliaron mucho los conocimientos de la capacidad funcional de la médula crónicamente aislada. [Kuhn, Munro, Martin y Davis, Guttman, Pollock y Pollock et al.](#) hicieron aportaciones muy importantes en este terreno.

## Mecanismos de la lesión de la médula espinal

Las circunstancias habituales de la lesión de la médula espinal, en orden aproximado de frecuencia en la medicina civil, son los accidentes automovilísticos y de motocicleta, caídas, heridas por arma de fuego o arma blanca, accidentes de clavados, lesiones industriales por aplastamiento y lesión congénita. En Estados Unidos, la incidencia anual de lesiones de médula espinal es de cinco casos por cada 100 000 habitantes, con predominio en varones (4:1). Cada año, cerca de 3 500 personas mueren por causas relacionadas con lesiones de la médula espinal y 5 000 más pierden la función completa o casi completa de la médula espinal. El problema esencial en casi todas las lesiones medulares postraumáticas son los daños de la columna vertebral vecina, entre otros, fracturas, luxación o protrusión de discos, estenosis del conducto raquídeo y compresión medular (consultar la revisión de [Ropper y Ropper](#)). Si bien el traumatismo puede afectar sólo la médula espinal, casi siempre la columna vertebral se lesiona al mismo tiempo. A menudo también hay una lesión craneoencefálica asociada, como se destaca en el [capítulo 34](#).

Una clasificación útil de *lesiones de la columna vertebral* las divide en fracturas-luxaciones, fracturas y luxaciones puras. Salvo por las heridas por proyectil de arma de fuego, esquirlas y arma blanca, un golpe directo a la columna es una causa relativamente poco frecuente de lesión grave. En la práctica médica general, la mayor parte de las fracturas y luxaciones de la columna vertebral son resultado de la fuerza aplicada a cierta distancia del sitio de la interrupción de la columna vertebral. En particular, los tres tipos de lesión de la médula espinal casi siempre se producen por compresión vertical de la columna, a la cual se agrega anteroflexión o retroflexión (hiperextensión). Las variables más importantes en la mecánica de las lesiones vertebrales son la estructura de los huesos y de ligamentos a nivel de la lesión y la intensidad, la dirección y el punto de impacto de la fuerza. Los principales elementos de la columna vertebral se ilustran en el [capítulo 10](#).

Aproximadamente 20% de las lesiones de la columna vertebral abarcan más de un nivel y el más vulnerable es el raquis cervical porque no tiene el apoyo de la caja torácica. Los golpes a la cabeza pueden resultar en daño a la columna cervical. El propio cráneo constituye una carga en el fulcro del cuello; la rotación forzada pericervical puede ocasionar luxación transitoria o persistente de cuerpos vertebrales o fractura de elementos de las vértebras que desestabiliza el cuello o causa protrusión que angosta el conducto raquídeo; se califica al cuadro anterior como “lesión en latigazo” y se expone en detalle más adelante y en el [capítulo 10](#). Si un objeto duro golpea con gran velocidad el cráneo, éste se fractura y la fuerza de la lesión es absorbida más bien por la consistencia elástica de la caja craneal. Si la fuerza traumática no es muy grande pero es inflexible o se aplica con mayor lentitud, la columna, y en particular su zona móvil (cervical), será la lesionada. En caso de que el cuello esté rígido y en posición erecta y la fuerza sea aplicada de manera rápida en la cabeza, puede haber rotura del atlas y la apófisis odontoides del axis.

En caso de *lesión por flexión cervical*, la cabeza se dirige hacia adelante en un ángulo forzado cuando se aplica la fuerza. Las vértebras cervicales vecinas son impulsadas al nivel de máxima distensión. El borde anteroinferior del cuerpo vertebral superior es impulsado hacia la vértebra inferior y a veces se rompe en dos segmentos. La porción posterior del cuerpo fracturado se desplaza hacia atrás y comprime la médula. En forma simultánea, hay desgarro de los ligamentos interespinoso y longitudinal posterior. Grados menos intensos de anteroflexión producen sólo luxación de las vértebras cervicales adyacentes a uno de varios niveles. La vulnerabilidad a los efectos de la anteflexión (y en menor magnitud a las lesiones por retroflexión) aumenta con la presencia de espondilosis cervical o espondilitis anquilosante o por la estrechez congénita del conducto raquídeo.

En las *lesiones cervicales por hiperextensión*, el mecanismo consiste en la compresión vertical, con la cabeza en posición de extensión. Las grandes fuerzas se aplican más bien a los elementos posteriores (láminas y pedículos) de la cuarta a la sexta vértebras cervicales (zona intermedia), o algunas veces a niveles superiores (véase las principales fracturas más adelante) que pueden presentar fractura en un lado o en ambos, y en los ligamentos anteriores; esta rotura doble de la arquitectura raquídea permite que un cuerpo vertebral se desplace sobre el vecino y comprima la médula entre las láminas de la vértebra inferior y el cuerpo de la superior.

Sin embargo, la lesión por hiperextensión de la médula suele surgir sin daño manifiesto ni alineación deficiente de las vértebras. En dichas situaciones de daño medular, que a pesar de todo pueden ser muy graves y permanentes, la causa es la compresión repentina del ligamento amarillo hacia adentro o una luxación vertebral pasajera, que sucede por rotura ligamentosa; al revisar los estudios de imágenes, los cuerpos vertebrales se han alineado de nuevo de manera espontánea. En tales casos, la rotura de los ligamentos de soporte y la inestabilidad de la columna pueden ponerse de manifiesto con la flexión y extensión suaves del cuello, lo que demuestra el movimiento de las vértebras en relación con la adyacente. Formas satisfactorias para demostrar la lesión vertebral son la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y las radiografías sencillas laterales de la columna, pero el desgarro y la compresión de ligamentos por luxación vertebral se pueden demostrar con mayor certeza sólo mediante imagen por

resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*).

Otro posible mecanismo de lesión de médula espinal y raíces raquídeas que tiene que ver con extremos de extensión y de flexión del cuello es la llamada lesión por “latigazo”, más bien resultado de un accidente automovilístico. Cuando una fuerza se ejerce en forma repentina desde atrás de un vehículo, la cabeza del ocupante es llevada hacia atrás en forma incontrolable, o si el vehículo que se desplaza rápidamente interrumpe su marcha de modo repentino, habrá una flexión súbita del cuello hacia adelante y le seguirá la retroflexión. En esta situación, surge con mucho mayor frecuencia lesión de los músculos del occipucio y la nuca y los esternocleidomastoideos y otras estructuras de apoyo del cuello y la cabeza, en mayor grado que de la médula espinal o las raíces nerviosas. Sin embargo, en ocasiones excepcionales surgen cuadriparesia, temporal o permanente, por la lesión violenta en latigazo. No se ha esclarecido el mecanismo exacto de la lesión de nervios en esta situación, y quizá se produzca la luxación posterior pasajera de un cuerpo vertebral, el encorvamiento momentáneo del ligamento amarillo o la retropulsión del disco intervertebral al interior del conducto raquídeo. Otros resultados ostensibles de latigazo como el mareo son de aparición irregular y se exponen en el [capítulo 10](#). Sin embargo, el principal comentario respecto del latigazo es que toda clase de síntomas neurológicos se le han atribuido de manera poco crítica e inapropiada, a menudo con repercusiones para las decisiones médicas y legales y de discapacidad.

La presencia de estenosis congénita del conducto raquídeo a nivel cervical o de espondilopatías adquirida como la espondilosis cervical, la artritis reumatoide o la espondilitis anquilosante, se suman de manera importante el peligro de lesión de la médula o las raíces nerviosas. El traumatismo en cualquier configuración en el cuello también puede agravar síntomas espondilíticos previos. Además, se sabe de casos de compresión medular que fueron consecuencia de la hiperextensión estática y prolongada de la columna cervical durante un largo periodo de estupor; ello explicaría algunos casos de cuadriplejía en opiómanos u otros farmacodependientes después de un periodo de arreflexia sostenida ([Ell et al.](#)). En algunos casos un factor adicional puede ser la hipotensión arterial.

Un tipo especial de lesión de la médula espinal que se observa más bien en épocas de guerra es aquel en que un proyectil a gran velocidad penetra en el conducto raquídeo y daña en forma directa la médula espinal. En algunos casos el proyectil choca con la columna vertebral sin penetrar en el conducto interior, pero materialmente despedaza el contenido intradural u origina grados menores de disfunción medular; o, la onda de choque transmitida por el proyectil que pasa cerca paraliza la función medular, aunque tal situación puede revertirse en uno o dos días (*conmoción medular* que se describe más adelante).

La parálisis traumática aguda también puede ser consecuencia indirecta de un mecanismo vascular, sobre todo a través de infarto de émbolos fibrocartilaginosos provenientes de un disco intervertebral roto y que han penetrado arterias o venas radicales de la médula; también un aneurisma disecante traumático de la aorta puede ocluir las arterias segmentarias de la médula, como en los casos notificados por [Weisman y Adams](#) y [Kneisley](#). Una variante sorprendente de este tipo de lesión vascular es el infarto de la médula cervical superior, que causa hemiplejía, triplejía o tetraplejía por disección de una o ambas arterias vertebrales y oclusión de sus arterias espinales anteriores tributarias en la unión cervicobulbar.

### Fractura y luxación vertebral

Un análisis de 2 000 casos de lesiones de médula espinal reunidos en publicaciones médicas por Jefferson, hasta 1927, es aún válido y muestra que muchas lesiones vertebrales surgieron en los niveles de la primera y la segunda vértebras cervicales, la cuarta y la sexta cervicales, y de la undécima torácica a la segunda lumbar. Los accidentes en la industria muy a menudo afectaban las vértebras toracolumbares. El impacto de la cabeza con el cuello en flexión o en retroflexión neta, como se mencionó, era la causa principal de lesiones de la región cervical. Éstas no sólo son las zonas más móviles de la columna vertebral, sino también las regiones en las cuales los abultamientos cervical y lumbar de la médula disminuyen en gran medida el espacio entre las estructuras nerviosas y las óseas. La médula dorsal (torácica) es relativamente pequeña y su conducto es amplio, y tiene mayor protección gracias a las elevadas apófisis interarticulares (lo cual dificulta la luxación), y las limitaciones en el desplazamiento anterior de los cuerpos vertebrales impuestas por la caja torácica.

Varias configuraciones de las fracturas vertebrales son lo bastante frecuentes para designarlas por epónimos o términos descriptivos. El médico experto está familiarizado con ellos; se resumen en el [cuadro 42-1](#). Incluyen la fractura de Jefferson, la fractura del ahorcado, fractura de Chance, fractura-luxación atlantoaxial (C1-C2) y, la más frecuente, fractura-luxación atlantooccipital, que incluye la fractura de la apófisis de C2. Respecto de la fractura del ahorcado, contrario a la idea popular, la mayor parte de los ahorcamientos criminales no causa fractura vertebral; la muerte se produce por estrangulamiento; un mecanismo más frecuente de la fractura del ahorcado es el de un anciano que se cae y golpea el mentón, lo que causa hiperextensión del cuello. La mayor parte de los casos letales de lesión de la columna cervical se debe a fracturas-luxaciones de la columna cervical superior (vértebras C1 a C3, lo que abarca las luxaciones atlantooccipital y atlantoaxial, con parálisis respiratoria súbita).

Cuadro 42-1

**Fracturas y luxaciones vertebrales mayores**

NOMENCLATURA	MECANISMO	IMÁGENES	ESTABILIDAD	EFFECTOS CLÍNICOS <sup>a</sup>
Luxación atlanto-occipital	Fuerza rotatoria a la cabeza	Desplazamiento de cóndilos occipitales respecto de las masas laterales de C1	Inestable	Frecuente en niños; letal si es grave
Luxación atlanto-axial	Mecanismo rotatorio frecuente en niños; flexión en adultos	Luxación de la faceta C1-C2	Inestable	Varía de asintomática a mielopatía grave
Fractura de Jefferson (C1)	Fuerza axial descendente sobre el vértice de la cabeza	Fracturas bilaterales del arco anterior y posterior	Estable	Casi siempre asintomática; el ligamento transversal puede romperse
Fracturas del odontoides (apófisis)	Hiperflexión	Fractura a través de C2 <sup>b</sup> : Tipo 1: punta de la apófisis Tipos 2: base de la apófisis Tipo 3: cuerpo de C2	El tipo 2 es la más "inestable" e improbable que cure de manera espontánea	Varía de asintomática a tetraparesia
Fracturas del ahorcado (C2)	Hiperextensión con carga axial	Fracturas a través de los pedículos de C2	Casi siempre estable	La mayoría es asintomática
Fractura-luxación subaxial	Flexión grave	Luxación (montada) de las facetas con reversión de la apariencia "en tejas superpuestas"	Deficiente	Ocurre en cualquier nivel de C3 a T1; causa frecuente de tetraplejía traumática; disección de la arteria vertebral
Fractura por estallamiento (toracolumbar)	Carga axial	Fractura a través del cuerpo vertebral con pérdida de altura	Variable	Compresión radicular por retropulsión del fragmento óseo
Fractura de Chance (toracolumbar)	Flexión de la columna torácica inferior, lesión por "cinturón de seguridad"	Igual que la fractura por estallamiento, pero incluye fracturas por las facetas y elementos posteriores	Variable	A menudo asintomática
Fractura por compresión (en cuña) (toracolumbar)	Hiperflexión	Compresión en cuña del cuerpo vertebral anterior, sin pérdida de altura y sin luxación	Casi siempre estable	Dolor local, rara vez hay déficit neurológico

<sup>a</sup>El dolor en el sitio de la fractura o luxación es frecuente en todas estas lesiones.

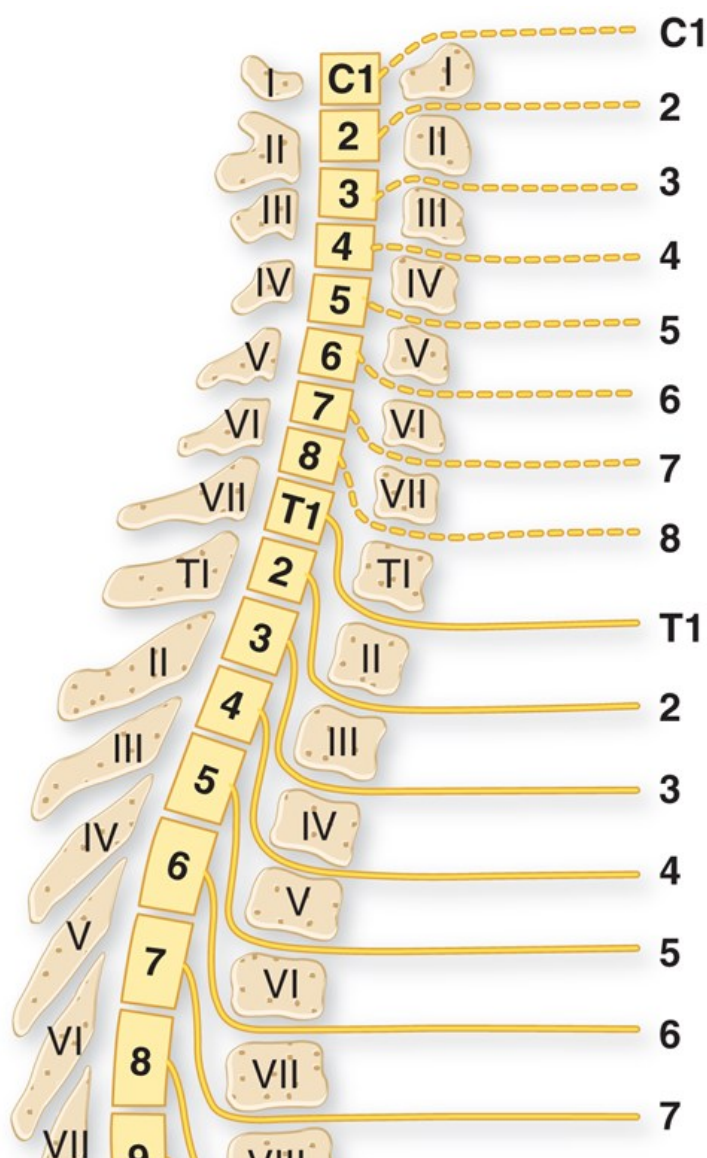
<sup>b</sup>Estas características son adicionales al dolor local en el sitio de la lesión vertebral.

## Valoración del paciente con lesión aguda de la médula espinal

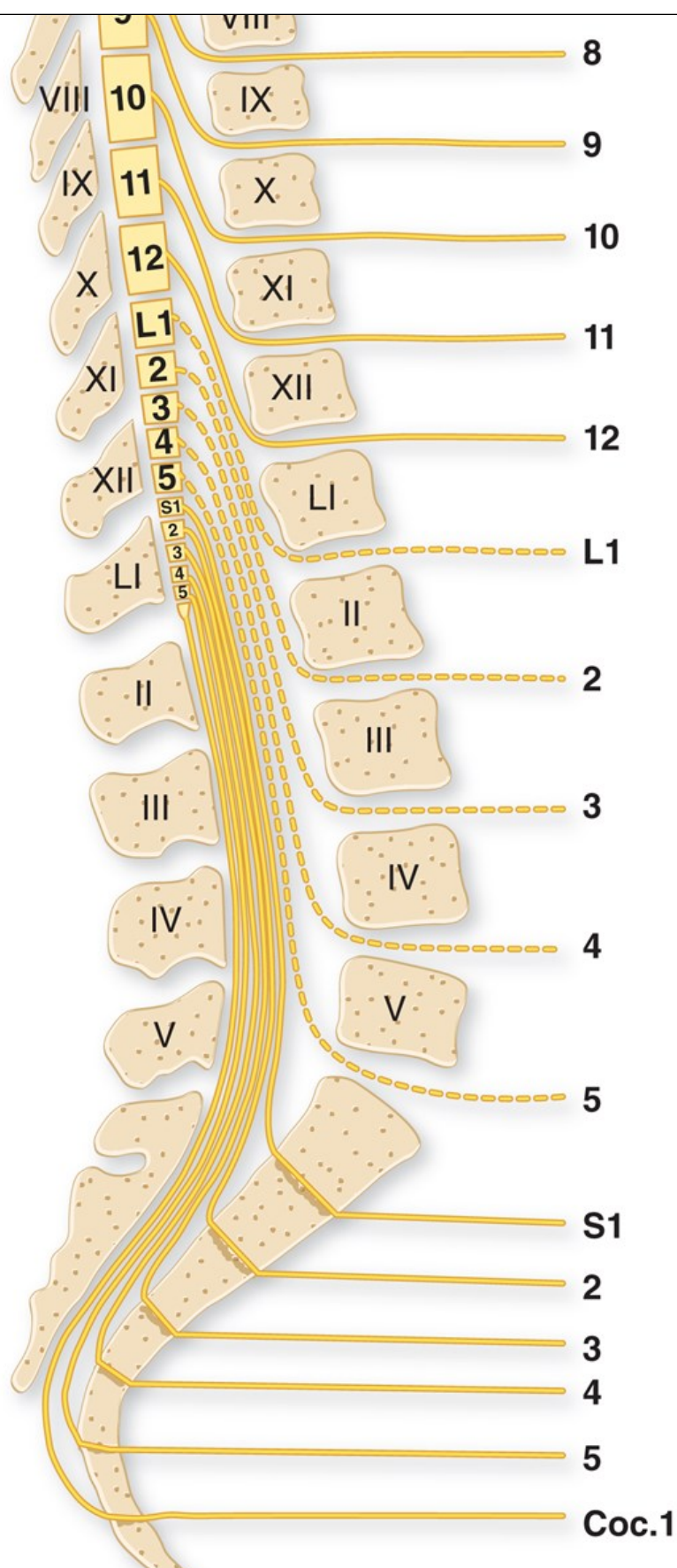
El nivel de daño de la médula espinal y, por implicación, el nivel de daño de la columna vertebral, pueden determinarse por las manifestaciones clínicas. La parálisis diafragmática ocurre con lesiones en los tres segmentos cervicales superiores (el paro transitorio de la respiración por parálisis del tronco del encéfalo es frecuente en el traumatismo craneoencefálico grave). La parálisis completa de brazos y piernas casi siempre indica una fractura o luxación de la cuarta o quinta vértebras cervicales. Si se paralizan las piernas, pero se conserva la abducción y flexión de los brazos, es probable que la lesión esté en la quinta o sexta vértebras cervicales. La parálisis de piernas y manos indica una lesión en la sexta o séptima vértebras cervicales. Debajo de la región cervical, los segmentos de la médula espinal y las raíces nerviosas no están en situación opuesta directa a las vértebras del mismo número (fig. 42-1). La médula espinal termina en la primera vértebra lumbar, casi siempre en su borde rostral. Las lesiones de la columna vertebral por debajo de este punto dan origen de manera predominante a síndromes de la cauda equina; éstos conllevan un mejor pronóstico que las lesiones de las vértebras torácicas inferiores, que afectan a la médula y múltiples nervios radiculares.

FIGURA 42-1.

Relación de los segmentos espinales y las raíces con los cuerpos vertebrales y las apófisis espinosas. Las raíces cervicales (excepto C8) salen por agujeros que están por arriba de sus cuerpos vertebrales respectivos, y las demás raíces lo hacen por debajo de ellos. (Con permiso de Haymaker y Woodhall; *Peripheral Nerve Injuries*, 2a ed. Philadelphia, Saunders, 1953.)









Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El nivel de pérdida sensitiva en el tronco, determinado por percepción de un pinchazo, es una guía exacta sobre el nivel de la lesión, con unas cuantas calificaciones. (Las fig. 8-1, 8-3 y 8-4 muestran mapas de los dermatomas sensitivos.) Incluso cuando las lesiones de la médula cervical inferior son completas, pueden respetar la sensibilidad hasta la línea de los pezones por la contribución de las ramas cutáneas C3 y C4 del plexo cervical, que de forma variable inervan la piel debajo de la clavícula. Una lesión que afecte sólo las fibras más externas de las vías espinotalámicas da por resultado un nivel de sensibilidad (al dolor y la temperatura) muy por debajo del nivel de la lesión. En todos los casos de lesión de la médula espinal y de la cauda equina, el pronóstico de recuperación es más favorable si se puede inducir cualquier movimiento o sensibilidad en las primeras 48 a 72 horas.

Si es posible examinar la columna vertebral de manera segura, debe inspeccionarse y palpase en busca de angulaciones o irregularidades, con percusión suave para detectar alguna lesión ósea subyacente. Deben buscarse lesiones colaterales de tórax, abdomen y huesos largos, y hay que pensar en traumatismo craneoencefálico si no se conoce el mecanismo del impacto espinal directo por los antecedentes.

Es necesaria una exploración neurológica con registro de la función motora, sensitiva y de esfínteres para vigilar la evolución clínica de la lesión medular. Una práctica frecuente consiste en definir la lesión según los estándares de la *American Spinal Injury Association* y asignar la lesión a un punto del *ASIA Impairment*, o AIS (derivado de la escala de Frankel usada antes). El nivel de lesión medular se incorpora a la clasificación de lesiones en grados de intensidad, de A a E. Se presenta una versión con comentarios respecto de la capacidad funcional, tomada de la escala de Frankel:

- A. *Completa*: sin función sensitiva o motora debajo del nivel de la lesión, incluidos los segmentos sacros.
- B. *Incompleta sensitiva*: se conserva la función sensitiva, pero la motora se pierde debajo de la zona de lesión.
- C. *Incompleta motora* (primer grado): la función motora se reduce *más de la mitad* en músculos clave por debajo del nivel de la lesión; en general, esto deja al paciente imposibilitado para caminar. (La reducción de la función motora se define como movimiento activo en toda la amplitud de movimiento sólo si se elimina la gravedad.)
- D. *Motora incompleta* (segundo grado): la función motora se reduce *menos de la mitad* en los músculos clave por debajo del nivel de la lesión; esto casi siempre permite ponerse de pie y caminar.
- E. *Normal*: los reflejos pueden ser anormales.

Es evidente que los grupos C, D y E tienen un pronóstico más favorable en cuanto a la recuperación de la deambulación que los grupos A y B. Incluso la conservación mínima de la sensación en el comienzo de la lesión (grado B), por lo común en el perineo, conlleva mejores resultados que AIS grado A.

Cuando se sospecha lesión de la médula espinal, la prioridad inmediata es evitar el movimiento (en particular la flexión) de la columna cervical. Lo ideal es colocar al paciente en posición supina sobre una superficie plana y firme (de ser posible, con una persona asignada para que mantenga inmóviles la cabeza y el cuello) y debe trasladarse en un vehículo en el que quepa la camilla. Para colocar la tabla debajo del paciente, se lo puede rodar con suavidad hacia un lado al tiempo que se mantienen alineados la cabeza, el cuello y el cuerpo. Si no es posible mover al paciente, el cuello puede inmovilizarse en el sitio con un collarín formado o un dispositivo equivalente que se improvise en la escena, o inclusive con las manos del examinador que sostenga de manera firme a lo largo de la columna cervical. Lo ideal es que el paciente se transporte en una ambulancia equipada con tablas espinales a las que se fija la cabeza con cintas. Esta es una forma de inmovilización más efectiva que la colocación de bolsas de arena u objetos similares a ambos lados de la cabeza y el cuello. Al llegar al hospital, es prudente que la columna cervical permanezca inmovilizada hasta que se obtenga una radiografía, CT o MRI lateral de la columna cervical, con las precisiones siguientes.

Se han diseñado varios esquemas para determinar cuáles pacientes necesitan imágenes; son semejantes a las “reglas” para el uso de estudios de imágenes en el traumatismo craneoencefálico que se describen en el capítulo 34. Las dos más citadas para la lesión de médula espinal son las del grupo NEXUS (Hoffman et al.) y la “Canadian C-spine Rule” (Stiell et al.). La primera identifica a los sujetos con bajo riesgo de lesión de la médula espinal con base en la ausencia de sensibilidad en la línea media posterior de la columna cervical, ausencia de datos de intoxicación, nivel de alerta normal (lo que permite el informe exacto de las circunstancias de la lesión y la presencia de dolor cervical, y sugiere que no hubo una lesión cerebral grave), ausencia de deficiencias neurológicas focales y ausencia de otras lesiones dolorosas que distraigan al paciente de informar dolor en el cuello. La regla canadiense es un poco más sensible y específica (lo cual está en discusión); se basa en tres criterios de alto riesgo: edad mayor de 65 años, un

mecanismo de lesión peligroso y parestesias en las extremidades. Considera también la presencia de cualquiera de seis características relacionadas con un riesgo bajo de lesión de la médula espinal: colisión automovilística posterior simple, posición sedente en el servicio de urgencias, capacidad de deambulación en cualquier momento después de la lesión, retraso en el inicio de dolor cervical (no inmediato), ausencia de sensibilidad medial en la columna cervical, aunados a la capacidad de girar la cabeza 45 grados en ambas direcciones sin dolor.

### Patología de la lesión traumática de la médula espinal

Como resultado de la compresión o la sección de la médula espinal, hay destrucción de las sustancias gris y blanca y un grado variable de hemorragia, sobre todo en las zonas centrales más vascularizadas. Estos cambios, que se han denominado *necrosis traumática* de la médula, alcanzan su máximo en el nivel de la lesión y uno o dos segmentos por arriba y por abajo. En raras ocasiones la médula queda seccionada en dos partes y muy pocas veces se desgarra la piamadre-aracnoides. No tiene gran utilidad clínica ni patológica la diferenciación de entidades patológicas como hematomiela, conmoción, contusión y hematorraquis (hemorragia en el conducto raquídeo). A medida que evoluciona y cura la lesión, deja un foco o cavidad glióticos, con cantidades variables de hemosiderina y pigmento ferroso. Puede surgir cavitación progresiva (*siringomielia traumática*) después de meses o años y a medida que la cavidad se agranda y rebasa la lesión principal, ocasiona un síndrome central o incompleto tardío de tipo transversal. En algunas situaciones la lesión queda virtualmente circunscrita a la sustancia gris situada en el centro y así surgen debilidad y pérdida sensitivas segmentarias en los brazos, con pocos signos de fascículos largos; ello constituye el llamado *síndrome cervical central*, o de *Schneider* (véase más adelante; [Schneider et al.](#)). Algunos componentes del síndrome central a menudo aparecen como fenómenos transitorios que ceden en el curso de días.

### Lesión experimental de la médula espinal

La investigación de los aspectos fisiopatológicos del daño medular agudo nació con los estudios experimentales de Allen en el comienzo del siglo xx. Su método consistió en dejar caer pesos graduales en la médula dorsal cubierta por duramadre en animales preparados quirúrgicamente. Dicha técnica fue perfeccionada después con mediciones precisas de la velocidad, la fuerza y la dirección de los pesos que se dejaban caer; este impacto en la médula, de intensidad suficiente para que el animal se tornara parapléjico de inmediato y anulara las respuestas sensitivas evocadas de estructuras por debajo de la lesión, señalaba que era imposible la conducción de potenciales de acción por el segmento medular lesionado. Durante varios minutos después del impacto no se identificaban cambios histológicos con el microscopio óptico ni el electrónico. Las primeras alteraciones hísticas comprendían hiperemia y hemorragias pequeñas en la sustancia gris central. En el transcurso de 1 h las hemorragias microscópicas confluían y se podían identificar a simple vista. En la región disminuía la saturación de **oxígeno** hístico. En término de 4 h, la zona central de la médula se hinchaba y el edema abarcaba la sustancia blanca vecina; sin embargo, no surgía necrosis durante 8 h, observación que fue el punto de partida de innumerables estrategias orientadas a proteger neuronas y fascículos largos. Se han probado técnicas como algunas intervenciones quirúrgicas para llevar al mínimo el edema de la sustancia blanca (como laminectomía y mielotomía), enfriamiento de la médula, exposición a un entorno hiperbárico y administración de fármacos, pero en su mayor parte no han tenido efectos significativos en la evolución de la lesión.

En las lesiones de médula espinal se ha dicho que intervienen algunos mecanismos en la muerte de las neuronas cerebrales expuestas a la isquemia o a fuerzas traumáticas, pero son escasas las pruebas en dicho sentido; incluyen liberación de excitotoxinas como el ácido glutámico, y exposición de las neuronas a calcio y radicales libres. A pesar de los primeros experimentos que implicaban neurotransmisores o sustancias opioides, los estudios ulteriores no pudieron comprobar este u otros mecanismos secundarios similares. Un problema con todo el trabajo experimental es que sólo reproduce de manera imperfecta la lesión de médula espinal del ser humano. Investigaciones recientes en el terreno de las lesiones de médula espinal han girado alrededor de la regeneración del tejido espinal a través de los espacios de la médula con el uso de células madre, genoterapia y un entramado hístico hecho de estructuras artificiales o de células *in vitro*. Ninguno ha sido satisfactorio para aplicarlo en seres humanos.

### Efectos clínicos de la lesión de médula espinal

En el caso de impacto repentino y grave de la médula, se manifiestan muy rápido tres perturbaciones funcionales: 1) todo movimiento voluntario de las zonas corporales por debajo de la lesión se pierde de manera inmediata; 2) queda anulada la sensibilidad de las zonas bajas del cuerpo, y 3) se interrumpen las funciones reflejas en segmentos de la médula aislada. Este último efecto, llamado *sección de la médula espinal*, afecta los reflejos tendinosos y los del sistema autónomo. Este estado tiene una duración variable (una a seis semanas, pero a veces mucho más), y es tan impresionante que Riddoch lo utilizó como base para dividir los efectos clínicos de la sección de la médula espinal, en dos fases, la de la sección de médula espinal con arreflexia, seguida de la fase de hiperactividad refleja.

La separación de las dos fases no es tan nítida como podría denotar tal planteamiento. Lesiones menos completas de la médula originan sección medular mínima o no la causan. Se presentarán con gran detalle los componentes de la sección funcional completa de la médula, por su utilidad práctica y el sitio especial que tienen en la neurología clásica.

### Choque medular

La pérdida de la función motora en el momento de la lesión, que incluye tetraplejía en el caso de lesiones del cuarto al quinto segmentos cervicales o segmentos superiores, y la paraplejía en las lesiones de la médula dorsal, se acompaña de inmediato de parálisis atónica de la vejiga o del recto, atonía gástrica, hipoestesia por debajo del nivel que corresponde a la lesión medular, flacidez muscular y supresión casi completa de toda la actividad refleja segmentaria en la columna por debajo de la lesión. Como consecuencia de su independencia repentina de niveles superiores, los elementos nerviosos por debajo de la lesión dejan de realizar sus funciones normales. Sin embargo, no se conoce del todo el elemento fisiológico que explica la parálisis refleja, como se comenta adelante; también hay deficiencia en el control de la función del sistema autónomo en los segmentos por debajo de la lesión. Quedan anulados en forma temporal el tono vasomotor, la sudoración y la piloerección en las zonas inferiores del cuerpo. Como consecuencia, la hipotensión sistémica puede ser profunda y contribuir al daño de la médula espinal. Las extremidades inferiores pierden calor si no se cubren y se hinchan si quedan en posición declive. Con el paso del tiempo la piel se seca y palidece y pueden surgir úlceras sobre prominencias óseas. Los esfínteres de la vejiga y del recto permanecen contraídos en cierta medida por la pérdida de la influencia inhibitoria de centros superiores, pero el músculo detrusor de la vejiga y de músculos de fibra lisa del recto muestran atonía. Se acumula orina hasta que la presión intravesical basta para superar la acción de los esfínteres y ello origina incontinencia por rebosamiento. También hay distensión pasiva del intestino, retención de heces y desaparición del peristaltismo (íleo paralítico). Desaparecen o disminuyen de manera extraordinaria los reflejos en genitales (erección del pene, reflejo bulbocavernoso, contracción del dartos).

La duración de la fase de sección de la médula espinal varía mucho. En un reducido número de pacientes (p. ej., cinco de 29 de la serie de Kuhn) fue permanente o se recuperó sólo actividad refleja fragmentada muchos años después del daño. En estos pacientes, los segmentos espinales por debajo del nivel de sección por sí mismos mostraron lesión, tal vez por un mecanismo vascular, si bien no se ha corroborado dicho planteamiento. Es muy probable que desaparezcan los mecanismos facilitadores del tronco del encéfalo-médula y haya una intensificación de la actividad inhibitoria de los segmentos aislados. En otros casos se detecta actividad refleja genital y flexora mínima en término de días de ocurrida la lesión y aparece mínima actividad refleja en un lapso de una a seis semanas. Por lo regular el primero en reaparecer es el reflejo bulbocavernoso. Es posible desencadenar la contracción del esfínter anal por estimulación plantar o perianal y para las mismas fechas reaparecen otros reflejos de genitales. Quedan anuladas las ondas F, que son respuestas electrofisiológicas que reflejan las funciones de las motoneuronas del segmento aislado de la médula hasta que aparece espasticidad, y para ese momento es muy fácil desencadenarlas. La estimulación nociva de las superficies plantares desencadena una contracción trémula y movimientos breves de flexión o extensión del primer dedo del pie.

La explicación de la sección de la médula espinal, que es breve en submamíferos y más duradera en mamíferos superiores, sobre todo en primates, según expertos, es la interrupción repentina de los sistemas de fibras descendentes suprasegmentarios que conservan normalmente las motoneuronas medulares en un estado de aptitud o actividad continua. Fulton identificó en gatos y monos estos fascículos facilitatorios, y eran el reticuloespinal y el vestibuloespinal. Estudios ulteriores indicaron que en monos, algún grado de sección de la médula espinal podía surgir por la interrupción de los solos fascículos corticoespinales; sin embargo, quizá no sea el factor importante, cuando menos en seres humanos, porque la sección de la médula espinal no aparece en casos de lesiones cerebrales o del tronco del encéfalo agudas que interrumpen dichos fascículos.

### Fase de hiperactividad refleja

Constituye el estado de espasticidad más conocido que aparece algún tiempo después de la lesión de médula espinal y es típico de muchas de las mielopatías subagudas no traumáticas que se desarrollan con más lentitud que las lesiones traumáticas y que no tuvieron un periodo de sección de la médula espinal. Unas cuantas semanas después de la lesión traumática aguda se intensifican las respuestas reflejas que al inicio eran mínimas e inconstantes y se pueden desencadenar con mayor facilidad, y con el transcurso del tiempo terminan por incluir músculos adicionales y más proximales. Poco a poco aparece la configuración típica de hiperreflexia en flexión: dorsiflexión del primer dedo (signo de Babinski); extensión lateral de los demás dedos del pie y después flexión o movimientos lentos de retracción del pie, la pierna y el muslo, con contracción del tensor de la fascia lata (se ha conocido a algunos de los signos mencionados como la “triple flexión”). La estimulación táctil del pie a veces basta como estímulo, pero es más eficaz un estímulo doloroso. Reaparecen los reflejos aquilianos y después los rotulianos. La retención de orina se vuelve menos completa y, a intervalos irregulares, el paciente expulsa orina por contracciones espontáneas del músculo detrusor. También comienza la defecación refleja. Después de unos meses hay enorme intensificación de los reflejos de retracción hasta el punto de los espasmos flexores, y puede acompañarse de

sudoración profusa, piloerección y vaciamiento automático de la vejiga (a veces del contenido rectal); ello constituye el “reflejo masivo”, que se puede desencadenar por estimulación de la piel de las extremidades inferiores o por algún estímulo interoceptivo como la vejiga llena. Grados variables de hiperactividad de reflejos flexores pueden persistir durante años o de forma indefinida. La sudoración termoinducida es deficiente, pero la desencadenada por reflejos (“espinal”) puede ser profusa (véase el trabajo de [Kneisley](#)). En tales casos aún son viables y muestran desinhibición las neuronas del asta lateral en gran parte de la médula dorsal. Por arriba del nivel de la lesión puede haber intensificación de la sudoración termorreguladora y se acompaña de hiperemia cutánea, cefalea pulsátil, hipertensión y bradicardia refleja. Este síndrome es episódico (“disreflexia autónoma”) y aparece en reacción a un estímulo como la distensión de vejiga o recto. Se le ha atribuido a una liberación refleja de adrenalina de la médula suprarrenal y de noradrenalina de las terminaciones simpáticas desinhibidas en sentido inferior a la lesión, pero es exagerado con los reflejos barorreceptores compensatorios defectuosos, como se describe en el [capítulo 25](#).

Al final aparecen reflejos y tono extensores en muchos pacientes (en 18 de 22 enfermos de la serie de Kuhn que vivieron más de dos años), pero su aparición no origina la abolición de los reflejos flexores. La hiperactividad de los músculos extensores puede surgir incluso seis meses después de la lesión, pero por norma tal situación se observa después de que se han desarrollado por completo las respuestas flexoras. Las respuestas extensoras se manifiestan en primer lugar en algunos músculos de la cadera y el muslo, y después en la pierna. En unos cuantos pacientes, los reflejos extensores se organizan en reacciones de apoyo que permiten la *bipedación espinal*. Kuhn observó que los movimientos extensores en primer lugar podían ser desencadenados con más facilidad por un desplazamiento repentino del sujeto sentado, al decúbito, y luego por estímulos propioceptivos (compresión de los músculos del muslo) y estímulos táctiles de zonas amplias. Marshall, en un estudio de 44 personas con paraplejía espástica crónica de origen espinal, identificó todas las combinaciones posibles de reflejos flexores y extensores; el tipo de reflejo que apareció dependió de la intensidad y de la duración del estímulo (un estímulo nocivo y de poca intensidad, pero duradero desencadenó un reflejo extensor ipsolateral; un estímulo lento y breve, una respuesta flexora).

Con base en las observaciones anteriores cabría sospechar que la postura definitiva de las extremidades inferiores (flexión o extensión) no depende sólo de que la lesión de la médula espinal sea completa o incompleta como planteó originalmente Riddoch. La aparición de la *paraplejía en flexión* (flexión extrema de caderas y rodillas, como en la posición fetal), depende también del nivel de la lesión, y surge con mayor frecuencia en caso de lesiones cervicales y cada vez con menos frecuencia con las más caudales. También son importantes los espasmos flexores repetidos que son más frecuentes en el caso de lesiones altas, y las contracturas subsiguientes al final originan una postura flexora fija. Además, la disminución de los espasmos flexores, al eliminar los estímulos nociceptivos (infección vesical, úlceras de decúbito y otros trastornos), facilita la postura extensora de las piernas (*paraplejía en extensión*). Según Guttman, la posición que asumen las extremidades en las etapas iniciales de la paraplejía es la que influye en la postura definitiva. De este modo, la fijación prolongada de las extremidades paralizadas, en aducción y semiflexión, facilita más adelante la paraplejía en flexión. Colocar a la persona en decúbito ventral o sus extremidades en abducción y extensión facilita la aparición de posturas predominantemente extensoras. A pesar de ello, por lo común se observan posturas extensoras firmes y persistentes sólo con las lesiones parciales de la médula espinal.

Después de la sección funcional de la médula cabe esperar que surjan diversos fenómenos sensitivos. El principal, por supuesto, es la desaparición de todas las sensaciones por debajo de la lesión, es decir, el nivel sensitivo. Tiene algún interés el hecho que muchos enfermos señalan síntomas sensitivos en segmentos corporales por debajo del nivel de la sección. En esos casos, un estímulo táctil por arriba del nivel de la lesión puede percibirse por debajo de la sección (sinestesia). Los enfermos describen parestesias diversas y la más frecuente es el dolor sordo y ardoroso en la zona lumbar y en abdomen, nalgas y perineo. Los autores han atendido a pacientes en quienes el problema mayor y difícil era el dolor testicular o rectal sordo. El dolor puede ser intenso y durar un año o más, después de lo cual poco a poco cede. Persiste después de rizotomía, pero de acuerdo con [Pollock et al.](#) se puede anular si se anestesia el muñón del segmento proximal (superior) de la médula. Por lo tanto, no es más factible la explicación habitual de la transmisión de las sensaciones por los aferentes espláncnicos hasta niveles de la médula espinal por arriba de la lesión.

La hiperactividad de neuronas en los segmentos aislados de la médula tiene algunas explicaciones. El médico puede suponer que la sección eliminó las influencias inhibitoras suprasegmentarias, de manera que los impulsos sensitivos aferentes desencadenan reflejos nociceptivos y miotáticos fásicos y *tónicos* demasiado intensos; sin embargo, neuronas aisladas también pueden tornarse hipersensibles a los neurotransmisores. Desde los primeros experimentos hechos por [Cannon y Rosenblueth](#) se ha sabido que la sección de fibras motoras simpáticas hace que las estructuras desnervadas sean hipersensibles a la adrenalina y la *acetilcolina*.

En estas situaciones cabe esperar que surjan déficits residuales en diversas combinaciones (de las motoneuronas inferiores y superiores y de las neuronas sensitivas). Por ejemplo, las lesiones cervicales altas pueden causar espasmos *tónicos* extremos y prolongados de las piernas debido a la liberación de los reflejos miotáticos *tónicos*. En estas circunstancias, el intento por realizar movimientos voluntarios puede desencadenar la

contracción intensa de todos los músculos flexores y extensores por varios minutos. El daño segmentario en la zona baja de la sustancia gris cervical o lumbar que destruye neuronas inhibitoras de Renshaw, puede liberar la actividad de las neuronas restantes de la asta anterior y con ello ocasionar espasticidad segmentaria espinal.

Es posible que cualquier manifestación residual que persista después de seis meses sea permanente, aunque en una fracción pequeña de pacientes después de esa fecha es posible una moderada recuperación de la función (en particular las sensaciones). La desaparición de la función motora y sensitiva por arriba de la lesión que surge años después del traumatismo es consecuencia del agrandamiento de la cavidad en el segmento proximal de la médula (véase más adelante “[Siringomielia \[Siringe\]](#)”).

### Lesión pasajera de la médula (conmoción medular)

Estos términos denotan la desaparición pasajera de la función sensitiva y motora de la médula espinal, que reaparece en término de minutos u horas, pero que a veces persiste días o lapsos mayores en su forma moderada. En muchos casos, los síntomas disminuyen con rapidez y se identifican pocas anomalías neurológicas en el momento de la primera exploración. Se conocen varios de estos síndromes pasajeros: debilidad bibraquial; cuadriparesia (en ocasiones hemiparesia); parestesias y disestesias de distribución similar a las de la debilidad, o los solos síntomas sensitivos (“síndrome de manos ardorosas”). En el primero y en el último de los cuadros anteriores hay afectación de la sustancia gris central de la médula cervical. Se supone que la médula pasa por alguna forma de deformación elástica cuando la columna cervical es comprimida o entra en hiperextensión; sin embargo, pueden surgir los mismos efectos con los golpes directos a la columna o caídas forzadas sobre toda la espalda, y a veces una caída aguda sobre el extremo del cóccix. Poco se sabe de los cambios patológicos o de los mecanismos que explican estos síndromes reversibles.

La conmoción medular por impacto directo se observa más a menudo en personas que practican deportes de contacto (fútbol americano, rugby y hockey). Una mielopatía reversible e incompleta puede depender del sitio y el nivel de la lesión. Según expertos, el angostamiento congénito del conducto cervical predispone a la conmoción medular y agrava el peligro de recurrencias. Al igual que ocurre con la conmoción cerebral, en particular si en lo pasado hubo varias de ellas, surge una decisión difícil: permitir al deportista reanudar sus actividades competitivas o no. No se cuenta con datos fiables que fundamenten tal decisión y sólo existen guías que permiten en forma tentativa seguir participando después de un periodo no especificado de reposo, si el déficit fue breve. Sin embargo, en la mayoría de los casos es recomendable confirmar que la inestabilidad de la columna vertebral no fue causada por la lesión. Esto puede confirmarse con radiografías en flexión y extensión de la región espinal afectada. [Zwimpfer y Bernstein](#) revisaron este tema. En las lesiones en deportes de contacto son más frecuentes las parestesias unilaterales en el brazo y la mano que los síntomas en ambos brazos, pero casi siempre se deben al estiramiento de un plexo braquial, no por una lesión medular.

### Síndrome medular central (“síndrome de Schneider”) y parálisis cruzada

Una forma especial de lesión aguda de la médula en la región cervical consiste en daño central principalmente, que ocasiona la desaparición de la función motora sola, o con más gravedad en extremidades superiores que en las inferiores, y afecta en particular las manos. En algunos pacientes se observa disfunción vesical con retención de orina y la hipoestesia por lo general es moderada (la hiperpatía en los hombros y brazos puede ser la única anomalía sensitiva). Muchas de estas instancias son reversibles, pero el daño de la sustancia gris central puede originar parálisis arrefléxica atrofica de brazos y manos y la desaparición segmentaria de la sensación de dolor y temperatura por la interrupción de las fibras cruzadas que transportan esos tipos de estímulos. Las lesiones por retroflexión de la cabeza y el cuello son las que más a menudo se acompañan del síndrome medular central, pero entre otras causas están hematomielia, embolia fibrocartilaginosa e infarto por disección o compresión de la arteria vertebral en la región medular-cervical, como se mencionó antes en este capítulo.

Según [Dickman et al.](#), cerca del 4% de personas que sobreviven a lesiones de la porción superior de la médula cervical presentan una forma muy limitada del síndrome medular central, reconocida por Nielson y denominada por Bell como “parálisis cruzada”. La debilidad es muy selectiva y se circunscribe prácticamente a los brazos, manifestación atribuible a la segregación sin la decusación piramidal de las fibras corticoespinales que van a los brazos (superiores) o a las piernas (inferiores). La debilidad de brazos puede ser asimétrica o incluso unilateral y es inconstante la hipoestesia. Los pacientes descritos también muestran contusiones de la región C1-C2. No se ha esclarecido si la lesión se limita al interior del fascículo corticoespinal en decusación o abarca la sustancia gris central; los datos de la MRI han señalado afectación de esta última región anatómica ([Inamasu et al.](#)).

### Tratamiento de la lesión de la médula espinal

Por algún tiempo, muchos centros administraban dosis altas de [metilprednisolona](#) (dosis inmediata directa de 30 mg/kg seguida de 5.4 mg/kg, cada

hora), en término de 8 h de ocurrida la lesión y que se continuaba durante 23 h. Según el estudio multicéntrico del *National Acute Spinal Cord Study* (Bracken et al., 1990), esta medida lograba mejoría leve pero significativa en las funciones motora y sensitiva. Se ha cuestionado la utilidad terapéutica de tal estrategia, después de nuevos análisis cuidadosos de los datos (Nesathurai; Hurlbert) y no se le considera esencial; y muchos centros evitan su uso. La hipotensión, un riesgo mayor de mal pronóstico, se trata con venoclisis de solución salina normal y a veces obliga a administrar de forma pasajera fármacos vasopresores. Está en fase de investigación el uso de la hipotermia con mantas de enfriamiento o la introducción de solución salina fría en goteo para proteger el tejido medular, pero no se ha corroborado su utilidad.

Se realizan estudios de imagen para determinar la alineación de vértebras y pedículos, detectar si hay fractura de un pedículo o cuerpo vertebral, compresión de la médula o síndrome de cola de caballo como consecuencia de la mala alineación, o fragmentos óseos en el conducto raquídeo y la presencia de daño hístico en el interior de la médula. Para detectar lesión y desplazamiento óseos, se prefiere la CT; y la MRI es el método óptimo para identificar tales situaciones, pero en caso de no contar con ella, la mielografía con CT constituye una alternativa. La inestabilidad de los elementos espinales puede inferirse por la presencia de luxaciones o fracturas de pedículos, apófisis interarticulares o procesos transversos, pero a veces habrá que iniciar la flexión y la extensión suaves de las zonas dañadas y en cada posición practicar radiografías simples.

Si la lesión de la médula espinal cervical se acompaña de luxación vertebral, se necesita tracción en el cuello para obtener alineación correcta e inmovilización persistente. Según sea la naturaleza de la lesión, lo anterior se logra por medio de una ortesis en halo que, de todos los dispositivos utilizados para este fin, logra la fijación externa más rígida de la columna cervical. Esta fijación se continúa durante cuatro a seis semanas, y después de esa fecha se puede sustituir con un collar rígido. Sin embargo, se usan con frecuencia cada vez mayor las técnicas modernas de fijación interna y realineación de la columna vertebral ("instrumentación"), y liberan al paciente de dispositivos externos e incómodos. En lo que se refiere al tratamiento operatorio temprano de una lesión de médula espinal, lo tradicional es que haya dos criterios. El primero, recomienda la reducción y la alineación de vértebras luxadas, por tracción e inmovilización, hasta que se obtiene la fijación esquelética, para seguir con la rehabilitación. La segunda, representada por Munro, y más tarde por Collins y Chehrizi, plantea la descompresión quirúrgica temprana, la corrección de los desplazamientos óseos y la extracción de la hernia de disco y de la sangre acumulada por hemorragia intramedular y extramedular; a menudo en la misma sesión se fija la columna por medio de un injerto de hueso u otra forma de estabilización. Dichos métodos se exponen detalladamente en la revisión de Ropper y Ropper. En la actualidad no hay consenso en cuanto a las operaciones descompresivas inmediatas. Los datos de la MRI han modificado estas estrategias empíricas, gracias a que permiten la demostración temprana de hematomas y otras causas de compresión, que puedan ser resueltas por cirugía. Con pruebas clínicas de una lesión medular completa, muchos cirujanos no se inclinan por la cirugía.

Ha sido difícil comparar los resultados de las estrategias quirúrgicas conservadoras e intensivas de tratamiento para la lesión incompleta de médula espinal y no han sido valoradas por procedimientos neurológicos actuales. Collins, participante del estudio hecho por los *National Institutes of Health* (NIH) sobre el tratamiento inmediato de la lesión de médula espinal desde hace 20 años, concluyó que la tasa de supervivencia mejoraba como consecuencia de la estabilización quirúrgica temprana de fracturas y la fijación de la columna. Sin embargo, otros neurocirujanos no han podido corroborar la disminución de la discapacidad neurológica y se han inclinado cada vez más hacia el tratamiento no quirúrgico de las lesiones de médula espinal completas y parciales (véanse, p. ej., los trabajos de Clark y de Murphy et al.). Muchos neurocirujanos estadounidenses siguen el criterio menos intensivo y difieren la intervención, u operan sólo a las personas con fracturas compuestas o a aquellas en que hay evolución o empeoramiento del déficit neurológico a pesar de la reducción y de la estabilización adecuada. En cualquier caso, la valoración se guía por los aspectos específicos de las lesiones; la interrupción ligamentaria, la presencia de un hematoma, la mala alineación o desplazamiento de segmentos espinales, inestabilidad de la lesión y tipo de fractura.

Los riesgos máximos en caso de lesión de médula espinal surgen en los primeros 10 días, en que trastornos como dilatación gástrica, íleo adinámico, choque o infección constituyen amenazas para la salud. Según Messard et al., la tasa de mortalidad disminuye de manera rápida después de tres meses; luego de esa fecha, 86% de los pacientes parapléjicos y 80% de los pacientes cuadripléjicos vivirán 10 años o más. En niños, la tasa de supervivencia es todavía mayor, según DeVivo et al., quienes observaron que la tasa acumulada de supervivencia a siete años en niños con lesión de médula espinal (que habían sobrevivido al menos 24 h después de la lesión) fue de 87%. Los peores factores pronósticos fueron la edad avanzada en el momento de la lesión y que el enfermo quedase totalmente cuadripléjico.

Los cuidados ulteriores de sujetos con paraplejía, además del apoyo psicológico apropiado que permita la adaptación a las nuevas limitaciones al tiempo que se fomenta una vida productiva, se centran en el control de los trastornos vesicales e intestinales, cuidados de la piel, prevención de embolia pulmonar y mantenimiento de la nutrición. En primer lugar, se necesita colocar una sonda permanente en la vejiga; después de algunas semanas es posible la atención urinaria por sondeo intermitente una o dos veces al día con una técnica aséptica escrupulosa. La sola bacteriuria es frecuente y no necesita tratamiento con antibióticos, salvo que también surja piuria. Los supositorios matinales y los enemas a intervalos periódicos



son formas eficaces de controlar la incontinencia fecal. El dolor crónico (que surge en 30% a 50% de los casos) obliga a administrar antiinflamatorios no esteroideos, anestésicos locales inyectables y estimulación nerviosa transcutánea. En el caso de dolor ardoroso de piernas y tronco a veces es conveniente la combinación de **carbamazepina** o **gabapentina**, y de **clonazepam** o antidepresivos tricíclicos. El dolor recalcitrante obliga a veces a medidas más intensivas como inyecciones epidurales de analgésicos o corticoesteroides o un estimulador implantado en la médula que se aplica a las columnas dorsales o una bomba con analgésico, pero a menudo tales estrategias son ineficaces. Cabe probar los parches transcutáneos de **fentanilo**. La espasticidad y los espasmos flexores pueden ser muy molestos y se obtiene algún alivio con la ingestión de **baclofeno**, **diazepam** o **tizanidina**. En caso de paraplejía espástica permanente con rigidez intensa y espasmos de aductores y flexores de las piernas, ha sido útil la administración intrarraquídea de **baclofeno** con una bomba automatizada en dosis hasta de 400 mg/día. Se piensa que dicho fármaco actúa en las sinapsis de los reflejos espinales (Penn y Kroin). A veces se obtiene algún alivio con la inyección selectiva de toxina botulínica de algunas deformidades espásticas y de espasmos. El médico debe tener presente la posibilidad de embolia pulmonar por el peligro de trombos de venas profundas, aunque en los primeros meses su incidencia es baja.

En la rehabilitación son importantes aspectos como la fisioterapia, el readiestramiento muscular y el empleo adecuado de ortesis. Progresos recientes que combinan la estimulación epidural de la médula lumbosacra con ejercicios intensivos en banda sin fin, han permitido a algunos pacientes parapléjicos ponerse de pie y marchar moderadamente en terreno plano (Angeli et al.).

## Lesión por radiación de la médula espinal

Entre las secuelas identificadas de la radioterapia contra tumores del tórax y el cuello está la necrosis tardía de la médula espinal y el cerebro. Una situación típica para que surjan tales complicaciones es la radiación mediastínica contra la enfermedad de Hodgkin o de otros linfomas hasta décadas después. Después de la radioterapia, en la cual la médula se halla dentro de la zona de tratamiento, que incluya la médula en sus portales, como se describe adelante, puede surgir un síndrome de motoneurona inferior, tal vez como consecuencia de lesión de la sustancia gris medular.

### Mielopatía transitoria por radiación

El tipo “temprano” de mielopatía por radiación (que surge tres a seis meses después de la radioterapia) se caracteriza sobre todo por sensaciones desagradables y espontáneas de las extremidades. Las parestesias pueden surgir con la flexión del cuello (fenómeno de Lhermitte). En uno de los pacientes atendido por los autores hubo deficiencia del sentido de vibración y posición de las piernas, pero no hubo debilidad ni signos de daño del fascículo espinotalámico. Las anomalías sensitivas desaparecieron después de unos meses y, según Jones, más adelante no surgió la mielopatía progresiva tardía por radiación, que será descrita más adelante. No se han dilucidado del todo los aspectos patológicos de la mielopatía temprana y la pasajera por radiación, pero la sustancia blanca tiene una imagen esponjosa que denota desmielinización y agotamiento de los oligodendrocitos.

### Mielopatía tardía y progresiva por radiación

Ésta constituye una de las complicaciones más temibles de la radioterapia. Es una mielopatía progresiva que aparece, después de un periodo variable de latencia, luego de la radiación de neoplasias malignas en zonas vecinas a la médula espinal. Es difícil calcular la incidencia de tal complicación, porque muchos enfermos fallecen de la neoplasia antes de que evolucione por completo la mielopatía, pero se ha valorado que se sitúa entre 2% y 3% (Palmer). Según Douglas et al., son particularmente vulnerables de presentar dicha forma de mielopatía los pacientes a quienes se practicó hipertermia como complemento del tratamiento contra el cáncer.

#### Manifestaciones clínicas

El cuadro neurológico aparece por primera vez seis meses o más después del ciclo de radioterapia, por lo común entre 12 y 15 meses (se han señalado periodos de latencia incluso de 60 meses o más). El comienzo es gradual y se caracteriza por síntomas sensitivos (parestesias y disestesias de los pies o el fenómeno de Lhermitte) y surgen síntomas similares en las manos en caso de lesión de la médula cervical. Después de la hipoestesia aparece debilidad de una o ambas extremidades inferiores. En el comienzo la persona no siente dolor local, a diferencia de lo que ocurre con los efectos de las metástasis espinales. En algunos casos, las anomalías sensitivas son pasajeras, como se advierte en el síndrome descrito en párrafos anteriores; más a menudo aparecen otros signos y evolucionan, en primer lugar, con rapidez y después con lentitud e irregularidad, en semanas o meses, en que hay afectación de las vías corticoespinal y espinotalámica. La alteración neurológica asume a veces la forma de un síndrome de Brown-Séquard, pero al evolucionar es rebasada por una mielopatía transversa.

Reagan et al., quienes acumularon enorme experiencia con este trastorno, describieron otro síndrome mielopático por radiación, en particular una amiotrofia de evolución lenta, que incluía debilidad y atrofia de músculos y arreflexia en zonas del cuerpo a las que llegaban fibras de las neuronas de la asta anterior de los segmentos medulares radiados. Muchos pacientes con esta forma de la enfermedad fallecen en un plazo de 12 meses de haber comenzado. Los conocimientos sobre el aspecto histopatológico no son completos; el síndrome recuerda a la mielopatía tardía de motoneurona que aparece después de lesión eléctrica o de un rayo, que será descrita en el apartado siguiente. También se ha identificado una variedad paraneoplásica poco común de polimielopatía, e incluso otra todavía más rara, de mielopatía necrótica, que se describieron en el [capítulo 30](#).

Las características del líquido cefalorraquídeo (LCR) en la mielopatía transversa progresiva y tardía después de radiación son normales, salvo el mínimo incremento del contenido de proteína, en algunos casos. En la MRI se detecta una intensidad anormal de señal con disminución en la imagen ponderada en T1 y aumentada en T2. En el comienzo de la mielopatía se puede observar hinchazón de la médula y a menudo hay realce con gadolinio en goteo. El sitio de la lesión guarda correspondencia con el portal radiado, que se identifica por el efecto de la radiación en la médula ósea de los cuerpos vertebrales superiores. La lesión de la médula espinal tiende a ser más extensa en su dimensión superior-inferior, en comparación con la mielopatía vascular o desmielinizante usual; los anteriores son puntos importantes por definir, porque el diagnóstico equivocado de tumor intrarraquídeo o de una fístula arteriovenosa dural a veces culmina en una operación innecesaria o aplicación de dosis más altas de radiación.

### Signos histopatológicos

En correspondencia con el nivel de la zona radiada y que abarca algunos segmentos, se advierte una zona irregular de necrosis por coagulación que afecta las sustancias blanca y gris, la primera con mayor intensidad que la segunda. En los fascículos ascendentes y descendentes se observan grados variables de degeneración secundaria. En las zonas más dañadas de la médula se suceden cambios vasculares (necrosis de arteriolas o engrosamiento hialino de sus paredes y oclusión trombótica de su interior). Muchos neuropatólogos han atribuido la lesión del parénquima a los cambios vasculares, en tanto que otros piensan que la magnitud de estos cambios no basta para explicar la necrosis (Malamud et al.; Burns et al.). Los cambios más intensos de la médula son típicos del infarto, pero en estas situaciones, el comienzo gradual y la evolución lenta pero irreversible del trastorno y la naturaleza coagulativa de la necrosis tendrían que ser explicadas por una sucesión irreversible de oclusiones vasculares. Los casos excepcionales en que en cuestión de horas ha surgido la mielopatía transversa (como describieron Reagan et al.), se explican más bien por la oclusión trombótica de una arteria espinal de mayor calibre.

Los neurólogos que trabajan en centros oncológicos a veces deben atender a un paciente que presenta tardíamente (incluso 10 o 15 años después de radiación), una parálisis sensitivomotora de una extremidad, de evolución lenta (predomina la debilidad motora) o una región del cuerpo. Por lo general, esto indica daño en el sistema nervioso periférico. Entre los ejemplos que han observado los autores están la afectación de múltiples pares craneales después de radiación de tumores nasofaríngeos, neuropatías cervicales y en particular braquiales después de cánceres laríngeos y de seno y plexopatías lumbosacras y daño de la cola de caballo, con la radiación pélvica. Estos trastornos se exponen con mayor detalle en los apartados de enfermedades de nervios periféricos del [capítulo 43](#).

### Tratamiento y prevención

Kagan et al. han evaluado la tolerancia de la médula espinal del adulto a la radiación y para ello tomaron en consideración el volumen de tejido radiado, la duración de dicho tratamiento y la dosis total. Estos autores revisaron todos los casos publicados hasta 1980 y concluyeron que era posible evitar el daño por radiación si se conservaba la dosis total en nivel menor de 6 000 cGy y se practicaba en un lapso de 30 a 70 días, a condición de que cada fracción diaria no excediera de 200 cGy y la dosis semanal no rebasara los 900 cGy. Un punto por destacar en los casos publicados por Sanyal et al. fue que la dosis de la radiación rebasó dichos límites. Con dichos conocimientos, los especialistas en radiación tienen la impresión de que ha disminuido la incidencia de tal complicación, en especial con la introducción de nuevos métodos estereotácticos de aplicar la radiación. Por supuesto, si la neoplasia primaria puede causar la muerte a muy breve plazo, la radiación paliativa puede exceder estos límites.

Algunos informes de casos destacan la mejoría temporal de la función neurológica después de administrar corticoesteroides; es importante probar tal tratamiento porque en algunos enfermos al parecer frena el proceso antes de que se destruyan por completo todos los fascículos sensitivos y motores. Se ha afirmado que en respuesta a la administración de productos de degradación de la heparina y de oxígeno hiperbárico, los síntomas tempranos muestran regresión, pero tal dato no ha sido confirmado.

## Lesión de médula espinal causada por corriente eléctrica y rayos

Entre las lesiones físicas agudas de la médula espinal, despierta mucho interés las causadas por corrientes eléctricas y rayos, a pesar de que son excepcionales, porque originan síndromes clínicos poco usuales. Las fuerzas eléctricas también dañan el cerebro y los nervios periféricos; tales efectos serán señalados en forma somera, porque son poco frecuentes y es la médula espinal la que sufre casi siempre lesión grave.

## Lesiones por electricidad

En Estados Unidos, el contacto inadvertido con una corriente eléctrica origina unas 1 000 muertes al año, y muchas más lesiones no letales pero graves. Cerca del 33% de los accidentes letales son consecuencia del contacto con corrientes en el hogar.

Los factores que rigen el daño del sistema nervioso son el amperaje o cantidad de corriente con el que estuvo en contacto la víctima, y no simplemente el voltaje como por lo general se piensa. En cualquier caso particular, asume importancia máxima la duración del contacto con la corriente y la resistencia que ofrece la piel (que disminuye mucho si está húmeda o alguna zona corporal está dentro del agua). Los aspectos físicos de las corrientes eléctricas son mucho más complejos que lo que denotarían estos informes generales (para un comentario más completo conviene consultar las revisiones de Panse y de Winkelman).

Las corrientes eléctricas y el rayo pueden lesionar cualquier parte del sistema nervioso periférico o central. Sus efectos pueden ser inmediatos, como cabe entender, pero revisten mayor interés los casos de daño neurológico que surgen después de un día a seis semanas del accidente (una semana en promedio), y un síndrome más raro de daño de neuronas de la asta anterior, que aparecen después de muchos años. Los efectos inmediatos son consecuencia del calentamiento directo del tejido nervioso, aunque no se conoce en detalle la patogenia de los efectos tardíos; han sido atribuidos a cambios oclusivos vasculares inducidos por la corriente eléctrica, que algunos autores plantean como un mecanismo que explica los efectos tardíos similares de la radioterapia (véanse párrafos anteriores). Sin embargo, el periodo de latencia se mide en meses o años y no en días, y la evolución suele ser más progresiva en vez de resolverse en forma espontánea. Además, en los escasos estudios de necropsia de mielopatía como consecuencia de lesión por electricidad, se ha observado desmielinización extensa de fascículos largos, hasta llegar a la necrosis hística en algunos segmentos e indemnidad relativa de la sustancia gris, pero no hubo anomalías de vasos sanguíneos. A veces se observa fractura de elementos de la columna, por la vigorosa contracción muscular.

Panse describió el síndrome extraordinario de atrofia muscular focal que surge después de semanas o años de un choque eléctrico, y lo llamó *parálisis atrófica espinal*. Aparece cuando la trayectoria de la corriente, por lo común de poco voltaje, va de un brazo a otro (cruza la médula cervical), o de un brazo a una pierna. Si la cabeza constituye uno de los puntos de contacto, la persona pierde el conocimiento o presenta zumbidos, hipoacusia o cefalea por un lapso breve después de la lesión. Dolor y parestesias aparecen de inmediato en la extremidad afectada, pero son pasajeros. Es inmediata la debilidad leve, también unilateral y después de semanas o meses se advierte consunción muscular que asume la forma de atrofia muscular segmentaria. El síndrome remeda la esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*) o la mielopatía transversa (muchos pacientes presentan algún grado de debilidad y espasticidad de las extremidades inferiores). Sin embargo, los autores han atendido dos enfermos con debilidad atrófica asimétrica y profunda de los brazos que comenzó casi 20 años después del choque y evolucionó en el curso de años sin signos de fascículos largos, ambos con el supuesto diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica. A diferencia de las lesiones causadas por corrientes intensas que afectan más bien la sustancia blanca de la médula (véanse párrafos anteriores), la sustancia gris es la lesionada en casos de parálisis atrófica espinal, a juzgar, cuando menos, con base en sus efectos clínicos.

En un reducido número de enfermos que han sobrevivido, después de un intervalo asintomático de días o meses, se advierte hemiplejía de comienzo apopléjico con afasia o sin ella, o un síndrome del cuerpo estriado o del tronco del encéfalo, tal vez por la oclusión trombótica de los vasos cerebrales con infarto de tejido, pero tal trastorno no ha sido estudiado en detalle.

Genera mayores controversias el problema independiente de la relación de un choque eléctrico y la aparición ulterior de ALS típica. En muchas series existe el factor negativo de que sólo en retrospectiva se obtuvieron los datos respecto del choque eléctrico. Si bien los autores han conocido unos cuantos casos importantes de esta relación, incluidos dos que padecieron amiotrofia grave de la extremidad que estuvo en contacto con la fuente eléctrica muchos años antes, la relación con la enfermedad típica de la neurona motora se considera coincidental.

## Lesiones por rayos

Los factores que intervienen en lesiones por rayos no han sido definidos con la precisión que se tiene con las descargas eléctricas, pero los efectos son muy similares. Los golpes directos a menudo son letales; los golpes cercanos causan daño neurológico, como se describe a continuación. La descarga afecta sobre todo sitios altos topográficamente como árboles, colinas y torres, y por ello es mejor no resguardarse en tales zonas; si una

persona está a campo abierto lo que deberá hacer es acurrucarse en el suelo en decúbito lateral, con ambas piernas juntas.

Las líneas rojas arborescentes de las quemaduras de la piel denotan el punto de contacto de la energía generada por un rayo directo o próximo, y la vía que sigue en el cuerpo se puede deducir, aproximadamente, de las secuelas clínicas. La persona muere como consecuencia de fibrilación ventricular o de los efectos de la sequedad extraordinaria que produce el calor en el cerebro. El rayo que incide en la cabeza es en particular peligroso y causa la muerte en 30% de los casos. Casi todas las personas alcanzadas por el rayo en el comienzo están inconscientes, sin importar el sitio de penetración de la electricidad. Las que sobreviven recuperan el conocimiento a muy leve plazo y de manera completa. En raras ocasiones persiste durante una o dos semanas la fase de inconsciencia o de agitación-confusión. Son muy raras las crisis convulsivas persistentes.

Por lo regular hay perturbación de las funciones sensitivomotoras de una extremidad o de las cuatro, que pueden estar pálidas, frías o cianóticas. Por norma, los signos anteriores terminan por desaparecer, aunque en algunos casos persisten o aparece parálisis atrofica de una extremidad o parte de ella después de un intervalo asintomático de meses, tal como ocurre luego de lesión por una corriente eléctrica.

Hay informes de una polineuropatía grave de predominio motor que aparece después de un periodo variable y aunque tiene similitudes con el trastorno de neurona motora vinculado con una lesión eléctrica descrito en la sección previa, existe una relación más probable con el evento menos frecuente de lesiones por rayos. Se ha sabido de algunos casos de recuperación después de polineuropatía generalizada, después de lesión por un rayo, pero en la experiencia de los autores con una víctima, hubo daño axónico profundo y generalizado con escasa recuperación ([cap. 43](#)).

## Mielopatía después de anestesia raquídea

Este tema se presenta con las demás formas de lesión de médula espinal en un intento por lograr una mejor clasificación. Después de anestesia raquídea prolongada surgen a veces paraparesias pasajeras y a menudo asimétricas, pero tal vez sean consecuencia del efecto temporal de los fármacos inyectados en las raíces de la cola de caballo ([cap. 43](#)). La inyección inadvertida del anestésico de modo directo en el cono medular ha causado a veces un daño más grave y permanente (consúltense [Hamandi et al.](#); [Wilkinson et al.](#)). El paciente señala sentir debilidad e insensibilidad de una extremidad inferior en un lado, inmediatamente después de la inyección o al recuperar la consciencia si se utilizó sedación. En la MRI se identifica una reacción traumática excéntrica dentro de la porción inferior de la médula espinal. Esta complicación es poco frecuente, pero ha sucedido incluso en manos de anestelistas expertos; el problema citado ha sido la identificación errónea del espacio intervertebral L3-L4. Existe la misma posibilidad que las agujas de punta plana ocasionen la lesión del cono como las de bisel cortante. La aracnoiditis por los fármacos irritantes, no usados ya casi nunca, también podía originar en el pasado una mielopatía ([cap. 10](#)).

## MIELITIS (MIELOPATÍAS INFLAMATORIA)

En el siglo XIX se denominaba *mielitis* a casi cualquier enfermedad de la médula espinal. En 1895, Morton Prince, en su *Dercum's Textbook of Nervous Diseases*, mencionó las mielitis traumáticas o compresivas y otras más y dio un significado impreciso a dicho término. Poco a poco se ampliaron los conocimientos de neuropatología y de tal categoría fueron eliminadas una enfermedad tras otra, hasta que quedaron sólo los verdaderos cuadros inflamatorios.

En la actualidad, la médula espinal es el sitio en que surge un número limitado de cuadros inflamatorios e infecciosos y no infecciosos, de los cuales algunos destruyen de manera selectiva las neuronas, otros afectan de modo predominante la sustancia blanca (fascículos) y otro grupo más afecta las meninges y la sustancia blanca o culmina en necrosis de la sustancia gris y blanca. Otros términos especiales, que califican a la *mielitis*, se usan para indicar con mayor precisión la distribución del proceso: si se circunscribe a la sustancia gris, la expresión apropiada sería *poliomielitis*; y si afecta la sustancia blanca, *leucomielitis*. Si hay afectación de la médula en todo su espesor (plano transversal) en uno o más niveles, cabría llamar al trastorno *mielitis transversa* (a pesar de que el término se utiliza de manera más amplia para señalar muchas mielitis); si las lesiones son múltiples y diseminadas, en un gran tramo vertical, se utilizan los adjetivos *difusa* o *diseminada* y en fecha reciente se ha introducido el término *mielopatía longitudinalmente extensa* para denotar una forma especial de mielopatía necrótica que se relaciona en la mayor parte de los casos con autoanticuerpos circulantes particulares ([cap. 35](#)). El término *meningomielitis* denota la inflamación combinada de meninges y médula espinal, y el de *meningoradiculitis* la combinación de afectación meníngea y de raíces nerviosas. Recibe el nombre de *paquimeningitis* el cuadro inflamatorio circunscrito a la duramadre espinal, y si se reúne material infectado en el espacio epidural o subdural recibe los nombres de *absceso espinal epidural* o *subdural* o *granuloma* como correspondería al caso. Los adjetivos *agudo*, *subagudo* y *crónico* denotan el elemento cronológico de evolución de los síntomas mielíticos; corresponde, en términos generales, a un lapso de algunos días, dos a seis semanas, o más de seis semanas, respectivamente. En párrafos siguientes serán señaladas las causas principales de la mielitis.

## Clasificación de enfermedades inflamatorias de la médula espinal

### I. Mielitis por virus ([cap. 32](#))

- A. Enterovirus (virus Coxsackie grupos A y B, de poliomielitis y otros)
- B. Herpes zoster
- C. Mielitis del sida
- D. Virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), citomegalovirus (CMV), herpes simple
- E. Rabia
- F. Arbovirus-Flavivirus (japonesa, del Nilo occidental, etc.)
- G. Virus linfotrópico de linfocitos T del ser humano de tipo I (HTLV-I, *human T-cell lymphotropic virus type I*); paraparesia espástica tropical

### II. Mielitis secundaria a cuadros bacterianos, micóticos, parasitarios y granulomatosos primarios de las meninges y la médula espinal ([cap. 31](#))

#### A. *Mycoplasma pneumoniae*

#### B. Enfermedad de Lyme

#### C. Mielitis piógena

1. Absceso y granuloma epidural agudo
2. Absceso de la médula espinal

#### D. Mielitis tuberculosa ([cap. 31](#))

1. Mal de Pott, de la columna, con compresión medular secundaria
2. Meningomielitis tuberculosa
3. Tuberculosis vertebral

#### E. Infecciones parasitarias y micóticas que producen granuloma epidural, meningitis localizada o meningomielitis y abscesos, en particular algunas formas de esquistosomosis ([cap. 32](#))

#### F. Mielitis sifilítica ([cap. 31](#))

1. Meningorradiculitis crónica (tabes dorsal)
2. Meningomielitis crónica
3. Sífilis meningovascular
4. Meningitis gomatosas que incluye paquimeningitis espinal crónica

#### G. Mielitis por sarcoide ([cap. 31](#))

### III. Mielitis inflamatoria no infecciosa ([cap. 35](#))

#### A. Mielitis posinfecciosa y posvacunal

#### B. Esclerosis múltiple (MS, *multiple sclerosis*) recidivante o progresiva aguda o crónica

- C. Mielitis necrosante subaguda, neuromielitis óptica (NMO, enfermedad de Devic; mielopatía longitudinalmente extensa) por anticuerpos contra acuaporina ([cap. 35](#))
- D. Mielopatía del lupus y otras formas de trastornos del tejido conjuntivo y anticuerpos antifosfolípidos
- E. Mielopatía y poliomiелitis paraneoplásicas ([cap. 30](#))

Puede advertirse en la lista anterior la inclusión de muchas enfermedades diferentes y sin vínculo alguno y que posiblemente la descripción general no abarque la diversidad de procesos patológicos. De manera general, las entidades más frecuentes que atiende el neurólogo son las mielitis causadas por esclerosis múltiple y los cuadros posinfecciosos; ello se observó en la serie reunida por [Seze et al. \(2001a\)](#); [Nowak et al.](#) notificaron una distribución similar. Como se destacó en la lista, en otros capítulos de este volumen se tratan muchas de las mielitis, en relación con las enfermedades de las que forman parte. En este apartado sólo serán comentadas las principales categorías y descritos algunos de los subtipos comunes.

## Mielitis viral

Los miembros importantes de esta categoría son los enterovirus, de los cuales son ejemplos los virus Coxsackie y de poliomiелitis; herpes zoster, arbovirus como el del Nilo occidental y de la encefalitis equina y el de sida (Véase también el [cap. 32](#)). Los enterovirus en particular muestran afinidad por neuronas de las astas anteriores de la médula y por los núcleos motores del tronco del encéfalo (son neurotrópicos y ocasionan una enfermedad que de manera genérica se ha llamado *poliomiелitis*), y el virus de herpes zoster, en los ganglios de raíces dorsales; en ese caso, las perturbaciones de la función se manifiestan en las neuronas motoras y sensitivas, respectivamente, y no en los fascículos espinales. Habría que insistir que los autores han atendido pacientes que mostraron destrucción de las neuronas del asta anterior como consecuencia de ataque de un enterovirus diferente del de la poliomiелitis (consúltense párrafos adelante). El virus del Nilo occidental muestra la misma propensión a lesionar las neuronas recién mencionadas. El comienzo de tales trastornos es agudo y asume la forma de meningomiелitis febril. Se observan fiebre, síntomas generales y a veces cutáneos (en el caso del zoster), pero la afectación del sistema nervioso es la más significativa. La persona muestra los efectos inmediatos de destrucción neuronal y poco después surge moderada mejoría conforme hay recuperación de algunas neuronas. En etapas posteriores de la vida, tal vez a medida que la pérdida de neuronas por el envejecimiento disminuye el número de astas anteriores, puede haber una mayor pérdida de potencia de los músculos debilitados en forma original por la poliomiелitis (síndrome de pospolio).

Ha habido informes relativamente infrecuentes de mielitis más o menos transversa causada por el virus de herpes simple ([HSV, *herpes simplex virus*] tipos 1 y 2); de varicela-zoster (VZV, *varicella-zoster virus*); CMV, EBV, cualquiera de los virus de la hepatitis y el virus SV70 (causante de la conjuntivitis epidémica), y algunos casos se han observado en individuos con estados de inmunodeficiencia, en particular sida. La situación es más compleja en su aspecto clínico, ya que muchos de los agentes en cuestión también pueden desencadenar una variedad posinfecciosa de mielitis que se describe en este capítulo y en los [capítulos 32 y 35](#). Las infecciones por HSV tipo 2 y CMV también originan radiculitis lumbosacra aguda con retención de orina (síndrome de Elsberg). En unos cuantos pacientes de mielitis por zoster se advierten signos de necrosis inflamatoria extensa de la médula espinal con afectación de los fascículos sensitivos y motores, lo cual origina síndromes parapléjicos y tetrapléjicos agudos transversos. La pleocitosis en el LCR y la identificación del DNA viral por la reacción en cadena de la polimerasa o por cultivo directo del LCR, confirma el diagnóstico de infección viral primaria, como se expone en el [capítulo 32](#).

Se sabe de otras formas raras de reacciones poliomiелíticas de origen desconocido, tal vez viral. Un trastorno de ese tipo asume en un inicio la forma de meningomiелitis febril o afebril aguda y origina parálisis y flacidez de extremidades, sin afectar el tronco del encéfalo, pero sí el diafragma, en grado variable. Algunos de estos pacientes han tenido un carcinoma o enfermedad de Hodgkin y el cuadro patológico fue más típico de una reacción viral poliomiелítica, y no de síndromes paraneoplásicos comunes ([cap. 30](#)). En la llamada rabia tranquila se ha señalado afectación de la sustancia blanca con parálisis sensitiva y motora por debajo del nivel de la lesión (a diferencia de la forma habitual de encefalitis por rabia “furiosa”), y en una infección transmitida por la mordedura de un mono, llamada *virus B*. Son decididamente raras. Son más comunes la mielopatía viral del VIH-sida y la infección por HTLV-I. Con las dos excepciones, cabría señalar que cualquier mielitis que se expresa de manera intrínseca por disfunción de fascículos motores y sensitivos al final no será de origen viral, sino más bien de algunos de los cuadros patológicos dentro de la categoría III (no infecciosos e inflamatorios), de la clasificación anterior, por ejemplo, esclerosis múltiple. En párrafos siguientes se describen la singular mielopatía vacuolar del VIH y la que corresponde a las infecciones por HTLV humanas.

## Mielopatía vacuolar con VIH



Se ha podido conocer la afectación neurológica del sida y por ello se han estudiado con detalle algunas de las características clínicas y patológicas de la mielopatía viral (véase también Mielopatía relacionada con VIH, en [cap. 32](#)). Su frecuencia es impresionante, y comprendió 20 de 89 casos sucesivos de sida en el cual [Petito et al.](#) hicieron el estudio forense. A menudo, los síntomas y signos clínicos de afectación de la médula espinal son disimulados por una neuropatía o uno o más de los trastornos cerebrales que complican el sida, por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), o por una infección por oportunistas (enfermedad por CMV, toxoplasmosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva [PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*]). En cinco casos de mielopatía vacuolar grave de la serie de Petito, surgió debilidad de extremidades inferiores o de extremidades inferiores y superiores, a menudo asimétrica y que se desarrolló en un lapso de semanas, y al cuadro se agregaron los cuadros de afectación de haces sensitivos y alteraciones de esfínteres. En la experiencia de los autores la ataxia sensitiva ha sido un signo temprano frecuente. En el LCR se advierte un corto número de linfocitos, un incremento pequeño del nivel de proteínas y a veces células gigantes anormales.

La sustancia blanca de la médula espinal está vacuolada, lo que se observa como dilataciones dentro de las vainas de mielina de los tractos largos. Los cambios son más graves en los segmentos torácicos, con afectación difusa de las columnas posterior y lateral. Los axones son dañados en menor grado y abundan los macrófagos llenos de lípido. En algunos casos en el encéfalo se pueden identificar lesiones vacuolares similares. Las lesiones de la médula espinal se asemejan a las de la degeneración combinada subaguda, pero los niveles de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico son normales (los autores observaron una lesión similar en uno de sus pacientes de lupus eritematoso crónico).

Los antirretrovirales que retrasan la evolución de sida, con excepción de unos cuantos casos, al parecer tienen poca acción en la mielopatía y lo único a lo que puede recurrir el médico es al tratamiento sintomático de la espasticidad.

### Paraparesia espástica tropical causada por el virus linfotrópico de linfocitos T del ser humano de tipo I (HTLV-I)

La enfermedad despertó el interés de los neurólogos hace unos 50 años, gracias a las observaciones y los escritos de Cruickshank. Sin embargo, apenas en fecha reciente se identificó una enfermedad infecciosa-inflamatoria crónica de la médula espinal causada por el retrovirus HTLV-I y se ha denominado mielitis tropical; las consecuencias de tal descubrimiento son amplias y abarcan inclusive enfermedades desmielinizantes y tal vez las degenerativas.

La enfermedad de médula espinal de este tipo ha sido notificada en las islas del Caribe, el sureste de Estados Unidos, el sur de Japón, América del Sur y África. Las manifestaciones clínicas incluyen paraparesia de evolución progresiva y lenta con hiperreflexia tendinosa e intensificación de los signos de Babinski; el trastorno del control esfinteriano por lo común constituye una manifestación temprana, pero en el curso de meses o años aparecen parestesias simétricas, disminución de los sentidos vibratorios y de posición y ataxia. Unos cuantos pacientes también tienen una polineuropatía acompañante, como en los primeros casos de Cruickshank. Por lo regular no hay afectación de las extremidades superiores (excepto tal vez reflejos tendinosos muy intensos), y también persisten las funciones cerebrales y del tronco del encéfalo.

En el LCR se detectan cantidades bajas de linfocitos del tipo T (10 a 50 células/mm<sup>3</sup>); concentraciones normales de proteína y glucosa y un mayor contenido de inmunoglobulina G (IgG) con anticuerpos contra HTLV-I. El diagnóstico se confirma con la detección sérica de anticuerpos contra el virus. En la MRI se advierte disminución del volumen de la médula espinal y también se observan lesiones en la sustancia blanca en la porción subcortical del cerebro. Los estudios neuropatológicos han corroborado la presencia de mielitis inflamatoria con lesiones espongiiformes focales, desmielinizantes y necróticas, infiltrados perivasculares y meníngeos de células inflamatorias y destrucción focal de la sustancia gris. Los sitios principales de afectación son las columnas posteriores y los fascículos corticoespinales, preferentemente de la médula dorsal.

Ante la evolución lenta, es fácil confundir las manifestaciones clínicas con las de la paraplejía espástica progresiva de la variedad hereditaria, enfermedad esporádica de neurona motora o la fase crónica de la esclerosis múltiple. También se identifican las semejanzas con la mielopatía por sida ya descrita aquí, pero no se detectan los otros signos de la infección por VIH. En estudios preliminares se ha señalado que una sola infusión intravenosa de mogamulizumab, anticuerpo contra el linfocito T CCR4, disminuye la carga viral y mejora la espasticidad y la función motora ([Sato et al.](#)).

### Mielitis secundaria a enfermedades bacterianas, micóticas, parasitarias y granulomatosas

Con escasas excepciones, la clase de enfermedad de médula espinal señalada conlleva pocas dificultades para su diagnóstico (Véase también el [cap. 31](#)). El elemento clave respecto de la patogenia es el LCR. En muchos casos, la reacción inflamatoria de las meninges es sólo una manifestación de un cuadro generalizado (sistémico). La lesión de médula espinal puede afectar en forma predominante la piamadre-aracnoides (leptomeningitis), la

duramadre (paquimeningitis) o el espacio epidural, es decir, asume la forma de un absceso o un granuloma compresivo o puede aparecer en los huesos vecinos de la columna. En algunas formas agudas hay afectación simultánea de la médula y las meninges o predominan a veces las lesiones en la primera. La meningitis espinal crónica puede afectar las arterias o las venas piales y a medida que los vasos inflamados presentan trombosis, la médula espinal sufre infarto (mielomalacia). La inflamación meníngea crónica puede originar fibrosis constrictiva y progresiva de la pia (aracnoiditis espinal), que virtualmente estrangula la médula. En algunas situaciones hay daño progresivo de las raíces raquídeas, en particular las lumbosacras, que tienen un largo tramo de exposición meníngea. Las raíces posteriores que penetran en el espacio subaracnoideo cerca de las vellosidades aracnoideas (sitio de resorción de LCR) tienden a presentar un daño mayor que las anteriores (como ocurre en la tabes dorsal). Como dato interesante se sabe de casos de meningitis cefalorraquídea crónica por completo asintomática, hasta que surge el daño de la médula o las raíces raquídeas.

La mielitis bacteriana poco frecuente, pero peculiar, causada, o en algún sentido precipitada, por *M. pneumoniae*, microorganismo de la neumonía atípica, ha terminado por ser considerada como una enfermedad inmunitaria posinfecciosa y se expone en el [capítulo 31](#). Sin embargo, en algunos pacientes en los comienzos de la enfermedad se detectan en el LCR fragmentos de DNA del microorganismo mencionado, lo cual sugiere la posibilidad de infección bacteriana directa de la médula. No se sabe si el tratamiento con antibióticos modifica la evolución de la enfermedad.

El *absceso bacteriano de la médula espinal* es raro, particularmente en comparación con el de tipo espinal epidural y se identifica por MRI. En ocasiones surge como una sola metástasis piógena de una infección distante, y bacteriemias en las subsecuentes, pero más a menudo la propagación se hace desde un sitio quirúrgico vecino infectado o una conexión fistulosa con un absceso pararraquídeo superficial. La osteomielitis vertebral se describe mejor en relación con el absceso epidural.

### Mielitis por sarcoide

Los granulomas por *sarcoide* aparecen en la forma de una o varias tumoraciones intramedulares como en los pacientes cuyos casos fueron publicados por Levivier *et al* (Véase también el [cap. 31](#)). En la experiencia de los autores, la lesión granulomatosa, que puede ser focal o multifocal, simula la enfermedad desmielinizante en cuanto a su tendencia a recidivas y remisiones y también su respuesta a los corticoesteroides. Las características principales en los pacientes atendidos por los autores han sido paraparesia ascendente asimétrica y alteraciones de la vejiga. Por lo común hay signos de sarcoidosis sistémica y el LCR es anormal (mayor nivel de proteínas e incremento del número de células; la glucosa es casi siempre normal), pero los autores han atendido algunos casos de sarcoide circunscrito a la médula espinal antes de que se manifestara plenamente en el mediastino (es decir, la CT de tórax no mostró adenopatía hiliar o neuropatía parenquimatosa difusa). Se puede encontrar una elevación en la concentración de IgG en el LCR y bandas oligoclonales, pero no son signos constantes; a menudo se identifican histiocitos activados en el LCR.

El empleo de enzima convertidora de angiotensina en el LCR, para diferenciar la sarcoidosis respecto de la MS, tiene como inconveniente el hecho de no contar con cifras normativas, pero en opinión de expertos, su nivel aumenta en 66% de los enfermos. La MRI es anormal y en el cono y otras zonas de la médula se identifican lesiones intramedulares. Sin embargo, el signo más característico es el realce nodular multifocal-subpial de las meninges junto a la lesión en el interior de la médula o en raíces nerviosas, cuadro que remeda la infiltración meníngea por neoplasias. El diagnóstico se confirma con biopsia de ganglios mediastínicos o biopsia de las meninges espinales, las raíces espinales y la médula subpial afectada (método menos conveniente).

En ocasiones, otros cuadros granulomatosos raros han originado una mielopatía compresiva intrínseca, o con mayor frecuencia, extrínseca, e incluye brucelosis, xantogranulomatosis y granuloma eosinófilo. El médico puede sospechar el diagnóstico si con el tiempo se manifiesta un cuadro generalizado, pero en algunos casos sólo la imagen histológica de la pieza operatoria es la que indica con claridad el trastorno primario.

### Absceso epidural espinal

Conviene destacar este trastorno, porque el médico no identifica el trastorno o lo confunde con otra enfermedad, a veces con resultados desastrosos. Puede afectar a niños o adultos. La infección del espacio epidural tiene muy diversos orígenes. El microorganismo causal más frecuente es *Staphylococcus aureus* y le siguen en frecuencia estreptococos, bacilos gramnegativos y anaerobios. Una lesión del dorso, que por lo general tiene muy poca importancia, la furunculosis u otra infección de piel o heridas o la bacteriemia, pueden permitir la siembra del espacio epidural espinal o de un cuerpo vertebral; ello origina osteomielitis, con extensión del proceso purulento hacia el espacio epidural. En ocasiones la propagación se hace a partir de un disco infectado. La diabetes y el tratamiento reciente de cáncer pueden ser factores de riesgo. Otra fuente es la septicemia en un toxicómano después de utilizar jeringas no estériles o inyectar drogas contaminadas. El órgano afectado más a menudo es la columna torácica, tal vez por su mayor longitud, en comparación con otros segmentos raquídeos.

Los microorganismos pueden ser introducidos en el espacio epidural durante operaciones de la columna o rara vez a través de una aguja para punción lumbar durante anestesia epidural o raquídea o de inyecciones epidurales de corticoesteroides u otros fármacos. En tales circunstancias la localización se hace sobre las raíces lumbares y sacras. En dichos casos de *absceso epidural de la cola de caballo*, la lumbalgia puede ser intensa, pero son pocos los signos neurológicos, salvo que la infección ascienda hasta el segmento lumbar y torácico superior de la médula. Hay que reconocer que algunos casos, incluso los fulminantes, no tienen un origen claro en el cuerpo para el absceso bacteriano, pero muchos de esos casos se observan en diabéticos o pacientes con cáncer, incluso si estos últimos reciben tratamiento adecuado.

En el comienzo, el proceso purulento en la región cervical o dorsal se acompaña de febrícula y dolor sordo local, por lo común intenso, y en muchos casos en término de uno o varios días, seguido por dolor radicular. A veces surgen cefalea y rigidez de nuca; muy a menudo surge sólo dolor persistente y aversión a mover el dorso. Después de unos días puede haber una paraparesia de evolución rápida que se acompaña de hipoestesia en las zonas inferiores del cuerpo y parálisis de esfínteres. En algunos casos, la evolución de la mielopatía es más gradual. En la exploración se observan todos los signos de una lesión transversa completa o parcial de la médula, incluidos elementos de la sección de la médula espinal si la parálisis evolucionó de modo rápido. La percusión de la columna desencadena dolor intenso en el sitio de la infección.

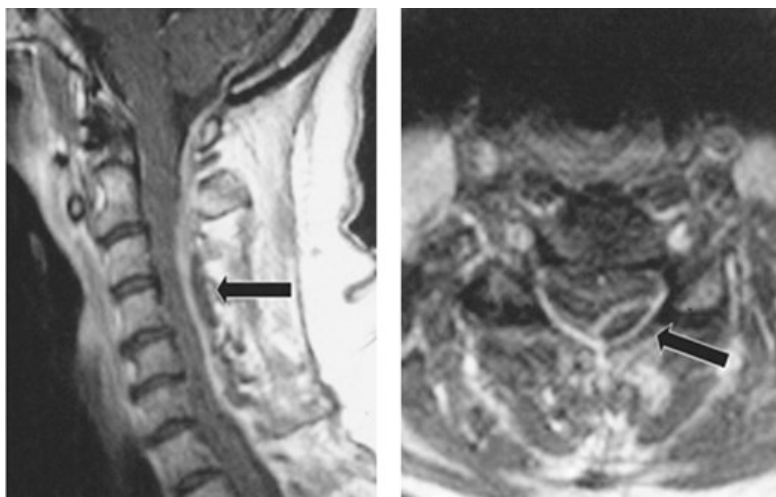
A menudo se diferencia entre esta forma típica aguda de absceso, de la subaguda y de un tipo más indolente causado por una lesión parcialmente granulomatosa en varios segmentos espinales. Esta forma no siempre requiere tratamiento quirúrgico, como se revisa adelante.

### Diagnóstico

Por lo general, el diagnóstico puede confirmarse en la MRI (fig. 42-2), pero se debe tener cuidado de obtener imágenes rostrales y caudales de los niveles suficientes para detectar la colección infectada. Es posible que después de varios días, los márgenes de la colección purulenta estén intensificados.

FIGURA 42-2.

MRI de un absceso epidural espinal que comprime la porción dorsolateral de la médula cervical. Imágenes: sagital (*izquierda*) y axial (*derecha*). Imágenes con realce de gadolinio en T1 que muestran la acumulación de pus con mayor densidad en la periferia y abarca varios segmentos de vértebras (flechas).



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Si para el diagnóstico se hizo una punción lumbar en el LCR por lo común se identifica un número relativamente pequeño de leucocitos (por lo regular menos de 100 células/mm<sup>3</sup>), a base de polimorfonucleares y linfocitos, por supuesto, salvo que la aguja penetre en el absceso y en este caso se extrae pus. El contenido proteínico de LCR es grande (100 a 400 mg/100 ml o más), pero el nivel de glucosa es normal. Entre los indicadores importantes del diagnóstico están aceleración de la tasa de eritrosedimentación, incremento del nivel de **proteína C** reactiva y leucocitosis periférica a base de neutrófilos; la última de estas cuantificaciones es anormal en 66% de los pacientes. En cultivos de sangre se identifica el microorganismo, en una proporción similar. Muy pocas veces son positivos los cultivos de LCR. Sigue siendo una referencia útil la antigua serie publicada por Baker et al. y también la reciente publicada por Darouiche. El diagnóstico diferencial incluye otras formas de compresión medular y en casos con sección de la

médula espinal arrefléxica, tetraparesia e insuficiencia respiratoria, síndrome de Guillain-Barré.

## Tratamiento

Los hallazgos clínicos anteriores y los signos de mielopatía requieren que se realice una MRI relativamente rápido o una mielografía por CT si no es posible, para demostrar la masa del absceso y determinar su nivel tal como han resumido [Ropper y Ropper](#). Sin la práctica operatoria de laminectomía y drenaje antes de que comience la parálisis, se torna más o menos irreversible la lesión de la médula, que en parte tal vez sea consecuencia de isquemia venosa. En el comienzo habrá que administrar grandes dosis de antibióticos de amplio espectro y el tratamiento se particularizará con base en datos de cultivos y el material del absceso o de la sangre, o del origen supuesto de las bacterias, casi siempre estafilococos.

Si la anomalía primaria es la osteomielitis de un cuerpo vertebral, la extensión epidural podrá abarcar sólo algunas raíces sensitivas y motoras espinales y quedarán intactos los fascículos largos y otras estructuras intramedulares. En algunos casos de abscesos epidurales cervicales, las principales anomalías neurológicas son cuello rígido, fiebre y debilidad del deltoides-bíceps. Después de haber insistido en la urgencia del tratamiento, se sabe de situaciones en que los pequeños abscesos epidurales no comprimen la médula y se circunscriben a uno o dos niveles como máximo, y en ellos los autores no han practicado la cirugía y se han decidido por la administración de antibióticos solos. Asimismo, en muchos casos el absceso epidural lumbar y la compresión de la cola de caballo sin signos neurológicos pueden ser tratados sólo con antibióticos, aunque algunos cirujanos se inclinan por el drenaje, que debe practicarse en caso de osteomielitis. Es importante continuar el tratamiento con antibióticos durante algunas semanas y se explorará al paciente a intervalos regulares y practicarán estudios seriados de MRI, de la región afectada.

Incluso después de drenaje y antibioticoterapia de un absceso epidural con los cuales al parecer se obtuvieron buenos resultados, puede haber una evolución lenta y después un síndrome estático de compresión incompleta de la médula; es consecuencia de formación de una reacción fibrosa y granulomatosa en el sitio operatorio. Es muy difícil distinguir entre la tumoración inflamatoria mencionada y el absceso epidural residual, incluso con MRI con realce, pero la persistencia de la fiebre, la leucocitosis y la aceleración de la velocidad de eritrosedimentación, C-reactiva y el recuento leucocitario deben sugerir que el drenaje quirúrgico del absceso fue incompleto.

También existen *abscesos subdurales espinales* por infecciones bacterianas y cuyas manifestaciones clínicas es indistinguible de los epidurales. La MRI casi siempre permite aclarar la situación, pero el mielograma por CT ofrece un indicio, ya que la lesión subdural tiene un margen menos nítido y por lo general una mayor extensión vertical. Si las infecciones epidural y subdural progresan por retraso en el diagnóstico o tratamiento inadecuado, también pueden convertirse en mielomeningitis adhesiva crónica local.

Las *infecciones subagudas piógenas* y las *granulomatosas* (tuberculosas, micóticas), también aparecen en el espacio epidural espinal, como será señalado adelante.

## Osteomielitis bacteriana vertebral

Este proceso se presenta en yuxtaposición al absceso epidural, con el cual está muy relacionado. Como con otras formas de osteomielitis, la infección vertebral casi siempre se debe a la implantación hematógena de bacterias durante episodios de bacteriemia o se produce por introducción de bacterias exógenas durante la cirugía espinal, sobre todo si se incorporan catéteres u otros dispositivos, como en la estabilización espinal. En caso de infección posoperatoria, casi siempre participan estafilococos coagulasa-negativos o propionibacterias, mientras que en caso de bacteriemia puede haber múltiples microorganismos de baja virulencia implicados, incluidos estafilococos. La fuente de la bacteriemia puede ser una infección urinaria, endocarditis o consumo de drogas intravenosas, aunque muchos pacientes afectados también tienen diabetes e inmunodepresión y se someten a diálisis por insuficiencia renal. En el grupo de los inmunodeprimidos pueden encontrarse microorganismos inusuales o endémicos, como *Brucella*. Sin embargo, en casi la mitad de los enfermos que no se sometieron a cirugía no se identifica una fuente. Alrededor del 20% de los casos tiene un absceso epidural relacionado, como se explicó antes. Esto a menudo se manifiesta por aumento del dolor local en la espalda o dolor muy intenso desde el principio.

La columna lumbar es la región afectada con mayor frecuencia (a diferencia de la distribución torácica frecuente de los abscesos epidurales). La presentación típica es relativamente vaga con lumbalgia, leucocitosis y aumento de la proteína C-reactiva, pero la fiebre es inconstante. Pueden usarse varios tipos de imágenes para demostrar la infección, pero la MRI es más confiable que la CT para demostrar el edema en el interior de la médula ósea, y si hay destrucción del disco adyacente a un cuerpo vertebral afectado, la infección es casi segura. Los gammagramas óseos con tecnecio se usaban a menudo para demostrar la osteomielitis en general, pero los hallazgos eran inespecíficos. Un adagio conocido dice que las neoplasias que afectan el

cuerpo vertebral no cruzan el espacio del disco.

Un factor limitante ha sido la necesidad de biopsia del hueso afectado cuando los hemocultivos son negativos y no se encuentra una fuente evidente de infección en el cuerpo. Por lo general, se sugiere este procedimiento, aunque la extensión de la infección del cuerpo vertebral a los espacios paravertebral o epidural también puede observarse en la CT.

Se ha sugerido iniciar el tratamiento con fluoroquinolonas, con o sin [rifampicina](#), como una estrategia general mientras se identifican las bacterias infectantes. Por lo general, el tratamiento se continúa al menos cuatro a seis semanas, o más, aunque no hay una guía clara sobre la duración adecuada. Casi nunca se recurre a la extirpación quirúrgica del hueso infectado, a menos que la osteomielitis sea resultado de material implantado durante una cirugía previa de columna vertebral. Casi siempre es necesario retirar el material. Es probable que sea adecuada la vigilancia para detectar infección persistente después del tratamiento, pero la MRI no ha sido útil para esto. Parece que son más confiables los marcadores inflamatorios en la sangre. Zimmerli publicó un artículo con una revisión minuciosa sobre este tema.

### Absceso de médula espinal

Hart en 1830 describió por primera vez la acumulación de pus dentro del parénquima medular, que a pesar de ser un trastorno raro, para 1994 se habían notificado 73 casos ([Candon y Frerebeau](#)). En algunas situaciones, se supo que la persona había tenido una infección bacteriana sistémica, septicemia o endocarditis; en otras, se advirtió un absceso en la piel o tejidos subcutáneos vecinos, con una fístula a la médula espinal a través de un agujero intervertebral. El absceso de médula espinal es una complicación rara de la disrafia espinal o de un trayecto fistuloso abierto, propio del desarrollo. Los síntomas son casi idénticos a los del absceso epidural, en particular, dolor espinal y radicular, seguido de parálisis sensitiva y motora; los hallazgos en LCR también son iguales. [Woltman y Adson](#) describieron el caso de un paciente en quien el drenaje quirúrgico de un absceso intramedular encapsulado permitió la recuperación clínica, y [Morrison et al.](#) señalaron un caso similar causado por *Listeria monocytogenes*, y pudo ser drenado en forma satisfactoria y quedó suprimida la infección meníngea gracias a la [ampicilina](#) y al [cloranfenicol](#). Antes de que se contara con MRI no había forma de confirmar con certeza el diagnóstico.

### Osteomielitis tuberculosa vertebral (Enfermedad de Pott)

La osteomielitis tuberculosa vertebral, con cifosis (mal de Pott), es un cuadro frecuente en regiones de tuberculosis endémica. Los más afectados son los niños y los adultos jóvenes. La osteomielitis es el resultado de reactivación de la tuberculosis en un sitio que había estado afectado por la propagación hematógena. La endarteritis infecciosa origina necrosis ósea y colapso de los cuerpos vertebrales torácicos o lumbares superiores (con menor frecuencia los cervicales), y como consecuencia, surge la deformidad cifótica con angulación característica ([fig. 42-3](#)). Cualquier grado de inestabilidad adicional rotatoria permite que surja la giba. Muchos pacientes tienen infección tuberculosa medianamente activa, que se manifiesta por fiebre, sudoración nocturna y otros síntomas de tipo general; en todos los casos está acelerada la velocidad de eritrosedimentación, aunque a veces en incrementos pequeños. En algunos sujetos aparece mielopatía compresiva como consecuencia de deformidad de la columna, pero es muy poco frecuente, y un absceso tuberculoso epidural constituye la causa más común de compresión medular (véase adelante). El dato que desconcierta a los autores respecto a la enfermedad de Pott es el resultado excelente que a veces se obtiene con la estabilización externa de la columna y la administración de antituberculosos, por largo tiempo. En un paciente joven reciente de los autores pudo evitarse la operación por la intercesión telefónica de su padre, un médico de India. Aunque existe cierta controversia sobre la cirugía de columna, sí se necesita en presencia de deformidades graves o mielopatía compresiva, como se indica en el [capítulo 31](#).

FIGURA 42-3.

MRI ponderada en T2, con vista sagital, en el caso de espondilopatía tuberculosa de Pott. Un signo muy característico es la deformidad angulada de la columna dorsal. (Por cortesía del Dr. Randall Edgell, New York University Medical Center.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

### Mielitis tuberculosa y absceso epidural

El tuberculoma solitario de la médula como parte de una infección generalizada es muy poco frecuente. Más a menudo, de la vértebra infectada es expulsado pus o tejido caseoso de granulación, lo cual origina compresión epidural de la médula (paraplejía de Pott, diferente de la enfermedad de Pott). En ocasiones la meningitis tuberculosa puede ocasionar arteritis pial e infarto medular. La paraplejía puede surgir antes de que se diagnostique la meningitis tuberculosa. Todas las formas de tuberculosis mencionada son poco frecuentes en Estados Unidos y zona occidental de Europa, pero los autores han atendido un nuevo caso cada cierto número de años, en personas que pasaron etapas anteriores de su vida en India o África. En el [capítulo 31](#) se incluyen comentarios adicionales.

### Meningiomielitis causada por enfermedades micóticas o parasitarias



Diversos microorganismos micóticos o parasitarios pueden afectar la meninge espinal. Las infecciones en cuestión son raras y algunas no se observan en Estados Unidos o están circunscritas a algunas áreas geográficas, en particular en poblaciones de migrantes. *Actinomyces*, *Blastomyces*, *Coccidioides* y *Aspergillus* pueden invadir el espacio epidural a través de los agujeros intervertebrales o por extensión desde un foco osteomielítico vertebral. En la experiencia de los autores, *Cryptococcus*, que origina meningoencefalitis y en contadas ocasiones un granuloma cerebral, pocas veces ocasiona lesiones de la columna y médula. En el caso de la blastomycosis y la coccidioidomicosis, puede haber metástasis hematógenas a la médula o las meninges. En ocasiones, una infección por equinococo de la porción posterior del mediastino puede extenderse al conducto raquídeo (espacio epidural), a través de los agujeros intervertebrales y comprimir la médula espinal.

La *esquistosomosis* (*bilharziasis*) es una causa identificada de mielitis en el Lejano Oriente, África y América del Sur. La médula espinal es el órgano que atacan las tres formas comunes de esquistosoma: *Schistosoma haematobium*, *S. japonicum* y *S. mansoni*, pero en particular el último de tales parásitos (véase “[Esquistosomosis](#)” en [cap. 31](#)). Los huevos de esquistosoma desencadenan una mielomeningorradiculitis granulomatosa intensa. Las lesiones destruyen las sustancias gris y blanca, y los huevos obstruyen las arterias y las venas, y ocasionan isquemia ([Scrimgeour y Gajdusek](#)). Con menor frecuencia, un granuloma localizado ocasiona un síndrome medular y, en contadas ocasiones, la enfermedad asume la forma de mielitis transversa aguda, con necrosis masiva del tejido medular ([Queiroz et al.](#)). Muchos pacientes, días antes de que surja la mielopatía, señalan una dermatosis pruriginosa, “prurito del nadador”, en el sitio de penetración del parásito. En la revisión citada de [Scrimgeour y Gajdusek](#), el periodo de latencia entre la exposición y la aparición de los síntomas varió de 38 días a algunos años. Los autores han atendido a varios pacientes en el curso de los años, en que la médula espinal en la zona torácica baja y la lumbar fue infectada unas tres semanas después que la persona nadó en aguas contaminadas, durante unas vacaciones en el este de África y luego regresó a casa a Estados Unidos. En el LCR se encontró un aumento mínimo del nivel de proteínas, pero en casi todos los casos se advirtió notable pleocitosis que varió de 5 a 500 linfocitos/mm<sup>3</sup> y la concentración de glucosa fue normal o disminuyó muy poco. La eosinofilia sistémica y del LCR fue variable, de tal forma que no constituyó un elemento fiable para confirmar el diagnóstico. Este último se confirmó por el hallazgo de títulos más altos de anticuerpos dirigidos contra el esquistosoma en LCR o sangre. Por lo común también se identificaron bandas oligoclonales de IgG en el LCR. En el material de biopsia de mucosa de rectosigmoide a menudo se identifica al parásito. La administración de prazicuantel frenó la evolución de la enfermedad, pero los pacientes quedaron discapacitados.

## Mielitis de tipo inflamatorio no infeccioso (MS y mielitis aguda y subaguda transversa)

Los trastornos de la médula espinal que integran esta categoría asumen la forma de leucomielitis, con base en la desmielinización o la necrosis de los haces de la médula espinal (Véase [cap. 35](#)). El factor definitivo en su patogenia al parecer es una respuesta inmunitaria desordenada, y en algunos casos, contra una infección y en otras, como la MS, a un trastorno posinfeccioso, idiopático o inmunitario. Surgen síndromes clínicos diversos y la enfermedad básica se clasifica en los textos, con las denominaciones de *mielitis transversa aguda*, *mielitis posinfecciosa* o *posvacunal*, *MS aguda*, *neuromielitis óptica* y *mielitis necrosante*. Si bien cada uno de estos trastornos puede afectar otras zonas del sistema nervioso (muy a menudo los nervios ópticos y el cerebro), con frecuencia las únicas manifestaciones son espinales. Estas mielopatías se caracterizan por grados variables de destrucción inflamatoria, casi siempre con linfocitos congregados alrededor de las vénulas en la médula espinal, pero son tan distintos que se justifica su clasificación aparte. No obstante, se encuentran casos de transición que comparten características clínicas y patológicas de más de una enfermedad en cualquier institución clínica grande y colección patológica. En el [capítulo 35](#) se expusieron los temas de MS, neuromielitis óptica y otras mielitis predominantemente inflamatorias. En este apartado se recapitulan puntos principales.

### Mielitis posinfecciosa posvacunal

Los signos característicos de estas enfermedades son su relación cronológica con algunas infecciones virales o vacunaciones, con la aparición tardía de signos neurológicos en un lapso de pocos días y un curso cronológico monofásico, es decir, un ataque de varias semanas de duración con grados variables de recuperación y sin recurrencias (véase también el [cap.35](#)). Estas enfermedades pueden afectar el cerebro y la médula espinal, en cuyo caso el cuadro se denomina con precisión *encefalomielitis diseminada aguda* (ADEM, *acute disseminated encephalomyelitis*). Con base en las características clínicas de la encefalomielitis posinfecciosa diseminada y los datos de encefalomielitis alérgica experimental en un modelo animal (EAE, *experimental allergic encephalomyelitis*), se supone que la mielitis posinfecciosa tiene naturaleza inmunitaria, lo que refleja un ataque que se circunscribe en mayor o menor grado a la mielina de la médula espinal, como se describe con más detalle en el [capítulo 35](#).

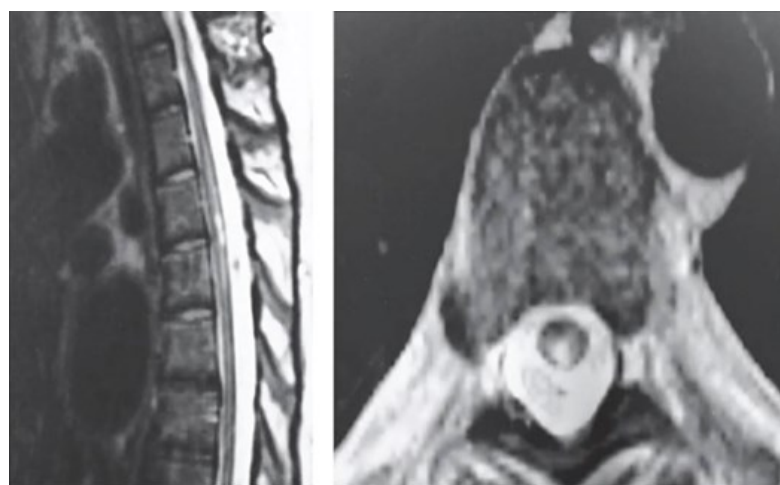
Los antecedentes comunes en estos pacientes incluyen debilidad e insensibilidad de pies y piernas (con menor frecuencia manos y brazos), que aparecen de manera típica y evolucionan en unos cuantos días, y por síntomas sensitivos que ascienden desde los pies y hasta el tronco. Entre los síntomas tempranos frecuentes están las parestesias de pies y piernas que simulan una polineuropatía. En los primeros días también se observan a

menudo perturbaciones de esfínteres y dorsalgia, que pueden surgir en fecha ulterior. La asimetría mínima de los síntomas y los signos, el nivel sensitivo en el tronco y un signo de Babinski son los que definen con nitidez la enfermedad como mielopatía y permiten diferenciarla de una polineuropatía de evolución rápida como el síndrome de Guillain-Barré. A veces surge dorsalgia de grado variable, cefalea y rigidez de cuello. En cerca de la mitad de los casos el paciente identifica una enfermedad infecciosa frecuente, por lo regular un síndrome común de vías respiratorias altas, pero para cuando comienzan los síntomas del sistema nervioso, la fiebre por lo regular ha cedido. La enfermedad evoluciona en el curso de días, a veces en un solo día o, en el otro extremo, en un lapso de una a dos semanas. A pesar del término *mielitis transversa*, en menos de la mitad de los casos se demuestra un ataque en verdad “transverso” de la médula y más a menudo surge un síndrome corticoespinal y espinotalámico incompleto que abarca un lado más que el otro. Como será comentado, por lo regular es imposible distinguir entre un episodio agudo de mielitis posinfecciosa y el primer ataque de SM, pero la balanza se inclina por el primer trastorno cuando se identifica una infección definida antecedente, con algunos microorganismos. El lapso de latencia entre la infección y la mielitis es incierto, pero hay casos corroborados en que el episodio febril se fusiona con el síndrome neurológico, y en otros en el cual el periodo de latencia ha sido de dos semanas; en este sentido conviene dudar de intervalos mucho mayores.

De manera casi invariable, el LCR contiene linfocitos y otros mononucleares en límites de 10 a 50/mm<sup>3</sup> (a veces mucho más), con aumento leve del contenido de proteínas, y cifras normales de glucosa. Sin embargo, a veces se identifican sólo 3 a 4 células/mm<sup>3</sup> o ninguna, de modo que no hay tanta certeza en el aspecto inflamatorio. Por lo común no se identifican bandas oligoclonales. En muchos enfermos atendidos por los autores, en la MRI se han identificado leves anomalías en las señales T2 y mínimo realce con gadolinio, que abarcan dos a tres segmentos espinales. La médula puede mostrar hinchazón en las regiones mencionadas (fig. 42-4), pero algunos de los pacientes con mielitis leve y parcial, atendidos por los autores, mostraron normalidad en sus estudios de resonancia magnética.

FIGURA 42-4.

MRI ponderada en T2 de mielitis posinfecciosa aguda en los planos sagital (A) y axial (B). Hay hiperintensidad anormal en T2 dentro de la médula espinal dorsal con crecimiento leve de la médula. Se observó intensificación moderada después de la infusión de gadolinio (no se muestra).



A  
Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En la experiencia de los autores, son frecuentes las variantes clínicas del síndrome en cuestión, que incluyen un cuadro parestésico casi puro con disfunción de columnas posteriores, y la situación contraria: paraparesia simétrica con analgesia por debajo del nivel en el tronco, pero sin disminución de la sensación profunda (el síndrome que por lo común se vincula con infarto en el territorio de la arteria espinal anterior); un síndrome de disminución variable de la sensibilidad que abarca la pierna y la ingle en un lado o en ambos; una mielopatía por completo lumbosacra o sacra (síndrome del cono medular, con analgesia en silla de montar y perturbaciones de esfínteres), y un síndrome parcial de Brown-Séquard.

En épocas pasadas se observaba más a menudo mielitis posinfecciosa como secuela de enfermedades exantemáticas frecuentes (sarampión, rubeola o varicela). Los signos neurológicos surgían en la etapa en que disminuía la intensidad del exantema, a menudo con una recidiva leve de la fiebre. Casi todos los virus de seres humanos, en un momento o en otro, afectaban a las personas antes de que surgiera la mielitis aguda; sin embargo, los más comunes eran los grandes virus de DNA como el de Epstein-Barr y el citomegalovirus, y en ocasiones también se detectó el ataque por virus de

hepatitis B, varicela, enterovirus y rinovirus. *Mycoplasma* tiene la particularidad de que constituye una bacteria que ha desencadenado la enfermedad, pero como se comenta, no hay certeza en cuanto a la capacidad que tiene para causar infección directa y no una reacción inmunitaria posinfecciosa. La interpretación que los autores hacen de la información publicada inclina la balanza hacia una causa posinfecciosa, y en muchos casos de mielitis de esta índole se supuso la relación con la infección antecedente, aunque no se corroboró. Sólo los vínculos con EBV, CMV y *Mycoplasma* tienen bastante certeza, basados en la regularidad de su aparición, pero pueden reflejar tan solo la facilidad relativa con la que una infección reciente puede confirmarse por métodos serológicos. En este sentido, la lista de infecciones anteriores es muy similar a la que se tiene con el síndrome de Guillain-Barré, con la diferencia notable de *Campylobacter jejuni*, que no ha originado mielitis y que es un antecedente frecuente de la polineuropatía aguda. Es razonable asumir, por ejemplo, que la faringitis, la infección respiratoria y la conjuntivitis, con o sin fiebre, fue un desencadenante probable de la mielitis y que los resultados anormales en las pruebas hepáticas o la faringitis grave con adenopatía cervical casi siempre indica infección por EBV, o con menor frecuencia, por CMV.

Un punto más difícil de entender es el gran número de casos de mielitis, incluidos los corroborados en la necropsia, en que surgió la enfermedad sin una infección antecedente manifiesta. Existe incertidumbre comprensible en tales casos en cuanto a si la enfermedad constituyó la fase inicial de esclerosis múltiple del tipo descrito más adelante en el apartado “Mielitis desmielinizante aguda de la esclerosis múltiple”. De los innumerables enfermos de mielitis transversa que atendieron los autores, menos de la mitad presentaron otros signos de MS después de 10 a 20 años (ésta es una incidencia mucho menor que la de esclerosis múltiple diseminada después de un episodio de neuritis óptica). También se conoce una forma aislada de *mielitis recidivante* desencadenada a veces, aunque no siempre, por una infección en que no hubo lesiones manifiestas en otros sitios del neuroeje y, en consecuencia, guardó una relación ambigua con MS. En párrafos siguientes y en el [capítulo 35](#) se hacen mayores comentarios de la mielitis transversa aguda en relación con otras enfermedades desmielinizantes.

Los *cambios patológicos* en la mielitis posinfecciosa asumen la forma de innumerables zonas subpiales y perivenulares de desmielinización e infiltrados perivasculares y meníngeos de linfocitos y otros mononucleares, y la presencia de histiocitos y microglia pleomórficos en regiones cercanas a la adventicia. Es imposible diferenciar uno por uno los cambios patológicos comentados respecto de los de la esclerosis múltiple.

#### Tratamiento

Una vez que comienzan los síntomas no hay certeza de que algún tratamiento sea siempre útil. El primer impulso del médico en el supuesto de que el mecanismo sea autoinmunitario es administrar corticoesteroides en dosis altas, práctica que han seguido los autores, aunque sin gran convicción. Tal vez sea recomendable la medida anterior, aunque no han surgido pruebas de que ellos modifiquen el curso de la enfermedad. Los autores también han utilizado plasmáferesis o concentrado de inmunoglobulina intravenosa en varios pacientes, con resultados inciertos, aunque tal estrategia al parecer fue útil en los escasos enfermos cuyo comienzo clínico fue explosivo.

El pronóstico de la enfermedad es mejor de lo que podrían sugerir los primeros síntomas. De manera invariable, mejora el cuadro mielítico, a veces en grado sorprendente, pero existen ejemplos en los que las secuelas han sido graves y permanentes. El dolor en la región mesotorácica o el comienzo repentino y grave indican un pronóstico sombrío ([Ropper y Poskanzer](#)). En algunas ocasiones los autores plantearon un pronóstico satisfactorio para la recuperación a largo plazo y confianza de que el cuadro no reaparecería, sólo para advertir más adelante que otros síntomas se recrudecieron en fecha ulterior, lo cual denotó que el cuadro original era quizá de MS.

#### Mielitis desmielinizante aguda de la esclerosis múltiple

Las lesiones de la MS aguda comparten muchas de las características del tipo posinfeccioso comentadas ([cap. 35](#)). Sin embargo, las manifestaciones clínicas del primer trastorno tienden a evolucionar con mayor lentitud en un lapso de una a tres semanas o incluso más. Asimismo, en la MS a menudo no se advierte una relación con infecciones previas. Sólo la aparición de nuevos ataques, o de otras lesiones identificadas por MRI o potenciales evocados, denota que el cuadro básico es de desmielinización recurrente crónica.

El signo más típico de expresión clínica de la mielitis desmielinizante es la insensibilidad, que se disemina en una o ambas mitades del cuerpo desde los segmentos sacros hasta los pies, cara anterior de los muslos y en todo el tronco, y en coexistencia, aunque de manera variable, con debilidad asimétrica y después parálisis de las extremidades inferiores. A medida que se completa el trastorno, también hay afectación de la vejiga. La disminución sensitivomotora puede abarcar los brazos y se demuestra un nivel sensitivo en las zonas superiores del tronco. En el LCR se puede identificar linfocitosis leve, como ocurre en la variedad posinfecciosa, pero a menudo las características del mismo son normales. En el primer ataque es posible que no se identifiquen bandas oligoclonales. [Bakshi et al.](#) han sugerido que los cambios identificados en la MRI de la mielitis como

consecuencia de MS, abarcan sólo unos cuantos segmentos espinales vecinos, en comparación con lo observado con las lesiones posinfecciosas, cuya extensión vertical es más amplia, pero este dato no ha sido lo suficientemente característico, en la experiencia de los autores. Por norma general, MS espinal aguda es relativamente indolora y afebril y la persona por lo general mejora, y tiene signos residuales variables. El diagnóstico diferencial de mielitis desmielinizante se considera con más detalle en el [cap. 35](#).

### Tratamiento

Los corticoesteroides, como se señala en el tratamiento de la MS en el [capítulo 35](#), pueden ocasionar regresión de los síntomas, a veces con recaídas una vez que se interrumpe su uso (después de una a dos semanas). Sin embargo, otros pacientes tal vez no muestren una respuesta manifiesta, y en una fracción de pacientes ha continuado el empeoramiento incluso durante los lapsos de farmacoterapia. Según algunos informes, la plasmaféresis y el concentrado de globulina inmunitaria intravenosa han sido beneficiosos en pacientes individuales, en particular en aquellos de comienzo explosivo (véase adelante). Los resultados en los pacientes atendidos por los autores han sido demasiado variables para interpretarlos.

### Neuromielitis óptica, mielitis necrosante aguda y subaguda y enfermedad de Devic

En todo gran centro médico se encuentran ejemplos de tal enfermedad entre los muchos pacientes que acuden por primera vez con paraplejía o cuadriplejía subagudas, hipoestesia y parálisis de esfínteres (véase el [cap. 35](#)). Los signos neurológicos pueden aparecer con tanta rapidez que el médico puede suponer que hubo una lesión vascular. En otros casos, la enfermedad evoluciona con ritmo más lento y por lo común de manera gradual en el curso de meses o años. La mielopatía necrosante se diferencia de los tipos más comunes de mielitis transversa por una flacidez persistente y profunda de las extremidades inferiores (o de las superiores si la lesión es cervical), arreflexia y atonía vesical, elementos que reflejan la necrosis amplia que afecta las sustancias gris y blanca de la médula, en un tramo vertical considerable. No se espera que estas manifestaciones clínicas correspondan a una lesión de la médula y, por consiguiente, suele atribuírsele en forma errónea a la sección de la médula espinal o a un trastorno totalmente diferente como el síndrome de Guillain-Barré.

La combinación de necrosis medular y neuritis óptica, mencionada recientemente, guarda correspondencia con el síndrome descrito por Devic en 1894, quien lo calificó de *neuromielitis óptica* (enfermedad de Devic). Casi todos los neurólogos aceptan que un síndrome clínico similar que abarca el nervio óptico y la médula espinal (por lo común sin necrosis), también puede ser causado por encefalomyelitis posinfecciosa o por MS. Sin embargo, el hallazgo que hicieron [Lennon et al.](#) de un anticuerpo IgG sérico específico en la mitad de los casos de enfermedad de Devic fue un adelanto notable. El anticuerpo se dirige contra el conducto acuaporina en los capilares del tronco del encéfalo y el cerebelo, y su participación en la patogenia de la enfermedad resuelve en parte las décadas de incertidumbre sobre una diferenciación entre la enfermedad de Devic y formas de MS, en las que no existe el anticuerpo.

En la mielopatía necrótica aislada y también en la enfermedad de Devic, se identifican en el LCR sólo unos cuantos cientos de mononucleares por milímetro cúbico y un mayor nivel de proteínas, pero por lo regular no se observan bandas oligoclonales. Algunos pacientes presentan sólo una mayor concentración de proteínas. Con mayor frecuencia que en el caso de la mielitis transversa posinfecciosa, en la MRI se detectan extensos cambios de señales y realce con gadolinio, que por lo común abarcan algunos segmentos espinales, la llamada lesión “longitudinalmente extensa” ([fig. 42-5](#)). En los estudios de imagen hechos semanas o tiempo después, se advierte atrofia de los segmentos afectados de la médula. La hinchazón persistente de la región afectada sugiere más un tumor de médula espinal u otro tipo de inflamación, pero la duración permisible de la hinchazón medular puede abarcar semanas. En el electromiograma (EMG) por lo regular se advierte desnervación de miotomas contiguos, lo cual refleja el daño de la sustancia gris de esos segmentos.

FIGURA 42-5.

MRI de mielopatía necrótica en un paciente con neuromielitis óptica. Obsérvese la larga extensión de la lesión y el adelgazamiento de la médula a medida que cede la enfermedad aguda.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor: Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

En algunos pacientes en que se hizo la necropsia, en lapsos variables después de comenzar los síntomas, resultó ser que la lesión era de mielitis necrosante con destrucción amplia del tejido de la médula espinal. El perfil de la destrucción hística, cuando menos en parte, parece ser de infarto, es decir, que no respeta los bordes de las sustancias grises y blancas. Sin embargo, a menudo se detectan en los límites de las lesiones destructivas restos de inflamación y desmielinización. Las lesiones más viejas dejan cavitación o colapso de la médula en un tramo vertical de 5 a 20 cm, con extensiones cónicas de las necrosis en la sustancia gris en planos superior e inferior a la zona de daño transversal. Es probable que muchos de estos casos ahora se clasifiquen como parte de la familia de neuromielitis con autoanticuerpos contra acuaporina.

### Mielopatía de Foix-Alajouanine

Foix y Alajouanine, y luego Greenfield y Turner, y más tarde Hughes, bajo el título de “Mielitis necrótica subaguda”, describieron un trastorno de varones adultos caracterizado por paraplejía amiotrófica que evolucionó de manera progresiva en un lapso de meses. La característica definitoria, que todavía genera polémicas discusiones, es la necrosis grave de las sustancias gris y blanca en la región lumbosacra, así como un aumento marcado del número de pequeños vasos, con engrosamiento, aumento de células y fibrosis de sus paredes (“angiodisplasia”), aunque sin oclusión vascular. Las venas también están engrosadas y rodeadas de linfocitos, células mononucleares y macrófagos. El trastorno, en esa forma, puede ser incluido en las mielopatías vasculares que se revisan en la próxima sección.

Estos hallazgos han sido difíciles de interpretar y no está clara su relación con el grupo de malformaciones arteriovenosas y fístulas, descrita más

adelante, pero los autores están a favor de la idea de Antoni y otros que quedaron impresionados por la prominencia de las grandes arterias y venas y reinterpretaron este proceso patológico como una malformación arteriovenosa. En muchos otros casos de mielopatía necrótica no relacionada con una malformación vascular verdadera, los cambios vasculares sólo reflejan una respuesta neovascular a la necrosis, o pueden ser ejemplos de neuromielitis óptica.

En contadas ocasiones surge un síndrome similar causado por una vasculitis necrosante idiopática circunscrita a la médula espinal ([Caccamo et al.](#)). En tales casos, se advierte pleocitosis persistente y notable y moderada estabilización clínica con corticoesteroides. Uno de los jóvenes pacientes con una mielitis necrosante subaguda atendido por los autores, reaccionó a los corticoides y tuvo mononucleares en forma persistente en el LCR durante un año y falleció después por hemorragia inflamatoria fulminante en el cerebro. Se identificaron múltiples oclusiones de vasos finos que rodeaban la médula y hubo *vasculitis*. Sólo en raras ocasiones la poliarteritis nudosa y la arteritis necrosante afectan la médula espinal. La esquistosomosis también puede ocasionar mielitis necrosante de la región lumbosacra.

### Mielitis (mielopatía) con enfermedad reumatológica

Constituye un grupo interesante y diverso de trastornos de la médula espinal, que en opinión de los expertos, son de naturaleza inflamatoria, pero no se ha dilucidado su origen, a satisfacción de los autores, en parte a causa de la escasez de material patológico. Se ha dicho que interviene una vasculopatía inflamatoria, similar a la que pretendidamente ocasiona las lesiones cerebrales, pero puede haber áreas de desmielinización no inflamatoria ni vasculítica que simulan la MS. Los signos imagenológicos y la respuesta al tratamiento también son variados.

### Mielopatía lúpica

Con el lupus eritematoso sistémico surge una mielopatía de evolución rápida o subaguda y se supone que tal problema surge por una microvasculitis. Como se mencionó, se cree que el proceso se origina de una microvasculitis o de un autoanticuerpo. [Propper y Bucknall](#) presentaron un caso de ese tipo y revisaron otros 44 en que los sujetos con lupus eritematoso terminaron por presentar en un lapso de días, mielitis transversa. Se advirtió dorsalgia en el nivel de la hipoestesia (los pacientes que atendieron los autores no tenían dolor), y entre los datos característicos estuvieron pleocitosis y un mayor nivel de proteínas del LCR. En la MRI se observó hinchazón segmentaria de la médula. En la necropsia de pacientes similares se ha identificado vasculopatía amplia de vasos finos con inflamación y mielomalacia variables, y en contadas ocasiones, una mielopatía vacuolar. Los autores desconocen si la desmielinización (la llamada esclerosis lupoide por una reacción de anticuerpos) aparece independientemente de una vasculopatía.

En algunos de los pacientes, pero no en todos, se ha identificado un anticuerpo antifosfolípido, y no hay certeza de la relación entre los anticuerpos en cuestión con la mielopatía y con la oclusión microvascular (véase también “[Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos](#)” en el [cap. 33](#) y una revisión en el [cap. 35](#)). Se desconoce la incidencia de mielopatía lúpica, pero cada año los autores atienden en el servicio en que laboran, con un departamento de reumatología activo, a un paciente con esas características.

### Mielopatía del síndrome de Sjögren

Además de la gangliopatía radicular posterior y la neuritis sensitiva, descrita en detalle, en el síndrome de Sjögren surge a veces mielitis inflamatoria. En muchas situaciones, la persona presenta síntomas manifiestos del síndrome que son el complejo seco, y en otras, se ha definido el vínculo por medio de estudios serológicos o por el hallazgo de infiltración con células de inflamación, en las glándulas salivales menores (fragmento obtenido para biopsia). En muchos casos publicados, la mielopatía ha remedado la mielitis de la MS, incluso al grado de incluir episodios de neuritis óptica, como en los pacientes descritos por [Williams et al.](#) y por [Seze et al.](#) La mielitis en sujetos diferentes ha sido aguda, crónica o recidivante, y la MRI ha mostrado cambios en la médula que en otras circunstancias podrían ser considerados propios de la mielitis posinfecciosa o desmielinizante. La fórmula en el LCR ha sido variable, pero en términos generales no contiene bandas oligoclonales. Se ha sugerido el tratamiento con [prednisona](#) y [ciclofosfamida](#) o metotrexato y ha tenido éxito similar en varios pacientes.

Uno de los autores, revisó con Berkowitz la mielopatía de Sjögren y la neuropatía periférica. Es muy escaso el material histopatológico para decidir si existe tal vínculo, pero la presencia de otras lesiones inflamatorias en los sistemas nerviosos central y periférico en la enfermedad de Sjögren permite suponer la existencia de la mielitis. En pacientes con mielopatías poco usuales o en aquellas con los síntomas del cuadro seco estarían justificados los estudios en busca de anticuerpos (anti-SS-A [Ro] y SS-B [La]), y tal vez la obtención de un fragmento de las glándulas salivales menores para biopsia (en la unión de la mucosa y la epidermis del labio inferior); sin embargo, hacer métodos de detección en todas las personas que por lo demás tienen



un cuadro que sugiere MS o mielitis posinfecciosa aguda, puede ser una medida excesiva. El tema también se revisa en el [capítulo 35](#), en relación con la MS.

También hay una forma rara de mielitis indefinida con esclerodermia, como se mencionó antes (esclerosis sistémica). Se destaca que muchos casos son de tipo longitudinalmente extenso. Los autores de la mayor parte de los informes reconocen la dificultad de distinguir entre las mielopatías y varias enfermedades del tejido conjuntivo. Es posible que haya cierta respuesta a los corticoesteroides y otros fármacos inmunodepresores. La miopatía y neuropatía, sobre todo la neuritis del trigémino, son manifestaciones más frecuentes de la esclerodermia.

### Mielopatía de la enfermedad de Behçet

Enfermedad inflamatoria y vascular considerada usualmente dentro del contexto de la trombosis venosa cerebral y de otras formas de apoplejía, pero, además de los típicos hallazgos de úlceras bucogenitales y uveítis, tiene manifestaciones diversas en el SNC en 5%, aproximadamente, de los pacientes (*síndrome de neuro-Behçet*) (véase el [cap. 33](#)). Entre ellos está una mielopatía que puede recidivar en la forma de MS en uno o varios sitios de la médula o simular la neuromielitis óptica y causar una lesión longitudinalmente extensa. Las lesiones pueden captar el gadolinio en MRI y [Uygunoglu et al.](#) han descrito el signo del “bagel” que consiste en una zona hipointensa central con un rodete hiperintenso. Según algunos autores, muestran resolución con glucocorticoides.

### Mielitis paraneoplásica

[Mancall y Rosales](#) en 1964 fueron los primeros en centrar la atención en una mielitis necrótica subaguda que surgía junto con el carcinoma broncogénico (véase también el [cap. 30](#)). Desde esa fecha se han notificado algunas docenas de casos, algunos vinculados con linfomas, pero la enfermedad tiene que ser poco frecuente. En realidad, en los pacientes con cáncer las metástasis intramedulares, muy poco frecuentes para comenzar, son más a menudo causa de mielopatía intrínseca y, por supuesto, una lesión compresiva surge más a menudo que cualquiera de los dos cuadros mencionados.

El síndrome clínico consiste en una pérdida indolora de rápida evolución de la función motora y, después, de la sensitiva, por lo común con disfunción esfinteriana durante semanas. Las imágenes demuestran una zona de cambio en la señal T2 en la médula que ocupa uno o varios segmentos contiguos, similar a la neuromielitis óptica (enfermedad de Devic); en algunos casos hay intensificación ligera con gadolinio, aunque raras veces las imágenes son normales. Esto se distingue de la intensificación nodular de una metástasis intramedular o una enfermedad metastásica extradural con compresión de la médula.

En el LCR se pueden detectar pocos mononucleares y moderado incremento del nivel de proteína, o sus características pueden ser normales. Las lesiones son en esencia de tipo necrótico y no afectan las sustancias gris ni blanca, pero esta última está más afectada. Son mínimos los signos de una lesión infecciosa-inflamatoria o isquémica o no aparecen, dado que son normales los vasos sanguíneos, salvo una acumulación pequeña perivascular de mononucleares. En el LCR, las meninges, o la médula espinal, no se identifican células tumorales ni virus. A diferencia de la situación que priva en muchos de los trastornos neurológicos paraneoplásicos, no existen marcadores diagnósticos, como serían anticuerpos antineurales específicos. En particular, al parecer la mielopatía en cuestión no es componente del espectro de encefalitis-neuropatía vinculado con anti-Hu.

En algunos casos de mielopatía paraneoplásica los cambios degenerativos han sido más bien crónicos, circunscritos a las columnas posteriores y laterales, y a menudo se acompañan de la desaparición difusa de células de Purkinje en el cerebelo; este último síndrome se vincula en un número desproporcionado de casos con el carcinoma ovárico, pero también se ha observado con el carcinoma de otros tipos y con la enfermedad de Hodgkin, como se analiza en el [cap. 30](#). En la mayor parte de los casos publicados, la culminación ha sido la muerte. Los corticoesteroides y la plasmaféresis no tuvieron utilidad neta. El tratamiento del tumor sistémico subyacente o la inmunodepresión tampoco han sido efectivos en la mayoría de los casos para modificar la mielopatía, según [Flanagan et al \(2011\)](#). En algunos linfomas se sabe que surge una variedad especial, aunque rara, de destrucción de las neuronas de la asta anterior, que se asemeja a las enfermedades de neuronas motoras; el tema se expone junto con los síndromes paraneoplásicos en el [capítulo 30](#).

### Neuronitis medular subaguda (mioclono propriospinal)

Este nombre parece abarcar dos entidades diferentes, ambas raras; una mielopatía progresiva y un trastorno regional, sobre todo de los músculos abdominales. [Whitely et al.](#) atrajeron la atención al proceso caracterizado por rigidez tónica y sacudidas mioclónicas intermitentes del tronco y los músculos de las extremidades, y por espasmos dolorosos en estos músculos inducidos por estímulos sensitivos o emocionales. Sus casos fueron

progresivos y al final afectaron las extremidades.

En los escasos pacientes estudiados en detalle, el proceso patológico ha predominado en la zona cervical de la médula. Los signos principales han sido desaparición de neuronas internunciales con conservación relativa de las del asta anterior, gliosis reactiva y proliferación de microglia, manguitos netos de linfocitos alrededor de vasos finos y mínima inflamación meníngea. Es menos intenso el ataque de la sustancia blanca. Se supone que el aspecto fisiopatológico de la rigidez depende del deterioro de la función o incluso la destrucción de las células de Renshaw y con ello la liberación de reflejos **tónicos** (Penry et al.). Los espasmos dolorosos y las disestesias en alguna forma provienen de lesiones neuronales en las astas posteriores de la médula y de los ganglios de las raíces dorsales. Whitely y Lhermitte et al. plantearon que era probable que estos casos representaran una forma desconocida de mielitis viral.

Los casos que han observado los autores son del tipo que se mantiene confinado a varios segmentos medulares contiguos, casi siempre la parte superior del abdomen y la inferior del tórax, como describieron Brown et al. Algunos pacientes refieren una sensación premonitória antes de las sacudidas abdominales o agravación en posición supina. No se sabe si estos cuadros representan la misma enfermedad que se señaló antes, pero la variedad abdominal segmentaria ya es una entidad bien establecida, aunque también es idiopática, como se describe en una serie de Roze et al., y se explica en la sección “Mioclonos espinal o segmentario” en el cap. 4. Es probable que el LCR sea normal o tenga linfocitosis leve y aumento del contenido de proteína.

Los espasmos mioclónicos del tronco y las extremidades en una distribución focal o segmentaria quizá sean consecuencia de daño neuronal del mismo tipo, limitado a la médula. El **clonazepam**, varios antiepilépticos y los fármacos contra la espasticidad, en combinación, pueden suprimir en parte el mioclonos y en algunos enfermos los síntomas han mejorado con la inyección local de toxina botulínica. Un síndrome semejante en algunos pacientes ha complicado la angiografía de la arteria vertebral o espinal (véase adelante). Se ha planteado la posibilidad de una variedad paraneoplásica relacionada por lo general con cáncer de mama, como en el paciente descrito por Roobol et al., pero no se ha definido su naturaleza.

## ENFERMEDADES VASCULARES DE LA MÉDULA ESPINAL

En comparación con el cerebro, pocas veces la médula espinal es asiento de enfermedades vasculares. Blackwood, en una revisión de 3 737 necropsias en el *National Hospital for Nervous Diseases*, en Londres, de 1903 a 1958, detectó sólo nueve casos de infarto medular, pero en los hospitales generales es un poco mayor la incidencia (sobre bases clínicas obtenidas en el hospital donde laboran los autores). Las arterias espinales no tienden a ser susceptibles de aterosclerosis y rara vez alojan émbolos. De todas las enfermedades vasculares de la médula espinal, las únicas que surgen con alguna regularidad son infarto como consecuencia de afectación de la aorta, fístula de la duramadre, hemorragia y malformación arteriovenosa, pero inclusive en conjunto, son raras en comparación con la mielitis desmielinizante o la compresión por un tumor. En la práctica actual han surgido muchos casos de infarto en relación con operaciones de la aorta, en particular su segmento torácico, donde los vasos tienen que ocluirse con una pinza durante un tiempo determinado. Las fístulas arteriovenosas dures que aumentan el volumen de la médula espinal se reconocen cada vez más, a medida que se exponen los síndromes clínicos y las imágenes vasculares de las pequeñas arterias espinales se vuelven más complejas. Es probable que hayan superado en frecuencia al infarto medular en esta categoría de enfermedad. Para comprender estos trastornos es necesario conocer la irrigación sanguínea de la médula espinal.

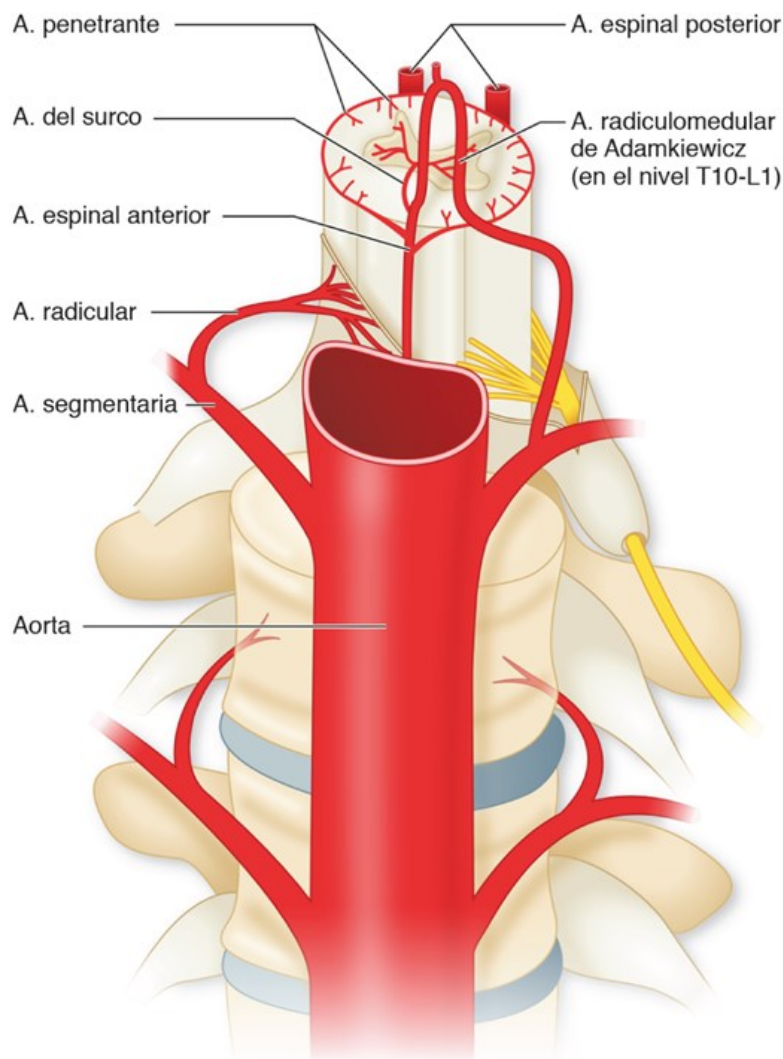
### Anatomía vascular de la médula espinal

La sangre que llega a la médula espinal proviene de vasos segmentarios que nacen de la aorta, y de ramas de las subclavias y las iliacas internas. Las ramas más importantes de las subclavias son las arterias vertebrales y de ellas ramas finas se distribuyen y llevan sangre al origen superior de la arteria espinal anterior y a arterias espinales posterolaterales de menor calibre que, en conjunto, son las que aportan la mayor cantidad de sangre a la médula cervical. Los segmentos torácico y lumbar son nutridos por arterias segmentarias que provienen de la aorta y las arterias iliacas internas. La médula en su porción sacra recibe sangre de las ramas segmentarias de las arterias sacras laterales.

La típica arteria segmentaria se divide en sus ramas anterior y posterior (fig. 42-6); cada rama posterior da origen a una arteria espinal que penetra en el agujero vertebral, perfora la duramadre y se distribuye en el ganglio y las raíces espinales, por medio de las ramas radicales anterior y posterior. Muchas de las arterias radicales anteriores son finas y algunas nunca llegan a la médula espinal, aunque un número variable (cuatro a nueve) que surge a intervalos irregulares tiene mayor calibre y aporta gran parte de la sangre a la médula. Tributarias de las arterias radicales llevan sangre al cuerpo vertebral y los ligamentos vecinos. El drenaje venoso se hace en las venas posteriores que forman el plexo espinal; su importancia está en función de la patogenia de la embolia fibrocartilaginosa (véase adelante).

FIGURA 42-6.

Vista anterior de la médula espinal con su irrigación segmentaria desde la aorta. (Reproducida con autorización de Prasad S, Price RS, Kranick SM et al: Clinical reasoning: A 59-year-old woman with acute paraplegia. *Neurology* 69: E41, 2007.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Lazorthes, en una revisión exhaustiva de la circulación de la médula espinal, dividió las arterias radiculomedulares en tres grupos: 1) superiores o cervicotorácicas, que provienen de las arterias espinales anteriores y ramas del tronco tirocervical y de las arterias costovertebrales; 2) intermedias o torácicas medias (segmentos medulares T3 a T8), por lo común provenientes de una sola arteria radicular T7, y 3) inferiores o toracolumbares, que provienen de una gran arteria radicular anterior en T10 o L1 conocida también como *arteria de Adamkiewicz*. La arteria anterior se distribuye en los dos tercios inferiores de la médula, pero en cualquier persona varía mucho el área exacta que riega dicha arteria o cualquier otra arteria radiculomedular anterior y es imposible anticipar el segmento o proporción de la médula que causará infarto en caso de oclusión de uno de estos vasos. Lo habitual es que la unión entre las circulaciones espinal vertebral y aórtica resida en el segmento espinal T2-T3, pero muchas lesiones isquémicas se sitúan muy por debajo de ese nivel.

Las arterias medulares anteriores constituyen la arteria espinal anterior única que transcurre por toda la médula en su surco anterior y emite ramas penetrantes directas, por medio de las arterias centrales (surcocomisurales); estas ramas penetrantes aportan sangre a casi todas las columnas grises anteriores y a las porciones ventrales de las columnas grises dorsales, de neuronas (véase [fig. 42-6](#)). La franja periférica de sustancia blanca en los dos

tercios anteriores de la médula recibe sangre de una red radial de la piamadre, que también nace de la arteria espinal media anterior. *De este modo, las ramas de la arteria espinal media anterior perfunden en promedio los dos tercios ventrales de la médula espinal.* El infarto de la región irrigada por esta arteria puede causar un síndrome de la médula espinal anterior que consiste en pérdida de la sensibilidad al dolor y la temperatura, además de parálisis inferior al nivel de la lesión, pero respeta el sentido de propiocepción y vibración, que corresponde a las vías espinotalámico y corticoespinal, pero no a las columnas posteriores.

Las arterias medulares posteriores forman el par de arterias espinales posteriores que llevan sangre al tercio dorsal de la médula, por medio de vasos penetrantes directos y de un plexo de vasos de la piamadre (similares a los de la porción ventral de la media, con los cuales establecen anastomosis libres). En el interior del parénquima medular, entonces, existe una zona marginal de capilares en que se unen las ramas penetrantes de la arteria espinal anterior con las penetrantes de las espinales posteriores y también las ramas de la red pial circunferencial. Todos los segmentos medulares, por el calibre variable de sus arterias colaterales, no tienen el mismo grado de protección circulatoria.

En circunstancias normales hay ocho a 12 venas medulares anteriores y un número mayor de venas posteriores dispuestas muy cerca entre sí, en cada nivel segmentario. Vacían su sangre en el interior de las venas radicales. Además, hay una red de venas sin válvulas que va por toda la columna vertebral desde los plexos venosos pélvicos hasta los senos venosos intracraneales y esquiva los pulmones (plexo de Batson), y se le ha considerado una vía para el envío de metástasis desde la pelvis.

## Infarto de la médula espinal

El infarto isquémico de la médula suele abarcar el territorio de la arteria espinal anterior, es decir, un tramo vertical variable de los dos tercios ventrales de la médula. Los infartos en este territorio son poco frecuentes, como se ha mencionado, y comprenden 1.2% de todos los accidentes vasculares (Sandson y Friedman). Las anomalías clínicas resultantes se conocen como *síndrome de la arteria espinal anterior*, descrito por Spiller en 1909. Son muy poco frecuentes la aterosclerosis y la oclusión trombótica de la arteria espinal anterior, como se comenta, y el infarto en su territorio por lo general es consecuencia de la enfermedad de alguna arteria colateral extravertebral o de afectación de la aorta, que puede ser aterosclerosis avanzada, un aneurisma disecante o la oclusión transoperatoria (que disminuye el riesgo de importantes arterias espinales segmentarias en su nacimiento). En cocaínómanos se ha señalado una mielopatía isquémica, antecedida a veces por episodios de disfunción medular semejantes a la isquemia cerebral transitoria. Las operaciones en el corazón y en la aorta, en que es necesaria la oclusión de este gran vaso con una pinza por más de 30 min, y la arteriografía del mismo vaso, pueden complicarse por infarto en el territorio de la arteria espinal anterior; a menudo en tales circunstancias el daño de los elementos neuronales centrales es mayor que el que ocurre en los cordones anterior y lateral, como se describe adelante.

En raras ocasiones la poliarteritis nudosa ocluye una arteria medular espinal. Puede tener el mismo efecto el émbolo de colesterol que proviene de la aorta muy ateromatosa; este tipo de embolia surge con facilidad después de intervenciones quirúrgicas, angioplastia o reanimación cardiopulmonar. Por razones no explicadas, el infarto medular a veces aparece después de uno de estos métodos en un plazo incluso de tres semanas, como se destaca en la serie de pacientes de Dahlberg. En casi todos ellos, fue posible anticipar otras manifestaciones de embolia diseminada. El infarto también puede ser consecuencia de hipotensión sistémica, y la zona más vulnerable son los segmentos torácicos de la médula. Uno de los pacientes atendidos por los autores mostró infarto medular durante una crisis de estado de coma diabético.

Entre las causas más raras del infarto de médula cervical está la *disección de las arterias vertebrales extracraneales*, en uno o ambos lados. La isquemia resultante del territorio de las arterias espinales anteriores origina isquemia de médula cervical, anterior y central. En dos pacientes con dicho problema que atendieron los autores, hubo una diplejía braquial asimétrica y pérdida sensitiva suspendida antecedida de intenso dolor radicular y cervical. Los pacientes cuyos casos fueron notificados por Weidauer et al., son representativos y también se sabe de otros informes más, aunque no siempre se ha sabido con claridad la causa de las disecciones de la arteria vertebral. En el comienzo unos cuantos enfermos tuvieron vértigo y ello orientó la atención hacia el daño de una arteria vertebral. Los autores también han observado casos de mielomalacia en adolescentes y adultos jóvenes en los que no se identificó ninguna enfermedad aórtica o de arteria espinal. Es posible que algunos de ellos se debieran a embolización del material discal (núcleo pulposo) en vasos locales (véase adelante).

La necrosis isquémica progresiva de la médula, de un tipo muy diferente, se manifiesta en la vecindad de una malformación arteriovenosa o fístula de la duramadre y se le dedicará espacio más adelante (véase también la mielitis necrótica subaguda de Foix y Alajouanine, descrita en párrafos anteriores).

A pesar de que se han identificado estas causas secundarias de infarto medular, queda un grupo grande en todas las series en que no existe una causa

identificable; por ejemplo, sólo en siete de 27 pacientes consecutivos en la serie de [Novy et al.](#) se pudo definir una causa. Por supuesto, las manifestaciones clínicas de oclusión de arterias espinales varían con el nivel y las zonas de la médula infartadas, pero un hecho común en casi todos los casos de infarto de territorio de la arteria espinal anterior es el dolor del cuello o del dorso y la aparición de parálisis motora y la desaparición de las sensaciones de dolor y temperatura por debajo del nivel de la lesión, acompañadas de parálisis de la función esfinteriana. Salvo en las lesiones cervicales altas, hay disociación de los cambios sensitivos, es decir, desaparecen las sensaciones de dolor y temperatura (por interrupción de los fascículos espinotalámicos), pero quedan indemnes los sentidos de la vibración y la posición (ello se debe a que las columnas posteriores no son afectadas).

En raras ocasiones, antes del infarto surge isquemia espinal transitoria, como se ha destacado en situaciones vinculadas con el consumo de cocaína. Los síntomas pueden surgir de manera instantánea, o en la experiencia de los autores más a menudo en el curso de 1 a 2 h; sea como sea, tal situación surge con mayor rapidez que en caso de las mielitis inflamatorias. Uno de los signos iniciales a veces es el dolor radicular que corresponde al nivel superior de la lesión. La parálisis por lo común es bilateral, a veces unilateral y en raras ocasiones, completa. Se ha señalado también una parálisis bíbraquial como un componente del síndrome de la arteria espinal anterior, según se señaló antes. En situaciones en que surge una mielopatía transversa completa, al inicio las extremidades están flácidas y arrefléxicas, como en la sección de la médula espinal por lesiones traumáticas, y varias semanas después se advierte espasticidad y reaparición de algún grado de control voluntario de la vejiga (salvo que haya habido infarto de segmentos sacros). Muchos enfermos recuperan de manera sustancial su función motora, sobre todo en el primer mes, aunque tal situación puede durar un año (véanse los trabajos de [Sandson y Friedman](#); [Cheshire et al.](#); [Novy et al.](#)).

El infarto en el territorio de las arterias espinales posteriores es poco frecuente y no existe un estereotipo de su síndrome correspondiente; sólo dos de los 27 sujetos de la serie de [Novy et al.](#) tuvieron tal característica. Puede aparecer después de operaciones o traumatismos de la columna o rara vez con disecciones de arterias vertebrales.

Casi todos los infartos medulares son detectados por MRI ([fig. 42-7](#)). Después de unos días surgen lesiones manifiestas en las secuencias T2, lo cual parece reflejar el edema que abarca varios niveles; después de administrar gadolinio en goteo hay leve realce de la zona. Sin embargo, es muy notable que en la MRI practicada en las primeras horas o un día después, las características sean normales. No se ha podido explicar el retraso en la aparición de las anomalías en las imágenes. En las fases crónicas hay colapso de la región infartada y en la MRI su señal disminuye.

FIGURA 42-7.

Infarto de la médula espinal: MRI T2 sagital (*izquierda*) y axial (*derecha*) de un varón que mostró debilidad flácida de ambos brazos de comienzo súbito. Se advierte la hiperintensidad T2 anormal limitada a la médula en su porción ventral, que incluye ambas astas ventrales.



Fuente: A.H. Ropper, R.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El aneurisma disecante de la aorta, caracterizado por dolor intenso interescapular, retroesternal o de ambos tipos (a veces no hay dolor), ensanchamiento de la imagen de la aorta y signos de deficiencia circulatoria de extremidades inferiores o superiores y de varios órganos, origina algunos síndromes mielopáticos. Kalischeri en 1914 describió por primera vez el cuadro neurológico y, según Erdheim, la lesión aórtica que culminó en disección fue la necrosis de la capa media. Según [Weisman y Adams](#), los síntomas más frecuentes de disección de aorta son: 1) parálisis de los esfínteres y de ambas extremidades inferiores con hipoestesia por debajo del nivel de T6; 2) infarto isquémico de la médula circunscrito a la sustancia gris, y en este caso la debilidad muscular o mioclono o los espasmos de la pierna surgen de manera repentina, pero no hay pérdida de la sensación de dolor ni de la sensibilidad; 3) obstrucción del nacimiento de una arteria carótida primitiva con hemiplejía y, con menor frecuencia, 4) obstrucción de una arteria humeral con neuropatía sensitivomotora del brazo.

En cuanto a las *operaciones de aneurisma aórtico*, la paraplejía es muy rara después de procedimientos hechos en el segmento infrarrenal de dicha arteria, pero su frecuencia es de 5% a 10% después de reparación de aneurismas toracoabdominales. Se subraya de nuevo aquí la observación difícil de explicar de que hasta 25% de los casos de mielopatía no surgen hasta varios días después de realizada la operación (incluso durante ocho días en uno de los enfermos de los autores). Conviene consultar el artículo de [Lintott et al.](#) para conocer mayores detalles.

En épocas pasadas a veces la aortografía se complicaba con la aparición de una mielopatía aguda; los autores han observado varios casos de ese tipo y [Killen y Foster](#) revisaron 43 ejemplos de tal accidente. Los ejemplos más notables, por fortuna poco frecuentes, surgen en la actualidad más bien como complicaciones de la angiografía vertebral que origina infarto cervical alto, semejante en muchos sentidos al infarto espinal mencionado, por disección extracraneal de la arteria vertebral. La parálisis sensitivomotora comienza de inmediato y sus efectos suelen ser permanentes. En estas situaciones también se ha observado el síndrome de espasmos segmentarios dolorosos, mioclono espinal y rigidez, ya mencionados. Se ha supuesto que el espasmo y la oclusión vasculares originaron necrosis e infarto. La frecuencia de esta complicación disminuyó en forma importante con la introducción y el uso de medios de contraste menos tóxicos.

#### Tratamiento

No se ha dilucidado si los efectos inmediatos del infarto medular pueden modificarse con corticoesteroides en dosis altas, fármacos que incrementan el flujo sanguíneo o con anticoagulantes. Se conocen informes de mejoría de la paraplejía después de disección aórtica, con el drenaje del LCR, por ejemplo, como ocurrió con los pacientes cuyos casos fueron señalados por [Blacker et al.](#) y por [Killen et al.](#), pero es posible que hayan contribuido otros factores. Muchos servicios de cirugía colocan un drenaje espinal antes de los procedimientos aórticos para reducir la presión del LCR, lo que



disminuye mucho la incidencia de infarto medular. Es posible que haya una mejoría gradual después del infarto de la médula espinal, como [Robertson et al.](#) informaron en la que quizá sea la serie más grande disponible, pero la mayoría de los pacientes queda con dificultades importantes.

## Mielopatía de surfista

Este problema deportivo no traumático y poco frecuente fue descrito por [Thompson et al.](#) en Hawái. Afecta sobre todo a surfistas novatos que tienden a pasar mucho tiempo en la tabla de surf y luego realizan movimientos vigorosos, para luego adoptar la posición vertical. En la hora siguiente a la práctica de surf aparece dolor lumbar superior o torácico intenso, seguido de paraparesia o paraplejía progresivas y retención urinaria. En varios informes, la MRI mostró cambios en la señal de una extensión larga de la médula espinal torácica y cuando se obtuvieron secuencias de imágenes apropiadas, se observó que algunos casos tenían difusión limitada en la región afectada. Con base en este último hallazgo y en la conservación de la propiocepción en algunos pacientes (con isquemia de la parte anterior de la médula espinal), se propuso un mecanismo vascular. En la serie publicada por [Chang et al.](#), la mejoría fue inconsistente.

## Hemorragia de la médula espinal (hematomielia) y el conducto raquídeo

La hemorragia en el interior de la médula espinal es rara, en comparación con la que surge en el cerebro. Los signos que identifican la *hematomielia* son los que empiezan con carácter apopléjico que afectan haces medulares (motores, sensitivos o de ambos tipos), acompañados de la presencia de sangre y la xantocromía en el LCR. Además de los traumatismos, la hematomielia suele deberse a alguna malformación vascular o un cuadro hemorrágico y en particular a la administración de anticoagulantes. En realidad, muchas malformaciones vasculares de la médula no causan hemorragias, sino que causan una mielopatía progresiva, al parecer isquémica, como se describe más adelante y se mencionó en la sección anterior sobre el tipo Foix-Alajouanine de mielopatía necrótica subaguda.

Es posible que la fuga de sangre al espacio epidural o subdural presente las mismas causas (anticoagulantes, discrasias sanguíneas con una coagulopatía y alguna malformación arteriovenosa [AVM, *arteriovenous malformation*]), y origine una mielopatía compresiva de evolución rápida. En algunos casos, como los señalados por [Leech et al.](#), es imposible identificar el origen de la sangre, incluso en la necropsia. La hemorragia epidural o subdural, a semejanza de un absceso epidural, constituye una urgencia neurológica y obliga a su localización inmediata con estudios radiológicos, y en muchos casos a su evacuación quirúrgica.

Los adelantos en las técnicas de angiografía espinal selectiva y la microcirugía han permitido visualizar y tratar las lesiones vasculares que originan hemorragia con una precisión inimaginable hace unas cuantas décadas. Con tales procedimientos es posible distinguir entre los tipos de malformaciones vasculares, las fístulas arteriovenosas y los tumores vasculares, como los hemangioblastomas, y situarlos con toda exactitud en la médula espinal, el espacio epidural o subdural o los cuerpos vertebrales. Más adelante se dedica atención a este tema.

## Malformaciones vasculares y fístulas de la médula espinal y de la duramadre que la cubre

Estas lesiones causan daño isquémico y hemorrágico. Algunas son malformaciones arteriovenosas (AVM, *arteriovenous malformations*) verdaderas, lo que implica una conexión congénita entre los dos lados de la circulación, y otras son fístulas más limitadas en la duramadre, tal vez adquiridas por diversas razones. La diferencia radica en el tamaño del nido de comunicación entre una arteria y una vena, y en el tamaño y localización de los vasos nutricios y de drenaje. La clasificación de las AVM espinales es confusa, en parte porque las venas grandes de drenaje, por las que se identificaban antes las lesiones, quizá sean características secundarias. Una clasificación más útil refleja el aspecto y el sitio en que está la malformación: 1) malformaciones arteriovenosas estrictamente intramedulares o que también abarcan las meninges y estructuras vecinas, como los cuerpos vertebrales, en grado limitado, 2) diversas fístulas perimedulares intradurales que están en las superficies de la piamadre y subpial de la médula (es probable que cumplan más de cerca con los postulados de la lesión descrita por [Foix y Alajouanine](#), descritos en la sección “[Mielopatía de Foix-Alajouanine](#)”), y 3) fístulas dures. No se cuenta con suficiente material patológico para saber si representan entidades propias o características o tan sólo grados y configuraciones diferentes de un cuadro común propio del desarrollo, pero el último de estos tipos puede ser un trastorno adquirido que proviene de oclusiones venosas locales y los demás tipos no tienen tal origen. Una vez identificada la malformación medular, de cualquier tipo, su tratamiento puede ser urgente, en particular en casos en que el deterioro clínico es rápido y amenaza la parálisis a breve plazo.

### Fístula arteriovenosa de la duramadre

Los autores se ocuparán en primer lugar de esta entidad porque ha constituido al menos el tipo más frecuente en su práctica. Las fístulas intradurales sobre la médula pueden causar una mielopatía, a veces a varios segmentos de distancia de la lesión vascular. Muchas de las lesiones están en la región

de la zona baja de la médula dorsal o torácica o el cono medular y tienen un sistema venoso limitado de drenaje. Algunos están en el manguito de las raíces durales y vacían su contenido en el plexo venoso normal coronal perimedular. Los varones parecen afectados de manera desproporcionada.

Las manifestaciones clínicas iniciales en los pacientes atendidos por los autores han incluido debilidad progresiva bilateral lenta pero asimétrica en extremidades inferiores, con hipoestesia variable. Según [Jellema et al.](#) quienes estudiaron a 80 personas con fístulas de la duramadre espinales, los síntomas iniciales más frecuentes fueron desequilibrio de la marcha, insensibilidad y parestesias. Al evolucionar el trastorno, en la mayoría de los pacientes surgieron problemas con la micción, debilidad de extremidades inferiores e insensibilidad de las piernas y los glúteos. El grado de debilidad de tales zonas varió mucho y pocas veces hubo dorsalgia en la serie de esos autores y no se ha identificado un signo consistente en los pacientes bajo el cuidado de los autores.

La mielopatía mostró una evolución subaguda o saltatoria, que provino tal vez de la fluctuación de la congestión venosa en el interior de la médula. También se ha señalado un síndrome de claudicación. De manera característica, actividades que intensifican la tensión venosa (maniobra de Valsalva o ejercicios), agravan de manera pasajera los síntomas o los empeoran de manera irreversible, aunque gradual. Un caso notable de ese tipo fue el de un barítono de ópera que repetidas veces mostraba laxitud de extremidades inferiores durante su canto ([Khurana et al.](#)). Unos cuantos de los pacientes de los autores han mostrado síntomas transitorios al ponerse de pie. Sin embargo, muchos casos surgen sin una evolución gradual ni empeoramiento provocado. Como se mencionó, innumerables casos publicados no han incluido el dolor entre sus manifestaciones, aunque muchos de los pacientes de los autores tuvieron una molestia espinal moderada o ciática. A diferencia de las lesiones arteriovenosas parenquimatosas de mayor tamaño, sólo en raras ocasiones sangran. El LCR es normal o con un aumento mínimo de la cantidad de proteína.

La enfermedad puede inferirse por la presencia en la MRI del aumento de volumen característico de uno o unos cuantos segmentos adyacentes de la médula que representan congestión venosa y edema, como se señala más adelante.

#### AVM intramedular

La malformación arteriovenosa verdadera, que en épocas pasadas se conoció como *angioma racemosum venosum* o *malformación arteriovenosa extramedular dorsal*, en forma típica está en la superficie dorsal de la mitad inferior de la médula y afecta en forma predominante a varones en la etapa media de la vida y a ancianos (23 de los 25 pacientes de la serie de Logue fueron de género masculino). Sin embargo, la lesión puede surgir en cualquier edad y cualquier sitio de la médula y puede ser bastante amplia. En unos cuantos casos hubo un nevo en el dermatoma suprayacente. Las manifestaciones clínicas han sido descritas con precisión por [Wyburn-Mason](#), donde uno de los primeros signos notables es el dolor agudo y lancinante similar a un calambre y a veces en la distribución del nervio ciático; también puede surgir en una serie de episodios en un lapso de días o semanas y en ocasiones empeora con el decúbito. Casi siempre se advierte debilidad o parálisis de una o ambas extremidades inferiores e insensibilidad y parestesias en la misma distribución, y la duración de la evolución es muy variable; se sabe que hay un comienzo repentino apopléjico o los signos neurológicos aparecen en el curso de meses, pero muchos de los casos se sitúan en la zona central de los dos extremos. Las etapas iniciales de la enfermedad se pueden caracterizar por la atrofia y debilidad de las extremidades inferiores, en algunos casos con alguna evolución desigual, a veces en una serie de episodios repentinos. En término de seis meses suele haber discapacidad intensa locomotora, y la mitad de los pacientes descritos en la serie de [Aminoff y Logue](#) terminaron por estar incapacitados y en una silla de ruedas en término de tres años; en el pasado la supervivencia media era de cinco a seis años, pero el trastorno rara vez causó la muerte de los pacientes atendidos por los autores. Sólo en contadas ocasiones las lesiones mencionadas originan hemorragia intramedular o subaracnoidea. En el LCR aumenta mucho el nivel de proteínas, pero la reacción celular es mínima o nula.

En la revisión directa, la superficie dorsal de la porción inferior de la médula puede estar cubierta por una red enmarañada de venas; algunas abarcan raíces y penetran en la superficie de la médula. Es posible que la evolución de los síntomas sea consecuencia de la hipertensión venosa crónica y de los cambios isquémicos intramedulares que son consecuencia de ella, y se han atribuido las crisis repentinas de empeoramiento a la trombosis vascular, sobre bases inciertas, porque en los estudios angiográficos se advierte a veces sólo una o pocas venas dilatadas con tales características. Además, no se cuenta con suficiente material patológico para dilucidar si alguna de las anomalías venosas más importantes constituya angiomas venosos verdaderos (es probable que no lo sean).

#### Malformaciones arteriovenosas perimedulares intradurales y subpiales

La comunicación arteriovenosa fistulosa de la piamadre que abarca la superficie de la médula en grado variable es la menos frecuente, pero es probable que tenga naturaleza similar a la del tipo de la duramadre; puede ser similar o idéntica a la lesión vascular expuesta en el apartado de la

anomalía de Foix-Alajouanine. A diferencia de las malformaciones arteriovenosas dorsales, estas fístulas tienden a abarcar el segmento torácico inferior o lumbar superior o las zonas anteriores de la protuberancia cervical de la médula. Los enfermos por lo común tienen menor edad y el trastorno afecta por igual a los dos géneros. El síndrome clínico puede asumir la forma de compresión medular lenta, a veces con alguna exacerbación repentina, o las manifestaciones iniciales pueden tener carácter de apoplejía, por trombosis de un vaso o por una hemorragia de alguna vena vecina que se dilata hasta alcanzar el tamaño de un aneurisma, se rompe y expulsa sangre al espacio subaracnoideo o a la médula (hematomielia y hemorragia subaracnoidea); esta última complicación se detectó en siete de 30 enfermos cuyos casos fueron publicados por Wyburn-Mason.

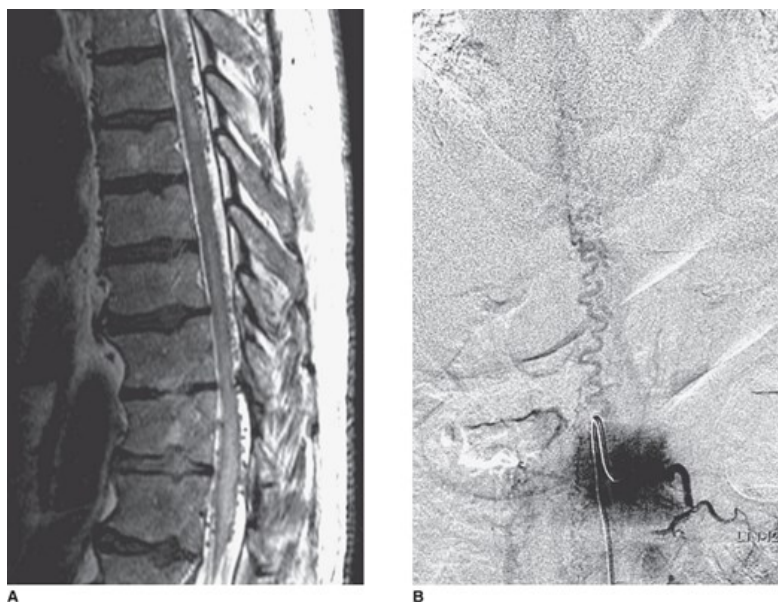
## Diagnóstico

Estas lesiones (de la duramadre o del parénquima) pueden identificarse en mielografía por CT o en la MRI por la presencia de uno o varios vasos agrandados y flexuosos, en el espacio subaracnoideo; sin embargo, en ocasiones, con los métodos anteriores no se visualizan estas anomalías (Jones *et al.*). Por la razón expuesta, el médico debe recordar la posibilidad de que la mielopatía por lo demás no explicada, con signos de congestión de la médula en la MRI, pudiera ser consecuencia de una malformación vascular. Sin embargo, varios estudios, como el de Tossi *et al.*, sugieren que tanto la ausencia de hiperintensidad en T2 como los huecos en el flujo en la MRI, hacen improbable la presencia de una fístula de la duramadre y le evita al paciente la necesidad de la angiografía.

Las características observadas en las imágenes y en las que se ha insistido con las fístulas de la duramadre son agrandamiento de la médula espinal a nivel de la lesión y realce en el brillo en T2 de la médula tumefacta, en un tramo que abarca algunos segmentos, pero tales signos son variables. En contadas ocasiones, en la MRI se advierten los vasos superficiales de drenaje (venas) (fig. 42-8A). Es escasa la corriente sanguínea en el interior de la lesión vascular, por lo que la región afectada puede emitir una señal T1 hipointensa. Hurst y Grossman han señalado la presencia de regiones periféricas que incluyen cambios de señal hipointensa en T2. Muchos de estos cambios se corrigen con intervenciones quirúrgicas o endovasculares que eliminan la malformación. No hay intensificación, aunque con las técnicas de MRI cada vez mejores, se descubren más fístulas. Algunas notables se ven como múltiples áreas pequeñas de intensificación que son como pelos erizados y cubren la médula a lo largo de varios niveles.

FIGURA 42-8.

Fístula arteriovenosa de la duramadre. A. MRI ponderada en T2, vista sagital, de la médula espinal inferior de una mujer de 50 años de edad con mielopatía progresiva. Pueden observarse el edema medular (hiperintensidad T2 en el cono medular) y múltiples huecos en el flujo vascular alrededor de la médula espinal que se extienden hasta los niveles vertebrales torácicos medios, ambos resultados de la fístula arteriovenosa. B, inyección angiográfica de la arteria radicular T12 izquierda de la misma paciente cuya MRI se muestra en A; muestra llenado temprano anormal de las venas alrededor de la médula espinal, lo que confirma la presencia de una fístula arteriovenosa. La fístula se reparó y se obtuvo mejoría parcial de los síntomas.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor: Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El diagnóstico se confirma por medio de angiografía selectiva, en la que se identifica la fístula en la duramadre que cubre la médula o en la superficie de la propia médula, pero el signo más notable suele ser la vena acompañante que drena la zona (fig. 42-8B). Para demostrar la presencia de la fístula se necesita la inyección de los vasos nutricios en varios niveles por arriba y por debajo de la lesión sospechada, porque la arteria de origen a menudo está en un punto lejano de la malformación. Los finos vasos angiodisplásicos de la lesión de Foix-Alajouanine quizá no queden opacificados con la angiografía. En casos raros, la fístula o la malformación arteriovenosa de alto flujo está por completo fuera de la médula, por ejemplo, en los riñones, y origina la mielopatía quizá porque aumenta las tensiones venosas en el interior de la médula.

#### Otras anomalías vasculares raras de la médula

El *síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber*, una malformación vascular a veces extensa de la médula, se acompaña de un nevo vascular cutáneo en el plano suprayacente a la malformación o en una extremidad que recibe ramos nerviosos en el nivel de la médula afectada; si la malformación está en la región cervical baja, puede haber agrandamiento de dedos de la mano, la mano o el brazo (la hipertrofia hemangioectásica de Parkes Weber; otra causa de agrandamiento de la extremidad es la neurofibromatosis). Las lesiones en segmentos y haces medulares pueden aparecer en cualquier edad, pero los pacientes atendidos por los autores eran adultos jóvenes. La mielopatía provino de la oclusión o la hemorragia vascular. Algunas de estas lesiones vasculares habían sido tratadas mediante identificación y ligadura de sus vasos nutricios. En unos cuantos casos publicados, fue posible extirpar toda la lesión, en particular si abarcaba la superficie de la médula.

Otras anomalías vasculares raras de la médula incluyen el *aneurisma de la arteria espinal con coartación de la aorta* y la *telangiectasia de la médula* que a veces acompaña al tipo hemorrágico hereditario de Osler-Rendu-Weber. En el curso de los años, los autores han atendido a algunos pacientes con esta última enfermedad, que terminaron por mostrar lesiones hemorrágicas agudas de la médula. Los autores también observaron algunos *hemangiomas cavernosos de la médula espinal*. En dos de los pacientes atendidos, un angioma cavernoso solitario que no generó signos en la angiografía fue el origen de una mielopatía transversa parcial aguda. Las imágenes se identificaron con claridad sólo en la MRI ponderada en T2. McCormick et al. han señalado casos similares. De modo característico, los angiomas ocasionan síndromes parciales y después de ellos es posible que se recupere en forma considerable la función, tal como se observa cuando aparecen en el cerebro. En ocasiones hay sangre en el LCR. En casos raros, la misma enfermedad es la que causa de una o más lesiones hemorrágicas del cerebro. Un signo poco común es la coexistencia de angiomas cavernosos y fístulas arteriovenosas del pulmón, y esta última puede ser el punto de partida de un absceso cerebral. En la *coartación de la aorta* puede ser deficiente la circulación a la porción inferior de la médula, con paresia resultante de extremidades inferiores, hipoestesia y disfunción de esfínteres; o en otros casos puede haber hemorragia subaracnoidea intracraneal por rotura de un aneurisma saculado, un cuadro coexistente en un número reducido de pacientes.

#### Tratamiento

La rapidez con que evoluciona la mielopatía por las lesiones mencionadas varía mucho. En algunos casos, como se ha señalado, puede tornarse un asunto de alguna urgencia, para revertir la congestión venosa y evitar el infarto de la médula. En otras lesiones se necesita una estrategia mesurada. Al ocluir la arteria nutricia en la AVM espinal o la fístula, que por lo general es una sola, y eliminar así la tensión excesiva en las venas, puede frenarse la evolución del trastorno y aplacar el dolor (Symon et al.). En muchos de los enfermos atendidos por los autores, en el posoperatorio hubo mejoría del déficit neurológico en un lapso de semanas o meses. En casos de AVM racemosas de mayor tamaño, no se considera necesaria la extracción de las venas ensanchadas, en la médula espinal, y puede ser una maniobra peligrosa. Con frecuencia cada vez mayor, el médico recurre a la obliteración de una fístula o a la reducción de la AVM por medio de técnicas endovasculares y tipos diversos de partículas embolizantes. El método es largo y difícil, y el radiólogo debe identificar y colocar émbolos en todos los vasos nutricios de la malformación; en casi todos los pacientes se necesita anestesia general.

Este método tiene algunos inconvenientes; en algunos pacientes se produce recanalización meses después y también hay oclusión distal del sistema venoso con empeoramiento de la mielopatía. Por las razones expuestas, todavía se prefiere la ligadura quirúrgica de las arterias como técnica inicial para corregir AVM de mayor tamaño. Algunos cirujanos recomiendan seguir una estrategia en etapas en que primero se disminuye el tamaño de la malformación con técnicas endovasculares, lo que vuelve menos complicada la operación quirúrgica. Las fístulas intradurales por lo común se tratan sólo por métodos endovasculares. Se han aprovechado las técnicas radiológicas intervencionistas en las malformaciones intramedulares, como tratamiento único o combinado con cirugía. Se ha estudiado la radiación enfocada, pero ha sido difícil evaluar sus resultados.

#### Embolia fibrocartilaginosa

Naiman et al. describieron el caso de un adolescente que falleció de parálisis repentina después de haber caído en posición sedente. La revisión de necropsia indicó mielomalacia extensa como consecuencia de oclusiones de innumerables vasos raquídeos por émbolos de fragmentos de núcleo pulposo. Las manifestaciones clínicas son, en esencia, de apoplejía espinal; después de algún traumatismo en la columna incluso mínimo, el paciente en forma repentina percibe dolor en el dorso o en el cuello, acompañado de los signos de una lesión medular transversa que abarca las funciones sensitivas, motoras y esfinterianas y evoluciona en lapso de minutos, una hora o más. A veces el síndrome no afecta las columnas posteriores y en este caso se asemeja a la oclusión de la arteria espinal anterior. El LCR es normal. Al igual que se observa en otros tipos de infarto medular, es posible que durante un día o más no surjan cambios en la MRI.

En algunos de los casos reportados, se dijo que no hubo actividad excesiva ni traumatismo espinal antes de los síntomas de la médula espinal. Sin embargo, no se ha observado tal situación en los pacientes de los autores, y muchos de ellos habían participado en actividades extenuantes, pero en las primeras horas del día, y no para el momento en que ocurrió la paraplejía. Otros se habían caído y lesionado días antes; el antecedente en otros más fue un golpe directo en el dorso después de deportes por contacto y es la causa más fácil de entender.

En la necropsia se observó oclusión por fibrocartílago, de innumerables arterias y venas finas intramedulares, y necrosis de la médula en un tramo de uno o dos segmentos. La rotura del disco del tipo habitual por lo regular no se identificó en tales enfermos, pero las radiografías de gran resolución detectaron una falta de continuidad de la cortical del cuerpo vertebral junto a un disco colapsado y hernia del tejido discal y su paso al cuerpo vertebral, en unos cuantos casos (Tosi et al.). La explicación sugerida por Yogananden et al. es que la gran presión intravertebral impulsa el material del núcleo pulposo al interior de venillas y arterias de la médula roja del cuerpo vertebral y de ahí a vasos radicales vecinos. Es posible que tal mecanismo se pase por alto en otros casos por lo demás inexplicados de mielopatía isquémica aguda.

## Enfermedad Caisson (Enfermedad por descompresión)

Esta mielopatía extraordinaria, que es del conocimiento de la comunidad de quienes practican el submarinismo, se observa en personas que se someten a grandes presiones subacuáticas y que después ascienden con demasiada rapidez a la superficie. Afecta más bien la porción superior de la médula torácica, como resultado de la acción de burbujas de nitrógeno que se forman y que quedan atrapadas en los vasos espinales. La afectación del cerebro puede ser mínima o no ocurrir. Haymaker, quien ha hecho la relación más completa de los cambios neuropatológicos, observó lesiones isquémicas más bien en la sustancia blanca de la zona superior de la médula torácica y hubo mayor daño de las columnas posteriores que de las laterales y anteriores. Los autores han detectado casos en que se produjo una mielopatía transversa casi completa poco después de que la persona se desplazó a la superficie, pero en este caso el síndrome mejoró y quedó un déficit residual asimétrico e incompleto, aunque permanente. El grado mínimo de lesión se manifiesta en la forma de mielopatía leve que abarca los cordones anteriores o posteriores, y como alteraciones residuales quedan espasticidad o insensibilidad de las extremidades inferiores. El tratamiento inmediato consiste en la recompresión en una cámara hiperbárica; las medidas ulteriores son sintomáticas, con la administración de fármacos contra la espasticidad y fisioterapia.

## Hemorragia subdural espinal

Se trata de un proceso poco frecuente, pero los autores han publicado algunos casos cuyo cuadro inicial fue de dorsalgia torácica muy intensa, de gravedad tal que ocasionó una reacción casi psicótica e inusual (Swann et al.). Se advirtió moderada rigidez del cuello y a veces surgió cefalea, que sugirió hemorragia subaracnoidea. Sin embargo, no aparecieron signos de mielopatía, lo cual indicó que la fuga de sangre se circunscribió a los espacios subdurales distensibles que rodean la médula y con ello, la sangre pudo abarcar varios segmentos.

En el LCR obtenido por punción lumbar se advierte que tiene un color oscuro pardo amarillento que recuerda el aceite quemado de motor. El color depende de la metahemoglobina y refleja la presencia de un coágulo vecino contenido pero en descomposición. Se identifican también eritrocitos en dicho líquido, lo cual sugiere fuga del cúmulo vecino al espacio subaracnoideo. En la MRI o la mielografía por CT se observa una acumulación subdural que de manera característica tiene bordes uniformes. Cuando se hace drenaje quirúrgico, se advierte que es sangre coagulada. Por lo común no se demuestra ninguna malformación vascular, y el origen del problema no se ha dilucidado. En algunos casos hubo el antecedente de traumatismo o el uso de anticoagulantes, pero muchos son espontáneos. Los síntomas muestran resolución en el curso de una a dos semanas de haber extraído el hematoma subdural. Las acumulaciones pequeñas se tratan sin operación quirúrgica y en este caso los corticoesteroides pueden ayudar a aplacar el dolor.

En párrafos anteriores se mencionó el síndrome de hemorragia subaracnoidea espinal que también se aborda en el [cap. 33](#), en “Otras causas de hemorragia intracraneal y hemorragias cerebrales múltiples”.



## SÍNDROME DE PARAPARESIA ESPINAL SUBAGUDA O CRÓNICA CON ATAXIA O SIN ELLA

La aparición y evolución gradual de debilidad de las extremidades inferiores es el signo común de varias enfermedades de la médula. El síndrome con tales características que incluye ataxia locomotora que comienza de manera gradual a finales de la niñez o en la adolescencia y que evoluciona de manera irreversible, suele denotar degeneración espinocerebelosa hereditaria (ataxia de Friedreich) o alguna de sus variantes ([cap. 38](#)). En los comienzos de la vida adulta, la MS es la causa más frecuente, y se ha identificado con frecuencia cada vez mayor la mielopatía del VIH; la meningiomielitis sifilítica que en épocas pasadas tenía gran importancia es más bien rara en la actualidad. En las etapas media y tardía de la vida adulta, entidades diagnósticas importantes que explican estos síndromes de evolución lenta son: espondilosis cervical, degeneración combinada subaguda de la médula (deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>), degeneración combinada general distinta de la producida por anemia no perniciosa, algunas asociadas con concentraciones séricas de [cobre](#) bajas, mielopatía por radiación, paraplejía espástica tropical, aracnoiditis espinal y tumor espinal torácico, en particular en meningioma. En muchas formas de enfermedad subaguda y crónica de la médula, la paraparesia espástica es más prominente que la ataxia de columnas posteriores, y excepciones importantes son la ataxia de Friedreich y la mielopatía causada por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

### Esclerosis múltiple espinal

(Véase antes, en “[MS y mielitis aguda y subaguda transversa](#)” y también en el [cap. 35](#) un análisis de la esclerosis múltiple.)

La paraparesia atáxica es una de las manifestaciones más frecuentes de la MS. Se tienen pruebas confirmatorias al aparecer del ataque asimétrico de las extremidades, así como signos de afectación cerebral, de nervios ópticos, tronco del encéfalo y cerebelo; sin embargo, a veces el ataque es tan sólo de la médula espinal y no se detectan fuera de la médula lesiones, ni siquiera en la necropsia. Un problema frecuente en el diagnóstico es el de la anciana de la que se desconocía tuviera MS, en quien no se habían registrado episodios previos, que no mostraba síntomas o que los olvidó. Consecuencia de los ataques repetitivos de desmielinización es la fase secundaria progresiva de la esclerosis múltiple espinal. Sin embargo, existe otro grupo en que el deterioro neurológico lento constituye la manifestación primaria de la enfermedad. El estudio del *National Hospital Research Group* exploró 20 casos del tipo progresivo secundario de MS espinal y 20 del tipo primario, por medio de la MRI con realce de gadolinio de la médula y el cerebro e identificó lesiones nuevas sólo en tres personas de cada grupo ([Kidd et al.](#)). El estudio de tal grupo indicó que la progresión tuvo una mayor correspondencia con la atrofia progresiva de la médula que con la repetición de lesiones desmielinizantes.

Es importante diferenciar dicho estado clínico de la discopatía cervical, la espondilosis y tumores. El elemento más sutil en el diagnóstico lo constituyen los signos del LCR (pleocitosis mínima y anomalías, con IgG oligoclonal), que se identifican en 70% a 90% de los casos, la demostración por resonancia magnética de otras lesiones no sospechadas de la sustancia blanca en la médula y el cerebro.

### Espondilosis y mielopatías cervicales (mielopatía espondilítica)

Se ha señalado, y los autores consideran que es correcto, que ésta constituye la mielopatía más observada en la práctica general (Véase también el [cap. 10](#)). Es un trastorno degenerativo de la columna que afecta las vértebras en las zonas cervicales inferior y media que angosta el conducto raquídeo y los agujeros intervertebrales y origina daño progresivo de la médula espinal, las raíces nerviosas o ambas estructuras.

#### Nota histórica

Key, en 1838, hizo tal vez la primera descripción de una barra espondilítica o protrusión osificada, dentro del conducto raquídeo. En dos casos de mielopatía compresiva con paraplejía observó que: “sobresalía el parénquima intervertebral y el ligamento posterior de la columna, una estructura engrosada que asumía la forma de un borde rígido que había disminuido 33% el diámetro de tal conducto”. Según este autor, estaba “osificado” el ligamento que pasa por la superficie posterior del parénquima intervertebral. En 1892, Horsley realizó una laminectomía cervical en un paciente con esas características y le extirpó un “borde transversal de hueso” que comprimía la médula a nivel de la sexta vértebra cervical. Pasada esa fecha se realizaron operaciones en muchos pacientes de ese tipo, y en reiteradas ocasiones se identificó de manera errónea el tejido extraído en la operación como un tumor cartilaginoso benigno o “condroma”. En 1928, Stookey describió en detalle los efectos patológicos que tales “condromas extradurales ventrales” tuvieron en la médula espinal y las raíces nerviosas. Es probable que [Peet y Echols](#), en 1934, hayan sido los primeros en sugerir que los llamados condromas eran protrusiones de material de disco intervertebral; sin embargo, tal idea no fue aceptada hasta que el mismo año se publicó el artículo clásico de [Mixer y Barr](#) sobre la rotura del disco intervertebral. Sus nombres guardan relación con el síndrome de disco lumbar, pero cuatro



de los 19 pacientes originales tuvieron discopatía cervical. C.S. Kubik identificó el núcleo pulposo de las muestras quirúrgicas obtenidas en los casos de [Mixer y Barr](#).

También es importante la descripción que Gowers hizo en 1892 de *exostosis vertebrales* y en ellas describió osteofitos que sobresalían de la cara posterior de los cuerpos vertebrales y que sobresalían en el conducto raquídeo y con ello comprimían en forma lenta la médula, y también la hipertrofia ósea dentro de los agujeros intervertebrales que originaba dolor radicular. Este autor anticipó con certidumbre que las lesiones constituían un campo promisorio para el cirujano, más que los demás tipos de tumoraciones vertebrales.

Por alguna razón, se prestó poca atención a la frecuencia y la importancia de la mielopatía espondilótica durante todos los años que transcurrieron después de las observaciones originales. El interés se centró en la rotura aguda del disco intervertebral. Por último, Russell Brain, en 1948 asignó a la espondilosis cervical su sitio dentro de la neurología. Diferenció entre la rotura aguda y la protrusión del disco cervical (con frecuencia de origen traumático y que muy a menudo comprimía más las raíces nerviosas que la propia médula), y la compresión medular y radicular crónica que surgía como consecuencia de la degeneración discal y los osteofitos que la acompañaban (*disco duro*), también los cambios en las articulaciones y ligamentos vecinos. En 1957, [Payne y Spillane](#) corroboraron la importancia de la disminución del diámetro del conducto raquídeo, surgida durante el desarrollo, en la génesis de la mielopatía en personas con espondilosis cervical. Después de estos informes surgieron artículos variados sobre el tema (véase [Wilkinson](#)). Una ficha de referencia actual y útil es la revisión de la evolución natural de la espondilosis cervical y los resultados de la cirugía en esos casos, hecha por Rowland, y estudiada en mayor detalle por [Uttley y Monro](#).

### Manifestaciones clínicas

El síndrome característico contiene combinaciones de los siguientes en grado diverso: 1) dolor y rigidez del cuello o dolor en el cuello, los hombros y los brazos (braquialgia) que puede ser de tipo sordo o radicular (accesos de dolor punzante y radiado, desencadenado por el movimiento), asimétrico o unilateral; 2) insensibilidad y parestesias de las manos, y 3) debilidad espástica de extremidades inferiores con signos de Babinski, inestabilidad locomotora y signo de Romberg. La insensibilidad y las parestesias a veces constituyen algunas de las primeras manifestaciones y abarcan de manera típica la porción distal de extremidades, en particular las manos. Más adelante serán señaladas algunas de las variantes de dichos síntomas. Cada uno de estos componentes puede surgir por separado o a veces combinado en particular mielopatía con radiculopatía.

En cuanto al más común de estos síntomas, que es el dolor de cuello y hombro, en cualquier grupo importante de sujetos que tenga más de 50 años de vida, se observará que en cerca del 40% hay en ocasiones una anomalía clínica del cuello, por lo regular crepitación o dolor, con restricción de la flexión lateral y la rotación (con menor frecuencia de la extensión). [Pallis et al.](#), en un estudio de 50 enfermos, todos con más de 50 años de edad y ninguno con manifestaciones neurológicas, observaron que en 75% de ellos había signos radiológicos de estenosis del conducto raquídeo a nivel cervical, como resultado de osteofitosis de los cuerpos vertebrales posteriores o de angostamiento de los agujeros intervertebrales, por alguna osteoartropatía de las articulaciones apofisarias; agravó este angostamiento el engrosamiento de los ligamentos (el amarillo en sentido posterior y el longitudinal posterior en sentido anterior). Sin embargo, sólo la mitad de las personas con anomalías radiológicas presentaron signos físicos de afectación de raíces o médula, como cambios en los reflejos tendinosos de los brazos, reflejos demasiado intensos y deficiencia del sentido de vibración de extremidades inferiores y a veces signos de Babinski. El hallazgo ocasional de un signo de Babinski en personas de mayor edad que nunca habían tenido un accidente cerebrovascular ni señalado síntomas neurológicos, por lo general se explica por un osteofito cervical oculto ([Savitsky y Madonick](#)).

El dolor por lo general se circunscribe a la base del cuello o un punto más alto y suele radiar a un área por arriba del omóplato. En caso de haber braquialgia, asume varias formas: dolor transfixivo en el borde preaxial o posaxial de la extremidad que se extiende al codo, la muñeca o los dedos, o un dolor sordo persistente en el antebrazo o la muñeca que a veces se acompaña de sensación de ardor. Pueden desencadenar molestias la tos, la maniobra de Valsalva o la extensión del cuello, o la flexión de este último puede inducir sensaciones de “toque eléctrico” por toda la columna (síntoma de Lhermitte). En contadas ocasiones el dolor se irradia al plano retroesternal.

En lo que se refiere a trastornos sensitivos (que a veces no aparecen), los más frecuentes son insensibilidad, hormigueo y sensaciones punzantes de las manos y las plantas de los pies y alrededor de los tobillos. Algunos pacientes señalan insensibilidad o parestesias más a menudo en uno o dos dedos de la mano, una parte de la palma o una banda longitudinal en todo el antebrazo. Otra molestia es la torpeza o la debilidad leve de una mano. Entre las descripciones frecuentes está sentir como si “tuvieran puestos guantes”, “hinchazón” o como tuvieran las manos recubiertas de “pegamento”. Algunos de los individuos atendidos por los autores han señalado parestesias en la porción distal de extremidades y el tronco durante años anteriores, antes de que hubiera signo alguno de afectación motora. En casos avanzados a veces hay un nivel sensitivo poco preciso centrado

justo arriba de las clavículas. Hay trastornos en la sensación vibratoria y un menor sentido de posición en dedos de pies y en los pies (que indican una lesión de las columnas posteriores) y también signo de Romberg, que constituyen los signos sensitivos más importantes. Todo lo anterior confiere a la marcha una especie de inestabilidad “tabética”. Los defectos tienden a ser asimétricos (hay que destacar que los síntomas y signos sensitivos simétricos de idéntico tipo se observan en la degeneración combinada subaguda como consecuencia de deficiencia B<sub>12</sub>). Con menor frecuencia, las manifestaciones principales pueden ser parestesias y disestesias de extremidades inferiores y del tronco; y menos veces aún surgen molestias sensitivas en la cara, que corresponden sin duda a la compresión del haz sensitivo del trigémino en la porción superior de la médula cervical. En raras ocasiones, el cuadro sensitivomotor asume la forma de síndrome de Brown-Séquard.

El tercer componente del síndrome típico, que es la espasticidad de extremidades inferiores por la mielopatía compresiva, muy a menudo asume la forma de debilidad de una extremidad inferior y moderada inestabilidad de la marcha. Toda la extremidad o el cuádriceps se perciben rígidos y pesantes, y muestra incapacidad un poco después del ejercicio. Puede haber disminución de la movilidad del tobillo y la punta del calzado raspa el suelo. En la exploración, la hipertonía es más evidente que la debilidad y hay intensificación de los reflejos tendinosos (es posible que en el anciano tal situación no incluya al reflejo aquiliano). El paciente puede pensar que sólo una extremidad pélvica está afectada, pero por lo general se observa que ambos reflejos plantares son extensores, y con mayor nitidez el que corresponde al lado de la extremidad más rígida. Con menor frecuencia hay ataque por igual de ambas extremidades. Al persistir la compresión, la marcha se torna inestable, porque a tal situación se agrega ataxia sensitiva.

Puede haber disminución de los reflejos bicipital y del supinador largo en uno o ambos lados, a veces acompañada de intensificación de los reflejos tricipital y digitales. Los músculos de la mano o el antebrazo pueden presentar atrofia moderada y en unos cuantos casos en los músculos de la mano dicha atrofia es intensa. En estas situaciones, la compresión espondilótica, tal como lo muestran la MRI o la mielografía por CT, pueden circunscribirse a la zona alta de la médula cervical, muy por arriba de los niveles de las motoneuronas que inervan estos músculos. En sujetos con hipoestesia, al parecer hay deterioro mayor de las sensaciones dolorosas y térmicas que del sentido del tacto. Como se mencionó, hay un signo de Babinski inesperado y a veces se detectan escasas fasciculaciones, en particular de músculos proximales. Otra característica inusual en las etapas avanzadas de la compresión medular cervical es la aparición de *movimientos en espejo* de las manos, en los que los esfuerzos intensos por hacer movimientos finos de los dedos de una mano causan movimientos semejantes en la mano contraria.

Al evolucionar la mielopatía, de manera intermitente a veces, hay debilidad y más espasticidad de ambas extremidades inferiores. En esta fase se puede alterar el control esfinteriano; las molestias habituales son dificultad leve para la emisión del chorro de orina o emisión apresurada de la misma; la incontinencia franca es poco común. En la forma más avanzada del problema, para caminar el sujeto necesita un bastón o bastones o una caminadora; en algunas situaciones se vuelve casi imposible toda forma de locomoción, en particular en el anciano. Después de lesiones por flexión traumática o extensión forzada del cuello, como se indicará, puede haber empeoramiento repentino y llegar incluso a la paraplejía o a la cuadriplejía.

## Cambios patológicos

La lesión fundamental de la médula espinal nace, en el comienzo, de desgarramiento del anillo fibroso con salida del material discal y paso al conducto raquídeo. El disco queda cubierto por tejido fibroso o se calcifica en parte y de este modo forma un osteofito transversal o “barra espondilítica”, o puede haber una zona central sobresaliente del anillo sin que sobresalga material del núcleo. Este último, a diferencia de la rotura discal que se produce más bien en los espacios intervertebrales C5-C6 o C6-C7, por lo general afecta espacios intervertebrales más altos y casi siempre aparece en varios niveles vecinos. La duramadre puede estar engrosada y adherida al ligamento longitudinal posterior en los niveles afectados. También hay engrosamiento de la piamadre-aracnoides subyacente y la hipertrofia de ligamentos vecinos contribuye a la compresión de la médula o de las raíces nerviosas. La serie mencionada de cambios patológicos suele atribuirse a un tipo de osteoartritis hipertrófica. Sin embargo, la formación y el engrosamiento de los osteofitos se observan con tanta frecuencia en personas que no tienen otros signos de artropatías, que la explicación mencionada quizá no sea del todo cierta. En opinión de los autores, existe mayor posibilidad de que los traumatismos subclínicos en personas cuya estructura es susceptible a la espondilosis sean la causa de la formación de las barras.

Cuando la raíz de un nervio cervical es comprimida por un osteofito lateral, se engrosa el manguito de la duramadre y se ocluye y sufren daño las fibras radicales. Por lo común este mecanismo abarca las raíces cervicales quinta, sexta o séptima, en sentido anterior o posterior, o sólo en sentido anterior en uno o en ambos lados. En raras ocasiones aparece un pequeño neuroma en sentido proximal al sitio de la compresión radicular anterior.

La duramadre muestra crestas o arrugas y la médula subyacente queda aplanada. Las lesiones radicales pueden ocasionar zonas cuneiformes de degeneración de las porciones laterales de las columnas posteriores, en niveles más altos. Los cambios más importantes de la médula se localizan a nivel de la compresión. Se advierten zonas de desmielinización o necrosis focal en los puntos de inserción de los ligamentos dentados (que adosan la

médula a la duramadre y la comprimen), y áreas de rarefacción en las columnas posteriores y laterales y también la desaparición de neuronas. Hughes atribuyó a la isquemia las lesiones en la porción ventral de la sustancia gris, a menudo asimétricas.

## Patogenia

No es fácil explicar la vulnerabilidad particular que muestra la columna cervical a los cambios degenerativos. Es muy probable que dependa en cierta medida de la gran movilidad de las vértebras cervicales más bajas, que se intensifica por estar situadas muy junto a la columna torácica o dorsal relativamente inmóvil.

El mecanismo de la lesión de la médula espinal parecería ser el de la compresión simple y la isquemia. Si hay disminución del diámetro anteroposterior del conducto raquídeo, en uno o varios puntos ocurrido durante el desarrollo, no es suficiente el espacio disponible para la médula espinal. La pequeñez del conducto sin duda hace que la persona sea más susceptible de padecer los efectos compresivos de la espondilosis. Los límites de estenosis del conducto que originan espondilosis cervical sintomática, en términos generales, son de 7 a 12 mm (el diámetro normal del conducto es de 17 a 18 mm). En consecuencia, el médico debe pensar en varios otros mecanismos por los cuales podría lesionarse la médula. En este sentido, es probable que sean importantes los efectos del movimiento natural de la médula durante la flexión y la extensión del cuello. [Adams y Logue](#) confirmaron la observación de O'Connell: durante la flexión y la extensión completa del cuello, asciende y desciende la médula cervical y la duramadre. Literalmente, la médula es arrastrada sobre osteofitos sobresalientes y ligamentos hipertróficos; cabe pensar que este tipo de traumatismo intermitente origina daño progresivo.

Se ha demostrado también que la médula espinal, desplazada en sentido posterior por los osteofitos, queda comprimida por el plegamiento del ligamiento amarillo posterolateral cada vez que el cuello queda en extensión ([Stoltmann y Blackwood](#)). Se ha planteado la posibilidad de que surja necrosis isquémica segmentaria como consecuencia de la compresión intermitente de arterias espinales o de la arteria espinal anterior. Muchos neuropatólogos se inclinan por la idea de compresión intermitente de la médula entre los osteofitos en sentido anterior, y el ligamento amarillo, en sentido posterior, y a ello se agrega un elemento vascular que explica las lesiones dispersas en plano profundo en la médula. En casos individuales puede intervenir el traumatismo por la extensión extrema y repentina, como el caso de una caída, la lesión intensa en latigazo, manipulaciones quiroprácticas o, en grado menor, de retracción de la cabeza durante la mielografía, extracción de piezas dentales o una amigdalectomía, en particular en personas que tienen angostamiento congénito del conducto raquídeo. La extensión del osteofito hacia los lados y la hipertrofia de las articulaciones interarticulares en conjunto comprimen la raíz nerviosa en el punto en que penetra en su agujero raquídeo. A veces constituyen los principales cambios y ocasionan sólo una radiculopatía, como se expone en el [capítulo 10](#).

## Diagnóstico

Si el dolor y la rigidez del cuello, la braquialgia, en la forma de dolor sordo o un dolor radicular más característico y los cambios sensitivomotores-reflejo de los brazos se combinan con signos de mielopatía, no plantea gran dificultad del diagnóstico. Cuando los cambios en el cuello y el brazo son poco manifiestos o no se detectan, es más difícil establecer el diagnóstico. En estos casos habrá que distinguir entre mielopatía y la forma progresiva tardía de esclerosis múltiple espinal. Los osteofitos espinales posteriores y otras alteraciones óseas son frecuentes en el sexto y el séptimo decenios de la vida y por ello hay que esclarecer la duda en un caso particular de si los cambios vertebrales son lo bastante intensos para originar alguna anomalía neurológica. La presencia de un grado moderado de cambios sensitivomotores o reflejos que guardan relación sólo con el nivel de las anomalías medulares es un punto que siempre inclina la balanza hacia la mielopatía espondilótica. La ausencia de los cambios correspondientes y la presencia de bandas oligoclonales y signos de lesiones en los nervios ópticos y el cerebro, denota que el trastorno es una mielopatía desmielinizante.

En estos casos asumen importancia definitiva los hallazgos en la MRI y CT (mielografía) ([fig. 42-9](#)). Con la MRI se tiende a sobreestimar el grado de compresión medular que hace un osteofito, pero el diagnóstico de compresión espondilótica se refuerza por la deformación nítida de la médula hasta asumir la forma de un frijol o haba y obliteración de los espacios de LCR vecinos en las imágenes transversas. Para atribuir con certeza los síntomas neurológicos a la espondilosis, debe existir compresión considerable en el espacio de LCR a ese nivel y no sólo deformación leve o moderada de la forma oval normal de la médula. En casos avanzados se advierten cambios de señales en el interior de la médula o dentro de la mitad del segmento de la compresión y por lo general denotan cierto grado de irreversibilidad, cuando menos en lo que toca a síntomas sensitivos. Como dato curioso, dichos cambios de señales pueden situarse uno o dos niveles por arriba y por debajo del sitio de compresión principal. [Flanagan et al. \(2014\)](#) sugirieron un supuesto signo imagenológico específico de contraste con gadolinio “semejante a un pancake”, en el sitio y por debajo de la compresión máxima. Sin embargo, pueden surgir síntomas muy intensos incluso sin cambios intrínsecos en las señales de MRI. Métodos diagnósticos útiles en casos dudosos son la mielografía con medio de contraste, con el sujeto en decúbito dorsal, y las proyecciones laterales hechas durante la

flexión y la extensión del cuello.

FIGURA 42-9.

MRI en T2, vista sagital, en un paciente con espondilosis cervical sintomática. Hay compresión grave de la médula espinal en el espacio del disco intervertebral C5-C6. Puede observarse ligera hiperintensidad anormal en T2 de la médula espinal en el sitio de compresión. Después de la descompresión quirúrgica, los síntomas de la mielopatía mejoraron de manera parcial.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Se ha planteado que la mielopatía espondilótica puede asemejarse a la esclerosis lateral amiotrófica (amiotrofia de brazos y debilidad espástica de piernas); aunque ello rara vez ha constituido un problema diagnóstico. Las fasciculaciones de brazos y hombros, y la atrofia muscular, pueden combinarse con hiperreflexia y espondilosis, pero no se advierten en forma ostensible la desnervación amplia y la evolución progresiva de la ALS. Los autores han observado sólo a unos cuantos sujetos con mielopatía espondilótica que presentaron un síndrome motor absolutamente puro, es decir, un cuadro en que no surgió dolor cervical ni braquial ni manifestaciones sensitivas en los vasos ni deficiencias de los sentidos de vibración o posición de las extremidades inferiores. De forma semejante, existe una mayor posibilidad de que la paraparesia espástica pura sea manifestación de MS, paraplejía espástica hereditaria, enfermedad de motoneurona (del tipo de la esclerosis lateral primaria), mielopatía por HTLV-I o el estado de portador de adrenoleucodistrofia u otra mielopatía intrínseca.

Si uno de los síntomas más intensos es el desequilibrio que percibe el paciente y que se observa en las pruebas de locomoción, habrá que diferenciar

la espondilosis de otras polineuropatías adquiridas de fibras gruesas, en particular, los tipos inflamatorio o inmunitario y la neuropatía sensitiva más benigna de los ancianos (esta entidad se expone en el [cap. 43](#)). La pérdida de la sensación táctil de los pies y de los reflejos tendinosos caracteriza a esta última entidad; por medio de la exploración de los reflejos tendinosos se puede diferenciar entre la neuropatía y la mielopatía. Por lo común se incluyen entre los cuadros que originan a veces confusión con la mielopatía espondilótica, a las entidades como la degeneración combinada subaguda de la médula por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> o [cobre](#) sérico bajo, la mielopatía del sida y por HTLV-I, la osificación del ligamento longitudinal posterior y algún tumor en la médula espinal (que se describirá luego). La anomalía locomotora surgida en la mielopatía espondilótica puede ser confundida con la de la hidrocefalia normotensa; un signo de la espondilosis, pero no de la hidrocefalia, es el agravamiento neto del desequilibrio cuando se eliminan las pistas visuales (signo de Romberg), y también la marcha en pasos cortos y como si los pies estuvieran fijos en el suelo y que son característicos de la hidrocefalia, pero que no se observan en la mielopatía cervical (véase el [cap. 29](#) para una revisión de NPH). Surge incontinencia de esfínteres en la fase avanzada de la mielopatía espondilótica, pero por lo común aparece después del deterioro de la marcha en la hidrocefalia.

En el [capítulo 10](#) se exponen los problemas especiales de la radiculopatía espondilótica que pueden acompañar a la mielopatía o aparecer con independencia de ella.

## Tratamiento

La evolución lenta, progresiva e intermitente de la mielopatía cervical con periodos largos en que el cuadro sintomático casi no cambia, dificulta la evaluación de los efectos del tratamiento. Si se supone que es certera la opinión prevaleciente sobre el mecanismo de daño medular y radicular, parecería razonable utilizar un collar blando para restringir el movimiento anteroposterior del cuello; esta forma de inmovilización sola puede bastar para reducir las molestias del cuello y del brazo. En la experiencia de los autores, sólo en muy contadas ocasiones el dolor de brazos y hombro solo ha llegado a ser tan intenso y persistente como para obligar a la descompresión quirúrgica, salvo que exista además la protrusión de un disco hacia un lado o la constricción de un agujero intervertebral por un osteofito. Muchos de los pacientes han quedado insatisfechos con esta actitud pasiva y no han podido usar el collar por largo tiempo.

Si los osteofitos han angostado el conducto raquídeo en varios espacios intervertebrales, la laminectomía descompresiva posterior con sección de los ligamentos dentados puede ayudar a evitar mayor lesión, pero el procedimiento se ha sustituido de forma parcial por accesos anteriores para descompresión del conducto medular. Los resultados del método en cuestión son bastante satisfactorios ([Epstein y Epstein](#)); en 66% de los pacientes mejora la función de las extremidades inferiores y en muchos de los demás se frena la evolución de la mielopatía. La operación conlleva riesgos; en raras ocasiones después de ella ha surgido cuadriplejía aguda (tal vez como consecuencia de manipulación de la médula y daño de las arterias espinales nutricias). Cuando sólo hay uno o dos espacios intervertebrales afectados por la compresión osteofítica, la extirpación mediante una discectomía cervical anterior (ACD, *anterior cervical discectomy*) (ACD con [o sin] fijación o “ACDF”) produce mejores resultados y conlleva menor riesgo. Braakman revisó los métodos quirúrgicos y sus ventajas relativas.

Incluso con las técnicas quirúrgicas modernas, casi todas las series indican que una vez que aparecen los síntomas, el resultado varía y que un porcentaje importante de pacientes tiene síntomas persistentes o experimentan cierto grado de deterioro funcional ulterior, incluso después de la descompresión adecuada y la mejoría inicial ([cap. 10](#)). Esto plantea un dilema para el médico que recomienda al paciente el momento correcto para someterse a la descompresión quirúrgica. No obstante, hay determinadas observaciones clínicas que pueden servir de guía para el tratamiento. Ningún grado de espasticidad, trastorno de esfínteres o pérdida de sensibilidad en las manos mejorarán; en realidad casi siempre se agrava con el paso de los meses sin la cirugía. La debilidad de las manos y la atrofia muscular causada por la compresión radicular mejorarán con la descompresión del nervio radicular correcto mediante una de varias técnicas quirúrgicas, pero la debilidad causada por daño medular central exige descompresión para detener el proceso y es probable que no deba posponerse más de unas cuantas semanas una vez que se confirma que éste es el problema. Por lo general, estos pacientes tienen cambios en la señal en la MRI dentro de la sustancia de la médula cervical en aposición al osteofito.

## Estenosis lumbar

Se trata de otra anomalía espondilótica que surge sobre todo en ancianos y en particular varones (véase el [cap. 10](#)). Se manifiesta por insensibilidad y debilidad de las extremidades inferiores, a veces con control deficiente de los esfínteres. En muchos textos se ha señalado que puede haber dolor mínimo o no presentarse o sólo una molestia en la columna que fluctúa de un día a otro, pero en la experiencia de los autores, muchos de los enfermos tienen dorsalgia constante y ciática. Un signo notable es la inducción o el agravamiento de los síntomas neurológicos cuando el sujeto está de pie y camina (claudicación neurológica). El tema se expone a mayor detalle en “Estenosis lumbar” en el [capítulo 10](#), que debe consultarse para un análisis detallado.



## Espondilitis anquilosante

Este trastorno de la columna es consecuencia de inflamación en las inserciones ligamentosas de huesos, lo cual ocasiona calcificación intensa. Las articulaciones sacroiliacas y la columna lumbar son las más afectadas, como se expone en el [cap. 10](#), pero al evolucionar el trastorno, toda la columna puede mostrar fusión y rigidez. La biomecánica de la columna rígida la vuelve susceptible a fracturas y la complicación más frecuente es la estenosis intrarraquídea y el síndrome de cola de caballo. [Bartleson et al.](#) describieron los 14 casos de pacientes (y señalaron otros 30 en las publicaciones médicas), quienes años después de comenzar la espondilitis presentaron trastornos sensitivos, motores, reflejos y esfinterianos atribuibles a la afectación de los segmentos L4 y L5 y raíces sacras. Como dato sorprendente, no hubo estenosis del conducto raquídeo, sino que por lo contrario hubo dilatación del saco inferior. [Confavreux et al.](#) aportaron datos de que el agrandamiento del saco de la duramadre lumbar es causado por un defecto de la resorción del LCR. Por lo común se advierten divertículos aracnoideos en los manguitos radicales posteriores, pero no se ha planteado otra explicación de los síntomas y signos radicales. La descompresión quirúrgica no ha beneficiado a muchos enfermos ni la corticoterapia.

El trastorno a veces afecta a niveles más altos y ocasiona una mielopatía. La experiencia de los autores incluye sujetos con síntomas que provinieron de raíces cervicales.

La complicación más peligrosa de la espondilitis anquilosante es la compresión de la médula por traumatismos en apariencia pequeños que han generado fractura-luxación de vértebras cervicales (o lumbares). [Fox et al.](#) trataron a 31 pacientes con esas características en un lapso quinquenal y la mayor parte de las fracturas inestables que obligaron a fijación operatoria se situaron en la región cervical, y algunos pacientes tuvieron fracturas-luxaciones en dos niveles. Es difícil detectar por radiografías la inestabilidad en los niveles espinales superiores, y el médico debe tener enorme cautela para permitir que los enfermos reanuden sus actividades plenas después de lesión del cuello, si la columna cervical está afectada por espondilitis anquilosante. La inestabilidad se demuestra en las radiografías hechas en flexión y extensión cuidadosas, aunque no siempre se identifican tales anomalías en ellas.

Como se señaló, los múltiples quistes aracnoideos en la región torácica o lumbar acompañan a la espondilitis anquilosante y al *síndrome de Marfan*.

## Artritis reumatoide de la columna

Los cambios de la artritis reumatoide en la columna y la médula difieren un poco de los causados por la espondilitis anquilosante, aunque esta última también puede ser causa de luxación atlantoaxial (véase más adelante “[Anomalías congénitas de la unión craneocervical](#)”). El proceso inflamatorio destructivo debilita los ligamentos que fijan la apófisis odontoides al atlas y al cráneo y el tejido articular. La luxación ulterior del atlas sobre el axis puede permanecer móvil o mostrar fijación y originar paraparesias o cuadriparesias intermitentes o persistentes. A veces surgen efectos similares con la subluxación anterógrada de C4 sobre C5 (véase el trabajo de [Nakano et al.](#)). La luxación atlantoaxoidea puede originar colapso y muerte repentina. En caso de compresión de la zona superior de la médula cervical habrá que extirpar la apófisis odontoides, y descomprimir y estabilizar C1 y C2. La afectación es menos frecuente en otros niveles de la columna.

## Osificación del ligamento longitudinal posterior (OPLL)

La mielopatía cervical compresiva originada por este trastorno afecta casi en forma exclusiva a personas descendientes de japoneses, y para los neurólogos de Hawái se trata de un cuadro bastante frecuente. Los signos clínicos son muy similares a los de la espondilosis cervical, pero es peculiar la imagen radiológica de hueso esponjoso en un segmento del ligamento longitudinal posterior. La calcificación de ligamento se puede identificar en radiografías simples, CT y MRI, y puede confundirse con cambios espondilóticos. Las áreas osificadas pueden agrandarse lo suficiente hasta formar islotes de médula ósea. La laminoplastia con ensanchamiento del conducto raquídeo ha generado buenos resultados.

## Mielopatía del saco de la duramadre cervical (enfermedad de Hirayama)

Esta mielopatía poco usual se ha incluido dentro de los trastornos de motoneurona por sus signos característicos de consunción crónica de una o ambas manos y antebrazos, sin cambios sensitivos ni signos de fascículos largos. Sin embargo, parece que el daño en este trastorno se debe a la compresión intermitente de la médula cervical inferior y al deterioro gradual de las neuronas motoras en la materia gris anterior. Hirayama destacó que en los varones jóvenes afectados, el mecanismo de daño medular era el desplazamiento lateral del saco de la duramadre dorsal, el desplazamiento anterior intermitente y la compresión ligamentosa de la médula durante la flexión del cuello. Se ha destacado que tal trastorno aparece predominantemente en Asia, pero los neurólogos seguimos atendiendo pacientes esporádicamente en Estados Unidos.



En un solo lado o en ambos lados se advierte afectación de los músculos inervados por C7, C8 y T1, que abarcan más bien la mano y el antebrazo, aunque siempre de manera asimétrica. Las fasciculaciones son escasas o no aparecen y no hay cambios sensitivos. La adinamia indolora y la consunción muscular aparecen y evolucionan de manera uniforme en el curso de años y ello genera la impresión de que se trata de un trastorno degenerativo. En la MRI o la mielografía por CT hecha con la flexión del cuello, como han descrito [Hirayama y Tokumaro](#), se observa que la médula cervical está atrófica, con cambios de señales en sus segmentos anteriores y ello confirma el diagnóstico de compresión por el desplazamiento de la duramadre. Los autores han estudiado a tres pacientes con tal característica y han podido corroborar su aseveración, con base en la observación de la resonancia con la persona en posición de flexión del cuello. Es posible que dicha configuración origine isquemia de la sustancia gris anterior, situación que no ha sido confirmada. Otros autores han señalado el síndrome en ausencia de dicha configuración estructural ([Willeit et al.](#)). Dos de los pacientes de los autores tuvieron cuello largo como de cisne. Uno de los aspectos más importantes de este trastorno es el grado de recuperación que se obtiene con la vertebrectomía parcial y por métodos quirúrgicos similares con los que se obtiene descompresión de la porción inferior de la médula cervical.

### Enfermedad de Paget de la columna (osteítis deformante)

La hipertrofia de cuerpos vertebrales, pedículos y láminas en la enfermedad de Paget puede angostar el conducto raquídeo. Las manifestaciones clínicas incluyen la compresión medular. La concentración plasmática de fosfatasa alcalina es alta y surgen los típicos cambios óseos observables en las radiografías. Por lo común el cuadro ataca algunas vértebras vecinas de la columna torácica, pero también puede hacerlo en otras partes del esqueleto (véase adelante), lo cual facilita el diagnóstico. Conviene la descompresión quirúrgica posterior, en que se dejen intactos los pedículos, si los cuerpos vertebrales tienen la suficiente estabilidad para evitar el colapso. Las medidas médicas consisten en la administración de antiinflamatorios no esteroideos contra el dolor persistente, [calcitonina](#) para aplacar el dolor y la medición de los niveles plasmáticos de fosfatasa alcalina, así como citotóxicos como la plicamicina y el etidronato disódico para disminuir la resorción ósea.

### Otras anomalías de la columna vertebral con mielopatía

Sin duda alguna la médula espinal es vulnerable a cualquier defecto de desarrollo o enfermedad vertebral, que compriman el conducto raquídeo o sus arterias nutricias. Serán presentadas algunas de las anomalías más conocidas.

### Anomalías congénitas de la unión craneocervical

De estas anomalías, la *fusión congénita del atlas y el agujero occipital* es la más frecuente. McCrae, quien describió las imágenes radiológicas de más de 100 sujetos con anomalías óseas en la unión craneocervical, en 28 casos identificó unión ósea parcial o completa del atlas y el hueso occipital. Este autor también destacó que si era menor de 19 mm el diámetro anteroposterior del conducto por detrás de la apófisis odontoides, surgían signos de compresión medular. Otra de las anomalías coexistentes y frecuentes es la fusión de la segunda y la tercera vértebra cervicales, aunque al parecer no tiene gran importancia clínica. Se advierten notables similitudes con el cuello corto propio del síndrome de Klippel-Feil, que será descrito luego.

### Anomalías de la apófisis odontoides

En la serie de McCrae, hubo 17 casos de ese tipo. Puede haber separación completa de la apófisis odontoides, del axis o *luxación atlantoaxial* crónica (el atlas se desplaza hacia delante en relación con el axis). Estas anomalías pueden ser congénitas o consecuencia de lesiones, y son causas conocidas de compresión aguda o crónica y rigidez del cuello.

En todas las anomalías congénitas del agujero occipital y la zona superior de la columna cervical se advierte una incidencia alta de siringomielia. McCrae identificó que 38% de todos los sujetos con siringomielia y siringobulbia presentaron las anomalías óseas mencionadas, pero es una cifra mucho mayor que la observada por los autores. Todos los pacientes cuyos síntomas podrían ser explicados por una lesión en la región cervicocraneal (en particular aquellos en quienes se sospecha esclerosis múltiple y un tumor en el agujero occipital) necesitan que se les practique un estudio radiológico cuidadoso.

En la mucopolisacaridosis IV o el síndrome de Morquio ([cap. 36](#)), un signo típico es la ausencia de apófisis odontoides o su hipoplasia intensa. Esta anomalía, en combinación con la laxitud o redundancia de ligamentos vecinos, origina subluxación atlantoaxial y compresión de la médula espinal. Los niños afectados se rehúsan a caminar o terminan por mostrar debilidad espástica de las extremidades. En los comienzos de la vida excretan sulfato de queratán (KT, *keratan sulfate*) en cantidades excesivas, pero en la vida adulta tal signo quizá ya no se detecte. En algunas de las

mucopolisacaridosis, los autores también han observado una paquimeningopatía verdadera con notable engrosamiento de la duramadre en los sistemas basales y región cervical alta, con compresión medular. La descompresión quirúrgica y la inmovilización de la columna han permitido la curación.

### Acondroplasia

Esta forma de enanismo, que se hereda por mecanismos dominantes, es causada por la mutación de algunos de los factores de crecimiento fibroblástico que anula la conversión del cartílago fetal en hueso en la lámina de crecimiento. A veces origina engrosamiento notable de los cuerpos vertebrales, arcos nerviosos, láminas y pedículos, porque aumenta en forma importante la osteogénesis perióstica. Hay estenosis del conducto raquídeo en la región toracolumbar, a menudo con cifosis y a veces ocasiona un síndrome medular progresivo o de cola de caballo. Otra complicación que es consecuencia del agujero occipital es la hidrocefalia (o ensanchamiento notable de los espacios subaracnoideos). En niños de corta edad es característico el síndrome de apnea central y espasticidad de extremidades inferiores. Estas complicaciones obligan a veces a practicar una derivación ventricular. En etapas posteriores de la vida hay tendencia a la estenosis del conducto raquídeo lumbar.

### Platibasia e invaginación basilar

El término *platibasia* denota el aplanamiento de la base del cráneo (el ángulo formado por la intersección del plano de la lámina cuadrilátera del esfenoideos y el plano de la fosa anterior excede siempre de 135°). La *impresión basilar* o *invaginación* tiene un significado algo diferente, es decir, es la prominencia ascendente de los cóndilos occipitales; si los cóndilos, que soportan las fuerzas impulsivas de la columna se desplazan por arriba del plano del agujero occipital, habrá invaginación basilar. Estas anomalías pueden ser congénitas o adquiridas (como en la enfermedad de Paget) y a menudo surgen en combinación. Generan un signo característico que es el cuello corto y una combinación de manifestaciones cerebelosas y medulares o espinales. Puede surgir a veces hidrocefalia normotensa.

En el *síndrome de Klippel-Feil*, hay fusión de las vértebras cervicales superiores y del atlas con el occipucio. La anomalía se identifica con facilidad por el acortamiento notable del cuello. Las personas afectadas son susceptibles de compresión de la médula cervical después de traumatismos de poca intensidad. Muchos de estos pacientes tienen movimientos en espejo de las manos, semejantes a los descritos antes en la espondilosis cervical.

### Médula anclada

La información sobre esta anomalía del desarrollo se expone e ilustra en detalle en el [capítulo 37](#). El cuadro inicial habitual es el síndrome de cola de caballo progresivo con dificultades importantes para la micción y grados variables de espasticidad.

### Meningomielitis sifilítica

En esta entidad, como ocurre en la MS, es variable el grado de la ataxia y de la debilidad espástica. Unos cuantos enfermos presentan un estado casi puro de debilidad espástica de las extremidades inferiores, lo cual obliga a diferenciarla de alguna enfermedad del sistema motor y de la paraplejía espástica familiar. Este síndrome, antes llamado paraplejía espástica de Erb y atribuido a la sífilis meningovascular, se califica hoy día como inespecífico y es causado más a menudo por una enfermedad desmielinizante. En un número reducido de sifilíticos crónicos predominan la ataxia sensitiva y otros signos de columnas posteriores. En la inflamación meníngea crónica están atacadas las raíces ventrales, lo cual origina signos de amiotrofia segmentaria, y por esa razón se ha acuñado el término *amiotrofia sifilítica* de extremidades superiores con paraplejía espástica. La confirmación de la presencia de esta entidad poco frecuente depende de identificar pleocitosis linfocítica, mayor cantidad de proteínas y gama globulina y una reacción positiva serológica en el LCR. Otros aspectos de la enfermedad y su tratamiento se exponen en el apartado de "Sífilis espinal", en el [capítulo 31](#). Por supuesto, la tabes dorsal constituye otra forma importante de mielitis sifilítica.

### Degeneración combinada subaguda de la médula espinal

Esta forma de enfermedad medular de origen nutricional proviene de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y se describe en detalle en el [cap. 40](#). De manera casi invariable, comienza con síntomas y signos bilaterales de afectación de la columna posterior en las manos (parestias y disminución de los sentidos del tacto, presión y sensibilidad auricular) y que, sin tratamiento, en cuestión de semanas o meses es seguida de paraparesia espástica progresiva por la afectación de los fascículos corticoespinales, y a todo ello puede agregarse un nivel sensitivo impreciso en el tronco. Tiene importancia particular el hecho que constituye una enfermedad tratable, y que el grado de reversibilidad depende de la duración de los síntomas

antes de comenzar el tratamiento específico.

## Mielopatía por deficiencia de cobre (enfermedad sistémica combinada diferente de la anemia perniciosa)

El cuadro anterior se refiere a una metabopatía de la médula espinal causada por la deficiencia de **cobre**, que afecta las columnas posteriores y laterales, y es en este sentido también una degeneración sistémica combinada. El síndrome clínico y sus causas potenciales fueron analizados en forma excelente por [Kumar et al.](#) En los corderos se manifiesta un cuadro homólogo conocido como “hiperlordosis”. La deficiencia de la vitamina B<sub>12</sub> no es la causa, pero en algunos casos coexiste, tal vez porque también hay un consumo insuficiente de alimentos. El cuadro afecta con mayor frecuencia a mujeres que a varones. El signo inicial más frecuente es el desequilibrio. Tienden a predominar signos de las columnas posteriores y ataxia locomotora, pero por lo regular también hay algún grado de espasticidad y puede haber signos de Babinski y disminución de los reflejos aquilianos. En general, el problema se debe a la disminución en la absorción de **cobre**, por ejemplo, después de derivación estomacal o cirugía intestinal, y ambas causas explican la mitad de los casos. Otro factor importante en la causalidad en algunos pacientes es el consumo excesivo de cinc en la forma de productos naturistas, ingestión de monedas y cremas para fijar prótesis dentales (véase [Nations et al.](#)).

En esta entidad también se observa anemia hipocuprémica con sideroblastos anulares y leucopenia con mieloblastos vacuolados en la médula, cuadro que puede ser confundido con un proceso mielodisplásico. La variedad idiopática guarda alguna semejanza con el trastorno de la movilización de **cobre** en la enfermedad de Menkes, pero la enzima que origina este último ha sido normal. Como se ha señalado en otros trabajos, en un paciente atendido en fecha reciente en el servicio de los autores, sin que se contara con explicación alguna de la deficiencia identificada de **cobre**, en la MRI de la médula cervical se identificaron los peculiares cambios de señales en las columnas posteriores y laterales idénticos a los de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, y después del tratamiento con **cobre** desaparecieron. La mayor parte de los pacientes afectados muestran anomalías en los potenciales evocados somatosensitivos, con retrasos en la conducción central.

### Tratamiento

En casi todos los pacientes al parecer es eficaz el complemento de **cobre** oral, a razón de 2 mg/día durante algunos meses, pero algunas personas no mejoran y no se sabe cuál sería la duración apropiada del tratamiento. Algunos enfermos muestran recidivas después de mejoría inicial, incluso con la administración persistente del mineral o cuando se interrumpe su uso como complemento. Cabe recurrir a los preparados como gluconato, sulfato o cloruro de **cobre**, aunque ha habido dudas en cuanto a la biodisponibilidad del primer compuesto. Se ha comenzado a usar la vía intravenosa, una forma de comenzar a sustituir las reservas de **cobre**, pero no hay certidumbre en cuanto a la necesidad de tal tratamiento. Por supuesto, hay que interrumpir el uso de cinc complementario porque disminuye los niveles de **cobre**.

Queda un grupo de mielopatías atáxicas-espásticas subagudas que no son causadas por la esclerosis múltiple ni por las deficiencias de vitamina B<sub>12</sub> o de **cobre**. La paraparesia atáxica espástica o espástica progresiva de tipo crónico e irreversible también puede surgir junto con alguna hepatopatía crónica descompensada; junto con sida; en casos de adrenoleucodistrofia, en particular en la mujer heterocigota sintomática; en la paraplejía espástica tropical (HTLV-I); en la mielopatía por radiación y en la aracnoiditis espinal por adherencias, que se expone en el párrafo siguiente.

## Aracnoiditis espinal (aracnoiditis adhesiva lumbar)

El trastorno medular ahora relativamente raro que se describe se menciona en el [capítulo 10](#) en relación con el tema de lumbalgia (Véase [cap. 10](#)). Le caracteriza una combinación de síntomas radiculares y medulares dolorosos que pueden simular un tumor intrarraquídeo. Se observa opacificación y engrosamiento de las membranas aracnoideas y adherencias entre ellas y la duramadre (resultado de la proliferación de tejido conjuntivo). Hay obstrucción desigual del espacio subaracnoideo. En este sentido, el término *aracnoiditis* no es del todo adecuado, si bien es probable que la proliferación excesiva de tejido conjuntivo constituya una reacción a la inflamación aracnoidea previa. En el pasado se atribuyeron algunas formas de aracnoiditis a la sífilis o a la meningitis subaguda resistente a tratamientos de otro tipo. En una época muchos otros casos surgieron después de introducir diversas sustancias (que se han abandonado en su mayor parte), en el espacio subaracnoideo para fines diagnósticos o terapéuticos o después de raquianestesia, a breve plazo o después de que transcurrieron semanas, meses o incluso años. Al final se identificó a un detergente que había contaminado las ampollas de **procaína** y que causó la complicación.

Sin embargo, lo más pernicioso es una meningomielopatía tardía que surge después de meses o años del problema inicial, causando parálisis espástica, hipoestesia e incontinencia de esfínteres. También se han registrado casos en los que un catéter epidural o en un punto similar penetró en forma accidental la médula y originó una mielopatía traumática parcial, como se mencionó antes. Aún surge con alguna regularidad una forma

restringida de aracnoiditis que ha complicado algunas operaciones de discos lumbares o la inyección raquídea de azul de metileno. Menos convincentes son los casos atribuidos a lesiones espinales cerradas. En muchos de ellos no se identificaron factores desencadenantes. [Duke y Hashimoto](#) señalaron una forma familiar, pero los autores no han atendido casos de ese tipo.

### Manifestaciones clínicas

Los síntomas pueden aparecer en íntima relación cronológica con la inflamación aracnoidea aguda o no surgir durante semanas, meses o años, como se ha comentado. La forma más frecuente de comienzo es el dolor en la distribución de una o más raíces de nervios sensitivos, primero de un lado, después en ambos, en las regiones lumbofemorales. El dolor es ardoroso, a manera de pinchazos superficiales, o sordo, y es persistente. Es frecuente que surjan anomalías de los reflejos tendinosos, pero son poco comunes la debilidad y la atrofia que son consecuencia de daño de las raíces anteriores. En las lesiones torácicas (dorsales), meses o años antes de los signos de compresión medular pueden aparecer manifestaciones de afectación radicular. Sin embargo, tarde o temprano hay afectación de la médula espinal, que se manifiesta por ataxia espástica de evolución lenta con perturbaciones esfinterianas.

La aracnoiditis lumbar localizada que surge con operaciones repetitivas de discos intervertebrales (la variedad más frecuente que se atiende en clínicas del dolor), se caracteriza por dorsalgia o dolor de extremidad pélvica con otros signos inconstantes de radiculopatía (desaparición de reflejos tendinosos, debilidad y grados variables de hipoestesias), por lo común en ambos lados.

El LCR es anormal en la fase aguda en casi todos los casos de aracnoiditis por adherencias. En algunos se advierte pleocitosis moderada a base de linfocitos que surge poco después del hecho desencadenante. En la aracnoiditis lumbar localizada mencionada antes, el LCR puede ser normal o tener sólo un moderado incremento del contenido de proteínas. El signo notable en los estudios de imagen es la obliteración parcial o completa del espacio subaracnoideo espinal. La imagen mielográfica loculada de aracnoiditis es característica (dispersión irregular de la columna de medio de contraste y una imagen de “goteo de una vela”, más evidente cuando se utilizaban medios de contraste oleosos); en la MRI se advierte desaparición del anillo normal de LCR o loculaciones localizadas del mismo. ([fig. 10-6](#)).

### Tratamiento

En las fases iniciales de la aracnoiditis se han administrado en forma sistémica los corticoesteroides para controlar la reacción inflamatoria y evitar que evolucione la enfermedad, pero su utilidad es cuestionable. Las cirugías pueden ser eficaces en caso de formación localizada de “quistes” y compresión medular. El dolor radicular intenso puede aliviarse con rizotomía posterior, pero se advierte una gran tendencia del mismo a reaparecer después de meses, o uno o dos años, de tal forma que tal estrategia prácticamente ha sido abandonada. En cuanto a la aracnoiditis lumbar crónica por adherencias en que la manifestación más molesta es la dorsalgia difusa y el dolor en extremidades, son poco eficaces los tratamientos quirúrgicos o médicos, aunque según algunos informes, se ha logrado alivio en casos aislados por disección microquirúrgica laboriosa de las raíces lumbares. En algunos casos reaparecen las loculaciones. No siempre han sido beneficiosos los corticoesteroides, administrados de forma sistémica y epidural, pero a veces se usan de manera provisional. También se han probado inmunodepresores como la [azatioprina](#) o los interferones, aunque no se ha hecho un estudio sistemático con ellos. Se ha recurrido al estimulador transcutáneo y la [gabapentina](#) con resultados inconstantes.

### Hernia de la médula por un desgarro de la duramadre

Los traumatismos violentos del conducto raquídeo o del cráneo, como una caída o un golpe en la espalda, a veces causan desgarros en aracnoides y duramadre. En el cuadro predomina la lesión nerviosa acompañante y a veces se necesita reparar el desgarro de duramadre para así reducir al máximo el desarrollo de meningitis. Un punto más difícil de entender es la aparición de hernia medular por un desgarro al parecer espontáneo en la duramadre vecina sin el antecedente de lesión. Los autores han atendido a cinco pacientes con esas características en el lapso de una década, sin el antecedente de traumatismo, y por ello piensan que el cuadro probablemente no sea tan raro.

En el caso típico se produce un desgarro vertical de extensión limitada, en la duramadre ventral que cubre la región mesotorácica o torácica alta, y a través de él sobresale un segmento de la médula, al espacio epidural. El resultado es un síndrome medular indoloro, subagudo e incompleto que alcanza una etapa estable, para dejar después paraparesia espástica asimétrica e hipoestesia variable. Ha habido señalamiento del síndrome hemimedular de Brown-Séquard y variaciones de él como se ha descrito en las pequeñas series de [Watters et al.](#) Por lo común no son parte del síndrome la cefalea ortostática propia de la presión menor del LCR. Por medio de MRI o mielografía por CT se demuestra el segmento herniado de la médula en el punto en que atraviesa la duramadre. Es posible que la hernia genere un grado de isquemia local o perturbaciones mecánicas que basten

para causar los síntomas mielopáticos. La recolocación operatoria de la médula en su posición correcta y la reparación del desgarro han permitido la recuperación parcial de la función neurológica (Vallee et al.).

En lo que respecta a la causa de este trastorno, durante la operación en algunos pacientes se ha observado duplicación congénita de la duramadre combinada con una hernia a través de su capa interna. Se ha planteado que la configuración anormal de la membrana es la que origina la propensión de las fibras a separarse y originar el desgarro.

## Tumores intrarraquídeos

La compresión de la médula por la metástasis tumoral en la columna vertebral es un problema frecuente en muchos tipos de cánceres. Los tumores primarios de la médula son mucho menos frecuentes. En la serie de 8 784 tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) publicado en la Clínica Mayo, sólo 15% fueron intrarraquídeos (Sloof et al.). A diferencia de los tumores cerebrales, la mayor parte de los intrarraquídeos son benignos y sus efectos se deben más bien a la compresión de la médula y no a su invasión. Por tal motivo, es posible en algunos de estos tumores su extirpación quirúrgica, y su identificación temprana antes de que surjan cambios neurológicos irreversibles asume importancia máxima.

### Generalidades de la compresión medular por neoplasias

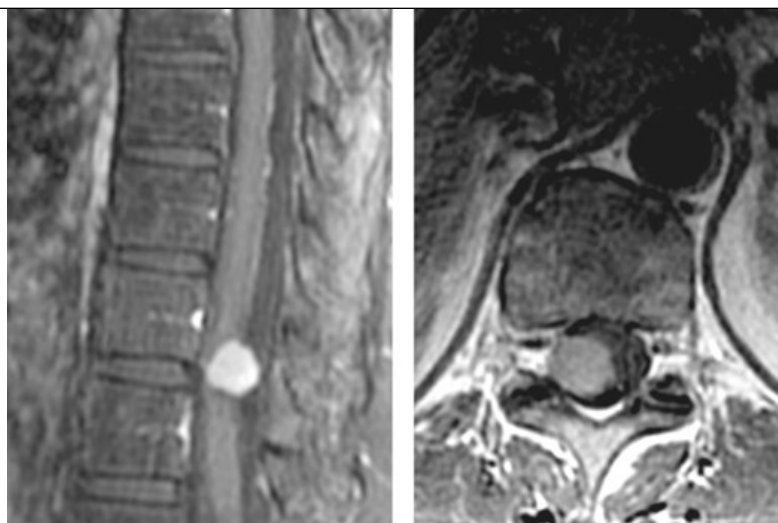
Las neoplasias y otras lesiones expansivas en el conducto raquídeo se dividen en dos grupos: 1) las que surgen en el parénquima de la médula, en la forma de una neoplasia primaria, o como metástasis que invaden y destruyen fascículos y estructuras de sustancia gris (*intramedulares*) y 2) las que aparecen fuera de la médula (*extramedulares*), en cuerpos vertebrales y tejidos epidurales (*extradurales*), o en las leptomeninges o raíces (*intradurales*) (véase también el [cap. 30](#)). En un hospital general, la frecuencia relativa de tumores raquídeos en los sitios mencionados es de alrededor de: 5%, intramedulares; 40%, intradurales-extramedulares, y 55%, extradurales, y la mayor parte de las lesiones en esta última categoría son cánceres metastásicos, como se ha mencionado. Este porcentaje de lesiones extradurales es mayor del que se detecta en otros servicios neuroquirúrgicos más especializados (p. ej., las cifras de la serie de Elsberg, señalan 7%, 64% y 29%, respectivamente), y es probable que en estas últimas no se incluyan los pacientes de linfomas extradurales, carcinomas metastásicos y otras más, tal como se observa en los hospitales generales.

### Tumores intrarraquídeos

Los tumores *extramedulares primarios* más comunes son los neurofibromas y los meningiomas, que en conjunto comprenden alrededor del 50% de todas las neoplasias intrarraquídeas. Son de manera predominante intradurales y no extradurales. Los neurofibromas muestran predilección por las regiones lumbar y torácica, en tanto que los meningiomas tienen una distribución más uniforme en toda la extensión vertical de la médula ([fig. 42-10](#)). Los otros tumores extramedulares primarios son sarcomas, neoplasias vasculares, cordomas, tumores epidermoides y otros similares, en ese orden de frecuencia.

FIGURA 42-10.

MRI ponderada en T1, vista sagital (*izquierda*) y axial (*derecha*) con intensificación por gadolinio de un meningioma intraespinal que desplaza y comprime la médula espinal, lo que causa incontinencia y debilidad de las piernas. Al igual que con los meningiomas intracraneales, se observa intensificación homogénea con el contraste y una fijación dural.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los *tumores intramedulares primarios* de la médula provienen de la misma estirpe celular a la que pertenecen los que afectan el cerebro ([cap. 30](#)), aunque se advierten diferencias en las proporciones de tipos celulares particulares. Los ependimomas, de los cuales algunos nacen en el *filum terminale*, comprenden 60% de los casos medulares y los astrocitomas comprenden cerca del 25%. Los astrocitomas constituyen las tumoraciones intramedulares más comunes, si se descartan las neoplasias que aparecen en el *filum terminale* ([fig. 42-11](#)). Los oligodendrogliomas son mucho menos frecuentes. El resto de estas tumoraciones (alrededor de 15%) comprende grupos diversos de tumores no gliomatosos: lipomas, tumores epidermoides, dermoides, teratomas, hemangiomas, hemangioblastomas, cordomas, schwannomas y carcinomas metastásicos intrarraquídeos. El hemangioma cavernoso puede ser causa de hematomielia espontánea. Como será señalado, se advierte una relación frecuente entre los tumores intramedulares (gliomatosos y no gliomatosos), y la siringomielia, si bien no se ha dilucidado el origen de tal relación.

**FIGURA 42-11.**

MRI ponderada en T2, vista sagital, de un glioma primario de la médula espinal torácica en un varón de mediana edad. Obsérvese la expansión de la médula espinal.





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los ependimomas espinales nacen de la capa endimaria del conducto central (epéndimo) de la médula. El de tipo mixopapilar proviene de cúmulos de células endimarias en el *filum terminale*; dicho tipo de neoplasias que aparecen en ese sitio origina un síndrome especial que puede circunscribirse a ambas raíces lumbares (cola de caballo) y el cono medular. Como se comentó en el [capítulo 30](#), el cuadro típico incluye una combinación del dolor ciático o de la cara anterior del muslo, asimétrico o bilateral, disfunción de esfínteres y signos de motoneurona superior. Estos tumores espinales aparecen en los adultos con la misma frecuencia que lo hacen en niños, situación muy diferente a la que se observa con los ependimomas intracraneales, que son más bien neoplasias de la niñez. Se les considera como tumoraciones benignas, pero en 10% de los casos puede haber diseminación intrarraquídea y recidiva local después de ablación, incluso décadas después de la cirugía, como han descrito [Rezai et al.](#) El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica y la radiación selectiva si no se logró la eliminación macroscópica total, y la supervivencia por largo tiempo es la norma. La principal entidad por incluir en el diagnóstico diferencial es el schwannoma espinal (neurofibroma).

Las neoplasias intramedulares invaden, comprimen y deforman fascículos de la sustancia blanca medular. A medida que la sustancia blanca se ensancha por el tumor que prolifera en su interior, o muestra compresión por la tumoración externa, al final desaparece el espacio libre perimedular de modo que queda aislado o loculado el LCR por debajo de la región, del resto del líquido circulante que está por arriba de la misma; de esa manera surge el llamado síndrome de Froin (xantocromía y coagulación del LCR por incremento extraordinario del contenido de proteína) e interrupción del flujo del medio de contraste en el espacio subaracnoideo. El método diagnóstico que mayor información aporta es la MRI, en la cual se identifica la

extensión extramedular del tumor y el efecto que tiene en el espacio subaracnoideo vecino.

Los *tumores secundarios medulares* se subdividen en intramedulares y extramedulares. De todos los tumores espinales los más comunes son las *metástasis extradurales* (*carcinoma, linfoma, mieloma*) como han resumido [Ropper y Ropper](#). Componen el grupo más grande de pacientes que terminan por mostrar síntomas de mielopatía mientras son atendidos en hospitales y, por esa razón, es posible que el médico los identifique en alguna consulta neurológica. Las metástasis extradurales provienen de depósitos hematógenos o vienen de tumores de los cuerpos vertebrales o de un tumor paraespinal que se extiende a través de los agujeros intervertebrales ([fig. 42-12](#)). Las neoplasias extramedulares secundarias más a menudo son extradurales que intradurales. El tipo intradural asume la forma de carcinomatosis o linfomatosis meníngea y el raro melanoma primario de las meninges, tema que se expone en el [cap. 30](#).

FIGURA 42-12.

MRI ponderada en T1, vista sagital, que muestra múltiples metástasis espinales de carcinoma pulmonar. Las metástasis muestran baja intensidad de la señal debido al remplazo tumoral de la médula ósea, que en condiciones normales es hiperintensa en T1.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor: Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las *metástasis intramedulares* no son tan raras como suele pensarse. [Costigan y Winkelman](#), en un estudio retrospectivo de necropsia de 627 enfermos de cáncer generalizado, identificaron 153 casos con metástasis en el sistema nervioso central, y de ese grupo en 13 de ellas se situaron en el interior de la médula. En nueve de los 13 pacientes las metástasis llegaron a un plano profundo de la médula y no se acompañaron de carcinomatosis leptomeníngea; en cuatro casos, la neoplasia al parecer se extendió desde la piamadre. La tumoración de origen fue el carcinoma broncogénico. El diagnóstico es difícil, pero es muy útil la MRI con gadolinio en goteo para confirmarlo; por lo común hay edema vecino extenso ([fig. 42-13](#)). Es

Downloaded 2020-10-12 3:1 P Your IP is 190.106.205.238

importante distinguir entre esta entidad y la carcinomatosis meníngea, la mielopatía por radiación y la mielopatía necrosante paraneoplásica, la menos frecuente. El tratamiento suele ser ineficaz, salvo que se emprenda la radioterapia antes de que aparezca la paraplejía (Winkelman et al.).

FIGURA 42-13.

MRI ponderada en T2, vista sagital, de una metástasis intramedular por cáncer mamario. La lesión expansiva está en la vértebra T2 (*flecha*) y el edema adyacente se extiende hacia arriba y abajo sobre un largo segmento de la médula espinal.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor: Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

### Manifestaciones clínicas

Es posible que el sujeto con tumores medulares tenga alguno de los tres síndromes siguientes: 1) síndrome sensitivomotor de fascículos espinales; 2) síndrome radicular-medular doloroso, o 3) con menor frecuencia, un síndrome siringomiélico intramedular. En la [figura 8-7](#) se incluyen las manifestaciones sensitivas de los síndromes anteriores.

Antes de que surjan signos de afectación de la médula espinal o predominen en las manifestaciones clínicas en algunos pacientes con un tumor extramedular aparecen a veces *dolor y rigidez del dorso*. Esta última empeora cuando la persona está en decúbito o después de pasar algunas horas en dicha posición y puede mejorar en la posición sedente. En los *niños* la dorsalgia intensa que acompaña al espasmo de músculos paravertebrales

suele ser notable al inicio; más adelante surgen escoliosis y debilidad espástica de extremidades inferiores. Ante estas manifestaciones iniciales poco comunes y la rareza de lesiones intrarraquídeas en los niños, a veces se pasan por alto los tumores medulares en dicho grupo de edad.

### Síndrome de haces espinales sensitivomotores

Las manifestaciones clínicas provienen en forma predominante de la compresión de haces medulares, y con menor frecuencia, de su invasión y destrucción. Los signos de la compresión abarcan en combinación: 1) debilidad espástica asimétrica de extremidades inferiores con lesiones toracolumbares y de los brazos y las piernas en el caso de lesiones cervicales; 2) un nivel sensitivo en el tronco por debajo del cual disminuye o desaparece la percepción del dolor y la temperatura; 3) signos de columnas posteriores, y 4) vejiga espástica con escaso control voluntario. Los síntomas compresivos comienzan poco a poco y evolucionan en un lapso de semanas o meses, a menudo junto con dorsalgia. En el caso de los tumores extradurales, la evolución de la parálisis dura días o semanas, pero ella puede ser más rápida o más lenta. La perturbación inicial puede residir en las funciones motoras sensitivas, y su distribución puede ser asimétrica. Las lesiones en la zona cervical alta o en el agujero occipital originan síndromes especiales, como se describe en el [cap. 3](#) y en párrafos siguientes. En el caso de las lesiones en la zona dorsal (torácica) por lo regular una extremidad inferior se debilita y torna rígida antes que la contraria. Tienen distribuciones similares los síntomas sensitivos subjetivos del tipo del cordón o columna dorsal (parestias en hormigueo). Existe una probabilidad de que la sensación del dolor y la térmica sea afectada con mayor frecuencia que los sentidos del tacto, vibración y posición. Sin embargo, a medida que evoluciona el trastorno suele haber afectación de las columnas posteriores. En el comienzo, la disfunción sensitiva está en el lado contrario al de la máxima debilidad motora, pero rara vez se observa un síndrome hemimedular de Brown-Séquard perfectamente definido. Se advierte parálisis de la vejiga y los intestinos, junto con la parálisis de las extremidades inferiores. Si se elimina la compresión, habrá recuperación de los síntomas sensitivos y motores, a menudo en orden inverso al de su aparición. La primera parte afectada es la última en reaparecer y los síntomas sensitivos tienden a desaparecer antes que los motores.

### Síndrome medular-radicular

Este síndrome combina la compresión medular con la radicular, es decir, surge dolor en la distribución de una raíz sensitiva. El sujeto describe la molestia como una cuchillada o un dolor sordo al que se sobreañaden sensaciones de dolor penetrante que irradian en sentido distal, es decir, lejos de la columna y que se intensifican con la tos, el estornudo o al hacer un esfuerzo. Las manifestaciones habituales, además del dolor radicular son los cambios sensitivos segmentarios (parestias, menor percepción del pinchazo de alfiler y del tacto), o perturbaciones motoras (calambres, atrofas, contracciones fasciculares y arreflexia tendinosa) además de la molestia en la columna. En cerca de la mitad de los pacientes se genera por percusión dolor en las apófisis espinosas que están sobre el tumor. Meses antes de que surjan los signos de compresión medular, si la lesión es benigna, aparecen cambios segmentarios, en particular en las raíces sensitivas.

### Síndrome siringomiélico intramedular

Ningún síntoma en particular es característico de los *tumores intramedulares*. En el caso de neoplasias del *filum terminale* casi siempre surge dolor de algún grado, a veces insignificante. Los ependimomas y los astrocitomas, que son los dos tumores intramedulares más comunes, generan un síndrome mixto de haces sensitivomotores. Cuando el tumor intramedular abarca la sustancia gris central, puede surgir un *síndrome siringomiélico*. Sus principales características son hipoestesia segmentaria o disociada, amiotrofia, incontinencia temprana y debilidad corticoespinal tardía. Queda indemne la sensación en la zona sacra, como se describe en el [capítulo 8](#) que trata los síndromes sensitivos, pero no es tan útil para diferenciar entre las lesiones intramedulares y las extramedulares. Un signo más fiable de lesión intramedular es la disociación de las sensaciones del dolor y la temperatura y la hipoestesia táctil en algunos segmentos vecinos del tronco. En raras ocasiones, un tumor extramedular puede originar un síndrome sensitivo siringomiélico tal vez al causar insuficiencia vascular en la porción central de la médula.

### Síndromes espinales especiales

Se detectan a veces síndromes poco comunes en sujetos con *tumores en la región del agujero occipital*, como se menciona en el [capítulo 3](#). Generan cuadriparesia con dolor en la nuca y rigidez del cuello, debilidad y atrofia de las manos y músculos dorsales en el cuello, desequilibrio extraordinario y cambios sensitivos variables, o si se propagan al interior del cráneo, puede haber manifestaciones de afectación cerebelosa y de pares craneales bajos. Los tumores de crecimiento lento en dicha región, como los meningiomas, producen de manera característica una evolución “horaria o antihoraria” de debilidad, que comienza en una extremidad y pasa a la siguiente, en el sentido en que se mueven las manecillas del reloj o en sentido contrario. Las lesiones al nivel de las vértebras dorsales más bajas y la primera vértebra lumbar pueden originar síntomas combinados de afectación de la cola de caballo y de la médula. La presencia del signo de Babinski, indica que hay daño de la médula por arriba del quinto segmento lumbar.

Las lesiones de la cola de caballo solas, siempre difíciles de diferenciar de las de los plexos lumbosacros y múltiples nervios, en las primeras etapas se acompañan de dolor ciático y radicular de otro tipo y molestias lumbares, que se combinan de manera diversa, con parálisis asimétrica, atrófica y arrefléxica en ambos lados, hipoestesia radicular y disfunción de esfínteres. El cuadro anterior debe diferenciarse del de las lesiones del cono medular (segmentos sacros más bajos de la médula), en los que surgen disfunciones tempranas de la vejiga y del intestino (retención urinaria y estreñimiento); dorsalgia, hipoestesia o anestesia simétricas de los dermatomas sacros, y laxitud del esfínter anal con desaparición de los reflejos anal y bulbocavernoso, impotencia y a veces debilidad de las extremidades inferiores. Meses antes de que surjan los cambios motores y reflejos a veces hay anomalías sensitivas. En contadas ocasiones y por razones no esclarecidas, los tumores de la médula toracolumbar (intramedulares, por norma), se acompañan de incremento extraordinario del nivel de proteínas del LCR, así como de hidrocefalia; la situación mejora con las derivaciones y la extracción del tumor espinal (Feldman et al.). Con menor frecuencia, estos tumores se acompañan de un cuadro de hipertensión intracraneal.

## Diagnóstico diferencial

Además de los problemas en los síndromes mencionados, surgen otros en el diagnóstico en los tumores de la médula espinal. En etapas iniciales es importante diferenciar la compresión neoplásica o la invasión medular, de otras enfermedades que ocasionan dolor en algunos segmentos corporales, como las que afectan la vesícula, el páncreas, los riñones, el estómago, tubo digestivo y la pleura. La localización del dolor dentro de un dermatoma; su identificación con los estornudos, la tos y la maniobra de Valsalva y a veces con el decúbito dorsal, y la presencia de cambios sensitivos segmentarios y alteraciones pequeñas de las funciones motora, refleja o sensitiva en las extremidades inferiores aportan datos orientadores de la presencia de una lesión medular-radicular. En muchos casos el diagnóstico se esclarece por los datos en la MRI. El dolor de un tumor o un coágulo sanguíneo en el espacio retroperitoneal puede originar dolor ortostático y dorsal nocturno semejante al del tumor espinal.

En ese punto surge también el problema de identificar el nivel segmentario de la lesión. En el comienzo, el déficit sensitivo y motor pueden ser más intensos en las zonas del cuerpo más alejadas de la lesión, es decir, los pies o los segmentos lumbosacros. Más adelante ascienden los niveles del déficit sensitivo y motor, pero aun así pueden estar en un nivel varios segmentos por debajo de la lesión. Para identificar el nivel de la lesión, tienen mayor utilidad el sitio de la dorsalgia, el dolor radicular y la parálisis atrófica que el nivel superior de hipoalgesia.

Una vez que se definen los niveles vertebrales y segmentarios de la lesión, persiste la necesidad de saber si es extradural, intradural-extramedular o intramedular y si tienen naturaleza neoplásica. El médico puede afirmar con confianza que se trata de un trastorno extradural si existe alguna deformidad de la columna visible o palpable o manifestaciones radiográficas de destrucción vertebral. Incluso sin los cambios mencionados, cabe sospechar la presencia de una lesión extradural si surgió en forma temprana el dolor radicular y es bilateral; si son notables el dolor y la molestia en la columna y es muy intenso el dolor con la percusión; si antes de los síntomas sensitivos surgieron síntomas motores por debajo de la lesión y si de manera tardía aparecieron perturbaciones esfinterianas. Sin embargo, por lo general es difícil diferenciar entre las lesiones intradurales-extramedulares y las intramedulares sólo sobre bases clínicas. Orientan hacia la existencia de una lesión intramedular signos como amiotrofia segmentaria e hipoestesia disociada (desaparición del sentido del dolor y la temperatura y la conservación del sentido del tacto).

Los tumores extradurales, primarios y secundarios, deben ser diferenciados de entidades como espondilosis cervical, granuloma tuberculoso, sarcoidosis, malformaciones arteriovenosas de la médula, fístulas dures espinales y algunas lesiones granulomatosas piógenas y micóticas, y también de lipomas en personas sometidas durante largo tiempo a corticoterapia, y de la mielopatía necrosante que aparece con los tumores ocultos o de manera independiente de ellos. También deben considerarse diversos trastornos más raros de los cuerpos vertebrales, como los quistes óseos, condromas, granuloma eosinofílico, cordomas y tumores de células gigantes; Ropper et al. (2011) publicaron un resumen al respecto. En la región torácica, subsiste siempre la posibilidad de rotura de un disco intervertebral o eventración de la médula a través de un desgarramiento de la duramadre. En la zona inferior del dorso, es decir, sobre la cola de caballo, es necesario también diferenciar entre un tumor y la protrusión de un disco intervertebral. En esa situación, un tumor extradural puede originar principalmente dolor ciático y lumbalgia, con escasas perturbaciones motoras, sensitivas, reflejas o esfinterianas o sin ellas. En el caso de las lesiones intradurales-extramedulares, entre las entidades importantes por considerar en el diagnóstico se encuentran meningioma, neurofibroma, carcinomatosis meníngea, colesteatoma y quiste teratomatoso, un cuadro meningiomielítico o aracnoiditis por adherencias. Las lesiones intramedulares casi siempre son gliomas, ependimomas o malformaciones vasculares, o en presencia de un carcinoma diagnosticado, metástasis intramedulares. La definición de malformaciones vasculares mediante una angiografía espinal selectiva ya se describió en una sección anterior. La concentración normal de proteína en el LCR y la MRI normal permiten descartar un tumor intramedular.

## Tratamiento



El aspecto principal en el tratamiento de las metástasis epidurales es la necesidad de un diagnóstico oportuno, en una fase en que exista sólo dorsalgia y antes de que aparezcan síntomas y signos neurológicos. Una vez que aparecen estos últimos, en especial alteraciones esfintéricas, son más insatisfactorios los resultados del tratamiento, pero aun así es posible una buena función de las extremidades y la vejiga. El mejor tratamiento para los carcinomas y linfomas epidurales es la administración de dosis moderadas a altas de corticoesteroides y radiación en la región del tumor, aunque existen opciones quirúrgicas y con ellas se logra descompresión más rápida y la oportunidad de estabilizar la columna vertebral. Es complicado escoger entre cirugía o radiación estereotáctica, en parte cuestión de estilo, y depende de la posibilidad de supervivencia como se revisa adelante, y posiblemente de la radiosensibilidad del tumor, como han resumido [Ropper y Ropper](#). Esto puede complementarse con tratamiento endocrino (para el carcinoma mamario y prostático), y de antineoplásicos (para ciertos linfomas y mielomas). A veces es difícil aliviar el dolor y se necesitan narcóticos. [Gilbert et al.](#) presentaron evidencia de que los pacientes que reciben dosis altas de corticoesteroides (16 a 60 mg de [dexametasona](#)) y radiación fraccionada (500 cGy en cada uno de los primeros tres días, para continuar con radiación espaciada hasta 3 000 cGy) evolucionan tan bien como los que se someten a descompresión quirúrgica. Sin embargo, la comparación de cinco programas de radiación diferentes por [Nieder et al.](#), sugirió poca diferencia entre ellos. [Gerszten et al.](#), en 2009 hicieron una revisión difundida de las opciones en radioterapia, pero las técnicas cambian con tal celeridad que es difícil identificar y comparar resultados. El tema de la radiosensibilidad de cualquier tumor particular se ha tornado relativo a medida que se aplican dosis grandes de radiación focal en una o varias fracciones por medio de técnicas especiales (estereotácticas)

La laminectomía y la descompresión son necesarias para prevenir los efectos compresivos irreversibles y el infarto medular en caso de tumores de crecimiento rápido que causaron pérdida reciente y grave de la función debajo del nivel de compresión. En los casos en los que se ha permitido la evolución, debe recurrirse a la cirugía si hay paraplejía en uno o quizá dos días o menos, y si el estado del cáncer hace probable la supervivencia del paciente durante algunas semanas, por lo menos. El estudio de [Patchell et al.](#), citado frecuentemente de comparación entre la radiación y la cirugía, sugirió que con la segunda se conserva la ambulancia por mayor tiempo. Todos estos comentarios y el estudio, se ocupan de la compresión de la médula en un solo nivel. Si ya se aplicó la dosis segura máxima de radiación a la columna vertebral, o si el diagnóstico sólo puede hacerse con examen de tejido obtenido del sitio de la compresión medular, también suele recurrirse a la paliación quirúrgica.

En términos generales es necesario extirpar los tumores intramedulares- extramedulares sólo si se logra en forma segura, situación que es válida con los tumores extradurales benignos que también generan síntomas. El tratamiento de los gliomas intramedulares incluye laminectomía, descompresión, extirpación en casos aislados y radioterapia. Estos pacientes pueden mejorar y llevar una vida útil durante 10 años o más. [Constantini et al.](#), con base en su gran experiencia con lesiones intramedulares, en particular gliomas en niños y adultos jóvenes, han recomendado la extirpación radical del tumor, pero su estrategia no ha sido objeto de una investigación.

## Otras causas de compresión medular

El depósito de grasa epidural (lipomatosis epidural) con compresión medular se observa en la enfermedad de Cushing y después de la corticoterapia prolongada, pero también sin que existan ninguna de estas dos circunstancias. Las manifestaciones clínicas pueden sugerir de un trastorno discógeno ([Lipson et al.](#)). En la laminectomía se advierte que el tejido adiposo normal está en gran cantidad, y su extirpación cura el trastorno. La disminución de la dosis de corticoesteroides y la restricción calórica movilizan la grasa y corrigen los síntomas. Un lipoma intramedular es también componente de la compresión de la médula anclada en desarrollo, pero en este proceso el problema esencial es una mielopatía del cono medular, que surge por estiramiento de la médula, no por su compresión (véanse [cap. 37](#) y trabajos de [Thomas y Miller](#)).

Causas raras del síndrome radicular-medular son los *divertículos aracnoideos*, que son evaginaciones intradurales o extradurales desde la raíz nerviosa posterior. Fueron descritas por primera vez por Bechterew en 1893. Tienden a aparecer en la región torácica o lumbosacra. En orden de frecuencia decreciente los síntomas son dolor, debilidad radicular y perturbaciones sensitivas, trastornos locomotores y perturbaciones de esfínteres, como describieron [Cilluffo et al.](#) La coexistencia frecuente de divertículos aracnoideos y osteoporosis, espondilitis anquilosante y aracnoiditis dificulta la interpretación de la importancia de los propios divertículos. La obliteración quirúrgica de las evaginaciones ha ocasionado resultados impredecibles; se les ha concedido importancia clínica más bien como origen de fugas espontáneas del LCR y del síndrome de hipotensión (véase [cap. 29](#)).

La compresión medular con paraplejía puede ser causada por *hematopoyesis extramedular* en casos de mieloesclerosis, talasemia, cardiopatías cianóticas, leucemia mielógena, anemia sideropénica y policitemia verdadera. Se observa un fenómeno similar con la osificación de ligamento longitudinal posterior, descrito en párrafos anteriores.

Otras causas notificadas de compresión medular son los *osteochondromas* solitarios de cuerpos vertebrales y las *exostosis múltiples* hereditarias. En el

caso del paciente señalado por [Buur y Morch](#), el síndrome clínico incluyó paraparesia espástica pura que evolucionó durante varios meses.

## Latirismo

En la revisión histórica interesante hecha por Dastur, se advierte que desde la época de Hipócrates, Plinio y Galeno en Europa, hasta Avicenna en el Oriente cercano y la antigua India, se conocía tal enfermedad (Véase también [cap. 41](#)). Cantani en Italia aplicó el término *latirismo* por la relación identificada con el consumo de *Lathyrus sativus* (variedades de arvejas o vicias).

El trastorno surge aún en algunas partes de la India y en África. En esas zonas, en periodos de hambruna en que escasean el trigo y otros granos, la alimentación durante meses puede estar constituida sólo de harina de arveja. En las personas expuestas hay debilidad gradual de extremidades inferiores que se acompaña de espasticidad y de calambres. A lo anterior se agregan parestesias, insensibilidad, hormigueos en las piernas, polaquiuria y urgencia para la micción, impotencia y espasmos de esfínteres. En las extremidades superiores pueden aparecer temblores manifiestos y movimientos involuntarios. Una vez establecidos los síntomas, son permanentes en cierta manera, aunque no progresivos, y muchos de los pacientes viven su vida natural.

Dastur incluyó en su revisión sólo dos informes sobre la neuropatología del latirismo, uno de Buzzard y Greenfield en Inglaterra y el otro de Filiminoff en Rusia. Los pacientes de esos grupos permanecieron en un estado de paraplejía estacionaria durante años. Greenfield destacó la pérdida de los haces ascendentes y descendentes de la médula, en particular en los fascículos corticoespinal y espinocerebeloso directo. Filiminoff advirtió desaparición de las fibras mielínicas en las columnas lateral y posterior. A diferencia de los pacientes de [Spencer et al.](#), se observó desaparición de la sensación de dolor y térmica en las extremidades superiores. Habrían desaparecido las grandes neuronas de Betz, en tanto que no hubo daño de las neuronas del asta anterior. En los haces degenerados se identificaron gliosis y engrosamiento de los vasos sanguíneos.

[Spencer et al.](#) confirmaron la naturaleza tóxica de la enfermedad, tal como se había sospechado desde antes. Extrajeron de las leguminosas un aminoácido neuroexcitatorio, la *b-N-oxalilaminoalanina* (BOAA, *beta-N-oxalylaminoalanine*) y con ella indujeron disfunción corticoespinal en monos al administrarla junto con una dieta nutritiva. Más adelante [Hugon et al.](#) generaron un modelo de latirismo en primates al hacer que los monos recibieran una dieta con *L. sativus*, además del extracto alcohólico de dicha leguminosa. Los datos anteriores tienden a anular la importancia de otros factores que, según algunos expertos, tenían importancia causal, en particular la malnutrición, la contaminación por cornezuelo y las toxinas provenientes de *Vicia sativa*, la leguminosa común que crece junto con las especies de *Lathyrus*.

La paraplejía espástica aguda de África llamada *konzo*, tiene una patogenia tóxica similar, pero es causada por compuestos similares al cianuro en la harina hecha de cassava.

## Síndromes disráficos (espina bífida) y médula anclada

Estos cuadros se describen en el [capítulo 37](#), pero hay que pensar en ellos en casos de síndromes crónicos y progresivos de la cola de caballo y del cono medular.

## Paraplejía espástica familiar

Se conocen formas familiares de la paraplejía espástica progresiva, y de ellas algunas comienzan en la niñez y otras en la vida adulta (Véase el [cap. 38](#)). El mecanismo de herencia en casi todos los casos de adultos ha sido autosómico dominante. Signos diagnósticos importantes son la ausencia de síntomas y signos sensitivos y la indemnidad de la función esfinteriana hasta la etapa final de la enfermedad. Algunos casos de adultos son “complicados” en el sentido de que la paraplejía espástica se acompaña de ataxia cerebelosa o demencia. A diferencia de lo mencionado, la *esclerosis lateral primaria*, forma esporádica de enfermedad degenerativa del sistema motor, se caracteriza por paraplejía espástica pura y parálisis espástica bulbar, en los comienzos, o con la evolución, que es resultado de los cambios circunscritos a las vías corticoespinales. Los cuadros en cuestión se exponen en detalle en las enfermedades heredodegenerativas del [capítulo 38](#), y la mielopatía que acompaña a la adrenoleucodistrofia en el [capítulo 36](#).

## SÍNDROME SIRINGOMIÉLICO DE DISOCIACIÓN SENSITIVA SEGMENTARIA CON AMIOTROFIA BRAQUIAL

Este síndrome suele atribuirse a la siringomielia propia del desarrollo, es decir, la cavitación central de la médula, de causa indeterminada, pero a

veces surge un síndrome similar, junto con otros estados patológicos como los tumores intramedulares, la mielopatía traumática, la mielopatía posradiación, el infarto (mielomalacia), la hemorragia (hematomiela), y en raras ocasiones, con tumores extramedulares, espondilosis cervical, aracnoiditis espinal y mielitis necrosante cervical.

## Siringomielia (sirinx)

La siringomielia (del vocablo griego *syrix*, “tubo o flauta”) se define como el cuadro degenerativo o propio del desarrollo, que es progresivo y crónico en la médula y que se caracteriza en clínica por debilidad y consunción indoloras de manos y brazos (amiotrofia braquial), y pérdida sensitiva segmentaria disociada (desaparición de las sensaciones térmica y de dolor, con conservación de las sensaciones táctiles, de la posición articular y vibración, como se describirá luego) (Véase también [cap. 37](#)). Surge cavitación de las zonas centrales de la médula, por lo común en la región cervical, pero se dirige hacia arriba, en algunos casos al bulbo raquídeo y la protuberancia (siringobulbia), o en sentido descendente a los segmentos torácico e incluso lumbar. A menudo también hay anomalías propias del desarrollo en la columna vertebral (escoliosis torácica, fusión de vértebras, o anomalía de Klippel- Feil), de la base del cráneo (platibasia e invaginación basilar) y particularmente del cerebelo y el tronco del encéfalo (malformación de Chiari de tipo I). En una gran proporción de los casos de siringomielia muestra la malformación de Chiari de tipo I que comprende sólo descenso de las amígdalas cerebelosas por abajo del agujero magno como se describe en el [capítulo 37](#). Existe también un grupo de siringomielias descritas, aunque con menor frecuencia, que provienen de cuadros adquiridos descritos en párrafos anteriores como un tumor intramedular (astrocitoma, hemangioblastoma,ependimoma), y de necrosis traumática o hemorrágica previa de la médula.

La experiencia más amplia con la patología de la siringomielia del desarrollo condujo a la siguiente clasificación, modificada a partir de la de [Barnett et al.](#) y que, por desgracia, crea cierta confusión porque simula la clasificación numérica de Roman para las malformaciones de Chiari, con la que tiene cierta relación:

Tipo I. Siringomielia con obstrucción del agujero occipital y dilatación del epéndimo o conducto central (de tipo propio del desarrollo)

- A. Con malformación de Chiari de tipo I
- B. Con otras lesiones obstructivas del agujero occipital, casi siempre anomalías óseas

Tipo II. Siringomielia sin obstrucción del agujero occipital (idiopática propia del desarrollo)

Tipo III. Siringomielia con otras enfermedades de la médula espinal (tipos adquiridos)

- A. Tumores de la médula (por lo común intramedulares y en particular el hemangioblastoma)
- B. Mielopatía traumática
- C. Aracnoiditis y paquimeningitis espinales
- D. Mielomalacia secundaria por compresión (tumor o espondilosis), infarto medular o hematomiela

Tipo IV. Hidromiela pura (dilatación del conducto central, propia del desarrollo), con hidrocefalia o sin ella

### Nota histórica

La cavitación patológica de la médula se identificó desde el siglo XVI, pero el término *siringomielia* fue utilizado por primera vez en 1827 por Ollivier d'Angers (citado por [Ballantine et al.](#)) para describir esta anomalía. Más adelante, después de aceptar que el conducto central o epéndimo es una estructura normal, Virchow (1863) y Leyden (1876) supusieron que la cavitación de la médula provenía de una expansión anormal del conducto central y dieron el nuevo nombre de *hidromiela*. Hallopeau (1870) advirtió que había cavidades en las zonas centrales de la médula sin relación con el conducto central; Simon sugirió en 1875 reservar el término *siringomielia* para tales cavidades y aplicar el término *hidromiela* a la dilatación sencilla del conducto central. Desde hace más de 100 años se preparó el terreno para fundamentar discrepancias sobre la patogenia, situación que hasta hoy no se ha esclarecido.

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas varían en los cuatro tipos patológicos comentados, y las diferencias dependen no sólo de la magnitud de los sirinx, sino también de los cambios patológicos acompañantes, en particular los que dependen de la malformación de Chiari. Cuando no existe malformación de Chiari hay que sospechar la siringomielia vinculada con un tumor intramedular (tipo III), particularmente un ependimoma; surge una disociación sensitivomotora anormal en muchos segmentos corporales. Muchos casos de la cavidad del sirinx que los autores han observado en adultos han provenido de ependimoma. En el caso de la enfermedad de von Hippel-Landau el diagnóstico depende de hallar el hemangioblastoma hereditario característico en el sirinx y malformaciones vasculares cerebelosas. En casos postraumáticos la necrosis de la médula espinal ha sido estable durante meses o años, y comienza a causar dolor y pérdida sensitiva o motora que se propaga, identificable sólo en los segmentos por arriba de la lesión original (Schurch et al.). Esto se produjo en casi 3% de los casos de mielopatía postraumáticos de Rossier et al., muy a menudo en cuadripléjicos que en parapléjicos. El sirinx postraumático no está definido anatómicamente como lo están las formas usuales de siringomielia, sino que consiste en varias zonas vecinas de mielomalacia recubiertas de glía con grados distintos de cavitación. En algunos casos aparecen los síntomas medulares progresivos varios años después de la cirugía de columna y resulta que la lesión era aracnoiditis y atrofia medular y no el sirinx (Avrahami et al.)

En los sirinx de tipo I propias del desarrollo (siringomielia idiopática y propia del desarrollo de Chiari), los síntomas suelen comenzar en los inicios de la vida adulta (20 a 40 años). El trastorno afecta por igual a varones y mujeres. En contadas ocasiones desde el nacimiento se detecta alguna anomalía, pero por lo común los primeros síntomas surgen a finales de la niñez o la adolescencia. El comienzo por lo regular es gradual y la evolución es progresiva e irregular. En muchos casos se identifican de manera accidental los síntomas y los signos, por ejemplo, como consecuencia de una quemadura o la atrofia indolora de la mano, y el paciente no puede precisar la fecha en que comenzó el trastorno. En contadas ocasiones el comienzo o el empeoramiento son casi relativos a accidentes cerebrovasculares; se han registrado casos de agravamiento de síntomas antiguos o la aparición de manifestaciones nuevas después de un esfuerzo o un paroxismo violento de tos. No hay tanta certidumbre a la importancia de los traumatismos, como factores desencadenantes. Una vez identificada la enfermedad, no hay grandes cambios en algunos pacientes durante años o decenios, pero más a menudo se advierte evolución intermitente hasta que en un lapso de cinco a 20 años hay discapacidad completa (empleo de silla de ruedas). La evolución tan variable dificulta la evaluación de los tratamientos.

Las manifestaciones clínicas precisas en cualquier momento particular de la evolución dependen de la magnitud transversal y longitudinal del sirinx, pero algunas manifestaciones clínicas son tan frecuentes que sería difícil no hacer el diagnóstico sin ellas. Los elementos clásicos en cuestión son: 1) *debilidad y atrofia segmentarias de manos y brazos*; 2) *desaparición de reflejos tendinosos en parte o en su totalidad, en los brazos*, y 3) *anestesia segmentaria de disociación* (desaparición del sentido del dolor y temperatura y conservación del sentido del tacto) en el cuello, los hombros y los brazos. La última anomalía mencionada origina algunos de los signos más característicos de la siringomielia que son las lesiones y quemaduras indoloras de las manos. Por último, se conocen casos de debilidad por cavitación extensa y ataxia de las extremidades, por afectación de los haces corticoespinales (tal vez en su punto de decusación) y columnas posteriores de la región cervical.

En muchos de los casos se agrega la cifoescoliosis y en cerca del 25% de ellos hay una malformación cervicooccipital manifiesta (cuello corto, implantación baja de la línea del cabello, posturas anormales de la cabeza y el cuello, fusión o ausencia de vértebras cervicales como el caso de la anomalía de Klippel-Feil).

Los grupos de músculos particulares afectados en los dos lados pueden variar. Sólo de manera excepcional se conserva la función motora. Las únicas manifestaciones definitorias de la enfermedad son la pérdida sensitiva disociada y segmentaria, el dolor o ambas manifestaciones. En unos cuantos pacientes, y en particular los que tienen la malformación de Chiari, se conservan los reflejos en los brazos o incluso son hiperactivos, como cabría esperar con ataque de motoneurona superior y no con el de la inferior; como otra posibilidad, los músculos del hombro pueden mostrar atrofia y las manos, espasticidad. En las extremidades inferiores en caso de haber debilidad, es espástica (corticoespinal).

La característica disociación sensitiva segmentaria puede ser bilateral, pero se sabe de un perfil unilateral que abarca sólo una mano y un brazo, situación que también se observa con la amiotrofia. La pérdida sensitiva muestra distribución en “capa” o media capa, que abarca la nuca, o la cara y el tronco. Por lo regular no se pierde la sensación táctil, aunque hay casos en que se trastorna, por lo común en la región de la máxima analgesia sobre el tronco o la mano. En situaciones excepcionales no hay pérdida sensitiva en presencia de la amiotrofia, y se han publicado casos en que sólo hubo hidrocefalia e hidromielia junto con la paraparesia espástica. Si hay afectación de la sensibilidad táctil en los brazos, también por lo general hay deficiencia de los sentidos de posición articular y vibración. En las extremidades inferiores y en el abdomen se advierte a veces moderada pérdida de la sensibilidad dolorosa y a la temperatura, en sentido proximal, pero más a menudo desaparecen las sensaciones de vibración y posición, lo cual denota una lesión de la columna posterior y es la base de la ataxia. Puede surgir el síndrome de Horner por afección ipsolateral de la columna intermediolateral a niveles de C8, T1 y T2.

El dolor ha sido una manifestación en casi la mitad de los pacientes atendidos por los autores por los tipos de siringomielia propios del desarrollo. La molestia suele ser unilateral o más intensa en un lado del cuello, el hombro o el brazo; es ardoroso y sordo, más bien en el borde de áreas de deficiencias sensitivas o en ellas. En algunos pacientes, abarca la cara o el tronco. A menudo se advierte un dolor sordo y molesto en la base del cráneo o en la región cervical posterior, intensificado por tos, estornudo o adopción de la posición de cuclillas (breve dolor de esfuerzo), pero como [Logue y Edwards](#) han comentado, el dolor con tales características puede denotar la manifestación de Chiari sin siringomielia y en ese caso es probable que se atribuya a compresión o estiramiento de las raíces cervicales.

La *siringobulbia* es el equivalente en la porción inferior del tronco del encéfalo, de la siringomielia. Por lo común los dos trastornos coexisten, y la cavidad en el tronco del encéfalo tan sólo es la extensión de la que está en la porción superior de la médula, pero a veces, las manifestaciones bulbares anteceden a las medulares, o en raras ocasiones surgen de modo independiente. La hendidura o cavidad glial está más a menudo en el techo lateral del bulbo, pero puede abarcar la protuberancia y en contadas ocasiones planos más altos. De manera característica, los síntomas y los signos son unilaterales y consisten en nistagmo, analgesia o termoanalgesia de la cara (insensibilidad); consunción y debilidad de la lengua (disartria) y parálisis del paladar y las cuerdas vocales (disfagia y ronquera). Manifestaciones menos frecuentes son diplopía, vértigo episódico, dolor en la distribución del trigémino o hipoestesia en la cara e hipopersistente. Por causas comprensibles a menudo se plantea el diagnóstico de MS del tronco del encéfalo. Jonesco-Sisesti han descrito en gran detalle las manifestaciones clínicas y patológicas de la siringobulbia.

Si junto con la malformación de Chiari aparecen siringomielia y siringobulbia, es difícil separar los efectos de los dos trastornos. Los signos clínicos ([fig. 37-4](#)) que inclinan la balanza en favor de la malformación de Chiari son nistagmo, ataxia cerebelosa, cefalea y dolor del cuello durante el ejercicio, afectación importante de haces corticoespinal y sensitivos en las extremidades inferiores, hidrocefalia y malformaciones craneocervicales. En la siringomielia sin la malformación mencionada, pero junto con otro tipo de lesión destructiva del agujero occipital, las manifestaciones clínicas son muy similares, y se podrá identificar la naturaleza de la lesión en dicho agujero sólo por MRI o exploración quirúrgica.

## Hidromielia

El término denota la dilatación del conducto central (epéndimo), diferente de la siringomielia que surge durante el desarrollo. La relación entre la hidromielia y la siringomielia ha sido origen de innumerables debates, como consecuencia de que no se tiene una explicación fisiopatológica coherente de uno y otro trastorno. Una hipótesis, cuando menos del origen de la siringomielia, incluye la dilatación inicial del conducto central (véase adelante). La impresión de los autores es que una situación lo suficiente frecuente en ausencia de cambios clínicos que la represente como entidad independiente, es el ensanchamiento cilíndrico relativamente no progresivo y definido del conducto central, que abarca algunos segmentos torácicos. En unos cuantos casos de hidromielia verdadera que han atendido los autores, en ocasiones se identificó hidrocefalia congénita prolongada, complicada años más tarde por debilidad y atrofia progresiva de los hombros y de los músculos de brazos y manos. A menudo no hubo obstrucción acompañante del segmento superior de la médula, ni hidrocefalia; por esas razones, la impresión de los autores es que muchos casos son benignos y no hay una progresión relativa. Antes, la prueba de la existencia de hidromielia pura se basaba en la demostración, durante la necropsia, de un conducto central muy ensanchado con hidrocefalia o sin ella. Hoy día, por medio de MRI se diagnostican con facilidad la hidromielia y se han identificado innumerables casos asintomáticos que originan preocupación y consulta neurológica, ambas innecesarias.

## Patogenia de siringomielia tipo I

Estudios experimentales en animales han señalado que se produce flujo normal del LCR desde el espacio subaracnoideo espinal a través de espacios perivasculares hasta el parénquima de la médula y posiblemente al conducto central (epéndimo). Se ha sugerido que los obstáculos a dicho flujo podrían explicar la dilatación del conducto mencionado o la creación de una cavidad de la siringa paralela o subsidiaria.

Una teoría de la patogenia de la siringomielia surgida durante el desarrollo, que ha tenido a Gardner como aliado principal, es que el flujo normal de LCR desde el conducto central hasta el cuarto ventrículo y orificios de salida, queda entorpecida por la obstrucción de los agujeros de Luschka y Magendie. Como consecuencia, la onda pulsátil de tensión en el LCR generada por las pulsaciones sistólicas de los plexos coroideos es transmitida al interior de la médula desde el cuarto ventrículo, a través del conducto central. Según dicha teoría, el sirinx consiste en esencia, en un conducto central muy dilatado, con un divertículo que se ramifica desde dicho conducto y que penetra por disección la sustancia gris y haces de fibras vecinas. Tal teoría podría ser factible ante la frecuencia con la cual la siringomielia se acompaña de malformaciones en la unión craneocervical, es decir, la malformación de Chiari y otras lesiones que podrían interferir en el flujo normal del LCR.

Sin embargo, se conocen muchas situaciones en las que la teoría hidrodinámica de Gardner no explicaría la siringomielia. En algunos casos, por

ejemplo, hay libre tránsito de líquido por los agujeros de Luschka y Magendie, y no se identifican otras anomalías de la fosa posterior ni del agujero occipital que bloqueen el paso del LCR. Además, en muchos pacientes, incluidos algunos que han estudiado los autores, en los cortes histológicos seriados no se demostró conexión alguna entre el cuarto ventrículo y el sirinx en la médula o ensanchamiento del conducto central por arriba del sirinx (consúltese el trabajo de Hughes). La teoría de Gardner ha sido cuestionada, en otros terrenos. Ball y Dayan calcularon que la onda de pulso-tensión transmitida al interior de la médula podría tener una amplitud tan pequeña que posiblemente no ocasionaría la anomalía mencionada. Según su opinión el LCR alrededor de la médula cervical a mayor presión durante tensiones o esfuerzo físico por obstrucción subaracnoidea en la unión craneocervical se abriría paso en la médula siguiendo los espacios de Virchow-Robin u otros conductos subpiales. Durante largo tiempo, con la participación quizá de lesiones traumáticas, cúmulos pequeños de líquido coalescen para formar un sirinx. Según su opinión, el sirinx originalmente se forma de manera independiente del conducto central, pero al final los dos pueden conectarse y de esta manera hay ensanchamiento secundario del conducto (hidromielia *ex vacuo*). Los hallazgos de Heiss et al. refuerzan tal teoría. Ellos observaron que lairingomielia evoluciona por el efecto compresivo de las amígdalas cerebelosas que ocluyen de manera parcial el espacio subaracnoideo en el agujero occipital y generan ondas tensionales que comprimen la médula desde fuera y no desde dentro; las ondas tensionales se propagan en el líquido del sirinx en sentido inferior con cada latido cardiaco; lo anterior prácticamente no agota la lista de hipótesis que se han planteado con los años, aunque ninguna ha sido confirmada.

Los autores se inclinan por el mecanismo hidrodinámico planteado en un principio por Gordon Holmes y depurado por Ball y Dayan. Según él, existe una relación entre la base del cráneo, la columna cervical, la malformación cerebeloespinal de Chiari, lairingomielia y la hidrodinámica alterada del líquido perirraquídeo. Logue y Edwards corroboraron algunos casos deiringomielia en que hubo obstrucción del agujero occipital por parte de una lesión diferente de la malformación de Chiari, es decir un quiste de la duramadre, aracnoiditis localizada, fusión atlantoaxoidea, quiste cerebeloso simple e invaginación basilar (véase el trabajo de Williams, que es una revisión de las hipótesis etiológicas).

Sea cual sea su mecanismo de origen, el sirinx primero ocupa la sustancia gris central del segmento cervical de la médula, por lo común de manera independiente del conducto central (epéndimo), aunque a veces se extiende a su interior. Interrumpe las fibras cruzadas de dolor y temperatura en la comisura anterior, en varios segmentos sucesivos de la médula. Al agrandarse la cavidad, se extiende de manera simétrica o asimétrica y penetra en las astas posterior y anterior y por último en los cordones laterales y posteriores de la médula; puede de esta manera ensanchar esta última. La cavidad está revestida de glía astrocítica y unos cuantos vasos de pared gruesa y el líquido en ella es transparente, y en los pacientes de los autores tiene un contenido relativamente pequeño de proteína que lo asemeja al LCR.

La cavitación surge casi siempre en el segmento cervical de la médula y sólo abarca las porciones torácica y lumbar por su extensión desde la región cervical, algunas veces por uno pequeño, plano y delgado, de posición excéntrica. La cavidad o un tabique glial puede extenderse de manera asimétrica al interior del bulbo muy cerca del haz descendente del trigémino, y así ocasionariringobulbia.

## Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas de lairingomielia son tan características que surgen pocas dudas en cuanto a su diagnóstico. En la actualidad es posible obtener demostraciones impresionantes del sirinx, sea de origen traumático o surgido en el desarrollo (fig. 42-14), de las malformaciones de Chiari y otras lesiones del agujero occipital por medio de MRI de planos sagitales del cerebro y la médula espinal (véase fig. 37-4). Asimismo, horas después de un mielograma por CT, el material de contraste llena de manera directa el sirinx del conducto central, tal vez al difundirse desde la superficie de la médula.

FIGURA 42-14.

MRI ponderada en T2, vista sagital, que muestrairingomielia del desarrollo sin malformación de Chiari. Hay expansión marcada de la médula espinal cervical, pero sólo había signos de pérdida sensitiva espinotalámica en los brazos.





Fuente: A.J.R. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11a  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Otras polineuropatías raras (por cuerpos de amiloide, las enfermedades de Tangier y la de Fabry) que afectan de manera preferente fibras finas en los nervios de las extremidades superiores, pueden duplicar la pérdida sensitiva disociada que es característica del sirinx (déficit “seudosiringomiélico”), pero en estos casos neuropáticos no sobresalen las anomalías motoras. Las enfermedades en cuestión se exponen en el [capítulo 43](#).

### Tratamiento

En los casos que se originan en un tumor, típicamente un ependimoma en adultos, se puede extirpar el tumor y hacer moderada descompresión en la cavidad del sirinx para que no evolucionen los síntomas. El líquido del quiste puede abundar en proteínas y ser viscoso (a diferencia del líquido con poca proteína del sirinx usual).

El único tratamiento de utilidad duradera de la siringomielia tipo I (vinculada con la malformación de Chiari), es la descompresión quirúrgica del agujero occipital y la zona superior del conducto cervical. Con tal operación se alivia en gran medida la cefalea y el dolor del cuello; tienden a persistir la ataxia y el nistagmo, pero dependen del trastorno de Chiari. La cavidad deja de agrandarse. La radioterapia, recomendada antes, no brinda beneficio. Se ha dejado de practicar la operación creada por Gardner que consiste en obturar la conexión entre el cuarto ventrículo y el conducto central de la médula cervical; con dicho método surgieron complicaciones y sus resultados no fueron mejores que los logrados con la descompresión simple. La operación de descompresión también conlleva algún riesgo, en particular si se intenta extirpar las amígdalas sobresalientes en el cerebelo.

En la serie de [Logue y Edwards](#), que abarcó 56 casos de siringomielia tipo I, en muchos pacientes cedió el dolor occipitocervical, gracias a la descompresión, pero persistió el dolor de hombro-brazo. A menudo se obtuvo mejoría de la debilidad de motoneurona superior en extremidades inferiores y la ataxia sensitiva, en tanto que no hubo mejoría en las manifestaciones sensitivas y motoras segmentarias de la siringomielia. Con la descompresión, Hankinson señaló buenos resultados en 75% de los casos de siringomielia de tipo I. En la revisión retrospectiva de 141 adultos intervenidos por [Stevens et al.](#), sólo se lograron buenos resultados operatorios en la mitad de los pacientes que tenían grados pequeños de descenso de las amígdalas cerebelosas, y sólo en 12% de sujetos con una gran ectopia cerebelosa. Los resultados también fueron mejores si hubo distensión del sirinx. No se ha sabido si se modificó la evolución a largo plazo de las enfermedades mencionadas. En el [capítulo 37](#) se exponen y citan otras series quirúrgicas de la combinación de sirinx-malformación de Chiari.

En algunos pacientes con el tipo I y otros con el tipo II (idiopáticos), se ha realizado siringotomía o desviación de la cavidad, pero los resultados han sido impredecibles. [Love y Olafson](#), que practicaron dicha técnica en 40 sujetos con los dos tipos de anomalía (sobre todo tipo II), señalaron que en 30% se lograron resultados excelentes. [Schurch et al.](#) lograron la mejoría de la debilidad motora y del dolor en cinco de sus siete pacientes, por medio de estabilización de la columna y siringotomía, con la colocación de una sonda en T en el interior del sirinx. En un estudio reciente y global de 73 individuos con sirinx surgido durante el desarrollo y operados por [Sgouros y Williams \(1995\)](#), la mitad conservó su estabilidad clínica durante 10 años; sin embargo, 15% del grupo presentó graves complicaciones por la operación. La experiencia de los autores con tal procedimiento no nos ha persuadido de su utilidad perdurable; muchos de los pacientes, incluso los que señalaron alguna mejoría en el comienzo, pronto recayeron al estado previo de la operación y a partir de ese momento la enfermedad evolucionó en la forma habitual. A pesar de todo, el ensanchamiento de la médula cervical con empeoramiento clínico progresivo puede justificar el intento de derivar la cavidad. En el [capítulo 37](#) se presentan otros comentarios.

Con la cirugía en los *casos postraumáticos* los resultados han sido un poco mejores. En el caso de la mielopatía incompleta, con la siringotomía se alivió el dolor en los 10 pacientes de la serie de [Shannon et al.](#) Cuando observaron que la mielopatía era completa, seccionaron la médula y extirparon el muñón superior. [Sgouros y Williams \(1996\)](#) estudiaron a 57 de los pacientes con esas características y recomendaron la laminectomía descompresiva y la reconstrucción del espacio subaracnoideo como la estrategia más efectiva de las diversas utilizadas para tratar cavidades postraumáticas. En el artículo de [Brodbeck y Stoodley](#) se hace una revisión amplia de las estrategias quirúrgicas contra la siringomielia; recomendaron de manera provisional la lisis de adherencias aracnoideas como técnica preferible respecto de la derivación o los cortes de la médula, pero después de reconocer que es insatisfactorio el estado actual de los tratamientos.

En los casos de hidromielia *pura* totalmente sintomáticos y poco frecuentes, pueden ser convenientes las derivaciones ventriculoperitoneales de la hidrocefalia, y se han publicado unos cuantos resultados excelentes. Se ha intentado la práctica del método anterior en casos de tipo I propios del desarrollo, pero sus resultados han sido insignificantes a menos que también haya hidrocefalia. No se han obtenido buenos resultados con el drenaje del conducto central por amputación del extremo de la médula sacra y puede ocasionar daño. En muchos casos no se necesita tratamiento.

## ALGUNAS CONCLUSIONES RESPECTO DE LAS ENFERMEDADES DE LA MÉDULA ESPINAL

El médico debe recordar que de las más de 30 enfermedades de la médula espinal sólo se cuenta con algún tratamiento eficaz de las enfermedades más frecuentes de la médula: espondilosis, tumores extramedulares espinales, abscesos epidurales, hematomas y granulomas (tuberculosos, micóticos o sarcoidóticos), mielitis, siringomielia y la degeneración combinada subaguda y otras formas de mielopatía de origen nutricional, entre otras. Algunas de las mielopatías de tipo inflamatorio mejoran con estrategias de modulación inmunitaria. La responsabilidad principal del médico es identificar si la persona tiene alguna de estas enfermedades tratables.

## REFERENCIAS

Adams CBT, Logue V: Studies in cervical spondylotic myelopathy. *Brain* 94:557, 569, 1971. [[PubMed: 5111717](#)]

Allen AR: Surgery of experimental lesions of the spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of the spinal column: A preliminary report. *JAMA* 57:878, 1911.

American Spinal Injury Association: *Standards for Neurological Classification of Spinal Injury Patients*. Chicago, American Spinal Injury Association, 1984.

- 
- Aminoff MJ, Logue V: The prognosis of patients with spinal vascular malformations. *Brain* 97:211, 1974. [[PubMed: 4434169](#)]
- 
- Angeli CA, Boakye M, Morton RA, et al: Recovery of over-ground walking after chronic motor complete spinal cord injury. *N Engl J Med* 379:1244, 2018. [[PubMed: 30247091](#)]
- 
- Antoni N: Spinal vascular malformations (angiomas) and myelomalacia. *Neurology* 12:795, 1962. [[PubMed: 14013371](#)]
- 
- Avrahami E, Tadmor R, Cohn DF: Magnetic resonance imaging in patients with progressive myelopathy following spinal surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:176, 1989. [[PubMed: 2703836](#)]
- 
- Baker AS, Ojemann RG, Swartz MN, Richardson EP Jr: Spinal epidural abscess. *N Engl J Med* 293:463, 1975. [[PubMed: 1152860](#)]
- 
- Bakshi R, Kinkel PR, Mechtler LL, et al: Magnetic resonance imaging findings in 22 cases of myelitis: Comparison between patients with and without multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 5:35, 1998. [[PubMed: 10210810](#)]
- 
- Ball MJ, Dayan AD: Pathogenesis of syringomyelia. *Lancet* 2:799, 1972. [[PubMed: 4116236](#)]
- 
- Ballantine HT, Ojemann RG, Drew JH: Syringohydromyelia. In: Krayenbuhl H, Maspes PE, Sweet WH (eds): *Progress in Neurological Surgery*. Vol 4. New York, Karger, 1971, pp 227–245.
- 
- Barnett JHM, Foster JB, Hudgson P: *Syringomyelia*. Philadelphia, Saunders, 1973.
- 
- Bartleson JO, Cohen MD, Harrington TM: Cauda equina syndrome secondary to long-standing ankylosing spondylitis. *Ann Neurol* 14:662, 1983. [[PubMed: 6651250](#)]
- 
- Bell HS: Paralysis of both arms from injury of the upper portion of the pyramidal decussation “cruciate paralysis.” *J Neurosurg* 33:376, 1970. [[PubMed: 5471927](#)]
- 
- Berkowitz AL, Samuels MS: The neurology of Sjogren’s syndrome and the rheumatology of peripheral neuropathy and myelitis. *Pract Neurol* 14:14, 2014. [[PubMed: 24307005](#)]
- 
- Blacker DJ, Wijkicks EFM, Rama Krishna G: Resolution of severe paraplegia due to aortic dissection after CSF drainage. *Neurology* 61:142, 2003. [[PubMed: 12847182](#)]
- 
- Blackwood W: Discussion of vascular disease of the spinal cord. *Proc R Soc Med* 51:543, 1958.
- 
- Braakman R: Management of cervical spondylotic myelopathy and radiculopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:257, 1994. [[PubMed: 8158170](#)]
- 
- Bracken MR, Shepard MJ, Collins WF, et al: Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. *J Neurosurg* 76:23, 1992. [[PubMed: 1727165](#)]
- 
- Brain WR: Discussion on rupture of the intervertebral disc in the cervical region. *Proc R Soc Med* 41:509, 1948. [[PubMed: 18877123](#)]
- 
- Brain WR, Northfield D, Wilkinson M: The neurological manifestations of cervical spondylosis. *Brain* 75:187, 1952. [[PubMed: 14934989](#)]
- 
- Broadbent AR, Stoodley MA: Posttraumatic syringomyelia: A review. *J Clin Neurosci* 10:401, 2003. [[PubMed: 12852875](#)]
- 
- Brown P, Thompson PD, Rothwell JC, et al: Axial Myoclonus of propriospinal origin. *Brain* 114:197, 1991. [[PubMed: 1998882](#)]
- 
- Burns RJ, Jones AN, Robertson JS: Pathology of radiation myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 35:888, 1972. [[PubMed: 4647860](#)]
- 
- Buur T, Morch MM: Hereditary multiple exostoses with spinal cord compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:96, 1983. [[PubMed: 6601690](#)]
-

- Caccamo DV, Garcia JH, Ho K-L: Isolated granulomatous angitis of the spinal cord. *Ann Neurol* 32:580, 1992. [PubMed: 1456744]
- Candon E, Frerebeau P: Abscès bactériens de la moelle épinière. *Rev Neurol* 150:370, 1994. [PubMed: 7878324]
- Cannon WB, Rosenblueth A: *The Supersensitivity of Denervated Structures*. New York, Macmillan, 1949.
- Chang CWJ, Donovan DJ, Liem LK, et al: Surfer's myelopathy. *Neurology* 79:2171, 2012. [PubMed: 23152585]
- Cheshire WP, Santos CC, Massey EW, Howard JF: Spinal cord infarction: Etiology and outcome. *Neurology* 47:321, 1996. [PubMed: 8757000]
- Cilluffo JM, Gomez MR, Reese DF, et al: Idiopathic (congenital) spinal arachnoid diverticula. *Mayo Clin Proc* 56:93, 1981. [PubMed: 6780735]
- Clark K: Injuries to the cervical spine and spinal cord. In: Youmans JR (ed): *Neurological Surgery*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1982, pp 2318-2337.
- Collins WF, Chehraz B: Concepts of the acute management of spinal cord injury. In: Mathews WB, Glaser GH (eds): *Recent Advances in Clinical Neurology*. London, Churchill Livingstone, 1983, pp 67-82.
- Confavreux C, Larbre J-P, Lejeune E, et al: Cerebrospinal fluid dynamics in the tardive cauda equina syndrome of ankylosing spondylitis. *Ann Neurol* 29:221, 1991. [PubMed: 2012391]
- Constantini S, Miller DC, Allen JC, et al: Radical excision of intramedullary spinal cord tumors: Surgical morbidity and long-term follow-up evaluation in 164 children and young adults. *J Neurosurg* 93:183, 2000. [PubMed: 11012047]
- Costigan DA, Winkelman MD: Intramedullary spinal cord metastasis. *J Neurosurg* 62:227, 1985. [PubMed: 3968561]
- Cruikshank EK: A neuropathic syndrome of uncertain origin. *West Indian Med J* 5:147, 1956. [PubMed: 13381082]
- Dahlberg PJ, Frecentese DF, Cogbill TH: Cholesterol embolism: Experience with 22 histologically proven cases. *Surgery* 10:737, 1989.
- Darouiche RO: Spinal epidural abscess. *N Engl J Med* 355:2012, 2006. [PubMed: 17093252]
- Dastur DK: Lathyrism. *World Neurol* 3:721, 1962. [PubMed: 14025206]
- de Seze J, Stojkovic T, Breteau G, et al: Acute myelopathies. Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain* 124:1509, 2001a.
- de Seze J, Stojkovic T, Hachulla E, et al: Myélopathies et syndrome de Gougerot-Sjögren: Étude clinique, radiologique et profil évolutif. *Rev Neurol* 157:6, 2001b.
- DeVivo MJ, Kartus PT, Stover SI: Seven-year survival following spinal cord injury. *Arch Neurol* 44:872, 1987. [PubMed: 3632399]
- Dickman CA, Hadley NM, Pappas CTE, et al: Cruciate paralysis: A clinical and radiologic analysis of injuries to the cervicomedullary spine. *J Neurosurg* 73:850, 1990. [PubMed: 2230968]
- Douglas MA, Parks LC, Bebin J: Sudden myelopathy secondary to therapeutic total-body hyperthermia after spinal-cord irradiation. *N Engl J Med* 304:583, 1981. [PubMed: 6256626]
- Duke RJ, Hashimoto S: Familial spinal arachnoiditis. *Arch Neurol* 30:300, 1974. [PubMed: 4816834]
- Ell JJ, Uttley D, Silver JR: Acute myelopathy in association with heroin addiction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:448, 1981. [PubMed: 7264695]
- Elsberg CA: *Surgical Diseases of the Spinal Cord, Membranes and Nerve Roots: Symptoms, Diagnosis and Treatment*. New York, Hoeber-Harper, 1941.

- 
- Epstein JA, Epstein NE: The surgical management of cervical spinal stenosis, spondylosis, and myeloradiculopathy by means of the posterior approach. In: Cervical Spine Research Society (ed): *The Cervical Spine*. Philadelphia, Lippincott, 1989, pp 625–669.
- 
- Feldman E, Bromfield E, Navia B, et al: Hydrocephalic dementia and spinal cord tumor. *Arch Neurol* 43:714, 1986. [[PubMed: 3729751](#)]
- 
- Filiminoff IN: Zur pathologisch-anatomischen Charakteristik des Lathyrismus. *Z Ges Neurol Psychiatry* 105:76, 1926.
- 
- Flanagan EP, Krecke KN, Marsh RW, et al: Specific pattern of gadolinium enhancement in spondylitic myelopathy. *Ann Neurol* 76:54, 2014. [[PubMed: 24838831](#)]
- 
- Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, et al: Paraneoplastic isolated myelopathy: Clinical course and neuroimaging clues. *Neurology* 76:2089, 2011. [[PubMed: 21670438](#)]
- 
- Foix C, Alajouanine T: La myelite necrotique subaigue. *Rev Neurol* 2:1, 1926.
- 
- Fox MW, Onofrio BM, Kilgore JE: Neurological complications of ankylosing spondylitis. *J Neurosurg* 78:871, 1993. [[PubMed: 8487068](#)]
- 
- Fulton JF: *Physiology of the Nervous System*. London, Oxford University Press, 1943.
- 
- Gardner WJ: Hydrodynamic mechanism of syringomyelia: Its relationship to myelocoele. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 28:247, 1965. [[PubMed: 14345682](#)]
- 
- Gerszten PC, Mendel E, Yamada Y: Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease. *Spine* 34:S78, 2009. [[PubMed: 19829280](#)]
- 
- Gilbert RW, Kim J-H, Posner JB: Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: Diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 3:40, 1978. [[PubMed: 655653](#)]
- 
- Greenfield JG, Turner JWA: Acute and subacute necrotic myelitis. *Brain* 62:227, 1939.
- 
- Guttmann L: *Spinal Cord Injuries: Comprehensive Management and Research*. Oxford, UK, Blackwell, 1976.
- 
- Hamandi K, Mottershead J, Lewis T, et al: Irreversible damage to the spinal cord following spinal anesthesia. *Neurology* 59:624, 2002. [[PubMed: 12196664](#)]
- 
- Hankinson J: Syringomyelia and the surgeon. In: Williams D (ed): *Modern Trends in Neurology*. Vol 5. Oxford, Butterworth, 1970, pp 127–148.
- 
- Haymaker W: Decompression sickness. In: Scholz W (ed): *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*. Vol XIII/1B. Berlin, Springer-Verlag, 1957, pp 1600–1672.
- 
- Head H, Riddoch G: The automatic bladder: Excessive sweating and some other reflex conditions in gross injuries of the spinal cord. *Brain* 40:188, 1917.
- 
- Heiss JD, Patronas N, DeVroom HL, et al: Elucidating the pathophysiology of syringomyelia. *J Neurosurg* 91:553, 1999. [[PubMed: 10507374](#)]
- 
- Hirayama K, Tokumaru Y: Cervical dural sac and spinal cord in juvenile muscular atrophy of distal upper extremity. *Neurology* 54:1922, 2000. [[PubMed: 10822430](#)]
- 
- Hoffman JR, Mower WR, Wolfson AB, et al: Validity of a set of clinical criteria to rule out injury to the cervical spine in patients with blunt trauma. *N Engl J Med* 343:94, 2000. [[PubMed: 10891516](#)]
- 
- Holmes G: On the spinal injuries of warfare: Goulstonian lectures. *Br Med J* 2:769, 1915. [[PubMed: 20767904](#)]
-

Hughes JT: *Pathology of the Spinal Cord*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1978.

Hugon J, Ludolph A, Roy DN, et al: Studies on the etiology and pathogenesis of motor neuron diseases: II. Clinical and electrophysiologic features of pyramidal dysfunction in macaques fed *Lathyrus sativus* and IDPN. *Neurology* 38:435, 1988. [PubMed: 3347349]

Hurlbert RJ: Methylprednisolone for acute spinal cord injury: An inappropriate standard of care. *J Neurosurg* 93:1, 2000. [PubMed: 10879751]

Hurst RW, Grossman RI: Peripheral spinal cord hypointensity on T2-weighted MR images: A reliable imaging sign of venous hypertensive myelopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:781, 2000. [PubMed: 10782797]

Inamasu J, Hori S, Ohsuga F, et al: Selective paralysis of the upper extremities after odontoid fracture: Acute central cord syndrome or cruciate paralysis? *Clin Neurol Neurosurg* 103:238, 2001. [PubMed: 11714570]

Jefferson G: Discussion on spinal injuries. *Proc R Soc Med* 21:625, 1927.

Jellema K, Canta LR, Tijssen CC, et al: Spinal dural arteriovenous fistulas: Clinical features in 80 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1438, 2003. [PubMed: 14570843]

Jones A: Transient radiation myelitis. *Br J Radiol* 37:727, 1964. [PubMed: 14217730]

Jones BV, Ernst RJ, Tomsick TA, et al: Spinal dural arteriovenous fistulas: Recognizing the spectrum of magnetic resonance imaging findings. *J Spinal Cord Med* 20:43, 1997. [PubMed: 9097255]

Jonesco-Sisest N: *Syringobulbia: A Contribution to the Pathophysiology of the Brainstem*. Translated into English, edited, and annotated by RT Ross. New York, Praeger, 1986.

Kagan RA, Wollin M, Gilbert HA, et al: Comparison of the tolerance of the brain and spinal cord to injury by radiation. In: Gilbert HA, Kagan RA (eds): *Radiation Damage to the Nervous System*. New York, Raven Press, 1980.

Khurana VG, Perez-Terzic CM, Petersen RC, Krauss WE: Singing paraplegia: A distinctive manifestation of a spinal dural arteriovenous malformation. *Neurology* 58:1279, 2002. [PubMed: 11971100]

Kidd D, Thorpe JW, Kiendall BE, et al: MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:15, 1996. [PubMed: 8558143]

Killen DA, Foster JH: Spinal cord injury as a complication of contrast angiography. *Surgery* 59:962, 1966. [PubMed: 5937970]

Killen DA, Weinstein C, Reed W: Reversal of spinal cord ischemia resulting from aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119:1049, 2000. [PubMed: 10788830]

Kneisley LW: Hyperhydrosis in paraplegia. *Arch Neurol* 34:536, 1977. [PubMed: 889495]

Kocher T: Die Wirletzungen der Virbelsäule zugleich als Beitrag zur Physiologie des menschlichen Ruckenmarcks. *Mitt Grenzgeb Med Chir* 1:415, 1896.

Kuhn RA: Functional capacity of the isolated human spinal cord. *Brain* 73:1, 1950. [PubMed: 15420313]

Kumar N, Crum B, Petersen RC, et al: Copper deficiency myelopathy. *Arch Neurol* 61:762, 2004. [PubMed: 15148156]

Lazorthes G: Pathology, classification and clinical aspects of vascular diseases of the spinal cord. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 12. Amsterdam, North-Holland, 1972, pp 492-506.



- 
- Leech RW, Pitha JV, Brumback RA: Spontaneous haematomyelia: A necropsy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:172, 1991. [[PubMed: 2019846](#)]
- 
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer RJ, et al: A serum autoantibody marker for neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364:2106, 2004. [[PubMed: 15589308](#)]
- 
- Levivier M, Baleriaux D, Matos C, et al: Sarcoid myelopathy. *Neurology* 41:1529, 1991. [[PubMed: 1891114](#)]
- 
- Lintott P, Hafez HM, Stansby G: Spinal cord complications of thoracolumbar aneurysm surgery. *Br J Surg* 85:5, 1998. [[PubMed: 9462373](#)]
- 
- Lipson SJ, Naheedy MH, Kaplan MH: Spinal stenosis caused by epidural lipomatosis in Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 302:36, 1980. [[PubMed: 6892516](#)]
- 
- Logue V: Angiomas of the spinal cord: Review of the pathogenesis, clinical features, and results of surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:1, 1979. [[PubMed: 762580](#)]
- 
- Logue V, Edwards MR: Syringomyelia and its surgical treatment: An analysis of 75 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:273, 1981. [[PubMed: 7241155](#)]
- 
- Love JG, Olafson RA: Syringomyelia: A look at surgical therapy. *J Neurosurg* 24:714, 1966. [[PubMed: 5934126](#)]
- 
- Malamud N, Boldrey EB, Welch WK, Fadell EJ: Necrosis of brain and spinal cord following x-ray therapy. *J Neurosurg* 11:353, 1954. [[PubMed: 13184340](#)]
- 
- Mancall EL, Rosales RK: Necrotizing myelopathy associated with visceral carcinoma. *Brain* 87:639, 1964. [[PubMed: 14236008](#)]
- 
- Marshall J: Observations on reflex changes in the lower limbs in spastic paraplegia in man. *Brain* 77:290, 1954. [[PubMed: 13190080](#)]
- 
- Martin J, Davis L: Studies upon spinal cord injuries: Altered reflex activity. *Surg Gynecol Obstet* 86:535, 1948. [[PubMed: 18910934](#)]
- 
- McCormick PC, Michelsen WJ, Post KD, et al: Cavernous malformations of the spinal cord. *Neurosurgery* 23:459, 1988. [[PubMed: 3200376](#)]
- 
- McCrae DL: Bony abnormalities in the region of the foramen magnum: Correlation of the anatomic and neurologic findings. *Acta Radiol* 40:335, 1953. [[PubMed: 13114034](#)]
- 
- Messard L, Carmody A, Mannarino E, Ruge D: Survival after spinal cord trauma: A life table analysis. *Arch Neurol* 35:78, 1978. [[PubMed: 623533](#)]
- 
- Mixter WJ, Barr JS: Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal. *N Engl J Med* 211:210, 1934.
- 
- Morrison RE, Brown J, Gooding RS: Spinal cord abscess caused by *Listeria monocytogenes*. *Arch Neurol* 37:243, 1980. [[PubMed: 7362490](#)]
- 
- Morse SD: Acute central cervical spinal cord syndrome. *Ann Emerg Med* 11:436, 1982. [[PubMed: 7103162](#)]
- 
- Munro D: The rehabilitation of patients totally paralyzed below the waist. *N Engl J Med* 234:207, 1946. [[PubMed: 21016445](#)]
- 
- Murphy KP, Opitz JL, Cabanela ME, Ebersold MJ: Cervical fractures and spinal cord injury: Outcome of surgical and nonsurgical management. *Mayo Clin Proc* 65:949, 1990. [[PubMed: 2376978](#)]
- 
- Naiman JL, Donahue WL, Pritchard JS: Fatal nucleus pulposus embolism of spinal cord after trauma. *Neurology* 11:83, 1961. [[PubMed: 13727534](#)]
- 
- Nakano KK, Schoene WC, Baker RA, Dawson DM: The cervical myelopathy associated with rheumatoid arthritis: Analysis of 32 patients, with 2 postmortem cases. *Ann Neurol* 3:144, 1978. [[PubMed: 655664](#)]
-

Nations SP, Boyer PJ, Love LA, et al: Denture cream. An unusual source of excess zinc, leading to hypocupremia and neurologic disease. *Neurology* 71:639, 2008. [PubMed: 18525032]

Nesathurai S: Steroids and spinal cord injury: Revisiting the NASCIS 2 and NASCIS 3 trials. *J Trauma* 45:1088, 1998. [PubMed: 9867054]

Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M: Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:1446, 2006. [PubMed: 17084560]

Novy J, Carruzzo A, Maeder P, Bogousslavsky J: Spinal cord ischemia. Clinical and imaging patterns, pathogenesis, and outcomes in 27 patients. *Arch Neurol* 63:1113, 2006. [PubMed: 16908737]

Nowak DA, Mutzenbach S, Fuchs HH: Acute myelopathy. Retrospective clinical, laboratory, MRI and outcome analysis in 49 patients. *J Clin Neurosci* 11:145, 2004. [PubMed: 14732373]

O'Connell JEA: The clinical signs of meningeal irritation. *Brain* 69:9, 1946.

Pallis C, Jones AM, Spillane JD: Cervical spondylosis. *Brain* 77:274, 1954. [PubMed: 13190079]

Palmer JJ: Radiation myelopathy. *Brain* 95:109, 1972. [PubMed: 5023080]

Panse F: Electrical lesions of the nervous system. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*, Vol 7. Amsterdam, North-Holland, 1970, pp 344-387.

Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al: Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: A randomised trial. *Lancet* 366:643, 2005. [PubMed: 16112300]

Payne EE, Spillane JD: The cervical spine: An anatomicopathological study of 70 specimens (using a special technique) with particular reference to the problem of cervical spondylosis. *Brain* 80:571, 1957. [PubMed: 13499761]

Peet MM, Echols DH: Herniation of nucleus pulposus: Cause of compression of spinal cord. *Arch Neurol Psychiatry* 32:924, 1934.

Penn RD, Kroin JS: Continuous intrathecal baclofen for severe spasticity. *Lancet* 2:125, 1985. [PubMed: 2862320]

Penry JK, Hoefnagel D, Vanden Noort S, Denny-Brown D: Muscle spasm and abnormal postures resulting from damage to interneurons in spinal cord. *Arch Neurol* 3:500, 1960. [PubMed: 13734152]

Petito CK, Navia BA, Cho ES, et al: Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with AIDS. *N Engl J Med* 312:874, 1985. [PubMed: 3974673]

Pollock LJ: Spasticity, pseudospontaneous spasm, and other reflex activities late after injury to the spinal cord. *Arch Neurol Psychiatry* 66:537, 1951.

Pollock LJ, Brown M, Boshes B, et al: Pain below the level of injury of the spinal cord. *Arch Neurol Psychiatry* 65:319, 1951.

Propper DJ, Bucknall RC: Acute transverse myelopathy complicating systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 48:512, 1989. [PubMed: 2662918]

Queiroz L, de S, Nucci A, Facure NO, Facure JJ: Massive spinal cord necrosis in schistosomiasis. *Arch Neurol* 36:517, 1979. [PubMed: 508168]

Reagan TJ, Thomas JE, Colby MY: Chronic progressive radiation myelopathy. *JAMA* 203:106, 1968. [PubMed: 5694057]

Rezai AR, Woo HL, Lee M, et al: Disseminated ependymomas of the central nervous system. *J Neurosurg* 85:618, 1996. [PubMed: 8814165]

Riddoch G: The reflex functions of the completely divided spinal cord in man, compared with those associated with less severe lesions. *Brain* 40:264,

Downloaded 2020-10-12 3:1 P Your IP is 190.106.205.238

1917.

Robertson CE, Brown RD, Wijdicks EFM, Rabenstein AA: Recovery after spinal cord infarcts: Long-term outcome in 115 patients. *Neurology* 78:114, 2012. [PubMed: 22205760]

Roobol TH, Kazzaz BA, Vecht CJ: Segmental rigidity and spinal myoclonus as a paraneoplastic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:628, 1987. [PubMed: 3035105]

Ropper AE, Cahill KS, Hanna JW, et al: Primary vertebral tumors: A review of epidemiologic, histologic, and imaging findings, Part I: Benign tumors. *Neurosurgery* 69:1171, 2011. [PubMed: 21725252]

Ropper AE, Ropper AH: Acute spinal cord compression. *N Engl J Med* 376:1358, 2017. [PubMed: 28379788]

Ropper AH, Poskanzer DC: The prognosis of acute and subacute transverse myelitis based on early signs and symptoms. *Ann Neurol* 4:51, 1978. [PubMed: 697326]

Roze E, Bounolleau P, Ducreux D, et al: Propriospinal myoclonus revisited: Clinical, neurophysiologic, and neuroradiologic findings. *Neurology* 72:1301, 2009. [PubMed: 19365051]

Rossier AB, Foo D, Shillito J: Posttraumatic cervical syringomyelia. *Brain* 108:439, 1985. [PubMed: 4005531]

Rowland LP: Surgical treatment of cervical spondylotic myelopathy: Time for a controlled study. *Neurology* 42:5, 1992. [PubMed: 1734322]

Sandson TA, Friedman SH: Spinal cord infarction: Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 68:282, 1989. [PubMed: 2677596]

Sanyal B, Pant GC, Subrahmaniyam K, et al: Radiation myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:413, 1979. [PubMed: 448380]

Sato T, Coler-Reilly AL, Yagishita N, et al: Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-associated myelopathy. *N Engl J Med* 378:529, 2018. [PubMed: 29414279]

Savitsky N, Madonick MJ: Statistical control studies in neurology: Babinski sign. *Arch Neurol Psychiatry* 49:272, 1943.

Schneider RC, Cherry G, Pantek H: The syndrome of acute central cervical spinal cord injury. *J Neurosurg* 11:546, 1954. [PubMed: 13222164]

Schurch B, Wichmann W, Rossier AB: Posttraumatic syringomyelia (cystic myelopathy): A prospective study of 449 patients with spinal cord injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:61, 1996. [PubMed: 8558154]

Scrimgeour EM, Gajdusek DC: Involvement of the central nervous system in *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* infection. *Brain* 108:1023, 1985. [PubMed: 3935269]

Sgouros S, Williams B: A critical appraisal of drainage in syringomyelia. *J Neurosurg* 82:1, 1995. [PubMed: 7815110]

Sgouros S, Williams B: Management and outcome of posttraumatic syringomyelia. *J Neurosurg* 85:197, 1996. [PubMed: 8755746]

Shannon N, Simon L, Logue V: Clinical features, investigation, and treatment of posttraumatic syringomyelia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:35, 1981. [PubMed: 7205304]

Sloof JH, Kernohan JW, MacCarty CS: *Primary Intramedullary Tumors of the Spinal Cord and Filum Terminale*. Philadelphia, Saunders, 1964.

Spencer PS, Roy DN, Ludolph A, et al: Lathyrism: Evidence for role of the neuroexcitatory amino acid BOAA. *Lancet* 2:1066, 1986. [PubMed: 2877226]

Spiller WG: Thrombosis of the cervical anterior median spinal artery: Syphilitic acute anterior poliomyelitis. *J Nerv Ment Dis* 36:601, 1909.

Stevens JM, Serva WA, Kendall BE, et al: Chiari malformation in adults: Relation of morphologic aspects to clinical features and operative outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:1072, 1993. [PubMed: 8410004]

Stiell IG, Clement CM, McKnight RD, et al: The Canadian C-spine rule versus the NEXUS low-risk criteria in patients with trauma. *N Engl J Med* 349:2510, 2003. [PubMed: 14695411]

Stoltmann HF, Blackwood W: The role of the ligamenta flava in the pathogenesis of myelopathy in cervical spondylosis. *Brain* 87:45, 1964. [PubMed: 14152211]

Stookey B: Compression of the spinal cord due to ventral extradural cervical chondromas. *Arch Neurol Psychiatry* 20:275, 1928.

Swann KW, Ropper AH, New PFJ, Poletti CE: Spontaneous spinal subarachnoid hemorrhage and subdural hematoma. *J Neurosurg* 61:975, 1984. [PubMed: 6491742]

Symon L, Kuyama H, Kendall B: Dural arteriovenous malformations of the spine: Clinical features and surgical results in 55 cases. *J Neurosurg* 60:238, 1984. [PubMed: 6693950]

Thomas JE, Miller RH: Lipomatous tumors of the spinal canal. *Mayo Clin Proc* 48:393, 1973. [PubMed: 4709709]

Thompson TP, Pearce J, Chong G, et al: Surfer's myelopathy. *Spine* 29:E353, 2004. [PubMed: 15303045]

Toossi S, Josephson SA, Hetts SW, et al: Utility of MRI in spinal arteriovenous fistula. *Neurology* 79:25, 2012. [PubMed: 22592367]

Tosi L, Rigoli G, Beltramello A: Fibrocartilaginous embolism of the spinal cord: A clinical and pathogenetic consideration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:55, 1996. [PubMed: 8558152]

Uttley D, Monro P: Neurosurgery for cervical spondylosis. *Br J Hosp Med* 42:62, 1989. [PubMed: 2673471]

Uygunoglu U, Zeydan B, Ozguler Y, et al: Myelopathy in Beçhet disease: The bagel sign. *Ann Neurol* 82:288, 2017. [PubMed: 28749553]

Vallee B, Mercier P, Menei P, et al: Ventral transdural herniation of the thoracic cord: Surgical treatment in four cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 141:907, 1999. [PubMed: 10526071]

Watters MR, Stears JC, Osborn AG, et al: Transdural spinal cord herniation. *AJNR* 19:1337, 1998. [PubMed: 9726479]

Weidauer S, Nichtweiss M, Lanfermann H, et al: Spinal cord infarction: MR imaging and clinical features in 16 cases. *Neuroradiology* 44:851, 2002. [PubMed: 12389137]

Weisman AD, Adams RD: The neurological complications of dissecting aortic aneurysm. *Brain* 67:69, 1944.

Whitely AM, Swash M, Urich H: Progressive encephalomyelitis with rigidity. *Brain* 99:27, 1976. [PubMed: 963529]

Wilkinson M: *Cervical Spondylosis*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1971.

Wilkinson PA, Valentine A, Gibbs JM: Intrinsic spinal cord lesions complicating epidural anaesthesia and analgesia: Report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:537, 2002. [PubMed: 11909921]

Willeit J, Kiechl S, Kiechl-Kohlendorfer U, et al: Juvenile asymmetric segmental spinal muscular atrophy (Hirayama's disease): Three cases without evidence of "flexion myelopathy." *Acta Neurol Scand* 104:320, 2001. [PubMed: 11696029]

---

Williams B: The cystic spinal cord. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58:649, 1995. [[PubMed: 7608658](#)]

---

Williams CS, Butler E, Roman GC: Treatment of myelopathy in Sjögren syndrome with a combination of prednisone and cyclophosphamide. *Arch Neurol* 59:815, 2001.

---

Winkelman MD: Neurological complications of thermal and electrical burns. In: Aminoff MJ (ed): *Neurology and General Medicine*. New York, Churchill Livingstone, 1994, pp 915-929.

---

Winkelman MD, Adelstein DJ, Karlins NL: Intramedullary spinal cord metastases: Diagnostic and therapeutic considerations. *Arch Neurol* 44:526, 1987. [[PubMed: 3579664](#)]

---

Woltman HW, Adson AW: Abscess of the spinal cord. *Brain* 49:193, 1926.

---

Woolsey RM, Young RR (eds): *Neurologic Clinics: Disorders of the Spinal Cord*. Philadelphia, Saunders, 1991.

---

Wyburn-Mason R: *Vascular Abnormalities and Tumors of the Spinal Cord and Its Membranes*. St. Louis, Mosby, 1944.

---

Yoganandan N, Larson SJ, Gallagher M: Correlation of microtrauma in the spine with intraosseous pressure. *Spine* 19:435, 1994. [[PubMed: 8178231](#)]

---

Zimmerli W: Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med* 362:1022, 2010. [[PubMed: 20237348](#)]

---

Zwimpfer TJ, Bernstein M: Spinal cord compression. *J Neurosurg* 72:894, 1990. [[PubMed: 2338574](#)]

---

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 43: Enfermedades de los nervios periféricos

### INTRODUCCIÓN

En este capítulo, los autores intentan hacer una revisión global del difícil y amplio tema de las neuropatías periféricas. La estructura y la función del sistema nervioso periférico son relativamente sencillas, por lo que podría suponerse que es completo el conocimiento que se tiene de sus enfermedades, situación que no sucede en la realidad. Por ejemplo, cuando en un centro muy especializado se estudió intensivamente a un grupo de pacientes de polineuropatía crónica en busca de enfermedades de nervios periféricos, hace algunos decenios, en 24% de esa población no se logró una explicación convincente del problema (Dyck et al., 1981), y en las instituciones de atención en la actualidad prevalecen cifras más desalentadoras. Aún más, no son muy precisas las bases fisiológicas de muchos síntomas neuropáticos, y en algunas de las neuropatías se desconocen aún los cambios patológicos. Sin embargo, los rápidos avances en las técnicas en el campo de la inmunología y la genética molecular seguramente esclarecerán categorías enteras de neuropatías. En años recientes también se han introducido formas eficaces del tratamiento contra algunas neuropatías periféricas, lo cual obliga a contar con un diagnóstico preciso. Por todas las razones comentadas, hoy en día, el campo de las neuropatías periféricas constituye uno de los más difíciles pero reivindicadores dentro de la neurología para los médicos.

### GENERALIDADES

El médico debe tener un concepto claro del tamaño del sistema nervioso periférico (SNP) y los mecanismos que intervienen en el origen de sus enfermedades. El SNP comprende todas las estructuras nerviosas que están por fuera de la pia madre que rodea la médula espinal y el tronco del encéfalo, con excepción de los nervios ópticos y los bulbos olfatorios, que son sólo extensiones especiales del encéfalo. Los nervios en el conducto raquídeo y que están unidos a la superficie ventral o anterior y dorsal o posterior de la médula, reciben el nombre de *raíces raquídeas*; los que están unidos a la superficie anterolateral del tronco del encéfalo son las *raíces de pares craneales* o pares craneales.

Las raíces raquídeas, o posteriores (aférentes o sensitivas), comprenden prolongaciones axónicas centrales de los ganglios sensitivos y craneales. Al llegar a la médula espinal y el tronco del encéfalo, tales raíces recorren tramos variables en el interior de las astas dorsales y las columnas posteriores de la médula y al interior de los fascículos trigémino espinal y otros en ella y la protuberancia, antes de establecer sinapsis con neuronas sensitivas secundarias, como se describe en los capítulos 7 y 8 donde se revisan la neurología del dolor y sensación. Los axones periféricos de las neuronas de los ganglios de las raíces dorsales son las fibras de nervios sensitivos; su estructura final son las terminaciones de ramificación libre o corpuscular especializada, es decir, que van a los receptores sensitivos, en la piel, en las articulaciones y otros tejidos. Las fibras de un nervio sensitivo tienen un calibre de tamaño variable y están dentro de su vaina de mielina; con base en sus dimensiones se les clasifica en tipos A, B y C, como se expone en el capítulo 7.

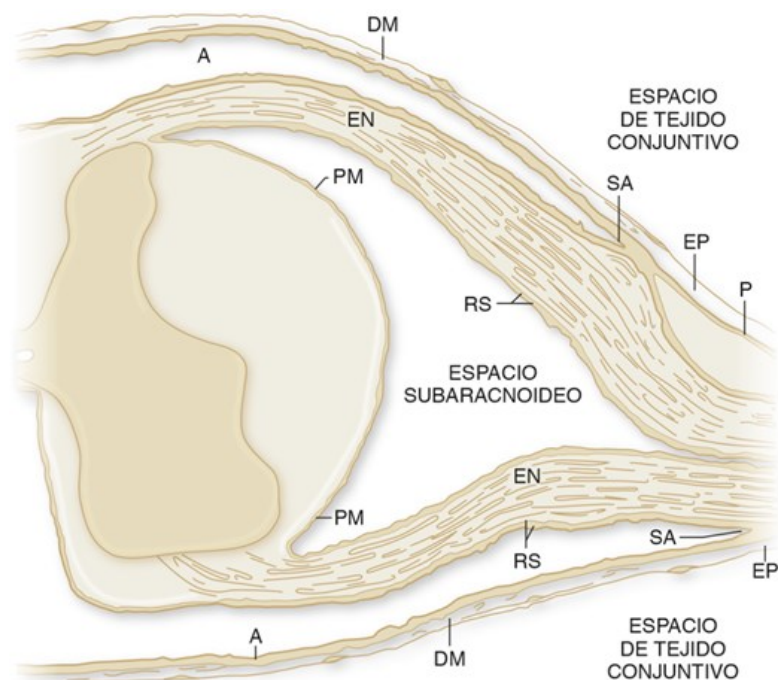
Las raíces ventrales, o anteriores (eferentes o motoras) están hechas de los axones que salen de las neuronas de las astas anterior y lateral y los núcleos motores del tronco del encéfalo. Las gruesas fibras densamente mielinizadas terminan en las fibras musculares, y las de menor calibre amielínicas lo hacen en ganglios linfáticos o parasimpáticos. A partir de tales ganglios autónomos, surgen los axones que terminan en músculo liso, miocardio y sus sistemas de conducción y glándulas. Al recorrer el espacio subaracnoideo, sitio en el cual todavía no cuentan con vainas epineurales formadas, las raíces de pares craneales y nervios raquídeos (sensitivos y motoras) están dentro del líquido cefalorraquídeo (LCR) y susceptibles a las sustancias en él contenidas; las raíces lumbosacras son las que están expuestas por mayor tiempo a ese líquido (fig. 43-1).

FIGURA 43-1.

Esquema de las relaciones de las vainas de nervios periféricos con las meninges de la médula espinal. El epineurio (EP) se continúa directamente con la duramadre (DM). El endoneurio (EN) no se modifica desde el nervio periférico y la raíz raquídea hasta la unión con la médula espinal. En el ángulo subaracnoideo (SA) la mayor parte del perineurio (P) se dirige hacia afuera entre la duramadre y la aracnoides (A), pero unas cuantas capas se continúan sobre la raíz nerviosa como parte de la vaina radicular (*root sheath*, RS). En el ángulo subaracnoideo la aracnoides se refleja sobre las raíces



y se continúa con las capas exteriores de la vaina radicular. En su unión con la médula, las capas externas de la vaina radicular se continúan con la piamadre (PM). (Con autorización de Haller FR, Low FM: The fine structure of the peripheral nerve root sheath in the subarachnoid space in the rat and other laboratory animals. *Am J Anat* 131:1, 1971.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Es destacable la enorme extensión de las ramificaciones periféricas de nervios craneales y raquídeos, dado que sus vainas gruesas de protección y apoyo, que son el perineurio y el epineurio, cuentan con vasos, en la forma de conjuntos longitudinales de ramas de arterias nutricias que se anastomosan abundantemente. El perineurio comprende las vainas de tejido conjuntivo que rodean y separan cada haz de fibras (fascículos), de calibre variable, y cada fascículo contiene cientos de axones. La vaina que reúne y rodea todos los fascículos de nervios es el epineurio. Al acercarse la raíz nerviosa a la médula, el epineurio se fusiona con la duramadre (fig. 43-1). El tejido conjuntivo fino que cubre fibras nerviosas individuales es el endoneurio. Los vasos endoneuriales de orientación longitudinal y con amplias anastomosis, también llevan sangre a las fibras nerviosas y son susceptibles de ser afectados por enfermedades.

Los nervios pasan a través de los agujeros intervertebrales y craneales muy angostos, unos cuantos lo hacen a través de conductos ajustados en sentido periférico, en las extremidades (p. ej., el nervio mediano entre el ligamento del carpo y vainas tendinosas de los músculos flexores del antebrazo que conforman el túnel del carpo; el nervio cubital, en el túnel cubital). Las características anatómicas mencionadas explican los sitios de susceptibilidad de algunos nervios a la compresión y el atrapamiento y también a la aparición de daño por isquemia.

Los propios axones contienen un complejo aparato microtubular interno para conservar la integridad de sus membranas y para transportar sustancias como los neurotransmisores, a través de grandes distancias entre el pericarion y las terminaciones lejanas de las fibras nerviosas. En el capítulo 7 se revisa cómo los axones largos de los nervios sensitivos pueden considerarse dendritas, pero se usa el término “axón” en este y otros capítulos para hacer referencia a todos los procesos neuronales de los nervios periféricos. Las fibras nerviosas (axones) están revestidas por segmentos cortos de mielina de longitud variable (250 a 1 000 µm), y cada una recubierta por una célula de Schwann y su membrana, que constituyen la vaina de mielina. De hecho, se puede definir con precisión al sistema nervioso periférico como parte del sistema nervioso que está recubierto por el citoplasma y la membrana de las células de Schwann. Cada segmento de mielina y cada una de las células antes mencionadas guardan una relación simbiótica con el axón, pero son morfológicamente independientes. La estructura de la membrana axónica en los tramos que median entre los segmentos de las vainas de mielina (nódulos de Ranvier), es especializada, contiene un número alto de conductos del sodio y permite la conducción eléctrica saltatoria de los impulsos nerviosos, como se describe en el capítulo 2. Las fibras amielínicas, más numerosas en los nervios periféricos que las mielínicas, también provienen de neuronas en las raíces dorsales y los ganglios autónomos. Haces pequeños de estos axones desnudos o sin mielina están rodeados de una sola célula de Schwann; lengüetas finas del citoplasma de las células mencionadas dividen tales haces y separan axones individuales. Cada fibra sensitiva termina en una estructura especializada, cuya función es ser especialmente sensible a algunos estímulos

naturales, lo cual se expone en los [capítulos 7 y 8](#).

## Mecanismos patógenos en enfermedades de nervios periféricos

Las características descritas permiten al clínico concebir los posibles mecanismos por los cuales las enfermedades pueden atacar los nervios periféricos. Los procesos patológicos pueden orientarse a cualquiera de los grupos de neuronas cuyos axones forman los nervios, es decir, las neuronas de las astas anterior o lateral de la médula; de los ganglios de raíces dorsales o de los ganglios simpáticos y parasimpáticos. Cada uno de estos tipos de neuronas presenta vulnerabilidades específicas a alguna enfermedad, y si son destruidas (caso de las neuronas motoras en la poliomielitis), surgirá degeneración secundaria de los axones en las vainas de mielina en las fibras periféricas de tales células. Los síntomas neuropáticos también son inducidos por alteraciones de la función y la estructura de las columnas ventral y dorsal de la médula, que contienen las fibras de salida y entrada de las neuronas del asta anterior y del ganglio de la raíz dorsal, respectivamente. La mielina de estas fibras centrales está dispuesta de manera diferente de la de los nervios periféricos, y la rodean oligodendrocitos y no células de Schwann, y las fibras nerviosas están sostenidas por astrocitos y no por fibroblastos.

Dada la estrecha relación de las raíces nerviosas con el LCR y con células aracnoideas especializadas (las vellosidades aracnoideas), un proceso patológico en el líquido mencionado o en las leptomeninges puede dañar las raíces raquídeas expuestas. Las conjuntivopatías afectan a los nervios periféricos que permanecen dentro de sus vainas. Las enfermedades difusas o localizadas de las arterias pueden dañar nervios, al ocluir sus arterias nutricias. En una gran categoría de neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios, la lesión es consecuencia del ataque con células o elementos humorales de varios componentes de la mielina. Un subgrupo de ellas se caracteriza por la fijación de los anticuerpos circulantes a las regiones especializadas en los nódulos de Ranvier, de modo que se bloquea la conducción eléctrica. También se sabe de una reacción inmunitaria de tipo humoral que depende de complemento, contra las estructuras radicales o el axón periférico. Los agentes tóxicos o inmunológicos que dañan de manera selectiva las células de Schwann o sus membranas causan desmielinización de nervios periféricos, con lo cual dejan a los axones relativamente intactos, o de manera específica una toxina puede afectar los axones al intoxicar su pericarion, el axolema o el aparato de transporte axónico largo y complejo.

Por último, puede suponerse de manera precisa que los axones de los nervios motores o sensitivos, fibras simpáticas de diámetro y longitud variables, o los órganos terminales en los cuales ejercen sus funciones, presentan su propia y particular diátesis o propensión a presentar alguna enfermedad. En la actualidad es posible citar unos cuantos ejemplos de enfermedades o toxinas que originan enfermedad a través de tales mecanismos exclusivamente, por ejemplo, la difteria, en la cual la toxina bacteriana actúa de manera directa en las membranas de las células de Schwann cerca de los ganglios de la raíz posterior y zonas vecinas de los nervios motores y sensitivos (las zonas más vascularizadas de los nervios periféricos); la poliarteritis nudosa, que ocluye en forma amplia los vasos de los nervios, que resulta en infarto multifocal del nervio; la tabes dorsal, en la que surge meningorradiculitis treponémica de las raíces posteriores (predominantemente de los segmentos lumbosacros); los efectos tóxicos de la doxorrubicina, por los cuales queda bloqueada la síntesis de proteínas de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal con destrucción ulterior de ellas; la intoxicación con arsénico (arsenicismo), mineral que se combina con el axoplasma de los grandes nervios sensitivos y motores, por medio de los enlaces de sulfhidrilo, y los efectos tóxicos de la [vincristina](#) que daña el sistema de transporte de microtúbulos. Es probable que en otras enfermedades intervengan vías anatómicas análogas, por mecanismos aún desconocidos.

Entre las neuropatías de origen genético, en algunos casos, los productos génicos alterados pueden llevar a mielinización deficiente que lentifica en grado sumo la conducción por los nervios. En otras enfermedades de origen genético se sabe o se ha planteado la posibilidad de que se alteren los componentes estructurales del axón, que culmina en la degeneración de tal estructura y perturbación de la conducción eléctrica.

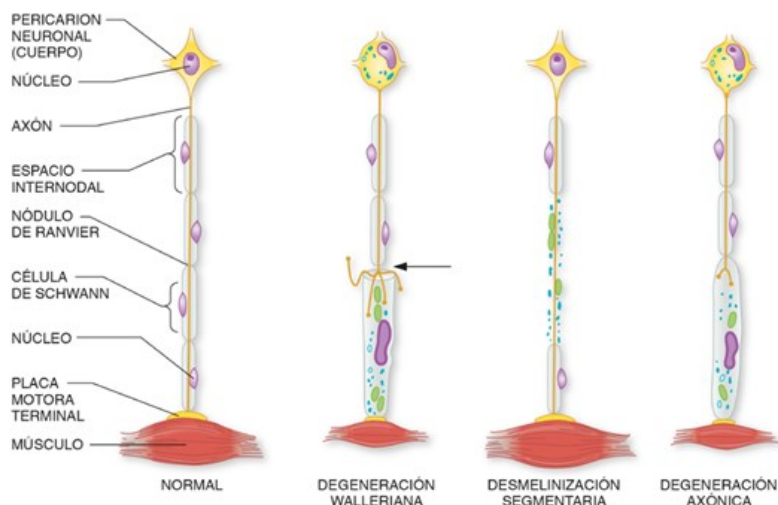
## Reacciones patológicas de nervios periféricos

En el nervio periférico se identifican algunos cambios histopatológicos característicos, aunque no son específicos de enfermedades y pueden aparecer en combinaciones variables en cualquier paciente. Los tres cambios principales son la *desmielinización segmentaria*, y las *degeneraciones walleriana y axónica* (que se ilustran esquemáticamente en la [fig. 43-2](#)).

FIGURA 43-2.

Esquema de los cuadros patológicos básicos que afectan los nervios periféricos. En la degeneración walleriana se degeneran el axón y la mielina en sentido distal al sitio de interrupción axónica (*flechas*) y hay cromatólisis central. En la desmielinización segmentaria, el axón queda indemne. En la

degeneración axónica, hay degeneración distal de la mielina y el axón como resultado de una neuropatía. Las degeneraciones walleriana y axónica causan atrofia muscular. Consúltense el texto para mayores detalles. (Cortesía del Dr. Arthur Asbury.)



Fuente: A.J.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La vaina de mielina es el elemento más susceptible de la fibra nerviosa, dado que puede mostrar solución de continuidad y degradación como parte de un proceso primario que afecta las células de Schwann o la propia mielina, o puede lesionarse como consecuencia de enfermedades que atacan su axón. Recibe el nombre de *desmielinización segmentaria* la degeneración focal de la vaina de mielina sin ataque del axón. El cambio característico de dicho fenómeno es la desaparición de la vaina en segmentos de longitud variable, delimitados en cada extremo por un lado de un nódulo de Ranvier y un segmento adyacente conservado de mielina. Lo anterior expone a los segmentos largos del axón al entorno intersticial. La mielina también puede mostrar degeneración por enfermedad axónica en un trastorno general que puede surgir en sentido proximal o distal al sitio de la interrupción axónica.

Un elemento común en muchas lesiones del nervio periférico es la *degeneración walleriana*, reacción del axón y la mielina en sentido *distal* al sitio de pérdida de continuidad o rotura del axón. La degeneración de ese tipo podría ser descrita como la “desvitalización anterógrada”, proceso en el cual el nervio se degenera a partir del punto del daño axónico, hacia fuera. A diferencia de ello, si el axón se degenera como parte de un fenómeno de “desvitalización retrógrada” en alguna polineuropatía más generalizada regida por mecanismos metabólicos, recibe el nombre de *degeneración axónica*. En este caso, el axón es afectado de modo progresivo desde el sitio más distal hasta el proximal, y la disolución de mielina tiene lugar de manera casi correspondiente al cambio axónico. Una explicación posible de tal proceso es que el daño primario reside en el pericarion neuronal que deja de sintetizar proteínas y transportarlas a las zonas distales del axón. Algunos cuadros tóxicos y metabólicos afectan de manera uniforme los axones en toda su longitud o entorpecen el transporte anterógrado por ellos hasta la periferia; la deficiencia funcional es, en tal situación, proporcional al calibre y longitud de los axones bloqueados.

La destrucción de una raíz motora raquídea proximal causa disolución gradual en la porción distal del nervio motor y de su vaina de mielina (una forma de degeneración walleriana). El pericarion de la neurona motora presenta cambios morfológicos característicos que serán descritos adelante, pero no se desvitaliza ni muere. La destrucción similar de la raíz espinal dorsal causa degeneración walleriana secundaria de las columnas posteriores de la médula, pero no de nervios sensitivos periféricos, porque las neuronas del ganglio de la raíz dorsal conservan la integridad de la porción axónica distal. En otras palabras, la destrucción de los axones causa en término de días degeneración walleriana de toda la mielina en sentido distal al punto de la lesión, pero no abarca el pericarion de la célula. La mielina se desintegra en bloques u ovoides, en los cuales están fragmentos de axones (cámaras de digestión de Cajal). En tal situación, los fragmentos de mielina son transformados por acción de los macrófagos en grasas neutras y ésteres de colesterol y son transportados por tales células a la corriente sanguínea.

Algunas enfermedades afectan predominantemente la neurona y no el axón y causan una *neuropatía* motora o sensitiva. En el primer caso, el cuadro patológico afecta la neurona del asta anterior (enfermedad de motoneurona o neuropatía motora); en el segundo, queda destruida la neurona del ganglio sensitivo (ganglionopatía). Surge como consecuencia un tipo de degeneración distal walleriana de las fibras nerviosas respectivas.

Es posible entender mejor algunas de las reacciones patológicas mencionadas si se consideran unas pocas características de la estructura del

citoesqueleto y la función de neuronas y sus axones. El axón contiene neurofilamentos de orientación longitudinal y microtúbulos separados pero interconectados por puentes cruzados. Su principal función es el transporte de sustancias del pericarion hasta la terminación axónica (transporte anterógrado), o de la zona distal del axón de vuelta al pericarion (transporte retrógrado). En consecuencia, si se secciona el axón, sería imposible que los organelos transmitieran su mensaje a la porción distal del axón, para renovar la membrana y los sistemas de neurotransmisores. Por medio del transporte axónico retrógrado, el pericarion recibe señales para intensificar su actividad metabólica y producir factores de crecimiento y otros materiales necesarios para la regeneración del axón. Por un mecanismo no conocido del todo, el axón también genera un entorno local que permite a la célula de Schwann conservar la integridad de la vaina adyacente de mielina. La pérdida de esta influencia trófica permite la disolución de la vaina mencionada, pero no de la propia célula de Schwann.

Se conocen algunos cambios histopatológicos muy característicos del pericarion neuronal llamados *cromatólisis* como consecuencia de la interrupción del axón. Los cambios retrógrados comentados incluyen turgencia del citoplasma neuronal y disposición marginal y disolución de la sustancia de Nissl. Una vez más, el aspecto importante es que a pesar de los cambios destructivos en las fibras nerviosas, las neuronas, mientras sufren alteraciones de su apariencia histológica, permanecen intactas y conservan el aparato necesario para su recuperación.

En la desmielinización segmentaria la recuperación de la función puede ser rápida porque el axón intacto pero desnudo, esto es sin vaina, necesita solamente ser remielinizado. Los segmentos internodales nuevos inicialmente son más delgados de lo normal y de longitud variable. A diferencia de ello, la recuperación es más lenta en casos de las degeneraciones walleriana o axónica, y a veces se necesita el transcurso de meses, un año o más, porque en primer lugar debe mostrar regeneración el axón y después inervar de nuevo al músculo, órganos sensitivos o vasos sanguíneos antes de que reaparezca su función. Cuando el axón en regeneración primero se desmieliniza, los segmentos internodulares de mielina son cortos y el tramo de un espacio internodular normal es sustituido por tres o cuatro más cortos y nuevos. La desmielinización y la remielinización repetitivas culminan en formaciones en “capas de cebollas” y agrandamiento de los nervios, lo cual es resultado de proliferación de células de Schwann y los fibroblastos que rodean el axón y su fina vaina de mielina. Si se destruyen las neuronas, es imposible que se recupere la función, excepto la regeneración colateral de los axones a partir de neuronas intactas. La interrupción de una fibra nerviosa al seccionarla o por destrucción burda, por lo común impide que se restablezca la continuidad. Los filamentos axónicos en regeneración siguen trayectos aberrantes y, con la formación de cicatrices a base de fibroblastos, pueden formar un cúmulo desorganizado de tejido llamadoseudoneuroma.

En sí mismas estas escasas reacciones patológicas no se diferencian de las docenas de enfermedades de los nervios periféricos, pero si se les considera en relación con los efectos selectivos en los tipos y calibres de las fibras, la topografía de las lesiones y la evolución cronológica en el proceso, aportan criterios para un diagnóstico bastante preciso. Además, la identificación de estas reacciones básicas es de enorme utilidad en la revisión del material patológico obtenido por biopsia o necropsia.

Se han identificado cambios patológicos especiales y adicionales cuya naturaleza no es específicamente nerviosa, que caracterizan a algunas enfermedades del sistema nervioso periférico; comprenden cambios inflamatorios o vasculares o el depósito de material en la zona intersticial del nervio. Por ejemplo, la polineuritis desmielinizante aguda del tipo de Guillain-Barré se caracteriza por infiltraciones de linfocitos y otros mononucleares en el endoneurio de los nervios, raíces y ganglios sensitivos y simpáticos. El depósito de amiloide en el tejido conjuntivo endoneurial y paredes de vasos que afectan las fibras nerviosas son características precisas de la polineuropatía por amiloide, tanto hereditaria como adquirida. La polineuropatía diftérica se caracteriza por el carácter desmielinizante de los cambios en las fibras nerviosas, la localización de tales cambios en el interior de las raíces y en ganglios sensitivos o alrededor de ellos; su evolución subaguda y la ausencia de reacción inflamatoria. Algunas neuropatías se caracterizan por el depósito de anticuerpos y complemento en la vaina de mielina o en elementos del axón. Los cambios mencionados se demuestran por técnicas inmunohistopatológicas. Otras muchas polineuropatías (paraneoplásicas, nutricionales, porfíricas, por arsénico y urémicas) tienen topografía simétrica y todas representan formas de degeneración axónica, pero es imposible diferenciar una de otra sólo sobre bases histopatológicas.

En lo que toca a la imagen patológica de las *mononeuropatías*, son más completos los conocimientos. Mecanismos comprensibles son la compresión del nervio o de sus raíces, la isquemia local o segmentaria, la distensión y el desgarrar de tales troncos; los cambios patológicos han sido reproducidos experimentalmente. Algunos casos se explican por infiltración de células tumorales y vasculitis con infarto isquémico del nervio. Entre las infecciones y los granulomas localizados en nervios aislados, cuadros patológicos identificables son la lepra, el sarcoma y el herpes zóster. Respecto a muchas de las mononeuropatías agudas que son consecuencia de compresión transitoria, no se han definido con detalle los cambios patológicos porque son estados reversibles que no brindan la oportunidad de hacer una exploración patológica completa. Los modelos experimentales de compresión nerviosa denotan interrupción del transporte tubular y desmielinización local. Son explicables los síntomas frecuentes de la compresión, como las parestesias, que son descritas adelante, o por exposición de los conductos del sodio en los axones desnudos y descargas eléctricas espontáneas y

ectópicas.

## SÍNTOMAS DE LAS NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

Se conocen algunas manifestaciones motoras, sensitivas, reflejas, de los sistemas autónomos y tróficos que son típicas de enfermedades de nervios periféricos. Ha sido de gran utilidad en el diagnóstico clínico agruparlas en síndromes con base en sus signos temporales y topográficos. En conjunto se consideran los cambios motores, sensitivos, reflejos y tróficos, que son los que rigen el diagnóstico específico, pero más adelante se describe con detalle cada elemento de las enfermedades neuropáticas.

### Deficiencias de la función motora

No es sorprendente que la debilidad en varios tipos y grados sea una característica de casi todas las neuropatías. El grado de debilidad es proporcional al número de axones de neuronas motoras afectadas. Las *polineuropatías* causadas por daño axónico se caracterizan sobre todo por la distribución relativamente simétrica de la debilidad, que además es distal porque los cambios patológicos comienzan en las partes más distales de los nervios más grandes y largos para avanzar por las fibras afectadas hacia los cuerpos de las células nerviosas (neuropatía con muerte retrógrada o “axonopatía distal”). Los músculos de los pies y las piernas presentan ataque más temprano y más intenso que los de las manos y los antebrazos. En las formas menos graves de enfermedad axónica, solamente los pies y las piernas quedan afectados. Los últimos en ser atacados son los músculos del tronco y el cráneo, y sólo en casos graves. Ello representa el perfil “que depende de la longitud”, que es típico de la degeneración axónica. Las neuropatías nutricionales, metabólicas y tóxicas siguen este perfil “axónico” predominantemente distal. La excepción sería la porfiria, en que hay un trastorno axónico que puede ocasionar más bien debilidad proximal. En cambio, en las *neuropatías desmielinizantes*, la naturaleza multifocal de las lesiones y el bloqueo de la conducción eléctrica suelen llevar a debilidad de la porción proximal de la extremidad y los músculos de la cara antes o al mismo tiempo de quedar afectadas las partes distales.

Otro perfil de debilidad neuropática es aquel en que hay ataque casi simultáneo de todos los músculos de las extremidades, el tronco y el cuello, y a menudo comprende parálisis respiratoria, de tal forma que impide saber si ha habido daño de los axones o de la mielina, o de ambos. El más conocido es el síndrome de Guillain-Barré (GBS, *Guillain-Barré syndrome*). Entre las causas neuropáticas menos frecuentes del cuadro de *parálisis generalizada* están difteria, parálisis por picadura de garrapata y algunas polineuropatías tóxicas. Cuando hay deceso, por lo común es consecuencia de insuficiencia respiratoria.

Un cuadro inicial poco común de enfermedades neuropáticas es sobre todo la llamada *parálisis bibráquial*, pero puede observarse en las polineuropatías inflamatorias-desmielinizantes y también en el síndrome de Sjögren, en neuropatías inmunitarias o paraneoplásicas crónicas, neuropatía por plomo, enfermedad de Tangier y en un tipo familiar de neuritis braquial. (Una causa más frecuente de parálisis bibráquial es la enfermedad de las motoneuronas en sí mismas, de manera específica la enfermedad del sistema motor o una lesión central en la médula cervical que daña las neuronas mencionadas.) La *paraparesia* no es típica de las polineuropatías generalizadas, pero se observa en infecciones e inflamaciones de la cola de caballo, como sucede con la enfermedad de Lyme, ataque de citomegalovirus y de herpes simple y con la infiltración neoplásica de las raíces nerviosas. Es posible que en el GBS, en la invasión neoplásica o con conjuntivopatías, en infección por VIH y virus herpético, sarcoidosis, enfermedad de Lyme o alguna de las raras neuropatías metabólicas (Refsum, Bassen-Kornzweig, Tangier y Riley-Day) surjan parálisis bifaciales y de otros pares craneales. Tales trastornos se revisan en el [capítulo 44](#) que trata de enfermedades de los pares craneales, y en el capítulo respectivo sobre infecciones y enfermedades metabólicas del sistema nervioso.

La atrofia de músculos débiles o paralizados es característica de la enfermedad crónica de motoneurona o del axón motor; en cambio, en las neuropatías desmielinizantes no hay ataque de la masa muscular, porque no ocurre la desnervación. La atrofia evoluciona lentamente en el curso de semanas o meses, y su magnitud es proporcional al número de fibras de nervios motores dañadas. El grado máximo de atrofia o desnervación después de una lesión aguda de los axones se produce en un lapso de 90 a 120 días y disminuye el volumen muscular 75% a 80%. La atrofia también puede ser consecuencia de desuso; se manifiesta en el curso de muchas semanas, pero por sí misma no disminuye más de 25% a 30% el volumen muscular. En las neuropatías axónicas crónicas, los grados de parálisis y atrofia tienden a mostrar correspondencia. Como ha sido mencionado, la atrofia no coincide con la debilidad en la parálisis aguda causada por las neuropatías desmielinizantes, en que al parecer el ataque de la fibra nerviosa es relativamente menor que el de la mielina. Al final en la atrofia muscular se advierten degeneración y desaparición de las fibras musculares desnervadas; el proceso anterior comienza entre los seis y los 12 meses y en término de tres a cuatro años habrá habido degeneración de gran parte de las fibras desnervadas. Si en término de un año o en un lapso similar hay reinervación, es posible que se restauren la función motora y el volumen muscular.



## Reflejos tendinosos

Las neuropatías se acompañan regularmente de una reducción o pérdida de reflejos tendinosos. Lo más frecuente es que esto se deba a la interrupción de la parte aferente (sensitiva) del arco reflejo monosináptico. Es probable que los reflejos estén disminuidos si hay afectación de la función muscular, pero esto ocurre sobre todo en caso de atrofia extrema, en cuyo caso hay muy pocas fibras musculares para producir una contracción. Por supuesto que existen muchos otros procesos que reducen los reflejos tendinosos, pero las neuropatías son los trastornos con los que más se relaciona la reducción de reflejos tendinosos. Una excepción es el grupo de *neuropatías de fibras pequeñas*, en las que se conservan los reflejos tendinosos, incluso con pérdida marcada de la percepción de los estímulos dolorosos. Tal diferencia es atribuible a que el componente aferente del arco reflejo tendinoso depende de las gruesas fibras muy mielinizadas que se originan en los husos musculares. En cambio, en las neuropatías que afectan las fibras de mayor diámetro y muy mielinizadas, disminuyen en fase temprana los reflejos tendinosos y no guardan relación con la debilidad. La lentificación de la conducción en las fibras sensitivas también puede anular el reflejo al dispersar la andanada aferente de impulsos desencadenados por la percusión tendinosa. Por lo regular concuerdan la arreflexia y la desaparición de los sentidos propioceptivo y de posición articular, es decir, las gruesas fibras que provienen de aferentes husales son del mismo tipo y calibre que las que median tales formas de sensibilidad. Además, la desaparición de las funciones sensitivas que dependen de estas gruesas fibras, en presencia de reflejos conservados, denota la intervención de las prolongaciones centrales de las neuronas de ganglios sensitivos, es decir, una lesión en las columnas posteriores de la médula que no interrumpe el arco reflejo tendinoso aferente. La desaparición regional de un reflejo suele ser un signo de radiculopatía.

## Pérdida sensitiva

En casi todas las polineuropatías hay deterioro de las funciones motora y sensitiva, aunque el ataque predomina en una de las dos (Véase también “Síndromes sensitivos” en [cap. 8](#)). En las neuropatías tóxicas y metabólicas la deficiencia sensitiva por lo común rebasa la debilidad; estas diferencias son resaltadas en las descripciones de enfermedades de nervios periféricos individuales en los últimos apartados de este capítulo.

En las polineuropatías axónicas hay ataque simétrico de las funciones sensitivas en los segmentos distales de las extremidades, con mayor intensidad en las extremidades inferiores que en las superiores por la naturaleza dependiente de la longitud de la mayor parte de las enfermedades que afectan a los nervios periféricos. En casi todos los tipos hay deterioro de todas las modalidades sensitivas (tacto-presión, dolor y temperatura, sentidos vibratorio y de posición de articulaciones) o al final desaparecen, aunque hay ataque mayor y no proporcional de una modalidad en comparación con las demás, o puede haber deterioro del sentido del dolor y la temperatura (fibras aferentes finas), en mayor grado que la posición articular y la vibración (fibras más gruesas). Conforme empeora la neuropatía axónica, se propaga la hipoestesia de las zonas distales a las más proximales de las extremidades, para abarcar al final la cara anterior del abdomen, el tórax y la cara. El perfil en “escudo” de la deficiencia sensitiva en el abdomen y el tórax en la neuropatía axónica grave puede ser confundido con el nivel sensitivo de una lesión de médula espinal si no se explora el dorso. Otra forma característica de la deficiencia sensitiva afecta el tronco, la piel cabelluda y la cara; éste es el perfil de la ganglionopatía sensitiva que resulta de la disfunción simultánea de todos los componentes del nervio sensitivo.

Más a menudo, la *hipoestesia universal* es atribuible a una enfermedad adquirida que afecta los ganglios sensitivos (neuronopatía sensitiva); a un cuadro paraneoplásico, y a enfermedades tóxicas o inmunitarias (como la de Sjögren o la esclerodermia).

## Parestesias, dolor y disestesias

Las manifestaciones sensitivas mencionadas se describen en los [capítulos 7 y 8](#); tienden a surgir en particular en las manos y en los pies. Los calificativos que señalan los pacientes para describir tales experiencias sensoriales positivas son “pinchazos de alfileres”, “quedar como adormecidos”, “como cuchillada”, “hormigueo”, “punzadas”, “descargas eléctricas” y “anestesia”. En algunas neuropatías, las parestesias y la insensibilidad son las únicas manifestaciones y no surgen o son mínimos los signos objetivos de la deficiencia sensitiva. De modo característico, algunas neuropatías causan dolor, que en palabras del paciente es ardoroso, sordo, agudo y cortante o compresivo y en ocasiones se asemeja a los dolores fulgurantes de la tabes dorsal. En algunas neuropatías también es frecuente observar la alodinia o perversión de las sensaciones; por ejemplo, los estímulos táctiles inducen dolor pruriginoso, ardoroso, o transfectivo o una disestesia incómoda. Bajo tales condiciones un estímulo induce no sólo una sensación aberrante, sino que ésta irradia a zonas vecinas, y persiste una vez que cesó el estímulo inductor. Como se revisa en el [capítulo 8](#), las reacciones de una persona con alodinia al parecer indican hipersensibilidad (“hiperestesia”), pero más a menudo aumenta el umbral sensitivo y se intensifica la experiencia o la respuesta sensitiva (*hiperpatía*).



Las parestesias y disestesias dolorosas son particularmente frecuentes en las neuropatías diabética, alcohólica-nutricional y por amiloide. Afectan predominantemente los pies (“pies ardorosos”), y con menor frecuencia las manos. En el herpes zóster se circunscriben a los dermatomas corporales. Una forma particularmente intensa de dolor ardoroso caracteriza a la *causalgia* por lesión parcial de un nervio (traumática), de troncos como el cubital, el mediano, el tibial posterior, el ciático poplíteo o a veces otros nervios (véanse el [cap. 7](#) y apartados ulteriores de este capítulo).

No se conoce en detalle el mecanismo de las disestesias térmicas y dolorosas. Se ha planteado la posibilidad de que la pérdida de las fibras de tacto-presión grandes desinhibe las neuronas receptoras de dolor en las astas posteriores de la médula. Un argumento que se opone a dicha explicación es que no surge dolor en la ataxia de Friedreich, en la cual se degeneran neuronas de mayor tamaño, y también en algunas polineuropatías puramente sensitivas, en las que desaparece tan sólo la percepción de los estímulos táctiles (fibras gruesas). Una explicación más probable reforzada por registros microneurográficos, es que el dolor disestésico es consecuencia de descargas ectópicas que surgen en muchos sitios de las fibras nerviosas intactas o en fase de regeneración o en sus receptores terminales. Se ha planteado sobre bases inseguras que el dolor neuropático profundo y molesto de la ciática o de la neuritis braquial (dolor en el tronco nervioso), surge por irritación de las terminaciones normales (*nervi nervorum*), en las vainas de los propios troncos nerviosos ([Asbury y Fields](#)). Los planteamientos anteriores se exponen en el [capítulo 7](#).

## Ataxia sensitiva y temblor

La desaferenciación propioceptiva con conservación de un grado razonable de función motora, puede causar ataxia locomotora y del movimiento de extremidades, como se señala en el [capítulo 8](#). Es probable que la ataxia provenga de la disfunción de las fibras espinocerebelosas de los nervios periféricos. Algunas de las ataxias más intensas de ese tipo aparecen con la ganglionopatía sensitiva, como se comenta después.

La ataxia sin debilidad también es característica de la tabes dorsal, una radiculopatía puramente posterior, pero este síndrome también se observa en la polineuropatía diabética que puede afectar las raíces mencionadas (seudotabes diabética), y por una variante del síndrome de Guillain-Barré (llamado síndrome de Fisher). La ataxia prácticamente es idéntica de la causada por un trastorno cerebeloso, pero no se observan otros signos de disfunción cerebelosa como disartria y nistagmo. Una manifestación característica de la marcha sensitiva-ataxica son los movimientos bruscos, de golpeteo y precipitados de las extremidades inferiores. La pérdida de la propiocepción también puede originar pequeños movimientos fluctuantes, ondulantes de los dedos en extensión, que han sido llamados *seudoatetósicos* o “dedos danzantes”.

En algunas fases de la polineuropatía también aparece un temblor de intención de frecuencia rápida; [Shahani et al.](#) tuvieron la impresión de que fue consecuencia de la desaparición de estímulos de entrada, provenientes de aferentes de husos musculares. Los corticoesteroides intensifican dicho temblor rápido. En las neuropatías causadas por mecanismos autoinmunitarios, la polineuropatía contra la glucoproteína propia de la mielina (Anti-MAG, *anti-myelin-associated glycoprotein*) y en algunos casos de polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*) surge una forma particularmente intensa de temblor de intención más lento, que se combina con torpeza de los movimientos. El temblor es tan burdo que recuerda el temblor de intención de las enfermedades del cerebelo, al grado de que invalida todos los movimientos. Sin embargo, en estas neuropatías aferentes-sensitivas no se detecta temblor en reposo. El tipo neuropático de temblor se expone también en el [capítulo 4](#).

## Deformidades y cambios tróficos

En algunas de las polineuropatías crónicas surge deformidad progresiva de los pies, las manos e incluso la columna; tal situación es más probable si la enfermedad comienza en la niñez. Austin informó que la deformidad de los pies se detecta en 30% de los pacientes con una polineuropatía hereditaria y la curvatura de la columna en 20%. En fase temprana de la vida, los pies son arrastrados a una posición de pie equino (desviación plantar) por la debilidad desproporcionada de los músculos pretibiales y peroneos, así como por acción de los músculos de la pantorrilla, no antagonizada. La debilidad de los músculos intrínsecos del pie en el periodo de crecimiento en que están en formación los huesos permite que los extensores largos de los dedos del pie produzcan la dorsiflexión de las falanges proximales y que los flexores largos acorten el pie, eleven el arco y flexionen las falanges distales. El resultado es el *pie en garra* o *cavo* (arco alto) si el cuadro es menos intenso. Los cambios en la estructura del pie son indicadores diagnósticos útiles de que un trastorno neuromuscular surgió en los comienzos de la niñez o incluso en la fase de desarrollo fetal. La mano en garra congénita también tiene consecuencias similares. La debilidad desigual de los músculos paravertebrales en ambos lados de la columna durante la etapa temprana del desarrollo culmina en cifoescoliosis.

Cabe considerar a la atrofia por desnervación de músculos como la principal perturbación trófica que es consecuencia de interrupción de los nervios motores. Sin embargo, se han identificado otros muchos cambios. La analgesia de las zonas distales de extremidades las torna susceptibles a

quemaduras, úlceras por presión y otras formas de lesión en que hay infección fácil y lentitud en la cicatrización. En una extremidad sin sensibilidad e inmóvil, la piel se torna tensa y lustrosa, las uñas se encorvan y presentan surcos y se engruesa el tejido subcutáneo (“cambios tróficos”). En las zonas desnervadas disminuye el crecimiento capilar. Si también hay interrupción de las fibras autónomas, la extremidad asume un color rosa y está caliente. Las lesiones repetidas y las infecciones subcutáneas y osteomielíticas crónicas causan pérdida indolora de dedos y la aparición de úlceras plantares (*mal perforante del pie*). Constituyen manifestaciones notables de la forma recesiva de la neuropatía sensitiva hereditaria, y los autores también han detectado algunas formas de tipo dominante. En la tabes dorsal y la siringomielia y también en algunas polineuropatías familiares y crónicas de otro tipo, las articulaciones insensibles (analgésicas), si están expuestas por largo tiempo a traumatismos, en primer lugar, se deforman y después se desintegran en un cuadro llamado artropatía de Charcot (“articulación de Charcot”).

Además de la analgesia, un factor decisivo en lo que toca a dichos cambios tróficos pudiera ser la regulación nerviosa aberrante de los vasos distales que interfiere en las respuestas de tejidos normales a traumatismos e infecciones. [Ali et al.](#) han vinculado la formación de úlceras con la destrucción de las fibras C, que median los reflejos de dolor y autónomos. Sin embargo, las extremidades parálíticas incluso en la histeria, si quedan en plano inferior, suelen estar frías, hinchadas y pálidas o azulosas. Todos los signos anteriores quizá sean consecuencia de la inmovilización, como plantearon hace tiempo [Lewis y Pickering](#). El eritema y el edema, así como el dolor ardoroso y las sensaciones de frío pueden ser desencadenados por la irritación de nervios periféricos, en particular de las fibras C y A-δ, como se expone en el [capítulo 7](#).

## Disfunción del sistema autónomo

En algunos tipos de polineuropatías predominan la anhidrosis y la hipotensión ortostática, que son dos de las manifestaciones más frecuentes de insuficiencia del sistema autónomo; aparecen a menudo en la amiloidosis y en otras polineuropatías con ataque de fibras finas, en particular en la diabetes, y en algunos tipos congénitos. Constituyen también los signos principales de una polineuropatía aguda del sistema autónomo llamada *pandisautonomía* ([Young et al.](#); [Adams et al.](#); [Low et al.](#)), y pueden ser intensas en algunos casos de GBS. En el [capítulo 25](#) y en párrafos posteriores de este capítulo se describen con detalle los trastornos disautónomos neuropáticos.

Otras manifestaciones de la parálisis del sistema autónomo están constituidas por el diámetro pequeño o medio de las pupilas no reactivas, que por lo común son extraordinariamente sensibles a algunos fármacos ([cap. 13](#)), ausencia de sudor, lágrimas y saliva; impotencia; debilidad de esfínteres anal y vesical con retención de orina o incontinencia por rebosamiento, así como debilidad y dilatación del esófago y del colon. Como resultado de la disfunción vagal y parasimpática de otro tipo, desaparece la variación normal de la frecuencia cardíaca con la respiración (arritmia sinusal), y puede surgir íleo paralítico o incoordinación del peristaltismo y también aclorhidria e hiponatremia. Algunas de las anomalías mencionadas aparecen en la polineuropatía diabética y la causada por amiloide. En los nervios periféricos guardan correspondencia con degeneración de las fibras finas autónomas no mielínicas.

En cualquier neuropatía que afecte troncos sensitivos se pierde la función autónoma en algunas zonas en la forma de pérdida sensitiva. Lo anterior no ocurre con enfermedades radicales porque las fibras autónomas se unen a nervios raquídeos, de la cadena simpática y a ganglios parasimpáticos en puntos más distales. Los cambios de la sudación y de la corriente sanguínea por la piel se demuestran por medio de estudios especiales, como los descritos en el [capítulo 25](#).

## Fasciculaciones, calambres y espasmos

Las fasciculaciones y los calambres no constituyen signos notables casi en ninguna polineuropatía; en tal sentido se advierte una diferencia con enfermedades de las neuronas del asta anterior en las que sí constituyen signos importantes (Véase también [cap. 46](#)). Sin embargo, existen excepciones. La compresión crónica de raíces motoras raquídeas conduce a fasciculaciones o espasmos dolorosos en los músculos inervados. En ocasiones, el clínico identifica un estado de polineuropatía motora leve que, después de la recuperación, deja los músculos en un estado que ha sido llamado miocimia, actividad muscular continua y neuromiotonía, lo que se expone en el [capítulo 46](#). Todos los músculos afectados presentan ondulaciones y estremecimientos, en ocasiones calambres. El uso de los músculos intensifica dicha actividad, y se advierte disminución de su eficiencia contráctil, que el paciente percibe como rigidez y pesantez. En algunos casos al parecer ello constituye todo el síndrome neuropático y puede aliviarse con [carbamazepina](#) o difenilhidantoato.

Otros fenómenos muy similares son los espasmos o los movimientos involuntarios de los dedos y del pie; estos últimos, si constituyen la única manifestación de la enfermedad, fueron calificados por parte de [Spillane et al.](#) como el síndrome de *piernas dolorosas y dedos inquietos*. Nathan los atribuyó a descargas ectópicas en raíces, ganglios o nervios sensitivos, que desencadenaban dolor y movimientos organizados; ellos constituirían sólo

unas de las muchas causas del síndrome de inquietud nocturna de extremidades, pero no explicarían el tipo más frecuente del síndrome nocturno idiopático de inquietud de las piernas, descrito en el [capítulo 18](#). Otros posibles mecanismos de los espasmos y los calambres son la transmisión cruzada efáptica entre axones vecinos que no tienen mielina, hiperactividad segmentaria por desaferenciación y los brotes neuronales durante la reinervación. En contadas ocasiones, la actividad muscular induce a la aparición de posturas inusuales y movimientos lentos de contracción de manos, que Jankovic y van der Linden han comparado con la distonía. Se desconocen los aspectos fisiopatológicos de estas actividades asincrónicas de las motoneuronas. La estimulación de un nervio motor en los casos comentados, en vez de causar una andanada breve de potenciales de acción en el músculo, resulta en una serie duradera o dispersa de potenciales que duran algunos cientos de milisegundos. Hay pruebas de que los axones ramificados que intervienen en la inervación colateral poseen polarización inestable que puede persistir durante años.

## ABORDAJE DEL PACIENTE CON NEUROPATÍA PERIFÉRICA

El médico afronta algunos problemas que puede resolver de forma seriada, al atender este grupo de enfermedades: 1) establecer la existencia de la enfermedad en el sistema nervioso periférico y diferenciarla de un proceso en el sistema nervioso central, unión neuromuscular o músculos; 2) distinguir el síndrome topográfico existente mediante la exploración física; 3) establecer (mediante la exploración y estudios de conducción nerviosa [NCS, *nerve conduction studies*]) si el problema es de predominio motor, sensitivo o autónomo, o si es un proceso mixto, y si la estructura afectada es la vaina de mielina, el axón o el cuerpo celular (neuronas motoras o sensitivas); y 4) valorar si la neuropatía es adquirida o hereditaria. En conjunto, tales signos limitan a pocas opciones los posibles diagnósticos, entre una larga lista de posibilidades.

### Características topográficas y clínicas de las neuropatías

Desde el comienzo, el médico debe definir si los signos neurológicos concuerdan con algunos de los síndromes siguientes ([cuadro 43-1](#)):

1. Polineuropatía
2. Radiculopatía o polirradiculopatía
3. Neuronopatía: motora o sensitiva
4. Mononeuropatía
5. Mononeuropatías múltiples (mononeuropatía múltiple)
6. Plexopatía (ataque de varios nervios en un plexo)

Cuadro 43-1

#### ACCIONES DE LOS PRINCIPALES MÚSCULOS Y LAS RAÍCES QUE LOS INERVAN

ACCIÓN VALORADA	RAÍCES <sup>a</sup>	NERVIOS	MÚSCULOS
PARES CRANEALES			
Cierre de ojos, contracción circular de labios, exposición de dientes	VII par craneal	Facial	Orbicular de los ojos y de los labios
Elevación de párpados, movimiento de los ojos	III, IV, VI pares craneales	Motor ocular común, patético y motor ocular externo	Elevador del párpado superior y extraoculares
Cierre y abertura de la boca (maxilar inferior)	V par craneal	Rama motora del trigémino	Maseteros Pterigoideos
Protrusión de la lengua	XII par craneal	Hipogloso	Linguales

Fonación y deglución	IX y X pares craneales	Glossofaríngeo y neumogástrico	Palatales, laríngeos y faríngeos
Elevación de hombros, anteroflexión y flexión lateral de la cabeza	XI par craneal y cervicales Superiores	Espinal	Trapezio, esternocleidomastoideo
<b>PLEXO BRAQUIAL</b>			
Aducción del brazo en extensión	<b>C5</b> , C6	Plexo braquial	Pectoral mayor
Fijación del omóplato	C5, C6, C7	Plexo braquial	Serrato anterior
Comienzo de la abducción del brazo	<b>C5</b> , C6	Plexo braquial	Supraespinoso
Rotación externa del brazo flexionado	<b>C5</b> , C6	Plexo braquial	Infraespinoso
Abducción y elevación del brazo hasta 90°	<b>C5</b> , C6	Circunflejo	Deltoides
Flexión del antebrazo en supinación	C5, C6	Musculocutáneo	Bíceps braquial
Extensión del antebrazo	C6, <b>C7</b> , C8	Radial	Tríceps
Extensión radial de la muñeca	C6	Radial	Primer radial externo
Flexión del brazo en pronación intermedia	C5, <b>C6</b>	Radial	Supinador largo
Aducción del brazo en flexión	C6, <b>C7</b> , C8	Plexo braquial	Dorsal ancho
Supinación del antebrazo	C6, C7	Interóseo posterior	Supinador corto
Extensión de las falanges proximales	<b>C7</b> , C8	Interóseo posterior	Extensor común de los dedos
Extensión de la muñeca (lado cubital)	<b>C7</b> , C8	Interóseo posterior	Cubital posterior
Extensión de la falange proximal del índice	<b>C7</b> , C8	Interóseo posterior	Extensor propio del índice
Abducción del pulgar	<b>C7</b> , C8	Interóseo posterior	Abductores largo y corto del pulgar
Extensión del pulgar	<b>C7</b> , C8	Interóseo posterior	Extensores largo y corto del pulgar
Pronación del antebrazo	C6, C7	Mediano	Pronador redondo
Flexión radial de la muñeca	C6, C7	Mediano	Palmar mayor
Flexión de las falanges medias	C7, <b>C8</b> , T1	Mediano	Flexor común superficial de los dedos
Flexión de la falange proximal del pulgar	C8, <b>T1</b>	Mediano	Flexor corto del pulgar
Oposición del pulgar contra el quinto dedo	C8, <b>T1</b>	Mediano	Oponente del pulgar

Extensión de la falange media del índice y del dedo medio	C8, <b>T1</b>	Mediano	Primer y segundo lumbricales
Flexión de la falange terminal del pulgar	<b>C8</b> , T1	Interóseo anterior	Flexor largo del pulgar
Flexión de la falange terminal del segundo y tercer dedos	C8, T1	Interóseo anterior	Flexor común profundo de los dedos
Flexión de las falanges distales del anular y el meñique	C7, <b>C8</b>	Cubital	Flexor común profundo de los dedos
Aducción y oposición del meñique	C8, <b>T1</b>	Cubital	Eminencia hipotenar
Extensión de las falanges medias del anular y el meñique	C8, <b>T1</b>	Cubital	Tercer y cuarto lumbricales
Aducción del pulgar contra el segundo dedo	C8, <b>T1</b>	Cubital	Aductor del pulgar
Flexión de la falange proximal del pulgar	<b>C8</b> , T1	Cubital	Flexor corto del pulgar
Abducción y aducción de dedos de mano	C8, <b>T1</b>	Cubital	Interóseos
<b>CRURALES</b>			
Flexión de cadera a partir de la posición de semiflexión	<b>L1, L2</b> , L3	Crural	Psoasiliaco
Flexión de la cadera a partir de la posición de rotación externa	L2, L3	Crural	Sartorio
Extensión de la rodilla	L2, <b>L3, L4</b>	Crural	Cuádriceps crural
Aducción del muslo	<b>L2, L3</b> , L4	Obturador	Abductores mediano, mayor y menor
Abducción y rotación interna del muslo	<b>L4, L5</b> , S1	Glúteo superior	Glúteo mediano
Extensión del muslo	<b>L5, S1</b> , S2	Glúteo inferior	Glúteo mayor
Flexión de la rodilla	L5, <b>S1</b> , S2	Ciático	Bíceps crural Semitendinoso Semimembranoso
Dorsiflexión del pie (hacia adentro)	<b>L4</b> , L5	Peroneo profundo	Tibial anterior
Dorsiflexión de dedos del pie (falanges proximal y distal)	<b>L5</b> , S1	Peroneo profundo	Extensores común y corto de los dedos del pie
Dorsiflexión del primer dedo	<b>L5</b> , S1	Peroneo profundo	Extensor propio del dedo gordo
Eversión del pie	L5, S1	Peroneo superficial	Peroneos laterales largo y corto

Flexión plantar del pie	<b>S1, S2</b>	Tibial posterior	Gemelos, sóleo
Inversión del pie	L4, <b>L5</b>	Tibial posterior	Tibial posterior
Flexión de los dedos del pie (falanges distales)	L5, <b>S1, S2</b>	Tibial posterior	Flexor tibial
Flexión de dedo del pie (falanges medias)	<b>S1, S2</b>	Tibial posterior	Corto plantar flexor
Flexión del dedo gordo (falange proximal)	S1, S2	Tibial posterior	Flexor corto del dedo gordo
Flexión del dedo gordo (falange distal)	L5, <b>S1, S2</b>	Tibial posterior	Flexor largo del dedo gordo
Contracción del esfínter anal	S2, S3, S4	Pudendos	Perineales

<sup>a</sup> Las raíces predominantes que se distribuyen en un músculo en particular están señaladas en **cursiva y negrita**.

En el [capítulo 8](#) se incluye una revisión de tales perfiles, pero aquí se repiten algunos de los hechos fundamentales.

En la *polineuropatía*, cuadro generalizado que afecta nervios periféricos, la debilidad es relativamente simétrica desde el comienzo y progresa a ambos lados; desaparecen los reflejos en las partes afectadas, pero particularmente en el tarso (reflejo aquiliano); son más intensos en sentido distal los trastornos sensitivos y la desaparición de la sensación; en muchos casos en los pies aparecen antes que en las manos.

La *polirradiculopatía*, enfermedad de múltiples raíces raquídeas, difiere de la polineuropatía en que los signos neurológicos son asimétricos con una distribución errática que, por ejemplo, puede ser proximal en una extremidad y distal en otra. La debilidad y las zonas de hipoestesia corresponden con la afectación de una o más raíces raquídeas o craneales. El dolor en la distribución sensitiva de las raíces es un signo frecuente. La *radiculopatía única* frecuente, a menudo resultado de compresión radicular por enfermedad de la columna espinal, se identifica gracias al dolor, cambios sensitivos, motores y reflejos, únicamente en la distribución de una raíz del nervio. No siempre se confirma la diferencia con la mononeuropatía (véase adelante); y el médico debe recurrir a alguna ficha bibliográfica o al conocimiento memorizado de los perfiles de inervación motora y sensitiva de las raíces; los nervios se señalan en las [figuras 8-1 a 8-3](#) y en las primeras páginas de este libro. Muy útil es que la hipoestesia o la anestesia se limite a uno de los dermatomas, pero en caso de ser así hay traslape entre dermatomas vecinos y la distribución no se puede identificar fácilmente.

La *mononeuropatía* es la forma más circunscrita de enfermedad periférica de nervios. Se refleja por debilidad y pérdida sensitiva en el territorio de un solo nervio periférico. Por medio de manifestaciones específicas se puede diferenciar una mononeuropatía respecto de una radiculopatía; por ejemplo, la debilidad en la dorsiflexión y la eversion del pie, pueden atribuirse al nervio ciático poplíteo externo o a la raíz de L5; sin embargo, si hay debilidad para invertir el pie, acción dependiente del nervio tibial, el defecto debe estar en la raíz L5, no en el nervio peroneo. Por el contrario, si la inversión está conservada en la caída del pie, la lesión radica en el nervio peroneo. La distribución de la deficiencia sensitiva también permite diferenciar los dos procesos; por ejemplo, en el caso mencionado de la región de cambio sensitivo que corresponde a la raíz L5 se extiende hasta llegar casi a la rodilla en la superficie anterior de la pierna, en tanto que termina en una distancia limitada por arriba del tarso en el caso de lesión del nervio ciático poplíteo (véanse los mapas sensitivos de las [figs. 8-1 a 8-3](#)).

En ocasiones, sobre todo en las etapas avanzadas, la acumulación de múltiples mononeuropatías, llamada *mononeuropatía múltiple*, puede ser difícil de distinguir de la polineuropatía, como se describe más adelante.

Las *plexopatías* (braquial o lumbosacra) generan las pautas más confusas del ataque motor y sensitivo; solamente afectan a un miembro, pero la desaparición de actividad motora y sensitiva y la arreflexia no cumplen con la distribución de algunas raíces nerviosas vecinas o nervios. Conocer la inervación de los músculos afectados, a nivel del plexo por lo común esclarece la situación.

En la *neuronopatía sensitiva* hay ataque predominante de las células del ganglio y no de los nervios sensitivos periféricos. Esto da surgimiento a síntomas y signos de hipoestesias de distribución proximal y distal que incluyen la piel cabelluda, el tórax, el abdomen y los glúteos y también extremidades; un acompañamiento frecuente es la ataxia sensitiva. No hay debilidad, pero los movimientos pueden ser difíciles y torpes como consecuencia de la ataxia sensitiva. El cuadro contrario es esencialmente la *neuronopatía motora*, trastorno de las neuronas del asta anterior que



causa debilidad, fasciculaciones y atrofia de distribución extensa, y por tal razón, no se le incluye adecuadamente como un proceso de los nervios periféricos.

La complejidad de enfermedades de nervios periféricos se simplifica en gran medida si se acepta que de la gran variedad de enfermedades, cada una se manifiesta por sí misma gracias a uno de los perfiles topográficos y sensitivos-motores, u otro, de los ya mencionados, razón por la cual el perfil de la neuropatía establece límites respecto a las posibilidades etiológicas.

En el análisis de una *polineuropatía* tiene utilidad adicional determinar si el proceso es predominantemente motor con menor afectación sensitiva o el cuadro contrario, o bien si afecta sólo la función sensitiva, motora o principalmente autónoma. La *evolución cronológica* de la enfermedad también permite esclarecer el diagnóstico. El comienzo agudo (evolución rápida) casi siempre caracteriza a polineuropatías inflamatorias, inmunitarias, tóxicas o vasculares. El otro extremo, que es la polineuropatía que evoluciona durante años, denota una enfermedad hereditaria, o en contadas ocasiones una enfermedad metabólica. Muchas de las enfermedades de origen tóxico, nutricional o sistémico de nervios, evolucionan en forma subaguda en el transcurso de semanas y meses. Además del señalamiento que hace el enfermo sobre la evolución de los síntomas, signos como la atrofia muscular denotan la presencia de un proceso relativamente añejo, de por lo menos varios meses.

En siguiente lugar, el diagnóstico etiológico de la polineuropatía es orientado si se deduce si hay afección primaria de la vaina de mielina o del axón (*neuropatía desmielinizante o axónica*). Por lo común basta la exploración neurológica para hacer la diferenciación, pero se obtiene mayor precisión con NCS y el estudio de músculos con aguja monopolar (electromiografía [EMG]); con este último estudio se pueden diferenciar trastornos primarios de músculos (miopatías) respecto de la desnervación neurógena de músculos o el bloqueo neuromuscular (miastenia). Los estudios eléctricos de nervios y músculos descritos en el [capítulo 2](#) han disminuido en gran medida el número de posibles entidades diagnósticas. Las anomalías EMG y de conducción nerviosa pueden ser tan características que definan prácticamente a alguna neuropatía, por ejemplo, la neuropatía motora desmielinizante crónica con bloqueo de conducción multifocal.

Otros medios útiles de laboratorio son: 1) estudios bioquímicos para identificar estados metabólicos, nutricionales o tóxicos; 2) estudio de LCR (el aumento en su concentración de proteínas y en el número de células, puede indicar afección radicular o meníngea); 3) biopsia de nervio, en ocasiones acompañada de biopsia de músculo que ayuda a establecer el diagnóstico de causas vasculíticas de neuropatía; 4) medición de inmunoglobulinas y anticuerpos antineurales que dependen de neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios; y 5) pruebas genéticas de varias de las neuropatías hereditarias. Los exámenes anteriores se exponen en el marco de algunas de las principales enfermedades de nervios y en las últimas partes del [capítulo 2](#).

Una vez definido el hecho de que la persona tiene una enfermedad de nervios periféricos y después de precisar sus elementos clínicos y perfil electrofisiológico, así como su evolución, el clínico puede identificar su causa. Lo anterior se logra con mayor facilidad si se intenta asignar el cuadro dudoso a alguna de las categorías señaladas en el [cuadro 43-2](#), que define síndromes clasificatorios de enfermedades de nervios periféricos, con arreglo a su forma de evolución y presentación clínica. Es importante que sea explicado el uso que se hará de los términos neuropatía *aguda*, *subaguda* y *crónica*. Con el vocablo *aguda* los autores intentan señalar la evolución en cuestión de días y en el caso de *subaguda* en término de semanas. La evolución *crónica* se divide en dos grupos: el primero en el cual la neuropatía ha evolucionado durante meses a unos cuantos años, y el segundo en el cual la evolución abarca varios años; muchos de esos casos finalmente tienen una causa genética. Tales características cronológicas, junto con el perfil topográfico, son los elementos que permiten clasificar la neuropatía con alguna certidumbre.

Cuadro 43-2

#### PRINCIPALES SÍNDROMES NEUROPÁTICOS Y SUS CAUSAS

- I. Síndrome de parálisis motora aguda con disfunción variable sensitiva y del sistema autónomo
  - A. Síndrome de Guillain-Barré (GBS; polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda [AIDP]); consultar también el [cuadro 43-3](#)
  - B. Forma axónica aguda de GBS (AMAN)
  - C. Neuropatía sensitiva aguda y síndrome de neuronopatía
  - D. Polineuropatía diftérica
  - E. Polineuropatía porfírica
  - F. Algunas polineuropatías tóxicas (por talio, o fosfato de triortocresilo)
  - G. En raras ocasiones, paraneoplásicas
  - H. Neuropatía pandisautónoma aguda

- I. Parálisis por picadura de garrapatas
- J. Polineuropatía por alguna enfermedad crítica
- II. Síndrome de parálisis sensitivomotora subaguda
  - A. Polineuropatías simétricas
    1. Estados por deficiencia: alcoholismo (beriberi), pelagra, hipovitaminosis B<sub>12</sub>, enfermedad crónica de vías gastrointestinales (véase [cap. 40](#))
    2. Intoxicación por metales pesados y solventes: arsénico, plomo, mercurio, talio, metil *n*-butilcetona, *n*-hexano, metilbromuro, óxido de etileno, organofosforados (TOCP, otros), acrilamida (véase [cap. 41](#))
    3. Toxicidad por fármacos: [isoniazida](#), etionamida, [hidralazina](#), [nitrofurantoína](#) y nitrofurazonas similares, [disulfiram](#), disulfuro de carbono, [vincristina](#), [cisplatino](#), [paclitaxel](#), [cloranfenicol](#), difenilhidantoinato, [piridoxina](#), [amitriptilina](#), [dapsona](#), estilbamidina, tricloroetileno, [talidomida](#), [clioquinol](#), [amiodarona](#), agentes alterados como L-triptófano
    4. Polineuropatía urémica (véase [cap. 39](#))
    5. Polineuropatía inflamatoria subaguda
    6. Polineuropatía paraneoplásica
    7. Infección por VIH
  - B. Neuropatías asimétricas (mononeuropatía múltiple)
    1. Diabetes
    2. Poliarteritis nudosa y otras neuropatías angiopáticas inflamatorias (Churg-Strauss, hipereosinófila, reumatoide, lupus, granulomatosis de Wegener, vasculitis aislada del sistema nervioso periférico); véase también el [cuadro 43-3](#)
    3. Crioglobulinemia mixta
    4. Síndrome de Sjögren seco
    5. Sarcoidosis
    6. Neuropatía isquémica con vasculopatía periférica
    7. Enfermedad de Lyme
    8. Infección por VIH
    9. Diabetes
    10. Neuropatía motora multifocal (MMN)
    11. Bloqueo de conducción multifocal (MADSAM)
  - C. Neuropatías sensitivas poco comunes
    1. Neuropatías sensitiva migrante de Wartenberg
    2. Perineuritis sensitiva
  - D. Enfermedad de raíces nerviosas de origen meníngeo (polirradiculopatía)
    1. Infiltración neoplásica
    2. Infiltración granulomatosa e infecciosa: Lyme, sarcoidosis
    3. Enfermedades raquídeas: espondilitis osteoartrítica
    4. Polirradiculopatía idiopática
- III. Síndrome de polineuropatía sensitivomotora crónica temprana
  - A. Paraneoplásica: carcinoma, linfoma, mieloma y otras neoplasias
  - B. Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)
  - C. Paraproteinemias
  - D. Uremia (a veces subaguda)
  - E. Beriberi nutricional (por lo regular subagudo)
  - F. Diabetes
  - G. Conjuntivopatías
  - H. Amiloidosis
  - I. Lepra
  - J. Hipotiroidismo
  - K. La forma sensitiva benigna del anciano
- IV. Síndrome de polineuropatía más crónica (tardía) y formas genéticamente determinadas (véase [cuadro 43-6](#))
  - A. Polineuropatías hereditarias predominantemente de tipo sensitivo

1. Polineuropatía sensitiva mutilante dominante en adultos
  2. Neuropatía sensitiva mutilante recesiva de niños
  3. Insensibilidad congénita al dolor
  4. Otras neuropatías sensitivas hereditarias, que incluyen las que surgen con degeneraciones espinocerebelosas, síndrome de Riley-Day y el síndrome de anestesia universal
- B. Polineuropatías hereditarias o sensitivomotoras mixtas
1. Atrofia muscular peronea (Charcot-Marie-Tooth; tipos I, CMT [desmielinizante], y subtipo II [axónica] y CMTX [ligado a X])
  2. Polineuropatía hipertrófica de Dejerine-Sottas, formas del adulto y de los niños (CMT3)
  3. Polineuropatía de Roussy-Lévy
  4. Polineuropatía con atrofia óptica, paraplejía espástica, degeneración espinocerebelosa, retraso mental y demencia
  5. Diátesis hereditaria para mostrar parálisis por presión (HNPP)
- C. Polineuropatías hereditarias con una metabolicopatía reconocida (véase también [cap. 36](#))
1. Enfermedad de Refsum
  2. Leucodistrofia metacromática
  3. Leucodistrofia de cuerpos globoides (enfermedad de Krabbe)
  4. Suprarrenoleucodistrofia
  5. Polineuropatía por amiloide
  6. Polineuropatía porfírica
  7. Enfermedad de Anderson-Fabry
  8. Abetalipoproteinemia (Bassen-Kornzweig)
  9. Enfermedad de Tangier
- V. Neuropatía que surge con enfermedades mitocondriales (véase [cap. 36](#))
- VI. Síndrome de polineuropatía recurrente o recidivante
- A. Porfiria
  - B. Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
  - C. Algunas formas de mononeuritis múltiple
  - D. Beriberi o intoxicaciones
  - E. Enfermedad de Refsum
  - F. Enfermedad de Tangier
  - G. Exposiciones repetidas a tóxicos
- VII. Síndrome de mononeuropatía o plexopatía
- A. Neuropatías del plexo braquial
  - B. Mononeuropatías braquiales
  - C. Causalgia
  - D. Plexopatías lumbosacras
  - E. Mononeuropatías crurales
  - F. Neuropatía sensitiva migrante
  - G. Neuropatías por atrapamiento

AIDP, Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (*acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*).

Las enfermedades de nervios periféricos se exponen de manera más integral en los dos volúmenes de *Peripheral Neuropathy*, dirigidos por [Dyck et al.](#) y en el texto de [Amato y Russell](#). También se recomiendan las monografías concisas de [Schaumburg et al.](#) y las de [Asbury y Thomas](#), lo mismo que el atlas de cuadros patológicos de nervios periféricos preparado por King.

## SÍNDROME DE PARÁLISIS MOTORA AGUDA CON DISFUNCIÓN VARIABLE SENSITIVA Y AUTÓNOMA

Algunas diferencias intrínsecas permiten dividir a las polineuropatías de esta categoría: 1) polineuropatía desmielinizante o axónica inflamatoria aguda (GBS); 2) polineuropatías vasculíticas; 3) porfiria; 4) algunas polineuropatías de origen tóxico; 5) polineuropatías agudas sensitivas y del sistema autónomo. De los diversos cuadros agudos polineuropáticos, el síndrome desmielinizante de Guillain-Barré por su frecuencia y gravedad es el que mayores exigencias impone a la atención del médico.

## Síndrome de Guillain-Barré (síndrome de Landry-Guillain-Barré-Strohl; polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, [AIDP])

Se trata de la causa más frecuente de parálisis generalizada aguda o subaguda en la práctica. (Hubo una época en que su frecuencia era rebasada por la de la poliomiелitis.) El GBS surge en todas las zonas del mundo y en todas las estaciones, y afecta por igual a niños y adultos de todas las edades y los dos sexos. Una a tres semanas antes, en aproximadamente 60% de los casos, surge alguna infección de vías respiratorias o gastrointestinales o alguna vacunación, seguida de los síntomas neuropáticos. La situación típica es el antecedente de una infección de vías respiratorias altas, que no describió el enfermo, pero prácticamente cualquier infección febril y vacunación, según informes en algún momento, fueron antecedentes de GBS (o tal vez coincidieron en el tiempo). En años recientes, datos de estudios serológicos han permitido observar que *Campylobacter jejuni*, microorganismo entérico, constituye el patógeno que causó una infección previa más frecuente e identificable, pero solamente explica una fracción más o menos escasa de casos. Otros fenómenos antecedentes o enfermedades coexistentes incluyen exantemas virales en niños y otras enfermedades virales en adultos y niños, en particular las causadas por grandes virus de las familias de los herpes (citomegalovirus [CMV], virus de Epstein-Barr [*Epstein-Barr virus*, EBV], VIH) y, con menor frecuencia, infecciones bacterianas diferentes de la producida por *Campylobacter* (*Mycoplasma pneumoniae*, enfermedad de Lyme). No hay tanta certeza en los vínculos o coexistencia con linfomas (en particular la enfermedad de Hodgkin) y con enfermedades autoinmunitarias sistémicas.

### Historia

Es probable que una de las primeras descripciones de la parálisis generalizada afebril fuese la de Wardrop y Ollivier, en 1834. Elementos definitorios importantes fueron el informe de Landry (1859) de una parálisis aguda, ascendente, predominantemente motora, con insuficiencia respiratoria que culminó en el fallecimiento de sus pacientes; la descripción de Osler (1892) de “polineuritis febril”, y el señalamiento de Guillain, Barré y Strohl (1916), de una polineuritis benigna con disociación albuminocitológica en el LCR (mayor concentración de proteínas sin incremento del número de células). La primera descripción integral de los aspectos patológicos del GBS fue la que hicieron Haymaker y Kernohan (1949), quienes destacaron que el edema de las raíces nerviosas constituía una alteración importante en las etapas iniciales de la enfermedad. Más adelante, Asbury et al. (1969) definieron que la lesión esencial, desde el comienzo de la enfermedad, era la infiltración perivascular de tipo inflamatorio con mononucleares de las raíces y los nervios. En fecha más reciente, se ha observado que el depósito de complemento en la superficie de mielina pudiera ser uno de los primeros fenómenos inmunológicos. Si se desea obtener detalles de los aspectos históricos y de otra índole de la enfermedad, conviene consultar las monografías de Ropper et al. (1991), y de Hughes (1990).

### Incidencia

La incidencia de GBS ha variado de 0.4 a 1.7 casos por 100 000 personas al año; la mediana obtenida de varios estudios es 1.1 y puede ser la más confiable. En términos generales, no tiene carácter estacional ni epidémico, pero se han notificado brotes aislados en zonas rurales de China después de exponer a los niños a *C. jejuni*, a través de heces de pollo depositadas en almohadillas de arroz. Al parecer las mujeres son un poco más susceptibles que los varones. Los límites de edad en la serie de los autores han sido ocho meses a 81 años y las cifras de ataque máximo se centraron entre los 50 y los 74 años. Se han identificado algunos casos en lactantes y en personas muy ancianas.

Además de un aumento estacional en la incidencia después de los brotes naturales de gripe (influenza), la administración de una nueva vacuna contra influenza A/New Jersey (porcina), aplicada en Estados Unidos a finales de 1976, atrajo la atención a un ligero aumento en la incidencia de GBS y varios programas (aunque no la mayoría de los subsiguientes) de vacunación contra influenza se han vinculado con un aumento marginal en los casos. Un caso representativo fue el programa de vacunación contra H1N1 conocido en todo el mundo, en el que el riesgo calculado de desarrollar GBS después de la vacunación era cercano a dos casos por millón de dosis de vacuna, apenas por arriba de la tasa basal y en su gran parte, en personas mayores de 50 años (De Wals et al.) El GBS tiene una relación temporal con la mayoría de las otras vacunaciones, pero es probable que la relación en estos casos fuera idiosincrática e infrecuente. El traumatismo y las intervenciones quirúrgicas pueden preceder a la neuropatía, pero tampoco se ha confirmado una relación causal con ellos.

## Síntomas

Es fácil identificar el caso típico. Algunos de los síntomas más tempranos son las parestesias y la insensibilidad leve de dedos de pies y manos; sólo en contadas ocasiones no aparecen tales alteraciones durante la enfermedad. La manifestación clínica más notable es la debilidad que evoluciona de manera más o menos simétrica en cuestión de días a una o dos semanas, o a veces más. Afecta los músculos proximales y también los distales de las extremidades, por lo común las inferiores antes que las superiores (situación que explica el antiguo término de *parálisis ascendente de Landry*); más adelante puede haber ataque del tronco, zonas intercostales, cuello y músculos craneales. La debilidad evoluciona en aproximadamente 5% de los pacientes a la parálisis motora total con insuficiencia respiratoria, en cuestión de días. En casos graves hay parálisis de los nervios motores del ojo e incluso puede haber falta de reactividad de las pupilas.

Más de la mitad de los pacientes señala dolor y una molestia sorda de los músculos, en particular los de caderas, muslos y dorso. Los síntomas anteriores surgen antes de la debilidad y a veces son tomados erróneamente por discopatía lumbar, tensión de músculos del dorso y enfermedades del sistema locomotor. Unos cuantos pacientes describen la sensación ardorosa de dedos de manos y pies, y si surge tempranamente, a veces termina por ser un problema persistente. La hipoestesia es variable en los primeros días; en el comienzo apenas si se detecta, de tal forma que en el caso típico conlleva el costo de una neuropatía predominantemente motora. Al finalizar una semana, por lo común disminuye el sentido de vibración y posición articular en dedos de pies y manos, y al aparecer tal deficiencia, hay una tendencia a que la sensibilidad profunda (tacto-presión-vibración), muestre mayor menoscabo que la superficial (dolor-temperatura). Signos congruentes son la hiporreflexia y después la arreflexia.

Puede desaparecer solamente el reflejo aquiliano en la primera semana de la enfermedad. En las fases iniciales, los músculos de los brazos por lo común tienen mayor potencia que los de las piernas, y en unos cuantos casos no sufren ataque casi del todo. En más de la mitad de los casos hay diplegia facial, a veces bilateral de manera simultánea o seriada en el curso de días. En caso de surgir parálisis de otros pares craneales por lo común lo hacen en etapa ulterior después del ataque de brazos y cara; consisten en signos iniciales de una variante de la enfermedad, como luego se describirá. En el comienzo, el sujeto no tiene fiebre y si surgen linfadenopatía o esplenomegalia, están vinculadas con la infección viral previa.

Entre las alteraciones de la función del sistema autónomo están taquicardia sinusal y, con menor frecuencia bradicardia, hiperemia facial, hipertensión e hipotensión fluctuantes, anhidrosis o diaforesis profusa episódica; una o más son frecuentes en su forma leve y en ocasiones se intensifican o persisten más de una semana. En alrededor de 15% de los pacientes se observa retención de orina, poco después de comenzar la debilidad, pero rara vez se necesita el sondeo vesical, excepto unos cuantos días. En los casos graves surgen innumerables complicaciones médicas como consecuencia de la inmovilización y la insuficiencia respiratoria, como será expuesto más adelante en el apartado de "Tratamiento".

La enfermedad arquetípica descrita en los párrafos anteriores suele ser consecuencia de un proceso amplio de inflamación-desmielinización en los nervios periféricos; lo anterior se diferencia de la forma axónica del GBS que se describirá.

### Forma axónica aguda del síndrome de Guillain-Barré

[Feasby et al. \(1986\)](#) orientaron la atención hacia una polineuropatía arrefléxica aguda con semejanza clínica a GBS típico, pero cuyo cuadro patológico se caracterizaba por degeneración axónica difundida e intensa. En su señalamiento inicial describieron los casos de cinco enfermos con polineuropatía de evolución rápida y cuya recuperación fue lenta y deficiente. A diferencia de la forma común de GBS desmielinizante, en etapa relativamente temprana se manifestó la atrofia muscular en dicha forma axónica (en el curso de semanas). El signo definitorio fue la presencia de innumerables nervios motores no excitables con electricidad y los signos de desnervación extensa; las manifestaciones anteriores también podrían denotar un bloqueo desmielinizante distal, del cual es posible la recuperación completa ([Triggs et al.](#)). Sin embargo, casi todos los casos de parálisis por desnervación, repentinos e intensos, en particular después de infecciones, son causados por la forma axónica del GBS ([Ropper, 1986b](#)).

En los estudios de necropsia se ha identificado degeneración axónica intensa en nervios y raíces, con mínimos cambios inflamatorios y escasa desmielinización, incluso en los comienzos de la enfermedad. [Griffin et al. \(1995\)](#), con base en los depósitos de complemento y la presencia de macrófagos en el espacio periaxónico, planteó la presencia de un anticuerpo humoral dirigido contra algún componente del axolema. [Visser et al.](#) informaron hallazgos similares en una serie de polineuropatías motoras agudas. Los brotes de neuropatías motoras que surgen de manera estacional en las zonas rurales de China poseen muchas de las mismas características; los cuadros en cuestión al parecer los desencadenan en gran medida infecciones por *C. jejuni*. En algunos casos esporádicos de GBS axónico agudo (no todos), hubo antes la misma infección. Es importante destacar que la infección con las mismas bacterias induce una forma desmielinizante típica de síndrome de Guillain-Barré.

Tal vez un porcentaje de los casos axónicos se acompañan de anticuerpos circulantes contra el gangliósido G<sub>M1</sub> de nervios periféricos, y algunos de los

anticuerpos quizá reflejen una infección reciente por *C. jejuni*. Los acrónimos AMAN (neuropatía axónica motora aguda [*acute motor axonal neuropathy*]) y AMSAN (neuropatía axónica motora-sensitiva aguda [*acute motor-sensory axonal neuropathy*]) equivalen a GBS axónico. Otra variante de la enfermedad mencionada, de la cual los autores han atendido algunos pacientes, ha sido una neuropatía multifocal aguda con un bloqueo de conducción motora electrofisiológica que no altera los reflejos y en la que se detectan títulos grandes de anticuerpo anti-G<sub>M1</sub> (Capasso et al.). Gran parte de la experiencia acumulada con la forma axónica generalizada de GBS denota que la recuperación es muy lenta e incompleta.

### Variantes del síndrome de Guillain-Barré

Algunos elementos del cuadro clínico de GBS aparecen aislados o intempestivamente, de manera que a veces propician confusión en el diagnóstico (véase el [cuadro 43-3](#)). En muchos pacientes la parálisis asciende de extremidades inferiores al tronco, los brazos y después a regiones craneales, y alcanza el máximo de intensidad de 10 a 14 días, pero los músculos *faríngeos-cervicales-braquiales* pueden mostrar el ataque en primer lugar o constituir la enfermedad en su totalidad, lo cual genera dificultades en la deglución, por debilidad del cuello y zona proximal de brazos (Ropper, 1986a). A lo anterior se agrega a veces la ptosis, a menudo con oftalmoplejía. En tal situación, el diagnóstico diferencial incluye entidades como miastenia grave, difteria y botulismo y una lesión que afecta el centro de la médula cervical y la zona inferior del tronco del encéfalo.

Cuadro 43-3

#### VARIANTES DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

##### Regionales

- Síndrome de Fisher de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia
- Cervical-braquial-faríngea, a menudo con ptosis
- Debilidad oculofaríngea
- Paraparesias predominantes
- Debilidad facial o del sexto par con parestesias distales
- Oftalmoplejía con autoanticuerpos GQ<sub>1b</sub>

##### Específicas de sistema

- Ataxia generalizada sin disartria ni nistagmo
- Sensitiva pura
- Motora pura
- Pandisautonomía
- Axónica (AMAN)

Fisher describió un síndrome que comprendía la *oftalmoplejía virtual o completa con ataxia y arreflexia* que representa una variante de GBS (también se le ha llamado *síndrome de Fisher*). Existe también una forma de *oftalmoplejía pura*; puede seguir el perfil faríngeo-cervical-braquial mencionado. La oftalmoplejía, sola o con debilidad o ataxia de otras zonas, casi siempre se acompaña de la presencia de un anticuerpo antineural específico, anti-GQ<sub>1b</sub>. El perfil oftalmopléjico plantea entre otras posibilidades diagnósticas, la de miastenia grave, botulismo, difteria, parálisis por picadura de garrapata y oclusión del tronco basilar. La debilidad bilateral pero asimétrica de músculos de la cara y el sexto par craneal junto con parestesias distales o con debilidad de la zona proximal de la pierna es otra variante, según la experiencia de los autores (Ropper, 1994). Surge a veces arreflexia tendinosa sólo en el tendón de Aquiles o en las rodillas. En tal situación habría que considerar en el diagnóstico la posibilidad de enfermedad de Lyme y sarcoidosis. No se sabe si la sola parálisis bifacial representa una variante de GBS, pero en la experiencia de los autores prácticamente todos los casos han tenido otra explicación.

También se han observado formas *paraparesicas, atáxicas, y puramente motoras o sensitivas* de la enfermedad. Es menos difícil el diagnóstico preciso de GBS si aparecen después de unos días parestesias en la zona distal de extremidades, disminución o desaparición progresivas de reflejos y simetría relativa de la debilidad. Los estudios de laboratorio, y en particular los de conducción nerviosa que corroboran el diagnóstico de GBS típico, identifican anomalías similares, pero menos intensas (por lo general), si se les busca con detenimiento en todas estas variantes. En unos cuantos enfermos persiste la evolución de la debilidad tres o cuatro semanas o más. En este grupo puede surgir una forma crónica de neuropatía desmielinizante (CIDP) y un grupo intermedio que evoluciona durante cuatro a ocho semanas, para después mejorar (véase más adelante).



## Pruebas de laboratorio

Los métodos de gabinete y laboratorio más importantes son los estudios electrodiagnósticos y de líquido cefalorraquídeo (LCR). El LCR está a presión normal y no contiene células o incluye sólo unos cuantos linfocitos en todos los pacientes (excepto en 10%); en este último grupo se identifican 10–50 células/mm<sup>3</sup> (rara vez más), que son predominantemente linfocitos. Después, en término de dos o tres días disminuye el número de células; la pleocitosis persistente sugiere un cuadro diferente o adicional que causa meningitis aséptica como la infiltración por neoplasias, VIH, sarcoidosis o infección de Lyme. Los autores no han podido vincular la pleocitosis del LCR con cualquiera de las manifestaciones clínicas de GBS, ni con la intensidad de la enfermedad. Su contenido proteínico suele ser normal en los primeros días de la enfermedad, pero después aumenta y alcanza un máximo en cuatro a seis semanas y persiste en este nivel elevado de manera variable durante muchas semanas. El incremento en la concentración de proteínas en el LCR quizá refleje un cuadro inflamatorio difundido, de las raíces nerviosas, pero las cifras altas no han tenido importancia clínica ni pronóstica en el material de los autores, salvo casos excepcionales de hipertensión intracraneal ([Ropper y Marmarou](#)). En menos de 10% de los pacientes de los autores las cifras de proteína en LCR han sido normales durante toda la enfermedad. Con base en los datos de la experiencia de los autores, existe una proporción mayor de enfermos que tienen cifras de proteínas normales o con mínimo incremento, entre los afectados por el síndrome de Fisher y otras formas restringidas o axónicas del síndrome de Guillain-Barré (GBS).

Las anomalías en la conducción nerviosa son indicadores diagnósticos tempranos y fiables del síndrome. En casos con un cuadro clínico típico inicial y EMG/NCS, el médico probablemente acepte estudio del LCR como método confirmatorio. Los datos electrodiagnósticos tempranos más frecuentes son la disminución de la amplitud de los potenciales de acción de músculos, descenso de la velocidad de conducción y bloqueo de conducción en nervios motores, como cuadros solos o combinados ([cap. 2](#)). Otros signos diagnósticos importantes son las latencias distales duraderas (que reflejan bloqueo de conducción distal), y la respuesta F duradera o ausente (que denota afección de zonas proximales de nervios y raíces), y todas ellas reflejan áreas focales de desmielinización. Casi siempre el reflejo H es muy tardío o a menudo no aparece, pero la única utilidad de tal dato es que confirma la desaparición de los reflejos aquilianos. El estudio electrodiagnóstico limitado puede ser normal en los comienzos de la enfermedad, pero en las investigaciones minuciosas que incluyen medición de respuestas tardías, se advierte conducción desordenada en la extremidad afectada, en término de días de haber surgido el primer síntoma. Los signos que denotan daño axónico amplio conllevan una recuperación deficiente y muy tardía en jóvenes y ancianos, lo cual se revisa en párrafos anteriores.

[Asbury y Cornblath](#) valoraron los criterios clínicos, LCR y electrodiagnósticos del GBS; se exponen en detalle en la monografía de [Ropper et al.](#) En muchos de los pacientes de GBS agudo atendidos por los autores (21 de 24 pacientes en el estudio) se ha detectado realce con gadolinio en las raíces de la cola de caballo y ello podría constituir un método útil en casos complicados ([Gorson et al.](#), 1996).

Además de la estrecha relación entre los autoanticuerpos contra GQ1b y el síndrome de Fisher u otras variantes que incluyen oftalmoplejía, como se mencionó antes, otros anticuerpos contra gangliósidos han adquirido interés en el GBS. La variedad axónica motora aguda tiende a relacionarse con anticuerpos contra GM1 o GD1a y el síndrome faríngeo-cervical-braquial con anticuerpos contra GT1a. Gran parte de este trabajo proviene del laboratorio de Yuki y se recomienda su artículo de revisión con Hartung para obtener más explicaciones sobre posibles mecanismos autoinmunitarios.

En menos de 10% de los enfermos se observan anomalías de la función hepática y ello quizá refleja hepatitis viral reciente o en evolución, por lo común resultado de infecciones por CMV o EBV (en raras ocasiones por algunos de los virus de hepatitis). A menudo se señalan cambios en la onda T y electrocardiográficos y de otro tipo, leves, pero tienden a ser evanescentes. La tasa de eritrosedimentación es normal, salvo que adicionalmente exista un cuadro de naturaleza infecciosa, neoplásica o autoinmunitaria, y a veces coexiste con síndrome de Guillain-Barré. En una fracción de enfermos se observa hiponatremia después de la primera semana, particularmente en pacientes ventilados; su trastorno suele ser atribuible al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*), pero también aparece un tipo natriurético por exceso del factor natriurético auricular ([Wijicks et al.](#)). Una complicación rara y no explicada es la diabetes insípida pasajera. Respecto a la proteinuria y a la glomerulonefritis señalada por algunos grupos en pacientes de GBS, los autores no las han detectado a menudo.

## Hallazgos patológicos

Tales hallazgos han seguido un perfil y una forma relativamente constantes. Incluso si la enfermedad en término de días causa la muerte, muchos pacientes muestran infiltrados perivasculares del endoneuro (en particular perivenosos) por linfocitos. Más tarde, surge desmielinización segmentaria y degeneración walleriana de grado variable. Las células infiltradas están dispersas en todos los pares craneales, raíces espinales

anteriores y posteriores, ganglios de raíces posteriores y en todo el trayecto de los nervios periféricos. Algunos autores han insistido en la hinchazón de las raíces nerviosas en el punto donde salen de la duramadre y han planteado la posibilidad de que sean causa de lesión radicular.

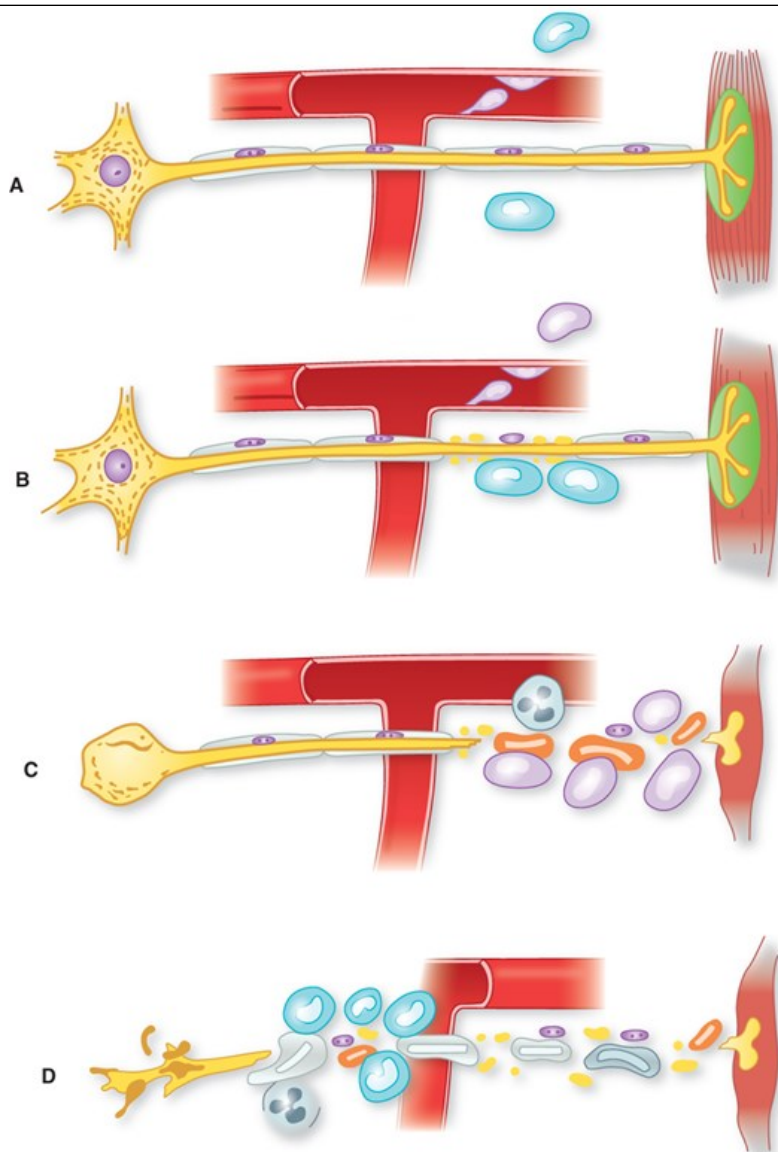
Se han observado variaciones de tal cuadro y cada uno tal vez constituye una entidad inmunopatológica diferente. Por ejemplo, pueden surgir cambios desmielinizantes amplios y sólo unos cuantos linfocitos perivascuales ([Ropper y Adelman](#)). En individuos cuyos estudios electrofisiológicos muestran grave daño axónico en los comienzos de la enfermedad (como se expondrá), los hallazgos patológicos corroboran la naturaleza predominantemente axónica de la enfermedad, con daño mielínico secundario y escasa respuesta inflamatoria. Se supo de un paciente ocasional que presentó un proceso inflamatorio con daño axónico primario y sin desmielinización ([Honovar et al.](#)).

### Patogenia y causas

Muchas pruebas refuerzan la posibilidad de una reacción inmunitaria mediada por células, dirigida contra los nervios periféricos, pero indudablemente interviene el sistema inmunitario humoral. [Waksman y Adams](#) demostraron que la enfermedad experimental de nervios periféricos (neuritis alérgica experimental [EAN, *experimental allergic neuritis*]), tiene un cuadro clínico y patológico idéntico al GBS, y surgió en animales dos semanas después de inmunizarlos con homogeneizados de nervios periféricos. [Brostoff et al.](#) sugirieron que el antígeno en dicha reacción era una proteína básica que llamaron P2, identificada sólo en la mielina del nervio periférico. Nuevas investigaciones hechas por los autores comentados indicaron que el factor neuritígeno podría ser un péptido específico en la proteína P2. A pesar de ello, se puede advertir que no surge una reacción antígeno-anticuerpo dominante en GBS, y es posible que pudiera intervenir cualquier elemento de mielina y axónico para desencadenar la reacción inmunitaria. La [figura 43-3](#) ilustra de manera esquemática las etapas patológicas de la reacción planteada. Como será destacado, al parecer el complemento constituye un factor necesario en el ataque inicial de la mielina.

FIGURA 43-3.

Esquema de los probables fenómenos celulares en la polineuropatía inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré). *A*, Los linfocitos se adhieren a las paredes de los vasos endoneuriales y emigran por dicha pared, se agrandan y transforman, según sus propias pautas; en esta fase no se ha producido daño del nervio. *B*, Un número mayor de linfocitos ha emigrado al tejido vecino. El primer efecto en el nervio es la degradación de la mielina, sin ataque del axón (desmielinización segmentaria). El cambio mencionado al parecer es mediado por el exudado de mononucleares, pero no hay certeza de su mecanismo. *C*, La lesión es más intensa y aparecen polimorfonucleares y linfocitos. Hay interrupción del axón además del daño de la vaina de mielina y, como resultado, el músculo presenta atrofia por desnervación y el pericarion de la neurona tiene cromatólisis central. Si el daño axónico se produce en un punto distal, vivirá el pericarion mencionado y son posibles la regeneración y la recuperación clínica. Si, como se observa en *D*, la interrupción axónica se ha producido en sentido proximal por lesión particularmente intensa de la raíz o de la zona proximal del nervio, puede desvitalizarse el pericarion neuronal y presentar disolución. En tal situación no existe regeneración, sólo la posibilidad de reinervación colateral del músculo por parte de sus fibras motoras sobrevivientes. (Con autorización de [Asbury et al. \[1969\]](#).)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La transmisión de EAN por parte de linfocitos T sensibilizados a la mielina es una prueba de peso de su participación en el GBS, pero probablemente los anticuerpos contra la mielina intervengan en la etapa inicial de la enfermedad. El suero de individuos con GBS lesiona a la mielina en cultivos hísticos e induce una forma característica de destrucción de dicha sustancia (vesicular). La inyección de suero en el subepineuro de pacientes de GBS en el nervio ciático de ratas causa desmielinización local y bloqueo de conducción eléctrica. Los estudios de Koski del daño de la mielina dependiente del complemento por anticuerpos antimielínicos de inmunoglobulina (Ig) M en GBS aportaron pruebas de que los anticuerpos contra dicha sustancia podían desencadenar su destrucción incluso con participación de linfocitos T, y que los efectores definitivos del daño eran los macrófagos. Sobre tal base, el primer cambio que pudieron detectar [Hafer-Macko et al.](#) fue el depósito de complemento en la capa interna de mielina.

Como ya se mencionó, se han detectado autoanticuerpos circulantes contra componentes del gangliósido del nervio, pero el dato no ha sido constante en sujetos con GBS, y de dichas sustancias la más importante ha sido el anticuerpo anti-GQ<sub>1b</sub> que se ha identificado casi en todos los sujetos con oftalmoplejía. Alrededor de 20% de los enfermos tienen anticuerpos contra GM1 en los comienzos de la evolución, que en muchos casos corresponde al cuadro inicial predominantemente motor y al daño axónico; las cuantificaciones séricas más elevadas se produjeron después de infecciones por *Campylobacter*. En algunos casos los anticuerpos dirigidos contra GD<sub>1a</sub> o GT<sub>1b</sub> coexistieron con la variante faríngea-braquial-cervical. De ese modo, parecería que clasificar al GBS de modo exclusivo como un cuadro inmunitario humoral o celular, constituye una simplificación excesiva. La revisión de [Yuki y Hartung](#) ha resumido dichas reacciones de anticuerpos.

Una duda no resuelta es la identidad del elemento que desencadena la reacción inmunitaria aislada en nervios periféricos de seres humanos. No han fructificado los intentos de identificar un virus o un microbio dentro de los nervios, y es posible que sean capaces diversos agentes (virus, bacterias [en particular *C. jejuni*], algunas vacunas y tal vez el propio daño del nervio), en sujetos susceptibles, de desencadenar una respuesta inmunitaria contra componentes de un nervio periférico autónomo. En los brotes de infección por virus Zika hubo un incremento de los casos de GBS como lo señaló la serie publicada por [Cao-Lormeau et al.](#), en la Polinesia Francesa. La aparición de GBS en enfermos de sida o con infecciones por EBV o CMV denotan simplemente que los agentes en cuestión también inducen la respuesta autoinmunitaria mencionada sin que participe de manera directa una infección viral del nervio. No obstante, la elevada frecuencia de vinculación con virus como los mencionados, y particularmente el Zika, sugiere características especiales de los antígenos de los microorganismos, que presentan reacciones cruzadas con los antígenos nerviosos.

La observación de que solamente uno de muchos enfermos infectados con un patógeno particular termina por mostrar GBS, sugiere que son importantes los factores del hospedador (sin embargo, es poca la constancia de los tipos del antígeno leucocítico humano [HLA, *human leukocyte antigen*] en enfermos de GBS). No se ha dilucidado si los anticuerpos mencionados contra gangliósidos de nervios periféricos son patogénicamente activos.

Algunas enfermedades de animales (en particular la parálisis de perros, la enfermedad de Marek de pollos [neuritis viral] y la neuritis de la cola de caballo en equinos), se asemejan superficialmente a GBS, pero no comparten sus principales manifestaciones clínicas ni patológicas.

## Diagnóstico diferencial

El síndrome de Guillain-Barré, además de ser la polineuropatía generalizada y aguda más frecuente atendida en hospitales generales, es el padecimiento con la forma de evolución más rápida que puede culminar en la muerte. Cualquier polineuropatía que coloque a la persona al borde de la muerte o de la insuficiencia respiratoria en cuestión de días, por lo regular pertenece a tal variedad. Sin embargo, muchos casos se deben a una variedad más limitada, que incluye parestesias, debilidad de extremidades y arreflexia. El clínico debe pensar en otras entidades patológicas. El problema inmediato reside en diferenciar el GBS de alguna enfermedad aguda de la médula espinal caracterizada por parálisis sensitivomotora con un nivel medular definido y perturbaciones notables de esfínteres y de varias enfermedades neuromusculares que simulan GBS. Puede surgir dificultad en el diagnóstico en el caso de una lesión aguda de la médula en que al comienzo desaparezcan los reflejos tendinosos (sección medular), o que muestra mielopatía necrosante, en la que después de la destrucción extensa de la sustancia gris espinal desaparecen permanentemente los reflejos tendinosos. En una fracción de sujetos con GBS surge retención temprana y pasajera de orina y origina confusión diagnóstica con enfermedades medulares y de la columna. Algunos signos son útiles para diferenciar el GBS respecto de una mielopatía cervical: si hay parálisis generalizada en el síndrome, por lo común no hay afectación de músculos faciales y de la respiración; las yemas de los dedos deben mostrar parestesias una vez que los síntomas sensitivos han ascendido hasta la mitad de las pantorrillas; en los comienzos de la enfermedad pocas veces hay hipoestesia extraordinaria en sentido proximal de las manos y los pies o solamente en el tronco, y los reflejos tendinosos desaparecen casi invariablemente en las extremidades que están demasiado débiles como para resistir la fuerza de gravedad. Por supuesto, la valoración cuidadosa de la sensibilidad en el tronco y las extremidades permitirá identificar como de origen medular la causa de la parálisis.

La parálisis por picadura de garrapata, enfermedad que afecta a niños en Estados Unidos, a niños y adultos en Australia y otras partes, resulta en ocasiones imposible diferenciarla de GBS, salvo que se identifique al artrópodo ([cap. 41](#)). Además de la parálisis generalizada ascendente, las dos entidades pueden causar ataxia y paralizar los movimientos oculares, pero en caso de la parálisis por picadura de garrapata por lo común no causa hipoestesia y es normal el contenido de proteínas del LCR. Los episodios de porfiria paralítica dolorosa también guardan semejanza superficial con síndrome de Guillain-Barré. La principal característica de este síndrome es que en él predominan manifestaciones motoras en relación con las sensitivas, y por tal razón entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial deben estar poliomiелitis, causada por el virus del Nilo occidental y por enterovirus diferentes del agente poliomiелítico. En los casos infecciosos mencionados, el cuadro se caracteriza por fiebre, síntomas meningoencefálicos, pleocitosis temprana del LCR y parálisis arrefléxica totalmente motora y por lo común asimétrica, manifestaciones poco comunes en el síndrome de Guillain-Barré.

Los autores han sido desorientados en varias ocasiones ante casos de meningitis carcinomatosa que causó debilidad indolora, subaguda y más bien simétrica, pero con predominio distal, muy parecida a la observada en el síndrome de Guillain-Barré. La distribución irregular de la debilidad entre las zonas proximal y distal; la ausencia de debilidad facial, y la aparición seriada de síntomas en una extremidad después de la otra, sugieren la presencia de este tipo de polirradiculopatía neoplásica. En cualquiera de los dos trastornos, uno de los signos iniciales puede ser la ciática, pero es poco común el dolor radicular en el síndrome referido. La duda se esclarece con el estudio de líquido cefalorraquídeo.

Surge otro problema para diferenciar GBS generalizado con oftalmoparesia, o la variante Fisher de la trombosis del tronco basilar. La presencia de pupila reactiva, arreflexia y anomalías de la onda F en GBS y reflejos muy intensos y signos de Babinski en caso de infarto del tronco del encéfalo, permiten diferenciar con bastante certidumbre los dos trastornos. La ptosis y la debilidad de músculos extraoculares en GBS, causa confusión con la miastenia grave, pero en esta última enfermedad no surgen síntomas sensitivos y no hay alteración de los reflejos tendinosos. En el GBS son relativamente potentes los músculos de la masticación (mandibulares), en tanto que en la miastenia dichos músculos después de ejercitarse quedan débiles y la boca queda abierta. El *botulismo* también remeda esta variante craneal de GBS, pero desaparecen con rapidez los reflejos pupilares (surge parálisis pupilar más bien en casos avanzados de GBS), y suele surgir bradicardia, que es poco común en el síndrome de Guillain-Barré. Otra causa de parestesias faciales-braquiales, debilidad, taquipnea e iridoplejía que dura unos días (síntomas que se asemejan a las variantes de GBS en pares craneales), es la ingestión de mariscos o peces de arrecifes, cuya carne está contaminada con saxitoxina, ciguatoxina o tetrodotoxina (ciguatera, intoxicación neurotóxica por mariscos).

Es difícil diferenciar GBS de algunas enfermedades neuromusculares en personas en estado crítico con trastornos médicos sistémicos. Incluyen la polineuropatía de cuadros críticos (véase adelante en este capítulo); la neuropatía acelerada de la insuficiencia renal que surge más bien en diabéticos sometidos a diálisis peritoneal (los dos cuadros se comentan más adelante); la hipofosfatemia aguda inducida por hiperalimentación; la polimiopatía generada por la administración de dosis grandes de corticoesteroides, y los efectos duraderos de bloqueadores neuromusculares, de los que surge como consecuencia la acumulación de sus metabolitos en individuos en una situación de insuficiencia renal y acidosis.

## Tratamiento

### Medidas generales

En casos graves son de máxima importancia las medidas de asistencia respiratoria y generales, porque la enfermedad muestra remisión natural y el pronóstico en cuanto a recuperación es satisfactorio en la mayor parte de los enfermos. En lo referente a los pacientes atendidos por los autores, en promedio 25% necesitaron ventilación mecánica. El estado de la persona puede deteriorarse de modo impredecible y rápido en los primeros días de la enfermedad, lo cual (salvo las situaciones poco graves) obliga a hospitalizar al enfermo para observación de sus funciones respiratoria, autónoma y motora. Los comentarios aquí expuestos son aplicables a las demás formas de insuficiencia respiratoria neuromuscular aguda y subaguda, que incluye la miastenia grave y el daño medular alto.

Para la estimación directa de la potencia del diafragma y la función respiratoria, basta medir la fuerza inspiratoria máxima y la capacidad vital espiratoria. La tendencia de ambas mediciones permite orientar hacia la posibilidad de insuficiencia respiratoria. La potencia de los músculos del cuello y los trapecios que comparten la misma inervación segmentaria del diafragma, tiende a corresponder con la potencia de este último músculo, como se ha observado en la poliomieltis. El clínico puede conocer en forma aproximada la capacidad respiratoria al pedirle a la persona que cuente rápidamente lo que dura una respiración profunda. La posibilidad de que llegue al número 20 suele corresponder a la capacidad vital mayor de 1.5 L. Si se observa una tendencia de disminución en tales mediciones y la capacidad vital aminora a menos de 10 ml/kg, por lo común se necesita la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica (véase adelante). Sin embargo, a veces hay una deficiencia grave de la ventilación antes de que surja el primer signo de disnea y de aumento del nivel de dióxido de carbono en sangre arterial. La insuficiencia respiratoria incipiente se puede manifestar por taquipnea y disminución de la tensión arterial de **oxígeno** ( $PO_2$  menor de 85 mmHg), lo cual traduce la posibilidad de atelectasia pulmonar. Si surge poco a poco insuficiencia respiratoria conforme la persona se debilita en el curso de días, habrá taquicardia leve, diaforesis, inquietud y taquipnea. En la experiencia de los autores, los intentos de no emprender la intubación y usar ventilación con presión positiva por medio de dispositivos de presión negativa a manera de escudos, ha sido insatisfactoria. Los enfermos que tienen debilidad orofaríngea necesitan ser intubados en fecha más temprana para evitar la broncoaspiración, pero la ventilación mecánica completa no siempre se necesita en la misma fecha. Los sujetos en esas circunstancias obviamente deben ser internados en una unidad de cuidados intensivos en que labore personal experto en conservar la ventilación y el libre tránsito de aire de las vías respiratorias.

Los otros aspectos importantes del tratamiento en personas gravemente afectadas comprenden la corrección de la *inestabilidad del sistema autónomo* y evitar muchos *problemas médicos generales*, que surgen en cualquier persona inmovilizada y que tiene una enfermedad crítica. La hipotensión por *disautonomía* que afecta a un 10% de personas paralizadas y una proporción más pequeña con grados menos intensos de debilidad, se combate con goteo intravenoso de solución salina y con vasopresores durante lapsos breves. Los extremos de la hipertensión se tratan por medio de antihipertensivos de acción breve y dosis ajustables, como el **labetalol** intravenoso. Es importante el antihipertensivo escogido y sus dosis, dado que inmediatamente después de episodios de hipertensión pueden surgir lapsos repentinos de hipotensión. Es difícil prever los problemas graves del sistema autónomo, pero en algunas unidades se recurre a maniobras de provocación, como ejercer presión en los ojos para desencadenar bloqueo

cardiaco y así identificar a los enfermos en peligro de presentarlas.

En sujetos incapacitados e inmóviles hay que prestar máxima atención a las maniobras para evitar desequilibrios de electrolitos, hemorragia de tubo digestivo y en particular embolia pulmonar (por el empleo de [heparina](#) subcutánea y botas de compresión neumática). El íleo adinámico constituye un problema en algunos pacientes y se manifiesta por dolor abdominal que coincide con la alimentación por sonda nasogástrica, y por timpanismo; puede ocasionar perforación intestinal incluso si se interrumpe la alimentación. Como ha sido mencionado, algunos pacientes muestran hiponatremia por lo común por el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, pero a veces por natriuresis, y la hiponatremia es intensificada por la ventilación mecánica con presión positiva. Diferenciar entre los dos trastornos que causan hiponatremia es el factor que rige el tratamiento que se emprenderá: restricción de líquidos en el caso de SIADH o reposición de sodio si se pierde dicho ion. Muchos pacientes tienen ensoñaciones grotescas mientras están despiertos o alucinaciones, después de semanas de inmovilización (alucinaciones oníricas). El personal de enfermería, de preferencia antes de intubar al paciente, debe establecer un mecanismo seguro de comunicación. Para tal fin es útil contar con un pizarrón de Plexiglas u opaco con letras y frases.

El hecho de no limpiar eficazmente las vías traqueobronquiales y la necesidad de ventilación mecánica duraderas constituyen las indicaciones usuales para realizar traqueostomía. En muchos casos, es posible diferir tal método hasta el final de la tercera semana de intubación. Sin embargo, se benefician de la práctica más temprana de tal método (sección de la tráquea) los pacientes que muestran a muy breve plazo cuadriplejía y que dependen del ventilador. Una vez practicada la traqueostomía, se necesitan medidas cuidadosas de limpieza traqueal y el tratamiento de infecciones de vías pulmonares y urinarias por empleo de antibióticos apropiados; no se recomienda la antibióticoterapia con fin profiláctico. Con la traqueostomía y la atención intensiva, la mortalidad por la enfermedad puede disminuir a un 3% ([Ropper y Kehne](#); consultar el apartado “Pronóstico” más adelante).

La decisión de desintubar e interrumpir la asistencia respiratoria y extraer la sonda endotraqueal o de traqueostomía, se basa en el grado y momento de recuperación de la función respiratoria. El proceso de extubar al paciente suele comenzar cuando la capacidad vital es de aproximadamente 10 ml/kg y el paciente respira de manera cómoda durante unos minutos. Los autores no se ocuparán de las ventajas relativas de los métodos destinados a la ventilación a presión positiva, con control cíclico por volumen y su retiro gradual, pero no existe ventaja de uno en relación con el otro; el lector interesado puede consultar la monografía de [Ropper et al.](#): *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*.

La fisioterapia se inicia en cuanto la persona se siente cómoda para emprenderla (movimientos pasivos y cambios de posición de las extremidades para impedir las parálisis por presión y, más tarde, ejercicios contra resistencia mediana).

#### Plasmaféresis y concentrados inmunoglobulínicos

El tratamiento específico de un supuesto trastorno inmunitario que explicaría el GBS, comprende plasmaféresis y concentrado inmunoglobulínico intravenoso (IVlg). Los autores han tenido por costumbre observar a los pacientes que pueden caminar sin auxilio, y no emprender inmediatamente el tratamiento. Si ellos no pueden caminar o disminuyen su capacidad vital o surgen signos de debilidad orofaríngea, emprenden a muy breve plazo cualquiera de los dos métodos (no ambos simultáneamente). La situación anterior surge típicamente entre el quinto y el décimo días después de que aparecen los primeros síntomas, pero puede manifestarse incluso en las primeras 24 h, o aun después de tres semanas.

Los datos de tres grandes estudios con asignación al azar que incluyeron más de 500 pacientes han corroborado la eficacia de la *plasmaféresis*, hecha durante la fase de evolución del síndrome de Guillain-Barré. En personas tratadas en un lapso de dos semanas de haber comenzado el problema, disminuyen, en promedio, a la mitad: el periodo de hospitalización, la duración de la ventilación mecánica y el lapso necesario para obtener la ambulación independiente. Sin embargo, en un estudio de mayor magnitud, si se decidió hacer la primera plasmaféresis durante dos semanas o más de haber comenzado la enfermedad, casi no tuvo utilidad. A pesar de ello, si en la tercera o cuarta semana persiste la evolución del trastorno, quizá aún convenga emprender la plasmaféresis. Los elementos de anticipación más importante de la reactividad a dicho procedimiento son los mismos que se siguen para el pronóstico global e incluyen la edad del paciente (los que mejoran tienen menor edad) y la conservación de las amplitudes de los potenciales de acción compuestos motores (de músculos) antes de emprender el tratamiento ([McKhann et al.](#)). En un estudio se observó que el estado de los enfermos era mejor a los seis y los 12 meses después de la terapia, en comparación con personas no tratadas; otras investigaciones han generado datos equívocos al respecto y señalaron más bien mejoría a corto plazo.

El régimen recomendado de plasmaféresis extrae un total de 200 a 250 ml/kg de plasma en cuatro a seis sesiones en días alternos o en un lapso más breve si no ha surgido una coagulopatía. El volumen se repone con solución salina en combinación con [albúmina](#) al 5%. La necesidad de un acceso



venoso para el catéter y agujas de grueso calibre por lo común obliga a colocar catéteres de doble calibre en la subclavia o en la yugular interna y podrían ser el punto de partida de complicaciones (neumotórax, infecciones, hemorragia). En algunos enfermos se puede emprender el tratamiento en cuestión y a veces completar todos los ciclos en las venas del hueco del codo. Durante la plasmaféresis y después de realizada a veces surgen hipotensión, hipoprotrombinemia con hemorragia y arritmias cardíacas. En algunas unidades de atención se mide el nivel de fibrinógeno, que con la plasmaféresis disminuye enormemente antes del siguiente cambio, para valorar la posibilidad de hemorragia. Son frecuentes las reacciones al citrato que se utiliza para que no se coagule la sangre en el aparato de plasmaféresis, situación que se puede evitar por la adición cauta de calcio en el catéter de salida intravenoso. La hepatitis y el VIH no constituyen riesgos si se sustituye el plasma con [albúmina](#) y con solución salina y no con plasma de varios donadores.

El uso del concentrado inmunoglobulínico, IVIg (0.4 g/kg al día durante cinco días consecutivos), con la misma eficacia que la plasmaféresis, es mucho más fácil y quizá más inocuo, porque no necesita un gran acceso intravenoso. Los resultados del primer estudio realizado por van der Meché *et al.* fueron corroborados en un estudio internacional dirigido por Hughes, en que participaron los autores (consúltese *Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group*). En éste se compararon la plasmaféresis con el uso de IVIg y también se valoró el empleo de ambas técnicas en forma seriada. Se detectó una mínima tendencia a obtener mejores resultados en sujetos que habían sido sometidos a plasmaféresis, y lo obtenido fue un poco mejor en un grupo que recibió plasmaféresis e inmediatamente se le aplicaron concentrados inmunoglobulínicos en goteo durante cinco días; sin embargo, en los dos casos, las diferencias no alcanzaron significación estadística y se declaró que eran equivalentes las tres modalidades terapéuticas. Entre las complicaciones poco frecuentes de IVIg estuvieron insuficiencia renal, proteinuria y meningitis aséptica, manifestada a menudo por cefalea intensa. Los autores observaron las únicas reacciones graves en unos cuantos enfermos que no tenían IgA por deficiencias congénitas y en quienes la globulina gamma de varios donadores produjo anafilaxia, así como en unos cuantos casos de trombosis venosa local inflamatoria en el sitio del goteo endovenoso. La farmacocinética de IVIg es muy variable entre los individuos y algunos grupos encontraron una relación entre una tasa alta de depuración de un compuesto y un resultado clínico deficiente (véase [Kuitwaard et al.](#)). Este grupo sugirió que los pacientes que sólo muestran un ligero incremento en la concentración sérica de IgG podrían beneficiarse con dosis más altas o un segundo curso de IVIg.

Después de utilizar la plasmaféresis o la IVIg, se advierte que 5% a 10% de sujetos que mejoran en los comienzos, recaerá, situación que se manifestará en término de días, e incluso de tres semanas después de completar el tratamiento. Si ha surgido mejoría, es decir, respuesta al tratamiento inicial, puede repetirse la misma terapia o recurrir a otra. Una y otra suelen generar buenos resultados. Unos cuantos pacientes de ese tipo mostrarán recidivas repetidas y seguirán la evolución de una polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (véase adelante). En algunos de los pacientes mencionados, atendidos por los autores, la enfermedad se estabilizó después de algunos meses, en respuesta a la administración de corticoesteroides, y pudieron disminuir muy lentamente las dosis en el transcurso de meses o en una combinación, con ciclos repetidos con IVIg o plasmaféresis.

Es muy difícil en un paciente particular definir la mejoría clínica que surge después de administrar IVIg o de plasmaféresis, es decir, se le puede conocer sólo al comparar grandes grupos de enfermos tratados y no tratados. Por la razón anterior, es imposible declarar que un paciente que no mejoró o que empeoró durante todo el tratamiento no obtuvo beneficio de él. Sin embargo, surge el dilema de repetir las plasmaféresis o el goteo ininterrumpido de concentrado de globulina inmunitaria en casos en que persista el empeoramiento o no haya mejoría. Para complicar las cosas, están las pocas expectativas de mejoría temprana en casos de GBS axónico. El consejo por parte de los autores ha sido repetir cualquiera de los dos tratamientos inmunitarios si se advierte deterioro neto, particularmente si hay datos de NCS de una neuropatía desmielinizante y la enfermedad no ha durado más de cuatro semanas. En opinión de los autores, no es sensato emprender las plasmaféresis después de utilizar IVIg (aunque hay que reconocer que no han sometido a prueba tal idea); por esa razón, tienen la costumbre de utilizar IVIg después de una serie de plasmaféresis o con mayor frecuencia repetir un ciclo de IVIg como han sugerido [Farcas et al.](#)

Durante decenios ha habido disputa en cuanto a la utilidad de los corticoesteroides solos, en el tratamiento de GBS. Muchos clínicos estuvieron persuadidos de sus beneficios. Sin embargo, en dos estudios comparativos con asignación al azar, uno con una dosis corriente de [prednisolona](#), y el otro con una dosis grande de [metilprednisolona](#) no se demostró efecto beneficioso alguno ([Hughes, 1991](#)). No se recomienda utilizar los corticoesteroides de manera sistemática contra GBS agudo, pero los autores han observado a algunos pacientes en quienes la administración en altas dosis intravenosas al parecer frenó la evolución del cuadro agudo.

## Pronóstico

Como ya se informó, 3% a 5% de los pacientes no sobreviven a su enfermedad, incluso en los hospitales mejor equipados. En etapas iniciales, el fallecimiento se debe más a menudo a paro cardíaco, que puede provenir de un cuadro disautónomo, de síndrome de insuficiencia respiratoria del

adulto, de neumotórax o hemotórax o algún tipo de deficiencia accidental de un aparato. En etapas posteriores, las causas principales son embolia pulmonar y las complicaciones infecciosas de la inmovilización duradera, y de insuficiencia respiratoria.

La mayor parte de los enfermos se recupera con leves deficiencias motoras o trastornos sensitivos en pies o piernas. Sin embargo, en casi 10% la discapacidad residual es intensa y se observa en personas con la forma más grave y rápida de la enfermedad, en que ha habido pruebas de daño axónico y amplio, y en enfermos que necesitan desde fecha temprana y por largo tiempo apoyo con ventilación mecánica. Un elemento que permite anticipar en forma bastante certera la aparición de debilidad residual y atrofia muscular es detectar amplitudes muy disminuidas de los potenciales de acción muscular y deservación amplia, y ambas denotan daño axónico.

En sujetos con insuficiencia respiratoria, el lapso promedio de ventilación mecánica por un aparato ha sido de 22 días y el periodo de hospitalización de unos 50 días (el lapso era el doble antes de que se contara con la plasmaféresis y con IVIg). Por norma, los adultos de mayor edad y ancianos se recuperan con mayor lentitud que los que tienen menor edad y los niños, y en los primeros queda un grado mayor de debilidad residual.

Las dificultades residuales más frecuentes son debilidad de los músculos de la pierna, insensibilidad de pies y dedos del pie y debilidad leve en ambas mitades de la cara. Unos cuantos pacientes quedan con ataxia sensitiva, que tiende a ser intensa y muy discapacitante. Se han observado dolor neuropático distal y problemas autónomos persistentes, pero también son poco frecuentes. Se han atribuido a la enfermedad otros muchos síntomas tardíos, y con pocas pruebas para ello, y habría que plantearlos por su propia importancia: fatiga y astenia, calambres, mareos, dolor y disnea. No ha sido frecuente la depresión.

La rapidez de la recuperación es variable, pero es constante. Suele presentarse en término de semanas o meses; sin embargo, en caso de daño de axones pueden transcurrir seis a 18 meses o más. En la experiencia de los autores cabe esperar poca mejoría en casos de discapacidades que han durado dos años o más.

En 5% a 10% de los pacientes ocurre una o más recidivas de la polineuropatía aguda. Un cuadro que al inicio pareció ser de polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda tal vez no se estabilice y siga evolucionando de forma implacable o puede haber una remisión incompleta seguida por una neuropatía de evolución lenta, fluctuante y crónica. Dichas formas más crónicas de neuropatía inflamatoria se describen en una sección ulterior de este capítulo.

## Polineuropatía de enfermedades críticas

Una de las complicaciones que surgen en personas en estado crítico y con un cuadro séptico, en particular las que muestran insuficiencia de múltiples órganos, es la polineuropatía simétrica aguda o subaguda (Zochodne et al.). Dicha complicación origina dificultades para separar al enfermo del ventilador, incluso después de controlar la enfermedad crítica primaria. La intensidad del cuadro neuropático, predominantemente motor, varía desde una anomalía electrofisiológica sin signos clínicos manifiestos, hasta cuadriparesia con insuficiencia respiratoria. Los síntomas y los signos sensitivos son variables, pero tienden a ser poco intensos. Por lo regular no hay ataque de pares craneales y las manifestaciones disautónomas son escasas o no se observan. En términos generales, la polineuropatía mencionada aparece después de unos días o más de septicemia bacteriana o de otra infección sobreaguda (llamada hoy día *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* [SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*]), e insuficiencia de múltiples órganos, y en muchos casos es antecedida por un estado confusional o de depresión de la consciencia ("encefalopatía séptica").

Los signos EMG y NCS de un cuadro axónico primario con deservación temprana y datos normales en el LCR permiten diferenciar dicha entidad, de la típica forma desmielinizante de síndrome de Guillain-Barré. En el material de necropsia por lo común no se identifican cambios inflamatorios en los nervios periféricos. La distinción entre la polineuropatía de la enfermedad grave y la miopatía de la enfermedad grave (véase adelante), y de la forma axónica del GBS es difícil y depende del contexto en que ocurra la enfermedad. Cuando todos estos procesos que ocurren en la unidad de cuidados intensivos son extremos, pueden eliminar los potenciales de acción del nervio motor; cuando se encuentra esta configuración, el problema suele atribuirse a la neuropatía, aunque esto no siempre es correcto. Entre los factores causales habría que considerar los efectos tóxicos de drogas y antibióticos y la deficiencia nutricional, aunque raras veces se pueden corroborar. Los mediadores sistémicos de la septicemia son tóxicos para el sistema nervioso periférico. Se ha dicho que el factor de necrosis tumoral es una toxina endógena con esas características que causa la neuropatía.

Es necesario diferenciar la polineuropatía de las enfermedades críticas respecto de la *miopatía cuadripléjica aguda* (miopatía crítica), que a veces complica una enfermedad crítica (cap. 45). Se ha dicho que participan los corticoesteroides en dosis grandes, particularmente en combinación con relajantes neuromusculares. La miopatía aguda, que afecta músculos distales y proximales, suele ser antecedida por un incremento en la

concentración de creatina cinasa (CK, *creatine kinase*) sérica (en ocasiones llega a ser de miles de unidades), y de potenciales miopáticos del EMG, y se detecta una degeneración peculiar de miofilamentos en todos los músculos. La enfermedad se describe en detalle en el [capítulo 45](#).

## Polineuropatía aguda de la uremia

Además de la conocida polineuropatía sensitiva crónica que acompaña a la insuficiencia renal crónica y que se expone en apartados posteriores de este capítulo, existe un cuadro más rápido (“acelerado”) que no ha sido apreciado ampliamente como causa de debilidad aguda y subaguda. Casi todos los enfermos en la serie de los autores fueron diabéticos en insuficiencia renal terminal estable, que habían sido tratados por diálisis peritoneal de su nefropatía de vieja fecha ([Ropper, 1993](#)). A diferencia de la neuropatía de origen urémico, crónica, mejor definida y menos intensa, la debilidad generalizada y las parestesias distales evolucionan en el curso de una semana o más hasta que el enfermo queda totalmente discapacitado y postrado en cama. La enfermedad remeda la forma subaguda del síndrome de Guillain-Barré. La diálisis más intensiva o el cambio a la hemodiálisis ejercen escaso efecto inmediato, aunque el trasplante del riñón tiene resultados curativos. Los estudios electrofisiológicos muestran signos de desmielinización (lentificación de la velocidad de conducción), pero por lo común no surge un bloqueo de conducción. Aumenta en forma leve o moderada la concentración de proteínas del LCR (un dato esperado, porque suele existir un elemento de neuropatía diabética). Unos cuantos pacientes cuyos casos fueron publicados mejoraron con la plasmaféresis o la globulina gamma. Tal como se observa con la neuropatía urémica crónica, que es más frecuente, se desconoce el origen de la forma aguda.

## Neuronopatía sensitiva aguda (ganglionopatía sensitiva)

[Stermán et al.](#) atrajeron la atención hacia tal entidad en su informe de tres adultos que mostraron ataxia sensitiva, arreflexia, insensibilidad y dolor, todos de evolución rápida que comenzaron en la cara y terminaron por abarcar todo el cuerpo. En cada paciente, los síntomas comenzaron después de haber iniciado tratamiento con penicilina contra una enfermedad febril (más adelante se demuestra que los antibióticos no habían causado el problema). Disminuyó bastante la propiocepción, pero no surgieron debilidad ni atrofia muscular, a pesar de la arreflexia generalizada. El déficit sensitivo llegó a su máximo en término de una semana, y después de ese lapso se estabilizó y mejoró un poco.

En los estudios electrofisiológicos no hubo conducción sensitiva o fue lenta, aunque no se detectaron anomalías en la conducción de nervios motores ni signos de desnervación. En dos de los pacientes el contenido de proteínas en LCR aumentó a 126 y 175 mg/100 ml, respectivamente. En las observaciones de vigilancia (incluso durante cinco años), no se descubrió algún trastorno neoplásico ni inmunológico, que suelen ser las causas comunes de tal neuronopatía sensitiva. A falta de material patológico se supuso, ante la persistencia del trastorno, que hubo destrucción de neuronas sensitivas (*neuronopatía sensitiva*). En una serie anterior de 42 enfermos, cuyos casos publicaron [Windebank et al.](#), se destacó el perfil de síntomas asimétricos y braquiales en algunos pacientes y el ataque inicial de la cara en otros. A diferencia de los casos descritos por Stermán, por lo común el LCR fue normal y casi todos los pacientes mostraron mejoría o resolución espontánea de los síntomas. En este informe y otros más, como se ha mencionado, no se implicó el cuadro a los antibióticos.

Esta pauta clínica debe considerarse como un síndrome, más que como enfermedad. Hay dos formas principales de presentación: con ataxia de las extremidades que no se acompaña de disartria o nistagmo, lo que la distingue de un trastorno cerebeloso, y con entumecimiento facial y troncal generalizado que afecta las áreas sensitivas proximales y distales, y puede afectar la parte superior de la cabeza, tronco, nalgas, escroto y mucosa bucal. Este último síndrome debe distinguirse de una polineuropatía en evolución, los síntomas proximales iniciales son los más sobresalientes para identificar una ganglionopatía, como se menciona en las secciones introductorias de este capítulo. Todos los procesos recién descritos se acompañan de arreflexia, pero es probable que ésta no se desarrolle del todo durante varios días o más en caso de la ganglionopatía.

Es probable que la mayor parte de los casos sea de origen inmunitario y posinfeccioso. El mismo tipo de pérdida sensitiva que evoluciona de manera subaguda o crónica se presenta como enfermedad paraneoplásica y se describe más adelante en este capítulo, también en relación con el síndrome de Sjögren, esclerodermia, lupus eritematoso, paraproteinemia, infección por VIH y por el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1). Ciertos fármacos y otros compuestos, en particular el [cisplatino](#) y la ingestión excesiva de [piridoxina](#), también causa una neuronopatía sensitiva. Esto se describe más adelante en “Neuropatías y neuronopatías farmacoinducidas”. Hay una rara forma de GBS que sólo afecta las grandes fibras sensitivas y causa ataxia, lo que simula una neuronopatía sensitiva aguda. Sin embargo, en el GBS casi siempre existe cierto grado de debilidad proximal y los cambios sensitivos no se extienden a la cara y el tronco.

## Polineuropatía diftérica

En el [capítulo 41](#) se describieron los efectos neurotóxicos de *Corynebacterium diphtheriae* y el mecanismo de acción de su exotoxina elaborada por el bacilo. Su acción local puede paralizar los músculos de faringe y laringe (disfagia, voz nasal) en un plazo de una o dos semanas de haber comenzado la infección, y poco después puede causar visión borrosa, por la parálisis de la acomodación, pero el médico podría pasar por alto estos síntomas de pares craneales y de otros nervios. En esta etapa es importante diferenciar la neuropatía de pares craneales respecto del ataque de estructuras nerviosas en casos de GBS, botulismo y, sobre todo, de la miastenia grave.

Una polineuropatía que surge cinco a ocho semanas después, se manifiesta inicialmente en la forma de debilidad aguda o subaguda de extremidades, con parestesias y desaparición distal de los sentidos de vibración y posición. La debilidad abarca de manera característica y simultánea a todas las extremidades o puede descender de los brazos a las piernas. La persona quizás no pueda estar de pie o caminar y a veces la parálisis es tan extensa que dificulta la respiración. Por lo regular hay incremento del nivel de proteínas de LCR (50 a 200 mg/100 ml). Si la persona fallece después de que ha cedido la infección faríngea, es consecuencia de miocardiopatía o, con menor frecuencia, de polineuropatía intensa con parálisis respiratoria. El clínico debe sospechar la presencia de ese tipo de complicación (rara hoy día), en medio de un brote de difteria, como se produjo recientemente en Rusia ([Logina y Donaghy](#)).

El cambio patológico importante es la desmielinización segmentaria sin reacción inflamatoria de raíces raquídeas, ganglios sensitivos y nervios raquídeos vecinos. Son normales las neuronas del asta anterior, los axones, los nervios periféricos en sentido distal y las fibras musculares ([Fisher y Adams](#)).

#### Tratamiento

La aplicación de [antitoxina diftérica](#) en término de 48 h de haber comenzado la infección, disminuye la incidencia y la intensidad de las complicaciones neuropáticas. La antitoxina quizá resulte poco útil una vez que comenzó la polineuropatía. A partir de ese momento, el tratamiento es totalmente sintomático y sigue las pautas señaladas para el síndrome de Guillain-Barré. Si se evita la parálisis respiratoria, el pronóstico de recuperación completa es excelente.

### Polineuropatía porfírica

La polineuropatía predominantemente motora, con un grado relativo de simetría, de evolución rápida e intensa (a menudo con dolor abdominal, psicosis, delirio o confusión y convulsiones) puede ser manifestación de *porfiria intermitente aguda*. Este tipo de porfiria se hereda por un rasgo autosómico dominante, y no se acompaña de sensibilidad de la piel a los rayos solares. El defecto metabólico reside en el hígado y se caracteriza por el incremento en la producción y la excreción urinaria de porfobilinógeno y del precursor de porfirina, el ácido aminolevulínico delta ( $\Delta$ ). En otro tipo hepático de porfiria (tipo mixta), puede haber ataque de los sistemas nerviosos periférico y central; en esta última, la piel es extraordinariamente sensible a la luz y los traumatismos y siempre se identifica porfirina en las heces. Las dos formas *hepáticas* de la porfiria deben ser diferenciadas en la porfiria más rara *eritropoyética (fotosensible congénita)*, que no afecta el sistema nervioso.

En 1957 Waldenström publicó su clásico estudio de porfiria intermitente aguda. El síntoma inicial es el dolor abdominal de tipo cólico, moderado o intenso. Puede ser generalizada o localizada y no se acompaña de rigidez ni dolor a la palpación de la pared abdominal. Por lo general hay estreñimiento y distensión intestinal (íleo). Los ataques duran días o semanas y los vómitos repetidos pueden causar inanición. En las formas latentes, la persona puede estar asintomática o manifestar sólo que padece dispepsia mínima.

La enfermedad se identifica después de algún tiempo por sus ataques recurrentes característicos, desencadenados a menudo por fármacos como sulfonamidas, griseofulvinas, estrógenos, barbitúricos, difenilhidantoinato y los anticonvulsivos del tipo de la succinimida. El médico nunca olvidará la posibilidad de sensibilidad de la persona a tales fármacos cuando trate las convulsiones en pacientes con porfiria. Rara vez el primer ataque se manifiesta antes de la pubertad y es muy probable que el trastorno amenace la vida en la adolescencia y los comienzos de la etapa adulta. A diferencia de ello, la polineuropatía aguda que aparece originalmente en la etapa media o final de la vida adulta muy probablemente no es de tipo de porfiria.

Las manifestaciones neurológicas por lo común son las de una polineuropatía aguda que afecta a los nervios motores en grado mayor que a los sensitivos; con menor frecuencia hay un ataque casi igual de ambos tipos de nervios y también incluye a los nervios del sistema autónomo. Las manifestaciones pueden comenzar en los pies y las piernas y ascender hacia las manos y los brazos (a veces con distribución asimétrica), y abarcan en cuestión de días, el tronco y las piernas. A menudo, la debilidad predomina en los músculos proximales y en las cinturas escapular y pélvica de las extremidades, y en estos casos desaparece el reflejo rotuliano con conservación de los reflejos aquilianos. En la mitad de los enfermos se detecta hipoestesia y sólo abarca hasta el tronco. La parálisis facial, la disfagia y las parálisis de músculos extraoculares surgen sólo en los casos muy graves. El

contenido de proteínas del LCR es normal o un poco elevado.

La evolución de la polineuropatía es variable. En situaciones benignas leves los síntomas muestran regresión en cuestión de semanas, pero los casos graves pueden evolucionar y llegar a la parálisis respiratoria o cardíaca letal en cuestión de días, o los síntomas pueden evolucionar de manera saltatoria en el curso de semanas y culminar en una parálisis sensitivomotora profunda que mejorará sólo después de transcurridos muchos meses.

Es posible que alguna alteración de la función cerebral (confusión, delirio, defectos campimétricos visuales y convulsiones), antecedan a las formas de polineuropatía grave (pero no siempre a las leves), o quizá no surja ninguna de estas manifestaciones básicas. Los signos cerebrales ceden en cuestión de días o semanas, aunque uno de los pacientes de los autores quedó con hemianopsia homónima permanente. La taquicardia y la hipertensión son frecuentes en la fase aguda del trastorno y en casos graves puede haber fiebre y leucocitosis. En general, la posibilidad de recuperación es excelente, aunque la recidiva de la enfermedad puede causar daño acumulativo en el sistema nervioso periférico (véase “[Diagnóstico de polineuropatía recurrente o recidivante](#)”).

En resumen, los signos más característicos de la neuropatía porfirica son su naturaleza recidivante, comienzo agudo, la presencia de dolor abdominal, síntomas psicóticos, neuropatía predominantemente motora, a menudo con una distribución bibraquial temprana de la debilidad, hipoestesia del tronco y taquicardia. En raras ocasiones, la neuropatía surge sin la aparición de otros síntomas.

Los hallazgos patológicos en el sistema nervioso periférico varían con la fase de la enfermedad en que la persona muere. En los primeros días, el aspecto de las fibras mielínicas puede ser totalmente normal, a pesar de la parálisis casi completa. Si los síntomas han persistido durante semanas, en muchos de los nervios periféricos se identifica degeneración de axones y vainas de mielina. Nunca se ha explicado satisfactoriamente la relación entre la anormalidad de la síntesis de porfirina por parte del hígado, y la disfunción nerviosa.

El diagnóstico se confirma por la demostración de grandes cantidades de porfobilinógeno y ácido aminolevulínico delta en la orina; este líquido adquiere un color oscuro cuando se deja en reposo y ello es consecuencia de la formación de porfobilina, un producto de oxidación del porfobilinógeno.

#### Tratamiento

Se recomienda, la administración intravenosa de soluciones glucosadas y de hematina (4 mg/kg al día durante tres a 14 días); medidas de apoyo respiratorio, empleo de  $\beta$ -bloqueadores ([labetalol](#)) si son intensas la taquicardia y la hipertensión; soluciones de glucosa intravenosas para suprimir la vía de biosíntesis del hemo y la administración de 100 mg de [piridoxina](#) dos veces al día, considerando que ha surgido agotamiento de vitamina B<sub>6</sub>.

La *prevención* asume imagen de importancia, dado que los ataques pueden ser desencadenados tanto por los fármacos antes mencionados, como por otros más que son porfirinógenos.

### Polineuropatías tóxicas agudas

Como se expone en el [capítulo 41](#), los nervios periféricos pueden ser afectados por muy diversas toxinas, que incluyen metales, drogas y fármacos, organofosforados y solventes industriales. Por regla general, las neuropatías inducidas por ellas pertenecen a las categorías de subagudas y crónicas (que serán expuestas en mayor detalle). Sin embargo, algunos fármacos (en particular el fosfato de triortocresilo [TOCP, *triorthocresyl phosphate*] y otros organofosforados, el talio, y en contadas ocasiones el arsénico), producen una polineuropatía que puede causar la muerte en cuestión de días. Es importante destacar que en casi todos los casos se identifica la neuropatía por organofosforados por los intensos efectos anticolinérgicos que ocurren inmediatamente después del contacto con tales productos. El TOCP causa parálisis motora intensa y permanente; al final es consecuencia de ataque de las motoneuronas superiores e inferiores.

Las *sales de talio* en cantidades suficientes producen un cuadro clínico que se asemeja al del GBS, o al de una polineuropatía sensitiva aguda. Si la persona ingiere dichas sales, ocurre primero dolor abdominal, vómitos y diarrea, y en cuestión de días aparecen dolor y hormigueos en dedos de pies y yemas de dedos de manos y después debilitamiento rápido de músculos de las extremidades, en primer lugar los distales. Al evolucionar la debilidad disminuyen los reflejos tendinosos. La sensación de dolor aminora en grado mayor que los sentidos táctiles, de vibración y de posición. El signo principal en tres de los cinco pacientes examinados por los autores fue el dolor persistente en zonas periféricas, con alodinia; en dos de los pacientes atendidos no hubo debilidad y sólo aparecieron hipoestesia y ataxia. El trastorno puede afectar todos los pares craneales, excepto el I y el VIII; anomalías adicionales son parálisis facial, oftalmoplejía, nistagmo, neuritis óptica con deficiencias visuales y parálisis de cuerdas vocales, pero sólo en los individuos con el ataque más intenso. Las proteínas en LCR aumentan a más de 100 mg. El sujeto puede morir en los primeros diez días

como consecuencia de paro cardíaco. Entre las manifestaciones que permiten diferenciar dicha neuropatía de la que se observa en GBS, porfiria y otras polineuropatías agudas están el comienzo temprano de parestesias dolorosas, hipoestesia, y dolor localizado en articulaciones, dorso y tórax, y también la *caída rápida de cabello* (después de una o dos semanas). Un aspecto notable es la conservación relativa de los reflejos y un signo sobresaliente es la alopecia completa de evolución rápida. Las personas con grados menores de intoxicación pueden recuperarse de manera completa en cuestión de semanas o meses. Las sales de talio actúan de forma semejante a como lo hace el potasio y el [cloruro de potasio](#) ingerido en tal cantidad acelera la excreción del talio. Los quelantes no tienen utilidad probada, pero se les incluye por lo común en el tratamiento.

Algunos casos de polineuropatía por *arsénico* y posiblemente por *mercurio* también aparecen y evolucionan de manera aguda. Muy a menudo la evolución de tales trastornos es subaguda, y por tal razón serán descritos en apartados siguientes. Como se mencionó en párrafos anteriores y en el [capítulo 41](#), otras neuropatías tóxicas, como las causadas por un organofosforado o cloruro de dietileno (Sterno), pueden comenzar en forma aguda y evolucionar en el curso de días.

En lo que toca a dicha categoría de polineuropatías, los pacientes y los médicos escépticos atribuyen muchas de ellas a las toxinas, pero sin gran fundamento. Antes de hacer tal atribución, es útil preguntarse si el cuadro clínico es compatible con la neurotoxicidad sabida del agente o fármaco ambiental; si la intensidad de los síntomas concuerda con el grado de supuesta exposición (real o imaginaria); si aparecen los signos sistémicos coexistentes de una intoxicación; si hubo ataque de otras personas expuestas de manera similar, y si los síntomas se estabilizaron o mejoraron una vez que se alejó a la persona de la supuesta fuente de exposición. El hecho de que no se cumplan las premisas anteriores suele denotar que el problema corresponde a otro trastorno.

## Otras polineuropatías agudas

En ocasiones, una polineuropatía vasculítica, en la forma de un cuadro aislado, o que acompaña al lupus eritematoso, la poliarteritis nudosa y trastornos similares, puede mostrar inicio y evolución tan rápidos como el GBS y es necesaria una exploración clínica y electrofisiológica para diferenciarlos. Tres pacientes con poliarteritis y uno con enfermedad de Churg-Strauss atendidos por los autores terminaron por mostrar parálisis total en término de una semana y uno falleció de perforación intestinal; sin embargo, muchos casos de neuropatía de origen vasculítico evolucionan con mayor lentitud, y el síndrome muestra una distribución asimétrica y multifocal, razón por la cual se le describe en la siguiente sección. Es indudable que las neuropatías paraneoplásicas descritas luego dentro de la categoría de cuadros subagudos, pueden evolucionar con rapidez mayor de la propia de tal padecimiento y, por lo tanto, remedar síndrome de Guillain-Barré.

Los autores han observado que unos cuantos enfermos de alcoholismo, carcinoma oculto, enfermedad de Hodgkin y trasplante de riñón, terminan por mostrar una polineuropatía aguda, cuya evolución es tan rápida como el GBS, y se han descrito episodios agudos de ese tipo en sujetos con enfermedad de Refsum. [Márquez et al.](#), han descrito una neuropatía rara en pacientes quemados, pero es difícil diferenciarla de la polineuropatía de enfermedades críticas.

## Polineuropatía autónoma aguda (“pandisautonomía pura”)

Desde la primera descripción de casos de ese tipo hecha por Young *et al.*, y por [Adams et al.](#), otros estudiosos han registrado el trastorno y han hecho resúmenes, como [Low et al.](#) El problema, quizá un tipo de polineuropatía posinfecciosa dentro de la categoría de GBS, se describe en detalle en el [capítulo 25](#). Se han obtenido algunos buenos resultados con la administración de concentrado inmunoglobulínico intravenoso (IVIg). Más adelante, en el apartado “Neuropatía idiopática del sistema autónomo” se describe una forma subaguda y más crónica también de naturaleza inmunitaria, y una variedad paraneoplásica conocida.

## SÍNDROME DE PARÁLISIS SENSITIVOMOTORA SUBAGUDA POR NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Dentro de esta categoría se incluyen las neuropatías cuya evolución dura semanas o meses y que después de llegar a su punto máximo en intensidad, tienden a persistir por lapsos variables. La línea divisoria entre tales casos y los que evolucionan en lapsos más breves o largos no es nítida; se conocen innumerables enfermedades de nervios que muestran traslape con las categorías aguda y crónica temprana. Sin embargo, a diferencia de las polineuropatías agudas, muchas de las subagudas tienen notables signos sensitivos y son de tipo axónico. La excepción sería la de tipo inflamatorio-desmielinizante subaguda que en esencia es una forma lenta de GBS y que evoluciona en el curso de cuatro a ocho semanas, como describieron [Hughes et al.](#) De manera similar, tienen evolución subaguda algunos casos de neuropatía diftérica. A pesar de estas clasificaciones, al final, un síndrome de polineuropatía simétrica de *tipo subagudo* muy a menudo resulta ser causada por alcoholismo y una deficiencia nutricional, por el efecto



remoto del cáncer (paraneoplásica, como se describirá), por intoxicación, arsénico, plomo o los efectos tóxicos de diversos medicamentos utilizados con fin terapéutico ([cisplatino](#), [nitrofurantoína](#), [isoniazida](#) y otros más). En ocasiones el problema se ha referido a otros fármacos, metales y disolventes industriales, todos los cuales se exponen en el [capítulo 41](#).

## Neuropatía por deficiencia nutricional

En países del hemisferio occidental, la polineuropatía nutricional suele acompañar al alcoholismo crónico (véase el [cap. 40](#)). Según fue comentado, todos los datos se orientan a la identidad o la relación íntima (como mínimo), entre la neuropatía alcohólica y el beriberi neuropático. Se sabe que los dos pueden ser causados por un factor nutricional, aunque en cualquier caso en particular no se ha dilucidado si se trata de una deficiencia de [tiamina](#), ácido nicotínico, [piridoxina](#), ácido pantoténico o fólico o una combinación de los componentes de las [vitaminas](#) del complejo B. M. Victor, colega de los autores, que dedicó atención a este tema, nunca quedó persuadido de la existencia de una forma de polineuropatía atribuible solamente al efecto tóxico del alcohol, a pesar de que siguen apareciendo afirmaciones de la entidad en cuestión, y subsiste la idea entre los médicos de que el alcohol daña directamente los nervios. La neuropatía nutricional y otras complicaciones de trastornos por deficiencia (síndrome de Strachan, pelagra, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y síndromes de malabsorción) se describen en detalle en el [capítulo 40](#). Un cuadro típico de la mayor parte de las alteraciones por privación nutricional grave es la neuropatía predominantemente sensitiva con dolor ardoroso.

## Polineuropatía paraneoplásica y ganglionopatía sensitiva

Los efectos a distancia de una neoplasia, a pesar de que generan diversos cuadros iniciales, asumen la forma de una polineuropatía predominantemente distal, sensitiva simétrica o sensitivomotora (véase también el [cap. 30](#)). La debilidad y la atrofia, la ataxia y la hipoestesia de extremidades pueden evolucionar en el curso de semanas o meses hasta que el paciente está inválido, postrado en cama o en una silla de ruedas. Por lo regular aumenta levemente la concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo. Las manifestaciones anteriores pueden surgir meses o años antes de que se identifique una neoplasia maligna, aunque por lo común ella se manifiesta desde el comienzo y muy a menudo es un cáncer de pulmón.

En muchas series la frecuencia de una polineuropatía sensitivomotora mixta ha sido cuatro a cinco veces mayor que la de un cuadro puramente sensitivo. Sin embargo, esta última es un síndrome más específico que se identifica con el cáncer de pulmón (descrito originalmente por Denny-Brown); se caracteriza por la desaparición de todas las modalidades de sensación, desde segmentos distales a los proximales de las extremidades, y finalmente en el tronco y la cara. Desaparecen los reflejos tendinosos, pero puede conservarse la potencia motora. Se ha observado que la pérdida sensitiva en los comienzos puede mostrar una distribución multifocal. Otra variedad se caracteriza por ataxia sensitiva inicial, similar a la descrita en la sección previa “Neuronopatía sensitiva aguda (ganglionopatía sensitiva)”. La enfermedad alcanza su punto máximo en cuestión de semanas o meses y, en casos escogidos, la evolución muestra la misma rapidez que la del síndrome de Guillain-Barré.

Los cambios patológicos corresponden a los de una *neuropatía y neuronopatía sensitivas inflamatorias y destructivas* (ganglionitis) y a veces es parte de un trastorno más generalizado del sistema nervioso que depende del anticuerpo anti-Hu (llamado también *anticuerpo neuronal antinuclear*; véase [cap. 30](#)). Se ha corroborado que dicha polineuropatía es típica del cáncer microcítico de pulmón. En un grupo de 71 sujetos con neuronopatía sensitiva paraneoplásica cuyos casos fueron publicados por [Dalmau et al.](#), en más de la mitad hubo también lesiones inflamatorias sintomáticas en los lóbulos temporales (encefalitis límbica), tronco del encéfalo y en raras ocasiones, en las neuronas del asta anterior de la médula espinal. Otros síndromes paraneoplásicos característicos como el de degeneración cerebelosa y el miasténico de Lambert-Eaton, se combinaron con polineuropatía en casos aislados y surgieron signos de disautonomía en 28% de los enfermos. En otras palabras, hay muchos casos de neuropatía sensitiva y de neuropatía que existen de forma paralela con diversas neoplasias, incluidos algunos de los pacientes de los autores con linfomas.

Hay incremento leve de la cantidad de proteína en LCR, pero no hay células. Después de unas cuantas semanas, en todos los nervios desaparecen los potenciales sensitivos, pero pueden quedar indemnes en fase temprana. La localización del anticuerpo anti-Hu en las regiones afectadas del sistema nervioso y en el tumor mismo ha hecho que se especule que los tumores pulmonares de manera típica son pequeños o no manifiestos, porque los anticuerpos suprimen la proliferación tumoral. Prácticamente en todos los casos de neuropatía sensitiva paraneoplásica y en una fracción de polineuropatías en que predominan el elemento sensitivo no descrito o sensitivomotor paraneoplásico, se detecta también la presencia de anticuerpos anti-Hu, de tal forma que el método en cuestión es útil para diferenciar las variedades paraneoplásicas de la neuropatía y las neuronopatías sensitivas, de las causadas por cuadros posinfecciosos o inmunitarios como el síndrome de Sjögren y la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La detección de cuantificaciones altas de anticuerpos indica la obtención de radiografías del tórax y CT, y en casos apropiados, la tomografía broncoscópica o por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*), para detectar un cáncer oculto. Más

adelante los autores dedican atención a la rara mononeuritis múltiple vasculítica que aparece con el cáncer.

Los estudiosos han vinculado polineuropatías de muy diversa índole con los linfomas no-Hodgkin, de linfocitos T, B y con algunos trastornos similares como la enfermedad de Castleman (hiperplasia linfoide angiofolicular); linfoma de linfocitos T intravascular (y la granulomatosis linfomatoide afín; véase [cap. 30](#)); hiperplasia de ganglios linfáticos por hipersensibilidad (linfadenopatía angioinmunoblástica o inmunoblástica), y la enfermedad de Kimura (hiperplasia linfoide con eosinofilia que afecta principalmente la piel). En muchas de las neuropatías mencionadas, en particular la que surge con la enfermedad de Castleman, se advierte paraproteïnemia, a menudo policlonal y con ello se vincula a dicho grupo con las neuropatías paraproteïnémicas y con el mieloma osteoesclerótico, que se revisa más adelante. En algunos de los enfermos atendidos por los autores, surgieron las manifestaciones neuropáticas de modo simultáneo con la linfadenomegalia, en la ingle, la axila o el tórax. En su aspecto clínico, el trastorno a veces presenta las mismas características del GBS, de una polineuropatía desmielinizante crónica, de polineuropatía motora subaguda o de ataque de neuronas del asta anterior, plexopatía lumbar y braquial o una polirradiculopatía (cada entidad aparece en la forma de un cuadro paralinfomatoso nítidamente separable de casos de infiltración tumoral en meninges y tejido nervioso). Los corticoesteroides han sido útiles en algunos de los pacientes (de los autores), con enfermedades linfoides; en otros, la neuropatía muestra resolución espontánea o irradia a los ganglios linfáticos, pero por lo demás, evoluciona durante meses. [Vallat et al.](#) resumieron su experiencia con los tipos más comunes de neuropatía que acompañan al linfoma no-Hodgkin. El linfoma intravascular, un cuadro neoplásico y vascular muy diseminado (que se describe en [cap. 30](#)), puede afectar los nervios periféricos en un perfil mononeuropático múltiple.

Las formas de polineuropatía paraneoplásica pueden manifestarse clínicamente en 2% a 5% de personas con un cuadro canceroso. Las cifras son mayores si se incluyen las neuropatías que aparecen por malnutrición y las parálisis por presión que surgen en las etapas posteriores del cáncer, y las identificadas por EMG en pacientes asintomáticos ([Henson y Urich](#)). El carcinoma pulmonar explica, en promedio, la mitad de los casos de polineuropatía paraneoplásica sensitivomotora, y 75% de enfermos con neuropatía sensitiva pura ([Croft y Wilkinson](#)); a pesar de ello, las neuropatías en cuestión pueden vincularse con neoplasias de todos los tipos.

Anti-Hu se fija al nervio periférico, pero no se conoce en detalle la *inmunopatología* de las polineuropatías paraneoplásicas. En la forma puramente sensitiva, además de la desaparición de neuronas en los ganglios de la raíz dorsal, también hay una reacción inflamatoria ([Horwich et al.](#)), y gran parte de los cambios son los que se observan con la neuropatía sensitiva del síndrome de Sjögren. En la polineuropatía sensitivomotora mixta, la degeneración es mayor en los segmentos distales de nervios periféricos, que en los proximales, pero en casos avanzados se extiende al interior de las raíces. El número de las neuronas en el ganglio de la raíz dorsal puede disminuir en los dos tipos. Si se hace un estudio histológico al inicio de la neuropatía, se observan infiltración escasa con linfocitos, distribuidos en focos alrededor de vasos sanguíneos. En los nervios o en los ganglios espinales no se identifican células neoplásicas, situación diferente a la de los casos raros de mononeuropatía múltiple carcinomatosa y linfomatosa, en que las células tumorales en realidad infiltran los nervios. La degeneración de las columnas dorsales y la cromatólisis de las células del asta anterior son secundarias a cambios en los nervios periféricos y sus raíces.

El *pronóstico* de las neuropatías paraneoplásicas es insatisfactorio. A pesar de que la polineuropatía puede estabilizarse o incluso mostrar remisión, en alguna medida, de manera intrínseca o con tratamiento, en término de 12 meses casi todos los enfermos fallecen por el tumor primario.

#### Tratamiento

Si es posible tratar efectivamente el tumor puede haber mejoría de la neuropatía, pero la excepción es la neuropatía sensitiva pura en que rara vez hay mejoría. Tienen efecto mínimo tratamientos como la plasmaféresis, la globulina gamma y los inmunodepresores, aunque se ha sabido de casos aislados de buenos resultados con cada uno de los tratamientos en cuestión, que se emprendieron en los comienzos de la evolución del trastorno. En un informe de [Uchuya et al.](#), hubo mejoría solamente en uno de 18 pacientes con una neuropatía sensitiva aguda y otro más terminó por depender del concentrado inmunoglobulínico para obtener mejoría sostenida; muchos de los demás se estabilizaron o empeoraron, y los autores concluyeron que el tratamiento tenía utilidad dudosa. No se han estudiado de manera sistemática los corticoesteroides en la neuropatía paraneoplásica y son pequeñas las pruebas clínicas para apoyarlos.

## Neuropatías tóxicas subagudas

### Polineuropatía por derivados de arsénico

Entre las neuropatías causadas por intoxicación con metales, se conoce en detalle la originada por arsénico. En caso de envenenamiento crónico, los

síntomas neuropáticos surgen con bastante lentitud en un lapso de semanas o meses y siguen la misma distribución sensitiva y motora observada en las polineuropatías nutricionales. Los síntomas de vías gastrointestinales que son consecuencia de la ingestión de los compuestos con arsénico pueden aparecer antes que la neuropatía, que casi siempre se acompaña de anemia, ictericia, hiperpigmentación pardusca de la piel, hiperqueratosis de palma y de plantas y más tarde aparición de bandas transversas blancas en las uñas (líneas de Mees). El trastorno se acompaña de la presencia excesiva de arsénico en la orina y el cabello. En la patología se clasifica a esta forma de neuropatía por arsenicismo como la del tipo de degeneración retrógrada o axónica.

En personas que logran vivir después de ingerir una dosis masiva (única) de arsénico, surge a veces una polineuropatía de evolución más rápida después de un periodo de ocho a 21 días, como ha sido expuesto. El diagnóstico del tratamiento de la intoxicación por arsénico se describe con detalle en el [capítulo 41](#). En este apartado se insistirá en que después de ingerir pescado en muchas zonas de países desarrollados se han detectado en las víctimas niveles grandes de arsénico en sangre y orina, pero el metal está en la forma de arsenobetaína, que tiene escaso efecto tóxico y no causa neuropatía.

### Neuropatía por plomo (plumbismo)

El cuadro en cuestión es poco común. En adultos surge después de exposición a largo plazo a pinturas o humos (a partir de industrias de fundición o la quema de baterías), o por ingestión de licor destilado en toneles de plomo. El cuadro inicial característico es la mononeuropatía motora que sigue la distribución de los nervios radiales (carpo y dedo péndulo). En unos cuantos pacientes observados de modo personal por el autor, constituyó la principal anomalía, pero también hubo disminución sensitiva en un territorio radial de la mano. Con menor frecuencia, aparece pie péndulo sólo en combinación con debilidad de los músculos de la zona proximal del brazo y de la cintura escapular. Como se destacó en el [capítulo 41](#), la neuropatía por plomo rara vez se observa en niños en quienes el envenenamiento suele resultar en una encefalopatía. Desde hace mucho tiempo se identificó a la neuropatía, pero no hay conocimientos completos de sus aspectos biopatológicos. Se ha descrito degeneración axónica con cambio secundario de mielina e hinchazón y cromatólisis de las neuronas del asta anterior de la médula. El plomo se acumula en el nervio y puede tener efectos tóxicos en las células de Schwann o en las células del endotelio capilar y así causar edema.

El diagnóstico se confirma por el antecedente de exposición al plomo, la afección motora predominante y circunscrita, signos médicos coexistentes (anemia, punteado basófilo de eritroblastos en la médula ósea, una línea plúmbica “en los bordes gingivales”, dolor cólico del abdomen y estreñimiento) y la excreción del plomo y coproporfirinas por la orina. Siempre son anormales las concentraciones de plomo mayores de 70 mg/100 ml de sangre. En sujetos con cifras menores, el hecho de que se duplique la excreción de plomo en orina de 24 h después de introducir en goteo el quelante de  $\text{CaNa}_2$ , ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*), denota intoxicación plúmbica en grado notable.

Cualquier cantidad de coproporfirina en la orina es anormal, pero también puede identificarse en la porfiria, en el alcoholismo, la ferropenia y otros trastornos, y en la intoxicación por plomo.

El tratamiento comprende suprimir la exposición al plomo y eliminar el mineral de la corriente sanguínea y los huesos por quelación; se expone en el [capítulo 41](#). Para el fin mencionado es preferible usar [penicilamina](#), que por lo regular es inocua y se puede ingerir por vía oral, además de preferirse a [dimercaprol](#) (BAL, *British anti-lewisite*) o EDTA.

### Otros metales y agentes industriales

La intoxicación crónica con *talio* y a veces con *litio*, *oro*, *mercurio* y *platino* (presentes en antineoplásicos de [cisplatino](#) y [carboplatino](#), descritos más adelante), causa una polineuropatía sensitivomotora; las intoxicaciones en cuestión se exponen en el [capítulo 41](#) y en este capítulo en los apartados iniciales se dedicó atención a su forma aguda. La exposición ocupacional a vapores de mercurio y el elemento metálico puro induce una neuropatía predominantemente motora, pero no tiene gran credibilidad la relación que se ha intentado establecer entre el contenido de ese elemento en las amalgamas dentales. La exposición al manganeso, el [bismuto](#), el antimonio, el zinc y el [cobre](#), puede causar signos sistémicos de intoxicación; algunos de esos elementos afectan el sistema nervioso central (SNC), pero no hay certeza de que uno en particular ataque de manera específica nervios periféricos. La encefalopatía devastadora de los mercuriales orgánicos tóxicos, hasta donde se sabe, no causa una neuropatía.

Como se mencionó en el [capítulo 41](#), se ha señalado una polineuropatía predominantemente motora, que surgió como una complicación rara de la *auroterapia* contra la artritis reumatoide. Muy a menudo la dosis acumulativa de oro rebasó 1 g, pero en unos cuantos casos la neuropatía apareció con sólo 0.5 g. La primera manifestación es el ardor doloroso en zonas distales, con debilidad y consunción siguientes. El comienzo de la debilidad, que suele ser insidiosa, puede asumir un carácter repentino, suficiente para remedar síndrome de Guillain-Barré. Se han identificado parálisis

trigémina, facial y oculomotoras. Uno de los signos poco comunes que no comparten casi todas las demás neuropatías tóxicas es el aumento extraordinario en la concentración de proteína en el líquido cefalorraquídeo.

Después de exposición a algunos disolventes industriales a base de hexacarbono surge una axonopatía sensitivomotora simétrica distal (predominantemente sensitiva). Entre ellos están *n-hexano* (encontrado en pegamentos por contacto, que por lo tanto afecta a los adictos que inhalan sus vapores); *metil n-butilcetona* (que se utiliza en la producción de telas recubiertas de plástico y de color); el dimetilaminopropionitrilo (DMAPN, que se utiliza en la fabricación de espuma de poliuretano); el producto de fumigación *metilbromuro* y el *óxido de etileno*, gas para esterilizar. Con el uso de este último algunas enfermeras de quirófano pueden resultar afectadas cuando lo absorben por la piel, y deja una erupción característica en los sitios expuestos (por lo común en las muñecas, sitio en que marca el límite de las batas quirúrgicas). [Brashear et al.](#) informaron la aparición de neuropatía periférica leve y cambios del SNC de pérdida de memoria y cefaleas a partir del contacto con dicho agente. Las enfermeras también pueden estar en peligro de presentar una neurotoxicidad por *óxido nitroso* y esto casi siempre se manifiesta como una mielopatía similar a la observada con deficiencia de cobalamina. La mayor parte de los casos se debe al uso repetido del gas para inducir euforia. Como ocurre con la vitamina B<sub>12</sub>, el síndrome puede confundirse con una neuropatía, pero los NCS no demuestran alguna. La anemia microcítica acompañante se corrige con la administración de dicha vitamina, pero el cuadro neurológico quizá no mejore en el mismo grado, como se expone en el [capítulo 40](#). No hay consenso respecto a si la *deficiencia de folato*, a veces dentro del contexto de alcoholismo excesivo y predominantemente en países en que no se siguen programas de fortificación con folato, causa neuropatía. La serie de [Koike et al.](#) describe una neuropatía mundana predominantemente sensitiva.

El *fosfato de triortocresilo* y la *acrilamida* son potentes toxinas de nervios periféricos. Ambos causan una polineuropatía con degeneración axónica y se han utilizado experimentalmente para obtener dicho efecto. El raticida *Vacor*, que es una fenilnitrosourea y que a veces se usa en el suicidio, causa una neuropatía profunda sensitiva y autónoma con dolor abdominal e hiperglucemia causados por pancreatitis aguda.

En la monografía de [Spencer et al.](#) se incluyen descripciones detalladas de los aspectos neurotoxicológicos clínicos y experimentales de los agentes mencionados.

## Neuropatías y neuronopatías farmacoinducidas

Numerosos fármacos pueden causar polineuropatías predominantemente de tipo sensitivo. El cuadro que causan depende de la dosis, y por esta razón puede anticiparse en mayor o menor grado su aparición después de usar grandes dosis acumulativas de cada producto (como el caso de antineoplásicos para quimioterapia), o después de administración duradera, por otras razones. La revisión de [England y Asbury](#) incluye una lista más completa de la que podría elaborarse en este apartado.

### Antineoplásicos

Entre los quimioterapéuticos que se utilizan hoy día, en particular el *cisplatino*, *carboplatino* y *bortezomib*, causan una polineuropatía predominantemente sensitiva que depende de la dosis, y que comienza semanas después de terminar la terapia, en la mitad de los enfermos cuando menos (Véase también el [cap 41](#)). Hay deficiencia grave en el sentido propioceptivo y de vibración. En algunos pacientes aparece acrodinia y cambios cromáticos episódicos de las yemas de dedos de las manos y de los pies, que sugiere afección de los nervios del sistema autónomo; en casos graves se observa ataxia sensitiva y pseudoatetosis. La intensidad de los cambios histopatológicos en el sistema nervioso periférico guarda correspondencia con la concentración de platino en dichos tejidos; la cifra máxima se identifica en los ganglios de la raíz dorsal. La degeneración secundaria de las columnas posteriores es el elemento que explica el fenómeno de Lhermitte señalado por algunos pacientes

En el tratamiento del cáncer ovárico, predominantemente, se utilizan los taxanos *paclitaxel* y el más potente *docetaxel*, citados como inhibidores de la despolimerización de los neurotúbulos; causan una polineuropatía sensitiva semejante a la causada por el *cisplatino*. La lesión nerviosa muestra regresión lenta cuando disminuye la dosis del fármaco. En estudios patológicos se ha identificado una axonopatía distal que afecta principalmente fibras gruesas.

Durante decenios se ha sabido que una de las complicaciones del empleo de la *vincristina*, antineoplásico muy usado para tratar linfomas y leucemia, es la neuropatía periférica. Uno de los primeros síntomas y más frecuentes son las parestesias, y entre las manifestaciones iniciales está la desaparición del reflejo aquiliano. Antes de la hipoestesia objetiva surge un grado moderado de debilidad; hay ataque de los músculos extensores de dedos de manos y muñecas; más tarde el ataque abarca los dorsiflexores de dedo del pie y el pie, con lo cual surge pie péndulo o en la experiencia de los autores, más a menudo aparece en primer lugar este último problema. Con los regímenes posológicos utilizados hoy día, la debilidad por lo común

es poco intensa, pero hay registros de que hubo cuadros de cuadriparesia y discapacidad absoluta en que el paciente estaba postrado en la cama. Los adultos muestran un ataque más grave que los niños, lo mismo que las personas que tenían desde antes polineuropatías. La neuropatía depende estrictamente de las dosis y si éstas se disminuyen, mermarán los síntomas del trastorno, si bien tal mejoría puede surgir después de varios meses. Una vez transcurrido tal periodo muchos pacientes pueden tolerar dosis bajas de [vincristina](#) a razón de 1 mg cada dos semanas, durante muchos meses. La [talidomida](#) causa una neuropatía sensitiva similar. Se utiliza en el tratamiento de trastornos inflamatorios como la enfermedad de Behçet, reacciones de injerto contra hospedador, eritema nodoso, erupciones lepromatosas, estomatitis aftosa en pacientes con VIH y tumores muy vascularizados y ciertos tumores como el cáncer de células renales.

#### Antimicrobianos

Como se revisa en el [capítulo 41](#), antes de 1955 ocurría con gran frecuencia la polineuropatía inducida por *isoniacida* (INH), periodo en que se utilizó por primera vez tal producto para tratar la tuberculosis. Los síntomas de la neuropatía aparecían entre las semanas tres y 35 de haber comenzado el tratamiento y afectaban en promedio a 10% de los pacientes que recibían dosis en los límites superiores de lo establecido (10 mg/kg/día). Los primeros síntomas eran la insensibilidad y el hormigueo simétrico de dedos de pies y la propagación a los pies si se continuaba el uso del medicamento, y de allí a las rodillas y a las manos. Pasada esa etapa era notable el dolor molesto y ardoroso. Además de la hipoestesia en la exploración por lo común se detectaba arreflexia tendinosa y debilidad en los músculos distales de los miembros pélvicos. Hoy día sólo en raras ocasiones surgen debilidad y pérdida de la sensación profunda, en grado intenso.

La *isoniazida* actúa en los nervios periféricos al interferir en el metabolismo de [piridoxina](#) (el nombre común de las [vitaminas](#) del grupo B<sub>6</sub>), tal vez al inhibir su fosforilación, con lo cual disminuyen las concentraciones hísticas de su forma activa, el fosfato de piridoxal. La administración de 150 a 450 mg/día de [piridoxina](#), junto con la *isoniazida*, evita por completo la neuropatía. Es probable que intervenga el mismo mecanismo en las neuropatías que a veces complican la administración de fármacos similares a la *isoniazida*, caso de la *etionamida*, utilizada a veces como antifímico, y de la *hidralazina*, hipertensivo poco usado en la actualidad. Como aspecto paradójico, las *dosis demasiado grandes de piridoxina* administradas por largo tiempo pueden causar una ganglionopatía predominantemente sensitiva y discapacitante ([Schaumburg et al., 1983](#)).

El tratamiento con [cloranfenicol](#) a veces se complica con la aparición de una neuropatía relativamente leve de tipo sensitivo (parestias en zonas distales), que se acompaña de neuropatía óptica. La administración de [metronidazol](#) por largo tiempo puede tener el mismo efecto (y causar lesiones en zonas profundas del cerebelo). La linezolid, un nuevo antimicrobiano, puede causar una neuropatía sensitiva muy intensa, en unos cuantos enfermos después de uso prolongado. Algunos informes indican la aparición de una neuropatía predominantemente motora después de administrar [dapsona](#), por largo tiempo, sulfona utilizada para combatir la lepra y algunas dermatosis. La *estilbamidina*, que se utiliza para tratar el kala-azar (leishmaniosis), también induce a veces una neuropatía puramente sensitiva, que muestra propensión por el nervio trigémino.

Poco después de 1952, en que se usó por primera vez la *nitrofurantoína* para tratar infecciones vesicales, surgieron informes de neurotoxicidad atribuible a ella. Los síntomas iniciales eran dolor y parestias en la forma de hormigueo de dedos de pie y pies, y poco después aparecían sensaciones similares en los dedos de las manos. Si se persistía en el uso de dicho fármaco, el cuadro evolucionaba hasta llegar a la polineuropatía sensitivomotora simétrica y grave. Los individuos en insuficiencia renal crónica son particularmente vulnerables a la neurotoxicidad de la *nitrofurantoína* porque al disminuir la excreción de ella, aumentan sus concentraciones en los tejidos. Para complicar todavía más las cosas, el propio estado urémico puede causar la polineuropatía, de modo que a veces es imposible diferenciar entre la neuropatía urémica y la causada por *nitrofurantoína*. Los estudios neuropatológicos de [Lhermitte et al.](#) identificaron una degeneración axónica en los nervios periféricos y en las raíces sensitivas.

#### Cardiofármacos

La *amiodarona* utilizada para tratar taquiarritmias ventriculares recalcitrantes, induce una neuropatía sensitivomotora en 5% de los pacientes, después de varios meses de su uso. También puede causar una miopatía tóxica. El *maleato de perhexilina*, para tratar la angina de pecho, también puede originar una polineuropatía predominantemente sensitiva y generalizada, en un reducido número de enfermos. En párrafos anteriores se mencionó la *hidralazina* como neurotóxico; las personas afectadas presentan una notable lipodosis neuronal. Los sujetos que ingieren *niacina* como hipocolesterolemizante pueden presentar parestias distales y del tronco, pero se ha identificado una neuropatía coexistente.

#### Otros fármacos que causan polineuropatía

El desarrollo de una neuropatía sensitivomotora similar a la producida por INH pudieran provenir del uso de [disulfiram](#) por largo tiempo, para combatir el alcoholismo. Se han atribuido sus efectos neurotóxicos a la acción del *disulfuro de carbono*, que se genera durante el metabolismo del medicamento y que, según se sabe, causa polineuropatía y a veces una neuropatía óptica entre quienes trabajan en la industria del rayón con viscosa. Los datos patológicos, muy escasos, tienden a oponerse a tal idea, en la medida en que el [disulfiram](#) desencadena un tipo walleriano de degeneración axónica, en tanto que la neuropatía del sulfuro de carbono se caracteriza por axones tumefactos (gigantes), llenos de neurofilamentos ([Bouldin et al.](#)).

Algunos pacientes que han recibido durante decenios *difenilhidantoinato* podrían mostrar desaparición de sus reflejos aquiliano y rotuliano y presentar deficiencia leve, simétrica y distal de sus sensaciones, lentificación de la velocidad de conducción en los nervios periféricos de extremidades inferiores y, en raras ocasiones, debilidad de músculos distales. No se ha esclarecido el mecanismo y la frecuencia de tal complicación. Se ha planteado provisionalmente que los *estatinicos*, que son hipocolesterolemiantes, intervienen en una polineuropatía axónica, distal, parestésica y dolorosa en que no se pierden los reflejos ([Gaist et al.](#)), pero no tienen peso las pruebas de dicho vínculo; a veces todo lo que se puede hacer es interrumpir el uso del fármaco o cambiar a otro producto, pero ello no será obstáculo para investigar otras causas. Muy a menudo el problema que surge con los *estatinicos* es el de una miopatía tóxica. Desde hace mucho se sabe que la *colquicina* causa una miopatía, pero solamente se han publicado unos pocos casos de neuropatía sensitiva predominantemente axónica (*neuromiopatía*).

Entre varios compuestos más que causan neuropatía están la [hidroxicloroquina](#) y la colquicina, que causan neuropatía tóxica. El anestésico *tricloroetileno*, como la estilbamicina mencionada, tiene predilección por nervios craneales, en particular el quinto. La neurotoxicidad parece deberse al dicloroacetileno, que se forma como producto del tricloroetileno. La capacidad neuropática del *óxido nítrico* ya se mencionó. La mayor parte de los inhibidores del TNF- $\alpha$  pueden causar una polineuropatía, pero esta categoría de compuestos no parece tener un efecto tóxico directo en los nervios, sino que alteran la función inmunitaria de alguna manera que causa un proceso estimulante de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (véase más adelante).

En sujetos con el síndrome de eosinofilia-mialgias tóxicas se identificaron efectos residuales de polineuropatía y se atribuyó el problema a la ingestión de *L-triptófano adulterado*, que está en fármacos contra el insomnio que se adquieren sin receta. Un paciente atendido por los autores presentó cuadriplejía arrefléxica permanente. Puede haber un infiltrado de eosinófilos en los nervios, pero la neuropatía probablemente puede ser consecuencia de un mecanismo tóxico directo. En individuos que reciben dosis enormes de complementos vitamínicos aún se observa una neuropatía sensitiva que es consecuencia de la ingestión excesiva de [piridoxina](#), a la que se ha hecho referencia en párrafos anteriores. La [amitriptilina](#) puede causar parestesias, pero el efecto al parecer se debe a idiosincrasia y es poco frecuente.

## Neuropatía de origen diabético

En la práctica general, la diabetes mellitus es la causa más frecuente de polineuropatía y por ello será tratada en un apartado propio. El trastorno al que se refieren los autores en esta sección es un síndrome predominantemente sensitivo, generalizado, pero la enfermedad primaria también causa algunos trastornos focales o regionales de nervios periféricos, que se incluyen aquí por comodidad de exposición. En años recientes se ha concedido atención a un posible vínculo entre una polineuropatía sensitiva indefinida y trastornos de la tolerancia a la glucosa, incluso sin diabetes manifiesta, hiperglucemia persistente o incremento del nivel de hemoglobina A<sub>1c</sub>. La encuesta de [Sumner et al.](#) plantea la posibilidad de dicho vínculo, pero los autores no saben sobre la relación entre la sola intolerancia a la glucosa y la polineuropatía. [Teshaye et al.](#), después de ajustes estadísticos que incluyeron factores importantes como el control de la glucemia y la hemoglobina glucosilada, han sugerido que algunos factores de riesgo cardiovascular englobados dentro del término “síndrome metabólico” en las publicaciones sobre diabetes (niveles de [triglicéridos](#), masa corporal, hipertensión), por sí mismos son factores de riesgo de que surja la polineuropatía diabética.

En promedio, 15% de los diabéticos muestran signos y síntomas de polineuropatía, pero casi el 50% de muestras transversales de la población tiene signos de daño de nervios periféricos, a juzgar por los datos de anomalías de la conducción nerviosa. La duración de la diabetes quizá sea el factor más importante. Menos de 10% de los pacientes tienen una polineuropatía clínicamente manifiesta para la fecha en que se identifica su diabetes, aunque tal cifra aumenta a 50% después de 25 años. La aparición de la retinopatía diabética se acompaña de incidencias mayores de neuropatía. Por tal razón, no cabe la sorpresa de que la neuropatía sea más frecuente en diabéticos que tienen más de 50 años de edad; es poco común en los que tienen menos de 30 años y es rara en los niños. [Dyck et al. \(1993\)](#) estudiaron a los diabéticos en Rochester, Minnesota, y observaron que 54% de quienes tenían el tipo 1 de la enfermedad (insulinodependientes), y 45% con el tipo 2 (insulino no dependientes), tenían polineuropatía. Los porcentajes fueron menores cuando se escogieron los pacientes con base en los solos síntomas clínicos, y no en la presencia de cambios en la conducción nerviosa; en los dos grupos la cifra se acercó a 15% para la fecha del diagnóstico. En los síndromes que serán descritos adelante, los diabéticos de tipos 1 y 2 son susceptibles, aunque un factor importante es la duración de su enfermedad.



Se han definido algunos síndromes clínicos bastante característicos de neuropatía diabética: 1) el más frecuente, como se ha señalado, es la polineuropatía predominantemente sensitiva, simétrica y distal que afecta los pies y las piernas, en una forma crónica de evolución lenta; los demás son 2) oftalmoplejía aguda que ataca el III par craneal y con menor frecuencia el VI par craneal de un lado; 3) mononeuropatía aguda de extremidades o tronco, incluida la radiculopatía toracolumbar dolorosa; 4) una neuropatía múltiple predominantemente motora, asimétrica, dolorosa aguda o subaguda que ataca las raíces lumbares superiores y los músculos de la zona proximal de la pierna (“amiotrofia diabética”); 5) debilidad motora proximal, más simétrica, y consunción por lo regular sin dolor, y con hipoestesia variable que sigue una evolución subaguda o crónica, y 6) neuropatía que afecta el sistema autónomo en que hay ataque de intestinos, vejiga, sudación y reflejos circulatorios. Las formas anteriores de neuropatía suelen coexistir o mostrar traslape, en particular los tipos simétricos autónomo y distal y las neuropatías proximales subagudas.

Muchos de los síndromes mencionados posiblemente son consecuencia de isquemia o infarto de los nervios o de sus fascículos, a causa de la microvasculopatía diabética. Salvo el primero, todos los demás son tipos especiales de *mononeuropatía múltiple*. La polineuropatía se acompaña de oclusión de los finos vasos endoneuriales (vasos de los nervios), pero quizá también incorpore alguna anormalidad metabólica poco conocida; sin embargo, son muchas las demás teorías de causalidad. En años recientes, se ha planteado la posibilidad de un proceso inflamatorio, como otro mecanismo de daño de nervios periféricos. Más adelante se dedicará atención a tales planteamientos.

### Polineuropatía diabética sensitiva distal

La *forma predominantemente sensitiva, simétrica y distal* de la polineuropatía, es la más común. Por lo regular es un cuadro crónico, del que a veces no se percata el enfermo. Las principales manifestaciones son la insensibilidad y el hormigueo persistente, y a menudo molestias circunscritas a los pies y las piernas, y que empeoran por la noche. Desaparecen los reflejos aquilianos y a veces también los rotulianos. Por norma general, la hipoestesia se circunscribe a las zonas distales de los nervios pélvicos, pero en casos graves abarca las manos, y en la deficiencia sensitiva puede afectar incluso la cara anterior del tronco y remedar el nivel sensitivo de una mielopatía (Said et al., 1983). En algunos de los casos más graves y de larga duración, surgen cambios tróficos en la forma de úlceras profundas y degeneración neuropática de las articulaciones (de Charcot), y quizá son consecuencia de analgesia sensitiva, cambios tróficos y lesiones repetitivas. (Las úlceras en pies más a menudo son consecuencia del ataque microvascular de la piel en los diabéticos.) La debilidad muscular suele ser insignificante, pero en algunos enfermos la neuropatía sensitiva distal se combina con debilidad y consunción proximales de los tipos mencionados. El tratamiento del dolor de zonas distales puede constituir un grave problema, y se expone en párrafos posteriores.

En otro grupo de personas con polineuropatía diabética, en vez del cuadro mencionado predominan manifestaciones como la desaparición de las sensaciones profundas y hay ataxia y atonía vesical, con mínima debilidad de las extremidades, y en esos casos se asemeja a la tabes dorsal (y por ello se le ha calificado de *seudotabes diabética*). La semejanza es todavía mayor si aparecen dolores lancinantes en las piernas y en el abdomen, falta de reactividad pupilar y una artropatía neuropática.

### Mononeuropatías diabéticas agudas

Dentro de este grupo, es frecuente la aparición de *oftalmoplejía diabética*, por lo común en la persona con diabetes bien establecida; suele asumir la forma de parálisis aislada y dolorosa del nervio motor ocular común (III par) con indemnidad de la función pupilar. En el primer paciente cuya necropsia fue publicada por Dreyfus et al., se identificó una lesión isquémica en el centro del segmento retroorbitario del III par craneal. Más adelante, Asbury et al. (1970) describieron un caso similar. Con menor frecuencia hay ataque del VI par en un lado. El cuadro se describe en el capítulo 13 de este texto.

En la diabetes se ha descrito el ataque aislado de casi todos los demás nervios periféricos grandes, pero los más afectados son el *crural*, el *ciático* y el *ciático poplíteo externo*, en ese orden. Rara vez hay ataque de algún nervio de la extremidad escapular. Como se ha mencionado, es posible que las mononeuropatías agudas de pares craneales y nervios periféricos sean resultado de infarto de cada tronco, pero tal origen se ha confirmado solamente en los estudios patológicos del III par. La recuperación es la norma, pero a veces obliga al transcurso de muchos meses.

### Mononeuropatías y radiculopatías múltiples de origen diabético (plexopatía lumbar; amiotrofias diabéticas; síndrome de Garland)

Las entidades de esta categoría muestran traslape con las mononeuropatías. En personas mayores con diabetes relativamente benigna o incluso no identificada, tiende a surgir un síndrome de neuropatías múltiples unilaterales o asimétricas dolorosas. Hay ataque de varios nervios con una distribución irregular (mononeuritis múltiple). Las mononeuropatías suelen aflorar durante periodos de transición del cuadro diabético, por ejemplo,

después de un episodio de hiperglucemia o de hipoglucemia, como cuando se emprende o se ajusta la insulino terapia o se ha producido pérdida de peso rápido.

El síndrome más característico abarca las raíces lumbares. El dolor que puede ser intenso, comienza en la zona baja del dorso o la cadera y se propaga al muslo y la rodilla en un lado; tiene un carácter profundo y sordo y a él se sobreañaden crisis lancinantes y hay propensión a que se intensifique durante la noche. La debilidad y más tarde la atrofia se identifican en la cintura pélvica y los músculos del muslo, aunque también puede presentarse afección de los músculos distales de la pierna. La debilidad puede evolucionar durante días o semanas (rara vez, meses). Desaparece el reflejo rotuliano en el lado afectado. Como un dato curioso, los autores han observado que de manera inexplicable desaparece el reflejo rotuliano del lado contrario en algunos sujetos. La sensibilidad profunda y superficial puede quedar intacta o mostrar deterioro leve, según la distribución de nervios múltiples o raíces vecinas de diverso tipo, por ejemplo, L2 y L3 o L4 y L5, o tener ambas características. El dolor persiste durante varios días para ceder poco a poco. La norma es la recuperación motora, si bien deben transcurrir meses y aun años para que sea completa. El mismo síndrome puede reaparecer en el miembro pélvico contrario después de meses o años. En el electromiograma se identifica desnervación a nivel lumbar y a veces en miotomas vecinos.

La forma de neuropatía que se expone también ha sido conocida como *amiotrofia diabética*, término que dirige la atención sólo a un aspecto del síndrome. A dicha radiculoplexopatía lumbar de origen diabético se le ha agregado el nombre de Garland (también de Bruns) con base en su señalamiento completo (pero tal autor atribuyó erróneamente el trastorno a una lesión de la médula espinal). La experiencia clínica ha señalado que en personas no diabéticas puede surgir una neuropatía lumbocrural dolorosa, idéntica, y posiblemente esta forma sea también vasculopática o vasculítica. Entre las entidades por incorporar en el diagnóstico diferencial está la hernia de disco lumbar, el hematoma retroperitoneal que comprime las raíces lumbares altas; la siembra carcinomatosa en meninges y la infiltración neoplásica y sarcoide de la zona proximal del plexo lumbar, pero el tipo diabético es tan característico que permite su identificación tan sólo con su cuadro clínico. En una de las revisiones más informativas de este síndrome, [Barohn et al. \(1991\)](#) señalaron que hay una superposición considerable entre la polineuropatía crónica de la diabetes y este trastorno regional de evolución rápida. También señalaron una elevada incidencia de afectación de la raíz L5, pero es difícil vincularlo con el hallazgo frecuente de debilidad del flexor de la cadera y el cuádriceps. Como en las mononeuropatías diabéticas, la afectación de las extremidades superiores en este proceso es rara.

En los diabéticos también se observa un síndrome relativamente indoloro que incluye debilidad simétrica proximal de miembros pélvicos, atrofia muscular y pérdida refleja, de comienzo más insidioso y evolución gradual, como han señalado [Pascoe et al.](#) Hay ataques de grados diversos del psoasiliaco, el cuádriceps y los músculos iliotibiales. Con menor frecuencia también hay ataque de músculos escapulares y los miembros superiores, por lo común el deltoides y el tríceps. Si aparecen los cambios sensitivos son distales, simétricos y de poca intensidad.

En un intento de definir los tipos anteriores de neuropatías diabéticas proximales, hay que insistir en que muestran traslape y que pueden estar afectadas las zonas distales de una extremidad, en grado mínimo, y que varía la evolución de los síntomas. No se ha dilucidado si los síndromes proximales y distales deben ser diferenciados sobre bases patológicas o electrofisiológicas.

Se ha descrito también un síndrome de *radiculopatía toracoabdominal* que se caracteriza por dolor intenso y disestesias ([Sun et al.](#)). Casi siempre la diabetes tiene un largo tiempo de evolución ([Kikta et al.](#)). El dolor se distribuye en uno o varios segmentos vecinos del tórax y el abdomen. Puede ser unilateral o con menor frecuencia bilateral, y de la misma forma que se observa en la radiculoplexopatía lumbar, suele surgir después de un lapso de pérdida de peso reciente. La pérdida sensitiva superficial se detecta en la zona afectada, en casi todos los pacientes. No se conoce el cuadro histopatológico del trastorno, pero se supone que es una radiculopatía isquémica. Los cambios EMG incluyen fibrilaciones de músculos pararraquídeos y abdominales en uno o más de los miotomas o en los adyacentes, que corresponden a la zona dolorosa. Con el control de la diabetes o tal vez de manera espontánea al final el sujeto se recupera, pero tal situación puede durar mucho tiempo. Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial comprenden la fase preeruptiva del herpes zóster, la infiltración de raíces nerviosas por sarcoide y la rotura de un disco torácico.

En todas las formas de polineuropatía diabética, la proteína en LCR puede aumentar de 50 a 150 mg/100 ml y a veces más. La concentración de proteínas suele ser normal en casos de mononeuropatía diabética. No se ha dilucidado si el mínimo incremento del nivel de proteína en LCR, identificado por accidente, pueda ser atribuido a diabetes en ausencia de una polineuropatía.

### Neuropatía del sistema autónomo de origen diabético

Las manifestaciones de ataque del sistema autónomo incluyen cualquier combinación de disfunción pupilar y lagrimal, disminución de los reflejos de

sudación y vasculares, diarrea nocturna, atonía de las vías gastrointestinales (gastroparesia) y dilatación vesical, disfunción eréctil e hipotensión postural. En la experiencia de los autores, los ejemplos más notables incluyen dolor abdominal y de extremidades intenso en diabéticos jóvenes de tipo 1, síntomas comparables a los de las crisis de tabes dorsal que necesitan narcóticos para su control.

No se conocen en detalle las bases de dicha afección del sistema autónomo. [Duchen et al.](#), después de estudiar los ganglios simpáticos en diabéticos con síntomas de ataque del sistema mencionado, describieron vacuolas y depósitos granulosos en neuronas simpáticas y escasa degeneración neuronal, si la hubo; observaron desaparición de las fibras mielínicas en los nervios neumogástricos y espláncnicos y los ramos comunicantes, así como cambios en neuronas de las columnas intermediolaterales de la médula.

### Patología y fisiopatología de las neuropatías de origen diabético

En la polineuropatía distal simétrica de origen diabético, que es muy frecuente, la desaparición de las fibras mielínicas constituye el signo más notable. Además, en las preparaciones por disgregación de fibras nerviosas se advierte desmielinización segmentaria y remielinización de los axones restantes; estos últimos signos probablemente son demasiado intensos y extensos para que sean simplemente un reflejo de degeneración axónica. En ocasiones, la repetición de los ciclos de desmielinización y remielinización hacen que se formen estructuras a manera de capas de cebolla en las células de Schwann y los fibroblastos, como sucede en las neuropatías inflamatorias recurrentes. En muchas muestras también disminuye el número de fibras amielínicas. En las raíces y las columnas posteriores de la médula, y en los ramos comunicantes en los ganglios simpáticos se identifican lesiones dispersas similares. En la microscopia electrónica hay engrosamiento y duplicación de las membranas basales de los capilares intraneuronales. También surgen cambios en la microvasculatura de los nervios, semejantes a los que aparecen en otros órganos y en la piel de diabéticos.

Con base en los comentarios anteriores cabe deducir que persisten aspectos inciertos en la patogenia de las neuropatías diabéticas. Muchos neuropatólogos han considerado que las mononeuropatías de pares craneales y de nervios periféricos, así como la neuropatía de predominio proximal, asimétrica y dolorosa, provienen de la isquemia, como consecuencia de ataque de los vasos de los nervios. Las lesiones microvasculares restrictivas han sido ilustradas en detalle por [Raff et al.](#) y, en los troncos nerviosos, en otros estudios se identificaron múltiples infartos pequeños correspondientes. Las observaciones de [Dyck \(1986b\)](#) y de [Johnson et al.](#) también han sugerido que todas las formas de neuropatía diabética tienen el mismo origen microvascular. Los últimos autores describieron múltiples focos de desaparición de fibras en todo lo largo de los nervios periféricos y comenzaron en los segmentos proximales y fueron cada vez más frecuentes y extensos en los distales; este perfil de cambios difiere del observado en la enfermedad metabólica difusa de las fibras de Schwann, y en el tipo de neuropatía de la variedad walleriana. Fagerberg desde antes observó que los capilares fasciculares y las arteriolas epineurales mostraron engrosamiento e hialinización de sus membranas basales, semejantes a los cambios microvasculares observados en la retina, los riñones y otros órganos. Sin embargo, no se observó oclusión de vasos ni infarto neto del nervio en casi ninguno de los casos de polineuropatía, y por esa razón no existen planteamientos firmes en cuanto a la patogenia vascular.

Se ha planteado otra posibilidad, basada en gran medida en la investigación de [Dyck et al.](#) y de Said y su grupo (2003). Identificaron áreas de inflamación perivascular y daño adyacente a los fascículos nerviosos en la zona proximal del síndrome del plexo radicular. Los hallazgos, en caso de ser válidos, podrían tener trascendencia en la posible utilización de antiinflamatorios en el tratamiento.

[Brown y Greene](#) revisaron algunos datos bioquímicos que al parecer intervienen en la polineuropatía diabética (y sus interpretaciones), al proponer la idea de que la hiperglucemia persistente inhibe el transporte de mioinositol que depende de sodio. Los niveles menores de mioinositol intraneural aminoran el metabolismo de fosfoinosítido y la actividad de trifosfatasa de [adenosina](#) (ATPasa) de sodio-potasio. Otros investigadores han insistido también que como causas importantes están la deficiencia de la aldosa reductasa y el incremento de la concentración de polioles (en particular sorbitol). No hay certeza en la participación de factores diferentes de la hiperglucemia, englobados en el “síndrome metabólico” mencionado. Al revisar los datos de dichos estudios, el neurólogo sólo puede concluir que no se ha planteado una patogenia bioquímica convincente de la neuropatía en la diabetes.

Otro grupo de hallazgos nuevos se orienta a la disminución de los factores tróficos dentro de los nervios de diabéticos (factor de crecimiento de nervios [NGF, *nerve growth factor*], factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF, *vascular endothelial growth factor*], eritropoyetina); por medio de la terapia génica, la reposición de tales factores ha logrado en animales la inversión parcial de la polineuropatía. Será mencionada la práctica de algunos estudios que se ocupan de esta modalidad de tratamiento.

### Tratamiento

Las únicas medidas preventivas contra la neuropatía diabética es conservar la glucemia lo más cerca de los límites normales. El planteamiento predominante, nacido de estudios a largo plazo en seres humanos, es que existe una relación entre el daño de nervios periféricos y la regulación inadecuada de la diabetes, criterio reforzado por los hallazgos del *National Diabetic Complications Trial*, en que se hizo vigilancia durante seis a 10 años de 715 sujetos con diabetes tipo 1. Se observó una relación entre el control estricto de la glucemia por medio de un sistema de goteo endovenoso de insulina y disminución o retraso de la aparición de los síntomas neuropáticos dolorosos, retinopatía y nefropatía. Sin embargo, tal situación se logró a costa de aumentar tres tantos las reacciones hipoglucémicas (consúltese también el trabajo de [Samanta y Burden](#)). Se desconoce si los efectos protectores similares del control de la glucemia son válidos en la diabetes tipo 2, pero casi en ningún paciente resulta práctico el control rígido. Se han realizado unos cuantos estudios pequeños con inhibidores de la aldosa reductasa, con base en las consideraciones teóricas de las modificaciones metabólicas antes señaladas. En fecha reciente se ha prestado interés al uso terapéutico de gangliósidos, que son componentes normales en las membranas neuronales y que se pueden administrar por vía exógena. Las estrategias anteriores no han sido incorporadas a la práctica diaria.

El grupo de los autores se ha abocado al tratamiento por medio de la transferencia génica. En los modelos experimentales de neuropatía diabética, con administración intramuscular de VEGF ha podido lograrse un efecto beneficioso en algunos índices de la conducción nerviosa y en los cambios histológicos del daño nervioso por diabetes en la extremidad que recibió tratamiento ([Ropper et al., 2009](#)). No se sabe si el resultado anterior es mediado por una influencia trófica en los nervios y las células de Schwann, o es resultado de angiogénesis. Con las mismas intenciones, dos estudios con inyecciones de NGF, en cerca de 500 enfermos, realizado por [Apfel et al.](#), generaron resultados equívocos, pues el primero logró resultados positivos, pero el estudio de vigilancia no indicó mejoría. Con VEGF se ha obtenido mejoría de los síntomas sensitivos, pero no de la conducción nerviosa ni de los datos de la exploración sensitiva en la investigación que realizaron los autores.

Las parestesias muy molestas en la porción distal de extremidades pueden ser tratadas con [amitriptilina](#) o alguno de los antidepresivos de las generaciones nuevas o uno de los antidepresivos de la nueva generación, [duloxetina](#), [gabapentina](#) o [pregabalina](#), pero la respuesta casi siempre es incompleta. El dolor fulgurante y transictivo también mejora en cierta medida con los antiepilépticos, pero en este sentido sólo cabe esperar efectos pequeños. La [gabapentina](#) también causa resultados razonables, en parte tal vez porque los sujetos toleran dosis grandes ([Gorson et al., 1999](#)). En unos cuantos enfermos han sido útiles las cremas tópicas con [capsaicina](#), [lidocaína](#) y otras sustancias o compuestos de algunos de estos fármacos (cetorolaco, [gabapentina](#) y cetamina), pero no tiene el apoyo de datos de estudios con asignación al azar. En muy pocos pacientes también se han logrado resultados útiles con los bloqueos nerviosos y las inyecciones epidurales. En las neuropatías asimétricas proximales, troncales y oftalmopléjicas, el dolor intenso suele persistir sólo un lapso breve y necesita del uso juicioso de analgésicos, como se menciona en el [capítulo 7](#). En términos generales, la *evolución* de individuos con la neuropatía sensitiva simétrica y distal es lenta; sin embargo, en los demás tipos cabe esperar en un lapso de meses o años para la mejoría y la recuperación final.

## POLINEUROPATÍAS ASIMÉTRICAS Y MULTIFOCALES (MONONEUROPATÍA O MONONEURITIS MÚLTIPLE)

Además de la diabetes, algunos trastornos sistémicos se acompañan de ataque agudo o subagudo de *múltiples nervios individuales* en forma seriada o casi simultánea ([Cuadro 43-4](#)). Esta configuración le revela al médico un cuadro clínico distintivo de la *mononeuropatía o mononeuritis múltiple*. Los ejemplos más notables de dicho síndrome acompañan a vasculitis que culminan en infarto de nervios, poliarteritis nudosa y otras vasculitis, y en particular una forma de vasculitis idiopática circunscrita al sistema nervioso periférico. Los signos característicos del síndrome de mononeuropatía múltiple son la evolución aguda o subaguda de la parálisis sensitivomotora completa o casi completa, en la distribución de nervios periféricos aislados. Además de la vasculitis de los nervios, la sarcoidosis, formas de neuropatía por VIH, lepra y enfermedad de Lyme, pueden manifestarse de esta manera, quizá por infiltración o inflamación de los nervios, más que por infarto. Las mononeuropatías diabéticas se describieron en una sección previa.

Cuadro 43-4

## CAUSAS DE MONONEUROPATÍA MÚLTIPLE

## Comunes

- Poliarteritis nudosa
- Poliangitis microscópica
- Enfermedad de Churg-Strauss
- Lepra<sup>a</sup>
- Granulomatosis de Wegener
- Diabetes
- Diátesis hereditaria a la parálisis por presión
- Crioglobulinemia
- Sarcoidosis
- Enfermedad de Lyme
- Infección por VIH

## Rara

- Paraneoplásicas
- Por amiloidosis
- Lupus sistémico
- Por artritis reumatoide
- Infiltración de leucemia-linfoma
- Linfoma intravascular
- Síndrome de Sjögren

<sup>a</sup> La lepra es la causa más común a nivel mundial, pero no es frecuente en áreas en que no es endémica.

## Neuropatías vasculíticas

Se ha observado que más de la mitad de todos los casos de mononeuropatía múltiple se pueden atribuir a la *vasculitis sistémica de los vasos de los nervios*. Éstas son las causas clásicas de mononeuritis múltiple; en esta categoría se incluyen la poliarteritis nudosa, el síndrome de Churg-Strauss (asma bronquial alérgica y eosinofilia), la artritis reumatoide, el lupus eritematoso, la esclerodermia, la crioglobulinemia, la granulomatosis de Wegener y la variedad idiopática mencionada de vasculitis circunscrita a los nervios periféricos y sin manifestaciones sistémicas. En la serie de Said de 425 casos de vasculitis (2005) que atacó nervios periféricos, 24% correspondieron a poliarteritis nudosa, 23% a artritis reumatoide y 32% en promedio, a otras conjuntivopatías; en 21% no hubo signos de vasculitis más allá de los nervios periféricos. El incremento en la tasa de eritrosedimentación, la **proteína C** reactiva y otras alteraciones serológicas son manifestaciones típicas, pero no invariables de este grupo. La adición más reciente a la lista de diagnósticos es la poliangitis microscópica, que es distinta a la vasculitis de vasos medianos que caracteriza al resto del grupo. Este tema fue revisado por Collins, que resume las guías para el diagnóstico.

### Poliarteritis nudosa

En promedio, 75% de los casos de poliarteritis nudosa comprenden la afección de las finas arterias nutricias de los nervios periféricos (cifras provenientes de necropsia), pero en la mitad de los pacientes de ese grupo aparece una forma sintomática de neuropatía. A pesar de ello, el ataque de los nervios periféricos puede ser el signo principal u original en el diagnóstico, antes de que se declaren por sí solos los principales componentes del cuadro clínico como dolor abdominal, hematuria, fiebre, eosinofilia, hipertensión, dolores vagos en extremidades y asma, o hayan sido interpretados equivocadamente.

El síndrome que surge con la poliarteritis nudosa, a pesar de que ésta es de manera característica una enfermedad de múltiples mononeuropatías circunscritas, tiene una imagen más o menos generalizada y simétrica, como resultado de la acumulación de muchos infartos pequeños de nervios, es

decir, puede remedar una polineuropatía. En tales casos, los estudios clínicos y electrofisiológicos cuidadosos permiten identificar elementos de mononeuritis que han sido injertados dentro de un proceso por lo demás generalizado. Por ejemplo, manifestaciones que orientan hacia la naturaleza multifocal del proceso son el pie o la muñeca péndulo asimétrico o un ataque desproporcionado de un nervio en una extremidad, como la parálisis cubital con indemnidad relativa de la función del nervio mediano, que está junto. Muy a menudo asume la forma, durante su evolución, de infartos aleatorios de dos o más nervios individuales. El comienzo suele ser repentino e incluye dolor o insensibilidad en un sitio focal en el trayecto del nervio o en la distribución distal del tronco afectado, seguidos, después de horas o días por parálisis motora o hipoestesia en la distribución de ese nervio y más adelante por afección en forma saltatoria de otros nervios periféricos. Hay ataque a pares craneales y nervios espinales, pero con una frecuencia mucho menor que la de los nervios de las extremidades. Ninguno de dos casos es idéntico.

El LCR suele ser normal. La biopsia del nervio, tomada a menudo del sural, en muchos casos indicará la presencia de arteritis necrosante en vasos de calibre mediano (necrosis fibrinoide de las tres capas de las paredes de los vasos) con eosinófilos infiltrantes y oclusión de su interior. En la biopsia de músculo se puede observar inflamación y necrosis perivasculares, pero la certeza diagnóstica es menor que en el caso de la biopsia del nervio, en particular el afectado. [Lhote et al.](#), con base en el diámetro menor de vasos afectados y la presencia de autoanticuerpos citoplásmicos antinucleares y perinucleares (*perinuclear antinuclear cytoplasmic autoantibodies*, p-ANCA), han diferenciado una poliarteritis “microscópica”. Signos adicionales de esta última entidad son la glomerulonefritis de evolución rápida y la hemorragia pulmonar, y la frecuencia con que ocurre la neuropatía es un poco menor que en el caso de la poliarteritis típica.

### Tratamiento

Con base en la respuesta a las vasculitis sistémicas con actividad de ANCA, la mononeuritis múltiple causada por vasculitis se ha tratado con concorticoesteroides y [rituximab](#) 375 mg/m<sup>2</sup> cada semana por cuatro semanas, o [ciclofosfamida](#) 1 g/m<sup>2</sup> IV una vez al mes por varios meses, aunque se han sugerido otros regímenes equivalentes. Los autores han utilizado por vía endovenosa [metilprednisolona](#), a razón de 1.5 mg/kg, durante varios días, para seguir con algún corticoesteroide VO. Por datos de la experiencia clínica parecería que los corticoesteroides solos suelen ser inadecuados, pero algunos clínicos han aceptado inicialmente tal estrategia. Si el paciente no tolera la [ciclofosfamida](#), una alternativa razonable sería la [azatioprina](#). El tratamiento debe continuar al menos durante algunos meses. En casos resistentes al tratamiento y en cuadros con afección sistémica cabe recurrir al metotrexato o, en vez de la [ciclofosfamida](#), usarlo en los comienzos del tratamiento. Se sabe de casos de remisión espontánea y detención del cuadro con el tratamiento, pero muchos pacientes tienen una culminación letal por complicaciones en riñones y sistémicas. Por lo regular las parálisis por infarto nervioso y la hipoestesia de las mononeuropatías persisten en grado importante, incluso después de controlar la enfermedad sistémica.

### Granulomatosis eosinófila con poliangitis (granulomatosis alérgica de Churg-Strauss) y síndrome hipereosinófilico

Estas dos enfermedades sistémicas, vinculadas íntimamente, afectan múltiples nervios periféricos individuales, en forma parecida a como lo hace la poliarteritis. Un signo característico es el exceso de eosinófilos circulantes e hísticos (en grado mayor que en la poliarteritis), y la tendencia de la vasculitis a afectar los pulmones y la piel, a diferencia de los infartos renales e intestinales de la poliarteritis nudosa. Sin embargo, hay un grado importante de traslape patológico y clínico entre la poliarteritis y la vasculitis necrosante de Churg-Strauss con el síndrome de hipereosinofilia más benigno, que es menos agresivo y tiene una mayor tendencia a infiltrar otros tejidos por eosinófilos. Un fármaco ([zafirlukast](#), un antagonista del receptor de leucotrieno) que se utiliza en Europa para combatir el asma ha desencadenado algunos casos de enfermedad de Churg-Strauss. En raras ocasiones, al parecer, la enfermedad en su totalidad surgió después de la utilización de un antibiótico macrólido (como [azitromicina](#)), estrógenos o [carbamazepina](#), pero tales vínculos no son precisos y muchos de los casos son idiopáticos.

En la enfermedad de Churg-Strauss, la rinitis o el asma pueden persistir durante años y sólo después surgir eosinofilia y filtración de órganos en grado notable, particularmente en la neumonitis eosinófila. La neuropatía que después surge casi en 75% de los pacientes, suele ser antecedida por fiebre y pérdida de peso y asume la forma de mononeuritis múltiple dolorosa y aguda. En más de la mitad de los pacientes se identifica un perfil citoplásmico granuloso de autoanticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (c-ANCA, *cytoplasmic antinuclear cytoplasmic autoantibodies*), del mismo tipo que el observado en la granulomatosis de Wegener (ver más adelante). El signo histológico en las biopsias del nervio es similar al de la poliarteritis nudosa, pero tiende a ser más intensa la infiltración por eosinófilos. Los autores han observado otros tipos de trastornos cutáneos con mononeuritis vasculítica, pero tienen la impresión de que se trata de una vasculitis leucocitoclástica masiva de la piel (los polimorfonucleares necróticos rodean las venillas), lo cual resulta en grandes lesiones hemorrágicas confluyentes.

El *síndrome eosinófilo idiopático* comprende un grupo heterogéneo de trastornos cuyos signos comunes son la eosinofilia persistente y extrema y la infiltración eosinófila de muchos órganos y sistemas. Surge neuropatía en menos de la mitad de los enfermos y asume la forma de un síndrome



sensitivomotor difuso y doloroso con daño axónico, o mononeuritis múltiple (consúltese [Moore et al.](#)). La imagen patológica es de infiltración difusa de los nervios por parte de eosinófilos, y no la vasculitis. Los efectos neuropáticos son atribuibles a la propia infiltración o a un supuesto efecto dañino de los eosinófilos en los tejidos.

#### Tratamiento

La enfermedad de Churg-Strauss y el síndrome hipereosinófilo idiopático son tratados al inicio con grandes dosis de corticoesteroides, y durante semanas o meses disminuye la eosinofilia periférica y el daño hístico. En los casos fulminantes o resistentes, que incluyen muchos de los atendidos por los autores, se ha recurrido a tratamiento inmunodepresor adicional en las formas de [rituximab](#) como ya se mencionó, [azatioprina](#), metotrexato o [ciclofosfamida](#).

#### Granulomatosis con poliangitis (Granulomatosis de Wegener)

Este trastorno causa mononeuropatía múltiple asimétrica, indistinguible de las otras neuropatías angiopáticas descritas antes y es probable que se deba al mismo mecanismo; hay mononeuropatías de los pares craneales inferiores a su salida del cráneo y paso por los tejidos retrofaríngeos. La frecuencia de ataque de nervios periféricos en la enfermedad de Wegener es mucho menor que en las demás vasculitis clásicas, y los vasos afectados tienen menor calibre que en la poliarteritis nudosa. Sin embargo, [DeGroot et al.](#) destacaron en un análisis prospectivo de 128 sujetos con la enfermedad de Wegener que 25 mostraron signos de mononeuritis múltiple y que el ataque fue más frecuente en el nervio ciático poplíteo externo y un número todavía mayor de pacientes tuvieron polineuropatía distal; sin embargo, la proporción de sus pacientes en que la manifestación inicial o única de la enfermedad fue la neuropatía, fue mayor que en otras series. La detección de c-ANCA circulante es un signo relativamente específico de la granulomatosis de Wegener y de la enfermedad de Churg-Strauss, como se menciona en párrafos anteriores ([Specks et al.](#)), y permite diferenciarlas de la poliarteritis (que puede acompañarse de p-ANCA), y del carcinoma retrofaríngeo, el cordoma, la sarcoidosis y el herpes zóster. La vasculitis de Wegener, en la modalidad en que afecta los pares craneales más bajos, se describe en el [capítulo 44](#).

El tratamiento es con corticoesteroides y [rituximab](#) o [ciclofosfamida](#), como ya se revisó.

#### Crioglobulinemia mixta esencial

Dicho trastorno puede acompañarse de mononeuritis múltiple vasculítica y también de una polineuropatía más generalizada. En muchos casos surgen de manera combinada glomerulonefritis, artralgias y púrpura que traducen la naturaleza sistémica de la vasculopatía, pero la mononeuritis puede aparecer en forma aislada. La evolución de los pacientes atendidos por los autores ha sido más lenta que en el caso de las típicas neuropatías vasculíticas, y han transcurrido a veces semanas o meses entre uno y otro ataque de mononeuropatía. El trastorno neurológico puede permanecer inactivo por largo tiempo, y en ese lapso el sujeto puede mejorar de modo considerable. No se observa relación manifiesta entre la forma de comienzo o la intensidad de la neuropatía y la concentración de proteínas crioprecipitables en el suero. Dichas proteínas se detectan al enfriar el suero y demostrar la precipitación de IgG e IgM que se disuelven de nuevo cuando se las calienta a 37°C. Para demostrar el fenómeno anterior, la muestra de sangre debe ser transportada con enorme cuidado al laboratorio en un baño de agua tibia. Se sabe de un vínculo de crioglobulinemia con la hepatitis C, pero muchos pacientes han presentado polineuropatía de crioglobulinas pero sin la infección.

#### Tratamiento

[García-Bragado et al.](#) han sugerido que es posible estabilizar la neuropatía por medio de corticoesteroides y [ciclofosfamida](#), pero cada vez se usa más [rituximab](#) que [ciclofosfamida](#) y plasmaféresis; no se ha hecho una comparación sistemática entre los regímenes. Si el problema subyacente es la infección por hepatitis C, casi siempre se administran interferón  $\alpha$  pegilado y [ribavirina](#) como antivirales, con [rituximab](#) si la neuropatía es grave. Es demasiado pronto para juzgar si los nuevos inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la hepatitis C reducirán la incidencia y el grado de polineuropatía. Otros aspectos del trastorno se detallan más adelante en “Otras neuropatías vasculíticas” y “Polineuropatía que acompaña a la paraproteinemia”.

#### Artritis reumatoide

Se sabe que 1% a 5% de enfermos de artritis reumatoide muestran afección vasculítica de uno o más nervios en algún momento de su evolución, además de las neuropatías por presión más comunes como consecuencia del engrosamiento de tendones y cambios articulares destructivos. La arteritis es de tipo fibrinoide de vasos finos, y en las paredes de los vasos se demuestra la presencia de inmunoglobulinas. Muchos de los sujetos

afectados atendidos por los autores, durante años tuvieron enfermedad reumática grave y fueron fuertemente seropositivos ([Pallis y Scott](#)). Además de la neuropatía mostraron nódulos reumatoides, vasculitis cutánea, pérdida de peso y fiebre. Todas las anteriores son formas más raras de polineuropatía progresiva crónica que complican la artritis reumatoide; se les describirá con detalle en párrafos posteriores.

### Lupus eritematoso sistémico

Alrededor de 10% de los pacientes con lupus muestran síntomas y signos de ataque de nervios periféricos, pero sólo un número muy pequeño aparece antes de las fases establecida y avanzada de la enfermedad (es decir, rara vez aparece en el cuadro inicial). En algunos de los pacientes atendidos por los autores, la polineuropatía asumía la forma de parálisis sensitivomotora progresiva y simétrica que comenzó en los pies y las piernas y que se extendió a los brazos, que evolucionó en cuestión de días o semanas, por lo cual remedió síndrome de Guillain-Barré. En unos cuantos enfermos fueron más notables la debilidad y la arreflexia, más que la hipoestesia; esta última abarcó más bien los sentidos de vibración y posición. En la experiencia de los autores, un síndrome más frecuente ha sido una enfermedad progresiva o recidivante prácticamente idéntica en su cuadro clínico a la polineuropatía desmielinizante inflamatoria y crónica (que será descrita adelante). También se han señalado mononeuropatías múltiples y la afección del sistema nervioso autónomo. El incremento de la concentración de proteínas en LCR que se detecta en algunos casos sugiere afección de raíces nerviosas. En las biopsias del nervio sural se pueden identificar cambios vasculares que consisten en engrosamiento del endotelio e infiltrados de células de inflamación, como mononucleares, en el interior de vasos finos y alrededor de ellos, y por esa razón es incluida en este apartado la enfermedad junto con otras neuropatías vasculíticas. La degeneración axónica es el cambio más frecuente, aunque también se ha descrito un cuadro patológico desmielinizante crónico ([Rechthand et al.](#)). El mecanismo propuesto de daño de nervios es la lesión vascular por depósito de complejos inmunitarios.

### Neuropatía vasculítica aislada (no sistémica)

A diferencia de las enfermedades mencionadas que afectan tejidos y órganos además de los nervios periféricos, la vasculitis necrosante puede circunscribirse a estos últimos. Casos así aparecen con la misma frecuencia que las demás vasculitis sistémicas en conjunto; esta forma circunscrita de mononeuritis múltiple tiene como manifestación inicial la polineuropatía simétrica o asimétrica subaguda, a las que se sobreañaden mononeuropatías o únicamente la forma de mononeuritis múltiple. En unos cuantos casos se detectan anticuerpos circulantes contra citoplasma de neutrófilos (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibody*), pero son negativas otras pruebas para detectar enfermedades inflamatorias y conjuntivopatías. En la serie de casos publicada por [Collins et al. \(2003\)](#), hubo incremento pequeño de la tasa de eritrosedimentación; la media fue de 38 mm/h y 25% de los enfermos tuvieron cifras >50 mm/h. La principal dificultad en el diagnóstico aparece cuando el electromiograma realizado en los comienzos de la enfermedad indica un bloqueo de conducción que remeda una polineuropatía desmielinizante y en tal situación habrá que hacer una biopsia para esclarecer la duda.

### Tratamiento

La neuropatía tiende a ser menos agresiva (y no letal) que las formas simétricas de la neuropatía vasculítica y casi siempre responden a los corticoesteroides sin necesidad de [ciclofosfamida](#). Sin embargo, en la serie mencionada publicada por Collins, el uso de [ciclofosfamida](#) por seis meses con corticoesteroides produjo una remisión más rápida y menos recurrencias. Un grupo experto presentó guías para el tratamiento específico de este trastorno, que se aproxima a este régimen, con la adición de un inmunodepresor a los corticoesteroides sólo si el comportamiento de la enfermedad es agresivo ([Collins et al., 2010](#)).

### Otras neuropatías vasculíticas

En épocas pasadas, la administración de suero de varios donadores para tratar dudosas infecciones causó neuritis del plexo braquial o mononeuritis múltiple de origen inmunitario, posiblemente por el depósito de complejos antígeno-anticuerpo en las paredes de vasos de los nervios. Surgió una reacción similar de “enfermedad por suero” después de algunas infecciones por virus, que se acompañaba de artritis, erupciones y fiebres. Pudiera ser de este tipo la neuropatía que aparece con la infección por hepatitis C, tal vez mediada por la crioglobulinemia que a menudo la acompaña, según ha sido mencionado. El interferón, que ha sido eficaz para combatir la hepatitis, puede lograr mejoría de la neuropatía, pero se han obtenido mejores resultados con la [ciclofosfamida](#). Hasta donde se sabe, el uso de inmunoglobulina de diversos donadores para tratar enfermedades neuromusculares diversas, como el síndrome de Guillain-Barré y la miastenia grave, no ha causado una neuropatía del tipo de la enfermedad del suero, pero uno de los pacientes de enfermedad de Churg-Strauss, atendido por los autores, desarrolló una erupción vasculítica fulminante en la piel mientras recibía inmunoglobulina intravenosa (IVIg).

En dos casos de vasculitis sistémica grave, después de la administración de [hidralazina](#), los autores no observan signos neuropáticos, pero no saben si tal situación sería válida en el caso de otras vasculitis farmacoinducidas. La [minociclina](#) es otro fármaco que se ha relacionado en casos raros con una vasculitis, incluidas mononeuropatías. En párrafos anteriores se ha mencionado la aparición cada vez mayor de neuropatía vasculítica con la *infección por VIH*, incluido un tipo que no depende de la infección por CMV; los casos en cuestión tendieron a mejorar de manera espontánea o con corticoterapia. En casi la mitad de los pacientes de ese grupo el LCR contuvo polimorfonucleares. En algunas ocasiones un sujeto con un cuadro linfoproliferativo como la enfermedad de Hodgkin terminará por mostrar mononeuritis múltiple, causada por vasculitis, según los datos de la biopsia (es más común con los linfomas de cualquier tipo, como ha sido comentado, la aparición de una polineuropatía crónica desmielinizante, no vasculítica).

También se ha descrito una rara *variedad paraneoplásica de neuropatía vasculítica*. Oh publicó dos casos de pacientes atendidos por él y revisó 13 previos. El cáncer primario más frecuente fue el microcítico de células de avena del pulmón. Por lo regular no se detectan en el sistema nervioso los anticuerpos anti-Hu que son típicos de enfermedades paraneoplásicas por dicho cáncer ([cap. 31](#)). Otros tumores sólidos (de riñones, estómago o aparato reproductor de la mujer), se han vinculado con una neuropatía similar, pero se sabe de pocos casos de esta índole. En prácticamente todos hubo moderado incremento de la concentración de proteínas en LCR, pero en contadas ocasiones se detectó pleocitosis. En la necropsia, la vasculitis se circunscribió a nervios y músculos.

Se ha señalado la importancia de una vasculitis imprecisa de vasos finos, dentro de polineuropatías axónicas por lo demás idiopáticas en ancianos, pero en opinión de los autores, sigue siendo controvertida. Los autores no identificaron, como lo hicieron [Chia et al.](#), una vasculitis inesperada en la biopsia de nervios de tales enfermos. El cuadro de oclusión vascular e infiltración causado por linfoma intravascular suele incluir un síndrome de mononeuropatías múltiples indoloras de los sistemas nervioso central y periférico, como parte de un trastorno multifocal de mayor magnitud.

## Otras neuropatías multifocales asimétricas

### Neuropatía causada por isquemia crítica de extremidades

En unos cuantos sujetos con un trastorno isquémico aterosclerótico grave de las arterias ilíacas o de las que van al miembro pélvico, surgen cambios sensitivos localizados o hiporreflexia. Por lo común, son tan notables los demás efectos de la isquemia como claudicación y dolor en el reposo, desaparición de pulsos distales y aparición de cambios tróficos en la piel, que las alteraciones neurológicas son comparativamente insignificantes. En estudios experimentales fue necesaria la oclusión combinada de la aorta y múltiples vasos de extremidades para causar isquemia nerviosa ante la profusión de vasos ramificantes. En su experiencia, que abarcó 12 sujetos con isquemia crítica de una extremidad pélvica, los autores observaron una neuropatía con importante predominio distal; la hipoestesia en pies fue peor de lo que sugerían los síntomas y hubo debilidad de dedos de pies e hiporreflexia o arreflexia aquiliana ([Weinberg et al.](#)). Signos característicos fueron parestesias, insensibilidad y dolor profundo sordo en el reposo, pero las limitaciones funcionales fueron mayores por la aparición de síntomas de claudicación vascular que las surgidas por problemas neuropáticos. La restauración de la circulación de la extremidad por cirugía u otros medios produjo moderada mejoría de la neuropatía regional. En los trabajos de [Eames y Lange](#) se incluyen revisiones de las publicaciones sobre el tema.

En la región de las derivaciones arteriovenosas (fístulas) que se colocan para la diálisis puede surgir una neuropatía isquémica probablemente localizada, de la que se sabe poco. Después de elaborada la derivación, la persona se queja de hormigueos difusos y pasajeros de la mano, pero solamente unos cuantos pacientes terminan por mostrar de manera persistente debilidad del antebrazo, insensibilidad y ardor de los dedos de la mano, lo cual refleja grados variables de isquemia de nervios cubital, radial y mediano y posiblemente de músculos. No se ha estudiado la participación de la polineuropatía urémica subyacente como elemento que facilita la aparición de dicha neuropatía.

[Bendixen et al.](#) han descrito una polineuropatía simétrica y progresiva que es consecuencia de embolias de colesterol sistémico. El material de émbolos de colesterol dentro de vasos finos queda rodeado por arteritis inflamatoria y necrosante y al parecer es la que explica la evolución de los síntomas. El proceso neuropático mencionado se identifica más a menudo en la necropsia que en el sujeto vivo; durante la vida es eclipsado por las manifestaciones cerebrales de los émbolos de colesterol. El componente periférico en la enfermedad remeda la polineuropatía de la poliarteritis de vasos finos.

### Neuropatías por sarcoide

La enfermedad granulomatosa generalizada mencionada pocas veces produce polineuropatía subaguda y crónica, polirradiculopatía o

mononeuropatías. [Hoitsma et al.](#) han descrito una neuropatía sensitiva dolorosa de fibras finas. Cualquiera de las neuropatías puede acompañarse de lesiones granulomatosas de los músculos (polimiositis) o de signos de afección del sistema nervioso central, más a menudo del infundíbulo hipofisario, con diabetes insípida o una mielopatía (véase [cap. 31](#)).

El ataque de un solo nervio por el sarcoide suele localizarse en el nervio facial (parálisis facial), pero a veces en sucesión son atacados múltiples pares craneales (véase [cap. 35 y 44](#)). Por frecuencia, la siguiente manifestación es la debilidad y pérdida de reflejos y sensibilidad, que aparecen de manera secuencial (polirradiculopatía) en la distribución de varios nervios raquídeos o raíces nerviosas. Según expertos, la aparición de grandes zonas irregulares de hipoestesia en el tronco diferencia a la neuropatía de la sarcoidosis respecto de otras formas de mononeuropatía múltiple. Dicho perfil de la hipoestesia, en particular si se acompaña de dolor, recuerda a la radiculopatía diabética (consúltese antes en este capítulo “Mononeuropatías y radiculopatías múltiples de origen diabético”).

A diferencia de los casos de polineuropatía por sarcoide informada por los autores ([Zuniga et al.](#)), en una serie de 11 personas con la neuropatía por sarcoide estudiadas por [Said et al., \(2002\)](#), solamente dos tuvieron granulomas pulmonares antes de que comenzaran los síntomas neuropáticos y seis mostraron un síndrome neuropático focal o multifocal (incluido un paciente con un cuadro clínico electrofisiológico que remedó un bloqueo de conducción multifocal). En el resto de los enfermos se identificó una polineuropatía simétrica indeterminada, y hubo un caso con inicio agudo. La diplegia facial, como se sabe, fue frecuente. Los cambios patológicos en muestras de biopsia de nervio y músculo consistieron más bien en granulomas epineuriales e infiltrados inflamatorios endoneuriales, pero hubo signos de vasculitis necrosante en siete enfermos. Entre los casos estudiados por los autores, seis de 10 mostraron una polineuropatía sensitivomotora subaguda o crónica. Un hecho notable fue que solamente en dos de los pacientes de la serie de Said tuvieron aumento de las concentraciones séricas de la ACE.

## Enfermedad de Lyme

La neuropatía que surge en 10% a 15% de los sujetos con la enfermedad mencionada adopta varias formas (véase [cap. 31](#)). Se conoce perfectamente el ataque de pares craneales y su manifestación más frecuente es con mucho, la parálisis facial unilateral o bilateral. El trastorno también puede afectar a otros pares craneales, así como hacerlo con cualquiera de las raíces raquídeas, de manera predominante en la región cervical o lumbar. En algunos pacientes se ha atribuido incluso la parálisis del nervio frénico a la enfermedad de Lyme. Un trastorno característico es la meningoradiculitis aséptica leve o moderada concomitante (10 a 100 mononucleares/mm<sup>3</sup>), aunque también puede observarse en el ataque por VIH y CMV y otras formas de neuritis. La concentración de glucosa en LCR por lo regular es normal, pero en unos cuantos pacientes con radiculopatías múltiples es un poco menor. Algunas de las células en LCR tienen características inmaduras, lo cual sugiere una infiltración linfomatosa. (Véanse en párrafos siguientes y el [cap. 31](#) detalles del diagnóstico por métodos de laboratorio.) A veces hay dolor radicular similar al de la discopatía cervical o lumbar o alguna plexopatía.

La tríada de parálisis de pares craneales, radiculitis y meningitis aséptica es la más característica de la enfermedad de Lyme en su fase de diseminación, es decir, entre la primera y la tercera semanas después de la picadura de garrapata o de la aparición de la erupción típica. La enfermedad muestra características estacionales en el periodo de máxima exposición a dichos artrópodos. Más adelante se dedicará atención a la forma de polirradiculitis especial de Lyme.

Además de las neuropatías de pares craneales descritas se incluyen los principales síndromes neuropáticos propios de la enfermedad de Lyme: 1) mononeuropatías múltiples (ataque de un solo nervio grande en las extremidades, con lo cual aparece de manera aislada pie o mano péndulo, que es un perfil muy raro); 2) plexopatía lumbar o braquial (esta última ha sido descrita en detalle, pero es rara); 3) una polineuropatía predominantemente sensitiva en que aparecen junto con la arreflexia aquiliana parestesias y desaparición de la sensación superficial en los pies y las piernas; 4) polineuropatía axónica generalizada ([Loggigian et al.](#)), predominantemente sensitiva y que a veces se acompaña de encefalopatía de poca intensidad, y 5) síndrome de Guillain-Barré agudo (los autores han atendido sólo dos casos de ese tipo en más de 400 sujetos con GBS, pero tal alteración al parecer es más frecuente en Europa después de infección por *Borrelia*).

Los estudios electrofisiológicos indican que a menudo hay superposición de algunos síndromes en nervios periféricos. Excepto el trastorno que se asemeja a GBS, todos los cuadros mencionados por lo común son complicaciones subagudas o tardías de la enfermedad de Lyme, que aparecen meses o a veces años después de la infección inicial (en casos no tratados). Los síndromes neuropáticos tardíos comentados no mejoran adecuadamente con el tratamiento, en comparación con los agudos, y no muestran una relación precisa con la infección (véase adelante). La enfermedad no es letal y por ello son escasos los estudios patológicos adecuados de nervios periféricos en ella. En tejido nervioso no se ha demostrado el agente infeccioso, pero en vasos finos en el interior de los nervios se han observado los cambios de inflamación perivascular y

vasculíticos.

### Polirradiculitis de Lyme y síndrome de Bannwarth

El grupo de neuropatías de Lyme mencionado quizá sea el mejor estudiado y definido, pero no es el más frecuente. Desde hace mucho en Europa se conoce con el nombre de *síndrome de Bannwarth* a una polirradiculitis lumbosacra dolorosa (en Francia es llamado síndrome de Garin-Bujadoux). El agente patógeno en Europa es una espiroqueta de *Borrelia*, un poco diferente de la que causa la enfermedad de Lyme en Estados Unidos. En el síndrome de Bannwarth se observa una intensa reacción inflamatoria en la cola de caballo, con lo cual surge dolor ciático y de glúteos y disfunción vesical. Con menor frecuencia aparece una polirradiculopatía cervical en la que el dolor del hombro y del brazo no se puede diferenciar, sobre bases clínicas, del de la neuritis braquial. Los pacientes de síndrome de Bannwarth, por enfermedad de Lyme estadounidense, atendidos por los autores, han evolucionado en forma subaguda en el curso de días o semanas y mostrado ataque de las raíces, L2 y L3-L4, primero en una extremidad pélvica, después en la otra y más tarde en las raíces mesocervicales en uno o ambos lados. El hecho de que no se afectara la zona proximal o distal de una extremidad mientras se debilitaba la parte adyacente, ha dado surgimiento a un síndrome peculiar. Pueden agregarse una o más radiculopatías torácicas y causar molestias locales.

Las pruebas de conducción nerviosa indican que se conservan los potenciales sensitivos, signo que caracteriza al proceso como radicular. El dolor a veces se acompaña de cefalea y notable pleocitosis ( $>100$  mononucleares/ $\text{mm}^3$ ) en el LCR, y suele surgir días antes de las radiculopatías. La PCR para detectar el microorganismo en dicho líquido arroja resultados variables, en particular después de varios días de transcurrido el cuadro neurológico. Probablemente alguna cifra mayor de la unidad en LCR, en proporción con anticuerpos séricos contra Lyme, constituya un indicador fiable de una enfermedad aguda o subaguda, pero son escasos los estudios sistemáticos que se han hecho de tal valoración. Las bandas oligoclonales en el LCR son comunes como reflejo de tales anticuerpos.

Un síndrome similar de polirradiculitis lumbar, también puede ser causado por los virus de herpes y de Epstein-Barr, o con mayor frecuencia por una infección oportunista por CMV en un paciente con sida.

### Diagnóstico

La identificación del problema puede facilitar las pruebas de serología, si bien a veces generan confusión ([cap. 31](#)). No es satisfactoria la prueba ELISA porque genera a menudo resultados positivos falsos y a veces negativos falsos. Es más específico el método de inmunotransferencia en LCR. Los datos de que la persona vivió o visitó una zona endémica son útiles, pero tiene mayor peso la corroboración de la picadura de una garrapata, a la que siguió una erupción característica, o el antecedente definido de manifestaciones no neurológicas de la enfermedad de Lyme (cardíaca, artrítica). El diagnóstico de dicha enfermedad se refuerza por la aparición de parálisis en ambos lados de la cara en cualesquiera de los contextos clínicos comentados.

### Tratamiento

El tratamiento de los síndromes neuropáticos de Lyme incluye antibióticos intravenosos, de preferencia 2 g de [ceftriaxona](#) diariamente durante un mes. No se ha corroborado que el tratamiento más duradero o intravenoso sea mejor. Los corticoesteroides no tienen utilidad probada en los síndromes radiculares dolorosos, pero los autores los han utilizado en dosis pequeñas y han aliviado el dolor. En casi todas las series se advierte recuperación o resolución casi completa de los síntomas radiculares en aproximadamente 90% de los pacientes, si bien tal fase puede durar meses. Las parálisis faciales también tienden a mejorar, pero no es tan frecuente la resolución completa. Se ha afirmado que muchas de las neuropatías periféricas y craneales mejoran incluso sin tratamiento, pero tal situación no ha sido estudiada de manera sistemática.

### Enfermedad de Sjögren relacionada con neuropatías

Constituyen enfermedades autoinmunitarias crónicas de evolución lenta, que se caracterizan por la infiltración de glándulas exocrinas por linfocitos, en particular la parótida y las lagrimales, todo lo cual causa queratoconjuntivitis seca y xerostomía (sequedad de ojos y de boca). Estos signos básicos pueden combinarse con artritis u otras anormalidades muy diversas, en particular, linfoma, vasculitis, paraproteinemia por IgM, defectos tubulares renales (acidosis tubular renal) y a menudo, una polineuropatía predominantemente sensitiva (consultar la revisión de [Kaplan et al.](#)). En la serie reunida por [Grant et al.](#), la neuropatía fue el problema inicial en 87% de 54 personas con enfermedad de Sjögren. Los síntomas secos por lo común son poco intensos y el paciente los señala sólo si se le pregunta específicamente. Los perfiles más frecuentes son una polineuropatía sensitiva

simétrica o una ganglionopatía sensitiva. Son menos frecuentes la polineuropatía sensitivomotora, la polirradiculoneuropatía, la neuropatía del sistema autónomo o una mononeuropatía (muy a menudo del trigémino, como describieron [Kaltrieder y Talal](#)). Los autores han observado otro síndrome neuropático que comprendió la hipoestesia asimétrica, con pérdida más bien del sentido de posición y que afectó de manera predominante los nervios escapulares, y además hubo pupilas tónicas y anestesia trigémina que tal vez sea una variante de la ganglionopatía.

Las polineuropatías sensitivas del síndrome de Sjögren tienen importancia particular para los neurólogos, porque ellos detectan muchos casos antes que lo hagan otros médicos ([Griffin et al.](#)). Más de 80% de las personas afectadas son ancianas. El síndrome polineuropático suele comenzar con parestesias de los pies, por lo regular de poca intensidad. Los principales signos clínicos son la hipoestesia subaguda y amplia que puede incluir el tronco y a veces una disminución profunda del sentido cinestésico, de la que surge ataxia sensitiva de las extremidades y de la marcha, lo cual refleja ganglionitis. La desaparición de la sensación de dolor y temperatura es variable y hay arreflexia tendinosa. También se sabe de una neuropatía sensitiva distal de fibras gruesas o finas, indeterminada, y por esa razón la búsqueda de anticuerpos séricos vinculados con el síndrome de Sjögren se incluye en la valoración general de las neuropatías en ancianos; algunos autores han insistido en la heterogeneidad del cuadro neuropático sensitivo inicial. Con el tiempo, algunos enfermos terminan por mostrar anomalías del sistema autónomo, por ejemplo, atonía intestinal, retención de orina, hipohidrosis y cambios pupilares. El dolor es mínimo o ausente, aunque hay excepciones.

### Diagnóstico

El médico debe sospechar la posibilidad del síndrome de Sjögren en una anciana con neuropatía o neuronopatía sensitiva, en particular si se identifican síntomas secos. Puede haber telangiectasias sobre el puente nasal, en los labios y los dedos. La valoración se facilita con la práctica de las pruebas de Schirmer y la de rosa de Bengala, que demuestran disminución en el volumen de lágrimas. Incluso sin tales pruebas confirmatorias, en opinión de los autores es recomendable practicar una biopsia del labio (en la unión del epitelio y la mucosa), para detectar cambios inflamatorios en las glándulas salivales menores; en casi todos los casos constituye una técnica poco compleja, realizable en el consultorio. Para corroborar el diagnóstico de síndrome de Sjögren por biopsia se necesitan como mínimo dos muestras en que se identifiquen 50 linfocitos o más en una muestra de 4 mm<sup>2</sup>. Algunos sujetos tienen anomalías serológicas como anticuerpos antinucleares (anti-Ro, llamado también SS-A, y anti-La, o SS-B) o inmunoglobulinas monoclonales, en particular de la subclase de IgM. La frecuencia de anticuerpos específicos contra el síndrome de Sjögren varía con la serie; puede ser útil como método de cribado, pero la técnica más sensible al parecer es la biopsia de labio. En la serie de 20 personas sometidas a biopsia de las glándulas salivales menores, publicada por los autores, en que se demostraron cambios inflamatorios que corroboraban el síndrome, sólo seis de ellas mostraron signos serológicos de la enfermedad y en dos hubo pruebas serológicas positivas pero una biopsia negativa ([Gorson y Ropper, 2003](#)). En los pacientes de los autores hubo mínimo incremento de la tasa de eritrosedimentación; sin embargo, solamente cinco de los 20 pacientes de la serie tuvieron una cifra mayor de 40 mm/min, y puede haber cifras normales o sólo un poco altas de [proteína C](#) reactiva. Si al parecer la neuropatía es subaguda, la principal entidad por incluir en el diagnóstico diferencial es una ganglionitis sensitiva paraneoplásica.

Mellgren y también [Leger et al.](#) han insistido en que una fracción de polineuropatías no explicadas que surgen en la etapa media y tardía de la vida, son causadas por el síndrome de Sjögren; los últimos autores identificaron las típicas anomalías del síndrome en biopsias de labio de siete de 32 personas con polineuropatía axónica crónica, que por otros medios no se podía diferenciar. Otros estudios han corroborado este dato de perturbación inflamatoria de las glándulas salivales menores en neuropatías inciertas, particularmente en ancianas y en algunos varones. El diagnóstico en la clínica de los autores no ha sido frecuente en este grupo. A pesar de todo, en el caso de neuropatías sensitivas inciertas puede ser muy esclarecedora la búsqueda de enfermedad de Sjögren.

Las biopsias de nervio han señalado de manera variable entidades como vasculitis necrosante, infiltrados por células e inflamación y destrucción focal de fibras nerviosas. Por lo común, las proteínas de LCR son normales y no hay reacción celular. En las pocas ocasiones en que se exploró en el material de necropsia un ganglio de la raíz dorsal, se observaron infiltrados de mononucleares y linfocitos y destrucción de neuronas.

### Tratamiento

Se han usado corticoesteroides en dosis aproximadas de 60 mg al día de [prednisona](#), [ciclofosfamida](#) (100 mg al día) y [rituximab](#) (1 000 mg al día, separados por dos semanas) cuando la neuropatía es grave, y están indicados cuando hay vasculitis que afecte estructuras renales y pulmonares. Los autores al principio administran 60 mg de prednisona al día, a veces en tándem con plasmaféresis intermitente, pero con pocos indicios de respuesta, antes de añadir un segundo inmunosupresor.

Se recomienda la revisión de las manifestaciones neurológicas del síndrome de Sjögren realizada por Lafitte y por [Berkowitz et al.](#)



## Ganglionopatía sensitiva idiopática (neuropatía atáxica crónica)

Además del síndrome pansensitivo subagudo descrito en párrafos anteriores y cuadros paraneoplásicos, posinfecciosos y tóxicos, se conoce un síndrome idiopático crónico caracterizado por profunda hipoestesia global y ataxia. Los autores han atendido a algunos pacientes con hipoestesia y notable ataxia, que recordaban las de los pacientes descritos por Dalakas. La insensibilidad y las alteraciones sensitivas evolucionaron durante meses y se propagaron a las zonas proximales de extremidades superiores e inferiores y después al tronco. El ataque final se localizó en la cara y la parte más alta de la piel cabelluda. La potencia muscular siguió siendo normal a pesar de la ataxia y la arreflexia completa, y no constituyó un problema el dolor. En unos cuantos pacientes ha habido informes de fasciculaciones, pero no en los atendidos por los autores. En término de un año, muchos de los enfermos terminaron totalmente discapacitados por la ataxia, incapaces de caminar, e incluso de alimentarse por sí mismos. Otro signo fue la insuficiencia del sistema autónomo en unos cuantos enfermos, y uno de los pacientes de los autores terminó sordo. Resultaron ser negativos y frustrantes los estudios extensos en busca de un cáncer oculto, paraproteinemia, enfermedades de Sjögren o Refsum, trastornos autoinmunitarios y todas las causas posibles de una neuropatía atáxica. Por supuesto, es posible que en algunos enfermos exista un tumor no identificado. También en otros casos han surgido todas las manifestaciones de una neuropatía sensitiva del tronco-extremidades, con mínima ataxia o sin ella, o sólo hiporreflexia; los pacientes de ese tipo han seguido una evolución más benigna, pero en ellos no se identificó una causa (Romero et al.). Illa et al. (2001), en una revisión de 17 personas con neuropatía atáxica sensitiva idiopática identificaron anticuerpos contra el gangliósido GD<sub>1</sub>, sólo en un enfermo, y concluyeron que la mayor parte de los casos no tenían un mecanismo de origen inmunitario.

Los estudios de conducción de nervios motores arrojaron resultados normales o alteraciones mínimas, en tanto que al final desaparecieron los potenciales sensitivos (pero ellos originalmente pudieron ser normales). Una manifestación desconcertante en dos personas fue la conservación inesperada de muchos potenciales de nervios sensitivos, incluso después de un año de tener la enfermedad. En esos casos, el trastorno probablemente se localizó en las raíces dorsales y no en los ganglios. En unos cuantos casos la MRI señaló un cambio en las columnas posteriores de la médula espinal, sin duda un fenómeno secundario, como consecuencia de la radiculopatía. En términos generales, el LCR mostró un aumento pequeño de la concentración de proteína, con escasas células o sin ellas, que llegaron a 18/mm<sup>3</sup> en los pacientes de los autores.

El examen histopatológico de los ganglios sensitivos en unos cuantos pacientes ha identificado un cuadro inflamatorio idéntico al de la enfermedad de Sjögren. Prácticamente los autores no obtuvieron buenos resultados en los intentos de tratar esta enfermedad por medio de plasmaféresis, IVIg, corticoesteroides e inmunodepresores.

En este apartado también se menciona una *ganglionopatía idiopática* subaguda o crónica de *fibras finas* que afecta predominantemente la función. Los pacientes de esta categoría se quejan de dolor y ardor en zonas proximales que incluyen la cara, la lengua y la piel cabelluda, con disminución de la percepción del pinchazo de alfiler en áreas afectadas. Los reflejos y la percepción sensitiva de la vibración pueden estar conservados. Gorson et al. (2008) resumieron la experiencia de los autores con los pacientes de ese tipo y las reacciones aisladas y ocasionales al tratamiento. No se ha dilucidado si las manifestaciones sensitivas proximales aberrantes conocidas como “síndrome de la boca ardorosa” (véase cap. 9) se relacionan con esta entidad, pero a veces coexisten.

## Neuropatía idiopática del sistema autónomo

Con este término se nombra un grupo de disautonomías subagudas y crónicas que luego de una evaluación profunda no pueden atribuirse a diabetes, amiloidosis, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad de Fabry, VIH, exposición a toxinas u otra enfermedad sistémica. Se verá que unos cuantos casos se deben a una de varias mutaciones génicas raras, de las que se han descrito cuatro sitios hasta ahora (SPTLC1, HSN2, IKBKAP, NTRK1).

Un grupo interesante, que abarcó casi la mitad de la serie de Suarez et al. (1994), tuvo comienzo agudo y se ajusta al cuadro de “pandisautonomía pura” caracterizado por Young et al. y que fue descrito en párrafos anteriores como variantes del síndrome de Guillain-Barré. Los demás siguen una evolución subaguda o crónica y aproximadamente 25% de dichos enfermos tienen un anticuerpo sérico dirigido contra el receptor de acetilcolina de ganglios sensitivos (Klein et al.). El signo predominante es la hipotensión ortostática; en personas con el anticuerpo mencionado, los signos más frecuentes, según Sandroni et al., fueron cambios pupilares y problemas con la acomodación, xerostomía y queratoconjuntivitis y paresias gastrointestinales. Es posible que un subgrupo en alguna forma guarde relación con el síndrome de Sjögren porque fueron notables los síntomas secos, pero estos últimos también pudieron ser componentes de la insuficiencia del sistema autónomo. No se ha acumulado información suficiente para dilucidar si todos los casos pueden ser explicados por una sola causa o juzgar los efectos de varios tratamientos inmunitarios.

## Neuritis sensitiva migratoria (síndrome de Wartenberg)

Las características definitorias del síndrome son las sensaciones de arrastre y extenuantes de pequeñas áreas cutáneas desencadenadas al extender o distender la extremidad, como ocurriría cuando se intenta alcanzar un objeto, la genuflexión o apuntar con los pies (véase Wartenberg). El dolor es momentáneo, pero deja una zona de insensibilidad circunscrita. Es posible que de alguna manera estén afectados los nervios sensitivos cutáneos y queden irritados durante las maniobras mecánicas. Las áreas afectadas por lo común están en sentido proximal a la distribución sensitiva más terminal de nervios que abarcan, por ejemplo, una zona en la cara lateral de la mano y la porción proximal del meñique o una región más grande sobre la rótula (fueron los sitios afectados en tres de los pacientes de los autores). Se necesitó el transcurso de semanas para que desapareciera la zona de insensibilidad, pero pudo persistir si se habían inducido repetidas veces los síntomas. Excepto tales zonas de analgesia cutánea, los datos de la exploración clínica son normales. Algunos nervios sensitivos particulares pueden mostrar anomalías de su conducción, pero los estudios para evaluar este parámetro generan resultados mayoritariamente normales. Matthews y Esiri han señalado las zonas que pueden mostrar afección en un solo paciente, y descrito un aumento del tejido conjuntivo endoneurial en la biopsia del nervio sural. El síndrome puede aparecer en episodios durante muchos años, y periodos asintomáticos entre uno y otro ataque. A menudo se hace el diagnóstico equivocado de esclerosis múltiple. La imagen histopatológica es imprecisa, pero se ha sugerido alguna forma de fibrosis o inflamación de nervios cutáneos, tal vez semejante al cuadro de perineuritis que será descrito más adelante.

### Perineuritis sensitiva

Asbury et al. (1972) con tal denominación describieron una neuropatía sensitiva cutánea distal, con remisiones parciales, dolorosa, ardorosa y en zonas irregulares. El cuadro histopatológico incluyó algunas cicatrices inflamatorias limitadas al perineurio, con compresión de las fibras nerviosas en el interior. Al igual que ocurre con el síndrome de Wartenberg antes mencionado, no hay perturbación de los reflejos ni de la función motora. Las estructuras afectadas con mayor frecuencia fueron los nervios interdigitales y también las ramas interna y externa del nervio peroneo superficial. Matthews y Squier han descrito una distribución trigémina y occipital de los síntomas sensitivos dolorosos y uno de los enfermos de Asbury et al. (1972) mostró también síntomas de la piel cabelluda. El clínico puede desencadenar de manera característica el signo de Tinel al percutir la piel que está sobre los nervios cutáneos afectados, y denota daño parcial y regeneración de tales estructuras.

En el diagnóstico diferencial se incluyen muchas otras formas de neuropatías sensitivas dolorosas, pero los síntomas de demarcación irregular y dolorosos y a menudo el ardor, permiten diferenciar esta entidad. El diagnóstico se puede corroborar solamente de forma certera con biopsia de una rama cutánea distal del nervio sensitivo. Es posible que algunos miembros del gran grupo de pacientes con pies “ardientes” pudieran tener una neuropatía de fibras finas que afecte fibras nerviosas intradérmicas, por un mecanismo similar (véase adelante).

Desde el informe original se han descrito cambios patológicos perineuriales fibróticos que caracterizan a la perineuritis, principalmente en diabéticos, pero también en personas con crioglobulinemia, enfermedades de la nutrición y cánceres (Sorenson et al.). Sin embargo, tales pacientes muestran perfiles de neuropatías clínicas muy diversas, en particular mononeuritis múltiple y neuropatía desmielinizante. A pesar de ello, el signo patológico de perineuritis pudiera ser menos específico de lo que se pensó inicialmente, pero el síndrome de perineuritis clínica sigue siendo un concepto útil. Una fracción de los casos idiopáticos mejora con corticoesteroides.

### Neuropatía de celiaquía

Entre las muchas manifestaciones neurológicas inusuales atribuidas a la enfermedad, las más conocidas son la ataxia cerebelosa y el mioclonos. Además, Hadjivassiliou et al. han señalado casos de pacientes dentro del espectro de trastornos neuromusculares en quienes antes de que surgiera una enteropatía aparecieron síntomas neurológicos. La más frecuente fue una neuropatía sensitivomotora indefinida, pero un enfermo tuvo mononeuritis múltiple y Chin et al. han señalado un perfil neuropático multifocal. Luostarinen et al., en una pequeña encuesta perspectiva celíaca tratada, informaron que 23% de los enfermos mostraron signos de una polineuropatía, por pruebas de conducción nerviosa, pero fueron escasos los hallazgos clínicos. Los elementos que confirman el diagnóstico son los anticuerpos antigliadina (anticuerpos simples dirigidos contra el gluten), otros anticuerpos más específicos contra la transglutaminasa, y el estudio histológico de una muestra duodenal. Luostarinen et al. sugirieron que el clínico debe buscar los anticuerpos mencionados en sujetos con polineuropatías de origen no esclarecido. No se conoce con certeza el número de los casos de dicho autor que pudieron ser atribuidos a una deficiencia nutricional. Los autores no han atendido un caso definido a pesar de los intentos de detectar anticuerpos especiales contra espárrago, en la valoración de más de 200 casos de polineuropatías por lo demás no esclarecidas.

### Neuropatías asociadas con VIH

Las personas infectadas por VIH pueden presentar fácilmente algunas neuropatías que incluyen una de tipo predominantemente sensitiva que llega a ser dolorosa; una polirradiculopatía lumbosacra, y mononeuropatías de pares craneales (en particular del nervio facial), y de extremidades, CIDP, GBS y mononeuritis múltiple vasculítica; de todas ellas ninguna difiere de las variedades idiopáticas o corrientes, salvo que se detecta a menudo pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (Véase también el [cap. 32](#)). Signos peculiares y comunes de este grupo son el síndrome de neuritis de la cola de caballo por CMV y una neuropatía linfocítica infiltrante, dolorosa, aguda o subaguda, el llamado síndrome de linfocitosis infiltrante difusa (DILS, [*diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome*]; [Moulingier et al.](#)). La polineuropatía también puede ser inducida por los agentes antivirales utilizados para tratar la infección por VIH, como se expone en el [capítulo 32](#).

## SÍNDROME DE POLIRRADICULOPATÍA (CON O SIN INFILTRACIÓN MENÍNGEA)

Constituye uno de los cuadros clínicos más complejos de los nervios periféricos. El ataque de múltiples raíces espinales produce una constelación de manifestaciones que es característica o a veces confusa, por lo regular muy distinta de la que define a una polineuropatía y a mononeuropatías múltiples. Como se describe más adelante, de manera característica la debilidad muscular causada por polirradiculopatía es asimétrica y de distribución variable en zonas proximales y distales de las extremidades, y refleja una distribución de músculos que comparten nervios comunes de raíces (p. ej., la combinación de debilidad en los músculos isquiotibiales y los gemelos, el psoasiliaco, el cuádriceps y el obturador). Sin embargo, músculos que tienen inervación similar no son afectados obligadamente en la misma magnitud ante la contribución desproporcionada que a cada uno hace una raíz particular. La hipoestesia tiende a surgir en zonas irregulares y abarcar zonas proximales y distales de un dermatoma. El dolor es frecuente en el caso de una distribución radicular, pero a veces lo es sólo en la distribución distal de la raíz o en el dorso. Los signos sensitivos tienden a ser menos intensos que los motores. Como un hecho que concuerda con la distribución de raíces nerviosas, a veces no hay ataque de algunos reflejos tendinosos; la normalidad del reflejo aquiliano en combinación con la desaparición del reflejo rotuliano o la situación contraria, sugieren fuertemente una polirradiculopatía (o una plexopatía lumbar). El dolor suele manifestarse en la forma de descargas transfectivas proyectadas en la zona inervada de la raíz afectada. Al igual que ocurre con la mononeuritis múltiple, el efecto acumulativo de múltiples lesiones radiculares remeda a veces una polineuropatía y en este caso el signo patognomónico más útil es la tendencia de la polirradiculopatía a afectar músculos proximales.

Surge un perfil especial de polirradiculopatía en casos en que hay ataque de todas las raíces sensitivas y remeda la tabes dorsal. El estado clínico es semejante al de la ganglionopatía sensitiva ya descrita. La pérdida sensitiva de fibras gruesas y finas se combina con ataxia, en que la potencia es normal y no hay atrofia. Un signo notable es el dolor punzante y ardoroso. En ocasiones los autores han detectado profunda pérdida sensitiva en la cara anterior del abdomen y el tórax en los pacientes mencionados, signo más típico de una polineuropatía axónica crónica.

En otros párrafos han sido descritas algunas de las enfermedades que afectan de manera predominante las raíces nerviosas; se les ha agrupado en tres categorías amplias: 1) enfermedades de la columna vertebral que comprimen raíces vecinas; 2) cuadros infiltrantes de las meninges que de manera secundaria afectan las raíces en su trayecto por el espacio subaracnoideo, en particular infiltraciones granulomatosas neoplásicas, y 3) neuropatías intrínsecas, inflamatorias, infecciosas o diabéticas que muestran predilección por el tramo radicular de los nervios. Las enfermedades meníngeas neoplásicas inflamatorias por lo común se acompañan de incremento de proteínas en LCR y pleocitosis; las demás muestran fórmulas variables en el líquido mencionado.

No es raro que lo que en el comienzo pareció ser una polineuropatía con base en su cuadro clínico, tenga después un perfil electrofisiológico de enfermedad radicular en múltiples niveles raquídeos. [McGonagle et al.](#) estimaron que las polirradiculopatías explicaron 5% de todos los casos enviados a su laboratorio de EMG, y la experiencia de los autores es muy similar a la de ellos. En consecuencia, el estudio complementario más útil es EMG cuidadosa en caso de síndromes neuropáticos complejos, porque es posible conocer la distribución de la desnervación muscular con mayor certeza que la lograda con medios clínicos, y lógicamente se puede derivar un perfil radicular común. De enorme utilidad confirmatoria es la conservación de los potenciales sensitivos en nervios que se distribuyen en regiones de pérdida sensitiva y que también envían fibras al músculo débil y desnervado; tal signo señala que la lesión está en sentido proximal al ganglio de la raíz dorsal y que no afecta los axones sensitivos periféricos. La pérdida de las respuestas F y H tardías también es típica de las polirradiculopatías. La localización proximal de la lesión se corrobora todavía más por las manifestaciones incipientes de debilidad y desnervación en músculos pararraquídeos, glúteos o romboides, que reciben fibras de nervios que nacen en puntos muy proximales desde las raíces. En los casos axónicos de neuropatía, los músculos proximales son los últimos en resultar afectados.

Entre las radiculopatías meníngeas agudas y subagudas, la más común es la infiltración neoplásica (carcinomatosa y linfomatosa). Otras son la enfermedad de Lyme, la sarcoidosis, el ataque de virus herpético, aracnoiditis, neuritis de la cola de caballo que surge en sida por infección por CMV o de manera independiente, meningorradiculitis por virus de Epstein-Barr (EBV). En el pasado la sífilis meníngea era una causa frecuente (tabes dorsal).

Los trastornos de la columna, ejemplificados por la espondilosis lumbar y cervical, comprimen a menudo raíces nerviosas, como se señaló en el [capítulo 10](#). Las metástasis en cuerpos vertebrales pueden comprimir una o varias raíces vecinas al situarse en las acanaladuras posterolaterales del conducto raquídeo y en los agujeros nerviosos proximales. Entre las causas raras de polirradiculopatía aguda está el síndrome lumbosacro crónico, que se acompaña de eventraciones de la duramadre alrededor de raíces nerviosas y que pueden complicar la espondilitis anquilosante.

Sin embargo, el médico a menudo debe esclarecer un perfil de polirradiculopatía subaguda y crónica y anomalías de la fórmula de LCR, en las que después de exámenes extensos no se identifica a algunas de las enfermedades mencionadas. Los autores cada año se enfrentan varias veces con esta forma idiopática de polirradiculopatía. En la necropsia resultarán con infiltración linfomatosa, por tal motivo a veces demandan los servicios de un cirujano para extraer una raicilla motora mesolumbar (L2 o L3) para estudios. Otra entidad con dificultades en el diagnóstico es la polirradiculopatía que afecta raíces motoras de manera exclusiva o predominante y que es idéntica a la enfermedad de neurona motora, salvo que no muestra deservación amplia ni los signos progresivos de motoneurona superior y que difiere de las neuropatías motoras inmunitarias descritas luego, en que no hay bloqueo de conducción.

## SÍNDROME DE POLINEUROPATÍA SENSITIVOMOTORA CRÓNICA

En los síndromes frecuentes que se exponen, evolucionan durante meses o años manifestaciones como disminución de las sensaciones, debilidad, atrofia muscular y arreflexia tendinosa. Dentro de esta gran categoría se distinguen dos grupos. En el primero y el *menos crónico*, la neuropatía surge en el curso de meses, o uno o dos años. Dentro del grupo están los cuadros *adquiridos* como algunas polineuropatías metabólicas y otras mediadas por mecanismos inmunitarios. Dentro de tal categoría también se incluyen neuropatías paraneoplásicas, aunque su comienzo más a menudo es subagudo y su desarrollo casi pleno se produce en varias semanas. La neuritis leprosa es el único miembro infeccioso de esta categoría y la excepción a la norma de que todas las neuropatías crónicas tienen una distribución en gran medida simétrica. Las polineuropatías que componen el segundo grupo son *más crónicas* que las del primero, y su evolución es insidiosa en el curso de años o decenios; son más bien las enfermedades *heredodegenerativas* del sistema nervioso periférico causadas por mutaciones genéticas específicas.

### Formas adquiridas de polineuropatía crónica

#### Polineuropatía que acompaña a la paraproteinemia

Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor la aparición de una polineuropatía sensitivomotora crónica que se acompaña de anomalía en las inmunoglobulinas séricas, aunque no se han definido sus límites, como podrá advertirse en los comentarios siguientes. El exceso de una proteína sanguínea llamada *paraproteína* o “pico M”, por lo regular asume la forma de una inmunoglobulina monoclonal. Pudiera ser una anomalía aislada o un producto secundario de un cáncer de células plasmáticas, de manera específica mieloma múltiple, plasmacitoma o macroglobulinemia de Waldenström. Algunos tipos de pruebas sugieren que un anticuerpo patogénicamente activo, contra componentes de la mielina del axón, aparece cuando menos en algunos de los pacientes. Algunas formas especiales de neuropatía también surgen con la amiloidosis. Más adelante se dedicará atención a las formas adquirida y genética de esta última enfermedad.

#### Neuropatía con gammapatía monoclonal de importancia indeterminada (MGUS, gammapatía monoclonal benigna)

[Forssman et al.](#) describieron originalmente la aparición de una proteína monoclonal de tipo IgM no neoplásica, junto con una neuropatía, y la calificaron de coincidente, hasta que [Kahn \(1980\)](#) definió un vínculo estadísticamente sólido entre los dos trastornos. Se definió una relación más directa al identificar anticuerpos contra nervios periféricos en algunos enfermos que mostraban la proteína de ese tipo en su sangre. Dicha categoría importante de polineuropatía se acompaña de un exceso de tipo monoclonal o a veces policlonal, de alguna inmunoglobulina (IgG, IgM o IgA, rara vez otras y más bien componentes de la cadena ligera kappa [*k*]; véase [Kyle y Dyck](#)). Los casos de ese tipo son mucho más frecuentes que los causados por un trastorno maligno de células plasmáticas. En la experiencia de los autores, las proteínas monoclonales podrían ser el origen del grupo más grande de neuropatías por lo demás no explicadas en los adultos.

La polineuropatía que surge con una gammapatía monoclonal afecta de modo predominante, pero no exclusivo, a varones entre los 60 y 79 años de la vida. Su comienzo es insidioso en el lapso de semanas o meses o más, y surgen insensibilidad y parestesias de los pies y después de las manos, seguidos de debilidad relativamente simétrica, y moderada consunción de tales músculos. En algunos enfermos predominan los signos sensitivos. En las fases iniciales de la enfermedad no desaparecen los reflejos tendinosos, aunque al final no se detectan o disminuyen. La evolución suele ser lenta y

progresiva, a veces no cambia (es estática) después de un año o más, y rara vez muestra remisión y reaparición. De manera típica en el LCR aumenta la cantidad de proteínas, dentro de los límites de 50 a 100 mg/100 ml, y no se debe a la difusión pasiva del exceso de paraproteína y su paso al LCR.

La mayor parte de los casos de polineuropatía junto con gammopatía monoclonal, siguen un perfil desmielinizante o axónico desmielinizante mixto en la EMG y estudio de conducción nerviosa, pero una vez establecida la enfermedad, predominarán las manifestaciones axónicas. Con algunas excepciones, los autores no han podido diferenciar los grupos axónico y desmielinizante con arreglo a su cuadro clínico o por su reacción a las terapias (Gorson et al. 1997, Ropper y Gorson 1998). En las biopsias de nervio sural se advierte desaparición de las fibras mielínicas de todos los calibres; prácticamente no hay ataque de las fibras amielínicas; casi en la mitad de los casos, según Smith et al., aparecen cambios hipertróficos, lo cual refleja ciclos de desmielinización y remielinización con fibrosis. Los autores anteriores identificaron el anticuerpo IgM monoclonal fijado a las vainas sobrevivientes de mielina, y Latov et al. han demostrado que la fracción IgM sérica suele presentar actividad antimielínica.

De manera típica, la concentración de proteína monoclonal en la sangre es menor de 2 g/100 ml y no hay signos de mieloma múltiple ni de otro cuadro maligno de discrasia. Conviene insistir en que con la sola electroforesis de proteínas séricas (SPEP, *serum protein electrophoresis*), de práctica corriente, no se detecta la mayor parte de tales paraproteínas; se necesita inmunolectroforesis (IEP, *immunoelectrophoresis*) o la prueba más sensible de inmunofijación. En el material aspirado de médula ósea se observa una proporción normal de plasmacitos o sólo incremento leve, que son los que generan la paraproteína, y tales células no son morfológicamente atípicas como en el mieloma. Ante el hecho de que el mieloma se manifiesta en aproximadamente 25% de los enfermos muchos años después de que se identifique la gammopatía, el trastorno ha recibido el nombre de *gammopatía monoclonal de importancia indeterminada* (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*), aunque es menos difícil de usar el antiguo término *gammopatía monoclonal benigna*.

La importancia del exceso de inmunoglobulina como causa de neuropatía se advierte al observar que 6% de los pacientes enviados a la Clínica Mayo con polineuropatía crónica de causa desconocida y hasta 20% del material clínico de los autores y de otras series, tuvieron de manera comprobada paraproteinemia monoclonal (por supuesto la mayor parte de enfermos con una paraproteína sanguínea no mostraron a fin de cuentas neuropatía).

A pesar de que IgG es la paraproteína más frecuente en adultos, la polineuropatía surge con frecuencia un poco mayor que como lo hace con la clase IgM. Al combinar tres grandes series de sujetos con neuropatía y paraproteinemias monoclonales (62 pacientes de Yeung et al., Gosselin et al., y los pacientes de los autores publicada por Simovic et al.), 60% de ellos tuvieron paraproteínas de las subclases IgM, 30% de IgG y 10% de IgA. Surge un cuadro idéntico, pero poco común en que sólo hay producción excesiva por parte de los plasmacitos, del componente de la cadena ligera de una inmunoglobulina y aparece exclusivamente en la orina (situación similar a lo que ocurre con la proteína de Bence Jones del mieloma múltiple).

En las investigaciones se observó que 80% de los enfermos tenían un componente de cadena ligera *kappa* ( $\kappa$ ), como fue mencionado, aunque adquirió importancia especial la cadena ligera *lambda* ( $\lambda$ ), como será expuesto más adelante en relación con el plasmacitoma y con el síndrome de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos (POEMS, *polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes*). En la experiencia de los autores y algunos de sus colegas, los sujetos con la paraproteína de tipo IgM a menudo tienen graves signos sensitivos y una anomalía de conducción nerviosa de tipo desmielinizante, en comparación con el grupo que tiene IgG. Sin embargo, con la excepción del síndrome especial de inmunoglobulina contra la glucoproteína que forma parte de la mielina (anti-MAG) (véase adelante), los autores no han detectado la magnitud de la diferencia en manifestaciones clínicas y respuesta al tratamiento entre las subclases de inmunoglobulinas señaladas por otros investigadores (Simovic et al.).

Se han identificado entre las paraproteínas más de una docena de anticuerpos específicos contra la mielina y otros componentes de los nervios, pero las que aparecen en 50% a 75% de individuos con neuropatías vinculadas con IgM, son las que reaccionan con MAG, glucolípidos afines o componentes sulfátidos de la mielina (se conocen estos últimos como el sulfato-3-glucuronilparaglobósido [SGPG, *sulfate-3-glucuronyl paragloboside*] y sulfátidos similares). Signos típicos en el grupo con actividad anti-MAG son la pérdida del sentido propioceptivo con desequilibrio locomotor, temblor y el signo de Romberg, en tanto que tienden a aparecer en etapas posteriores debilidad y atrofia. Otros anticuerpos antineuronales de tipo IgM tienen una relación más provisional con una polineuropatía. Es razonable suponer que las gammopatías monoclonales de tipo IgG también son capaces de causar neuropatías crónicas, pero las pruebas son de menor peso y se basan más bien en la frecuencia de su presencia en casos de una polineuropatía por lo demás no explicada. Por tal motivo se ha sugerido que en muchos casos publicados el vínculo con neuropatía con paraproteinemia IgG es simple coincidencia. Las enfermedades por anti-MAG tienen una progresión constante a distinto ritmo en la mayor parte de los pacientes, pero en cerca del 15% de los sujetos con anticuerpos anti-MAG la enfermedad permanece leve y estática durante varios años en cada ocasión, incluso sin tratamiento.

Ante el peligro de mieloma o enfermedad de Waldenström, por lo regular se realiza el estudio de la médula ósea en algún momento de la evolución, y en particular si la concentración de la paraproteína rebasa los 3 g/100 ml o aumenta progresivamente con el paso de los años, o si surgen otros cambios hematológicos como anemia o trombocitopenia no explicada.

### Tratamiento

En muchos casos de gammopatía monoclonal no complicada, junto con polineuropatía que se relacionan con paraproteínas IgG o IgA, en particular si no es de vieja fecha, con la plasmaféresis se obtiene mejoría pasajera durante algunas semanas o meses (Dyck et al., 1991). El régimen terapéutico por lo común incluye un volumen total de 200 a 250 ml/kg que se intercambia en cuatro a seis tratamientos, en un lapso de unos 10 días, y el plasma extraído se repone con una mezcla de albúmina y solución salina.

En individuos con actividad sérica contra componentes específicos de la mielina (en particular contra la glucoproteína propia de la mielina), los resultados del tratamiento han sido inconsistentes y casi siempre menos favorables. La sola plasmaféresis produce mejoría pasajera en 50% de ellos, pero la mejoría es sostenida sólo en 10% a 20% del grupo de pacientes de los autores. En ocasiones la serie ininterrumpida de plasmaféresis cada dos a cuatro meses produjo respuestas conocidas, pero pasajeras. Según algunos informes, se han logrado resultados un poco mejores con ciclofosfamida o fludarabina intravenosa, micofenolato o clorambucilo VO, junto con las plasmaféresis, en respuesta a la inmunodepresión y en ocasiones ello ha permitido disminuir la frecuencia de plasmaféresis, pero la experiencia de los autores no los ha confirmado. Están en fase de estudio en estas enfermedades productos como el rituximab, que tiene el atractivo de mostrar efecto preferente con la población de linfocitos B, que después del entusiasmo inicial basado en una pequeña serie han tenido resultados contradictorios y en general negativos en varios estudios, incluida la neuropatía anti-MAG, pero es razonable probarlos en casos intratables.

En la mitad de los pacientes con la típica paraproteinemia se ha observado mejoría eficaz con grandes dosis de concentrado inmunoglobulínico intravenoso (IVIg) y en 20% de los que mostraron neuropatía anti-MAG; no obstante, la enfermedad progresa en la mayor parte de los pacientes (Gorson et al 2001). En casi todos los casos, la inmunodepresión y la plasmaféresis o la administración de IVIg, si se usa, deben repetirse de manera indefinida a intervalos de uno a varios meses, según indique la evolución clínica. Por lo general se requiere un catéter permanente para permitir el acceso venoso repetido. El grupo mencionado de neuropatías casi no mejora con los corticoesteroides o definitivamente no mejora.

### Síndrome POEMS, mieloma osteoesclerótico y mieloma múltiple

La neuropatía que acompaña al *mieloma múltiple*; complica 13% a 14% de los casos del mieloma y tiene un vínculo desproporcionadamente grande con la forma osteoesclerótica de la enfermedad. En el suero de más de 80% de las personas con neuropatía mielomatosa se detecta una globulina monoclonal anormal (principalmente con el componente de cadena ligera k en el mieloma múltiple, pero con el componente λ en el tipo osteoesclerótico).

En un grupo especial y pequeño de individuos con mieloma osteoesclerótico se advierte una polineuropatía sensitivomotora y enfermedad sistémica llamada *POEMS* (polineuropatía de moderada intensidad acompañada de organomegalia, endocrinopatía, incremento del nivel de proteína M y cambios cutáneos, en particular hipertricosis y engrosamiento de la piel). El mismo cuadro ha sido conocido como síndrome de Crow-Fukase en Japón, país en que predomina la enfermedad. En muchos casos se advierte linfadenopatía atribuible a la hiperplasia angiofolicular de la enfermedad de Castleman. Otro signo característico de la polineuropatía vinculada con la osteoesclerosis es el aumento extraordinario de la cantidad de proteínas en líquido cefalorraquídeo.

La enfermedad puede sospecharse a partir de rasgos desmielinizantes en los NCS, una espiga de inmunoglobulina en sangre, a veces policlonal o biclonal, en lugar de monoclonal y, como se mencionó, con un componente de cadena λ. Para hacer el diagnóstico es necesario demostrar una o más lesiones osteoescleróticas en un examen radiográfico de los huesos largos, pelvis, columna y cráneo, además de PET, que casi siempre muestra que las lesiones osteoescleróticas son muy activas (el gammagrama óseo es insensible); además se requiere un examen de médula ósea, que muestra aumento moderado en el número de células plasmáticas bien diferenciadas. En la mayoría de los pacientes tratados por los autores, se encontraron varias lesiones óseas discretas concentradas en las costillas y la columna vertebral; el cráneo y los huesos largos pueden alojar también estas lesiones, o es posible que haya una sola lesión, a menudo situada en la columna vertebral. Está justificada la biopsia de una lesión ósea. La organomegalia y cambios cutáneos parecen ser resultado de las concentraciones altas de VEGF que se producen en el tumor y ayudan a confirmar el diagnóstico.

### Tratamiento del síndrome POEMS



La neuropatía que complica a un plasmacitoma solitario puede mejorar en grado extraordinario después de radiar la lesión ósea. Se obtiene a veces mejoría moderada o la estabilización de la neuropatía, en el caso de lesiones múltiples, incluidas las del síndrome POEMS, con quimioterapia ([melfalán](#) y [prednisona](#)) y puede ocasionar mejoría moderada o estabilización de la neuropatía. En los pacientes de los autores, la plasmaféresis ha generado resultados inconstantes a corto plazo, pero positivos. Según algunos estudios, es difícil afirmar la utilidad de la plasmaféresis y de IVIG. Se han probado diversos fármacos para combatir el mieloma múltiple, con resultados dudosos. Se han probado con resultados ambiguos ([Kuwabara et al., 2008](#)) el trasplante de células madre autólogas o el de [bevacizumab](#) (anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGF) y con algunos resultados positivos en series sin testigos ([Karam et al.](#)).

#### Macroglobulinemia de Waldenström

*Macroglobulinemia* fue el término aplicado por Waldenström a un cuadro sistémico que afectaba más bien a personas de edad avanzada y que se caracterizaba por fatiga, debilidad y diátesis hemorrágica. En el estudio inmunoelectroforético de la sangre se observó un incremento extraordinario y predominantemente monoclonal de la fracción plasmática de IgM. En promedio, la mitad de las personas con enfermedad de Waldenström y polineuropatía mostrarán anticuerpos específicos anti-MAG, situación similar a la que se observa en aproximadamente 33% de pacientes con paraproteínas de tipo IgM no malignas. (Una fracción indeterminada de personas con paraproteína benigna de tipo IgM, con el curso de los años terminará por mostrar enfermedad de Waldenström.) Unos cuantos enfermos con hiperproteinemia de Waldenström tendrán un estado de hiperviscosidad, manifestada por lentificación difusa de las circulaciones retiniana y cerebral, con lo cual surgen de manera episódica confusión, coma, deficiencia de la visión y a veces accidentes vasculares (*síndrome de Bing-Neel*). La mayor parte de los reportes atribuyen este síndrome a la infiltración neural con células plasmáticas malignas, y no al aumento de viscosidad.

La polineuropatía evoluciona en el curso de meses o más y puede ser asimétrica, en particular en sus comienzos, pero termina por ser bilateral, predominantemente sensitiva, y distal. El perfil de los pacientes de los autores ha mostrado evolución muy lenta y se circunscribió inicialmente a los pies y las piernas, con ataxia sensitiva y desaparición de los reflejos rotuliano y aquiliano. El nivel de proteínas en LCR por lo común aumentó y también lo hizo la fracción globulínica. En un paciente cuyo caso señalaron [Rowland et al.](#), la polineuropatía fue puramente motora y remedió la enfermedad de motoneurona. Más adelante será expuesto el tratamiento.

#### Crioglobulinemia

Como se menciona en la sección de neuropatías vasculíticas, la *crioglobulina*, proteína sérica que se precipita al enfriarse, por lo común es del tipo IgG o IgM y muy a menudo es policlonal. La crioglobulinemia puede surgir sin un cuadro al parecer acompañante (crioglobulinemia esencial), pero también acompaña a trastornos de muy diversa índole como mieloma múltiple, linfoma, conjuntivopatías, infección crónica y en particular hepatitis C. En una fracción pequeña de los casos esenciales y los sintomáticos aparece una neuropatía periférica; a veces ella evoluciona en un lapso de días para mostrar remisión rápida. Más a menudo asume la forma de una pérdida sensitivomotora simétrica distal que aparece de manera insidiosa (76% de los casos en la serie publicada por [Gemignani et al.](#)), acompañada de fenómeno de Raynaud y erupciones purpúricas de la piel. En el comienzo, los síntomas neuropáticos consisten a veces en dolor y parestesias que pueden ser desencadenados por la exposición al frío (por lo común no hay sensibilidad al frío). Más adelante surgen debilidad y consunción musculares más bien en las extremidades inferiores que en las superiores, en una distribución aproximadamente igual, a la que siguen los cambios vasculares. En algunos casos puede haber una mononeuropatía múltiple con deservación intensa en el territorio de los troncos afectados (9% a la serie publicada por [Gemignani et al.](#); consultar el trabajo de [García-Bragado et al.](#)). En unos cuantos pacientes ha habido combinación de los dos síndromes neuropáticos. Como se comentó, para detectar la crioglobulina se necesita manejo especial de la muestra de sangre que debe ser llevada al laboratorio en un baño de agua tibia para evitar la precipitación de la proteína.

Cualquiera de los estados paraproteinémicos puede surgir junto con una polineuropatía por amiloide, tema al que se le destinará una sección.

No se han estudiado en forma completa los aspectos patológicos de las neuropatías crioglobulinémica y macroglobulinémica y no hay certeza de los mecanismos por los cuales dichos trastornos originan la neuropatía. El neurólogo supone que algún componente de la paraproteína actúa como un anticuerpo antineural o que el depósito de la proteína por algún mecanismo ejerce un efecto tóxico en los nervios o los vasos endoneuriales. En el paciente al que se le practicó una necropsia muy detallada por parte de los autores, se observó degeneración axónica distal amplia del tipo indeterminado, sin depósito de amiloide ni células de inflamación; en otros casos publicados se identificó amiloide en el nervio, y se atribuyó la neuropatía de manera directa a tal factor. Los depósitos inmunitarios de IgM han permeado las capas internas del perineurio en el paciente cuyo caso publicaron Ongerboer de [Visser et al.](#) [Dalakas y Engel \(1981b\)](#) hicieron observaciones similares. En otros casos, la neuropatía de la crioglobulinemia es

resultado del depósito de crioglobulinas en el interior de vasos, que causa una mononeuritis múltiple vasculítica más aguda, como se expuso en párrafos anteriores ([Chad et al.](#)).

#### Tratamiento

En las neuropatías vinculadas con Waldenström., en ocasiones se ha logrado mejoría en los síntomas sistémicos y neuropáticos con [prednisona](#), el alquilante [clorambucilo](#), [ciclofosfamida](#) y plasmátesis repetidas, aunque la recuperación ha sido incompleta. El anticuerpo monoclonal [rituximab](#) ha sido eficaz en estudios pequeños. No hay consenso sobre el tratamiento óptimo de la neuropatía crioglobulinémica. Los autores han utilizado plasmátesis, y han agregado la inmunodepresión en la variedad vasculítica de la enfermedad.

#### Neuropatía primaria adquirida por amiloide (no familiar, AL)

Se ha identificado un tipo heredofamiliar de amiloidosis (amiloidosis familiar [FA, *familial amyloidosis*]) que se describe adelante. Además, se han detectado innumerables casos esporádicos de una neuropatía periférica causada por depósito de amiloide. Como se observa en la variedad familiar, el trastorno puede atacar el corazón, los riñones y las vías gastrointestinales; este tipo adquirido de enfermedad por amiloide ha recibido el nombre de *amiloidosis sistémica primaria* para distinguirla de la variedad propia de las enfermedades crónicas. El término es desorientador porque en muchos casos el amiloide proviene de una paraproteína circulante, pero la proporción de fuentes “benignas” de la proteína y de plasmacitos malignos, varía con el informe. Por ejemplo, en la gran serie reunida por [Kyle y Bayrd](#), sólo 26% de los sujetos con amiloidosis primaria tuvieron una discrasia maligna de plasmacitos; el dato anterior concuerda con la experiencia de los autores, pero en otras series se detectaron cifras de mieloma incluso de 75%. De cualquier forma, 90% de los casos de amiloidosis primaria son resultado de una proteína monoclonal en la sangre (rara vez policlonal). Las enzimas de macrófagos desdoblan las moléculas mayores de inmunoglobulina y se agregan las cadenas ligeras para formar depósitos de amiloide en tejidos, o los plasmacitos pueden producir de modo directo cadenas ligeras (“enfermedad de cadenas ligeras”). La cadena ligera  $\lambda$  predomina en la variedad idiopática de amiloidosis y la cadena  $k$  es más frecuente en el mieloma. En unos cuantos pacientes, la cadena ligera apareció solamente en la orina (en la forma de proteína de Bence Jones).

En la amiloidosis primaria no hay pruebas de que en épocas anteriores hubiese enfermedad o que coexistiera ella (excepto el vínculo con la paraproteinemia o el mieloma múltiple). La *amiloidosis secundaria* (AA), cuadro poco frecuente hoy día, es resultado de alguna infección crónica u otro cuadro de vieja fecha fuera del sistema nervioso, y por norma no se acompaña de alguna neuropatía (p. ej., tal situación no es citada en una gran serie reciente de [Lachmann et al. \[2007\]](#)). A diferencia de ello, la *amiloidosis familiar*, la tercera variedad, casi siempre aparece con neuropatía, pero se acompaña de paraproteína sólo en una fracción pequeña de casos, y la cantidad de inmunoglobulina es mínima (consúltese “Neuropatías hereditarias por amiloide [FA]” más adelante).

La amiloidosis primaria es más bien enfermedad de varones ancianos y la mediana de edad en la fecha del diagnóstico es de 65 años. En el material clínico de los autores, la mayor parte de los enfermos había tenido una neuropatía periférica, pero tal situación pudiera traducir un sesgo de envío, dado que en otras series hubo ataque en menos de 33% de los enfermos ([Kyle et al.](#)). Los síntomas y los signos neuropáticos son semejantes a los de la polineuropatía hereditaria por amiloide que se describirá más adelante, pero la enfermedad evoluciona con ritmo mucho más rápido.

El síndrome inicial es predominantemente sensitivo, es decir, incluye entumecimiento, parestesias y a menudo dolor en zonas distales, signos que más bien son característicos de ataque de fibras sensitivas finas (pérdida de la sensación de dolor y temperatura). Tanto el cuadro doloroso y los signos de sistema autónomo descritos después diferencian dicha enfermedad de otras neuropatías paraproteinémicas y también de muchas otras polineuropatías. Surge después la debilidad, circunscrita en los comienzos a los pies, pero que se torna más extensa al evolucionar la enfermedad hasta abarcar manos y brazos. Sólo en fecha tardía se advierte desaparición de fibras, principalmente gruesas, que median las sensaciones de tacto, presión y propiocepción. Se sabe que 25% de los sujetos tienen el síndrome del túnel del carpo, por infiltración del retináculo flexor. En casos excepcionales, se han vinculado con amiloidosis cuadros distintos de la polineuropatía predominantemente dolorosa y sensitiva; se ha señalado ataque preferente de nervios motores, raíces lumbares, plexopatía y amiloidomas que abarcan troncos únicos (ciático, facial y trigémino). Es difícil explicar los casos poco comunes de mononeuritis múltiple.

El *ataque del sistema autónomo* puede ser intenso en la neuropatía por amiloide (familiar o primaria), y manifestarse desde el comienzo de la enfermedad; en esa fase algunos de los pacientes de los autores presentaron perturbaciones de motilidad gastrointestinal como diarrea episódica y mareo ortostático, o impotencia y alteraciones vesicales. En las pupilas el reflejo fotomotor puede ser lento; a veces se observa hipohidrosis. También se detecta, como complicación rara, una *miopatía por amiloide*, infiltrante. Su cuadro inicial es el agrandamiento y endurecimiento de muchos

músculos, en particular los de la lengua (macroglosia), faringe y laringe.

La enfermedad evoluciona con rapidez relativa y la mediana de supervivencia es de 12 a 24 meses. Cualquier neuropatía indolora que evoluciona durante años posiblemente no sea consecuencia de amiloidosis, aunque los autores han atendido a un paciente con esas características. La muerte es consecuencia de los efectos de los depósitos de amiloide en riñones, corazón o vías gastrointestinales, y las manifestaciones del ataque estaban ya presentes en más de la mitad de los sujetos cuyo cuadro inicial fue la neuropatía. También es característico el síndrome nefrótico.

El método más útil de cribado en busca de neuropatía por amiloide es el análisis del suero y orina en busca de alguna paraproteína anormal. Le sigue en utilidad el estudio microscópico de un fragmento de biopsia del panículo abdominal, encías o mucosa rectal en busca del amiloide depositado en tejidos o vasos sanguíneos. La confirmación diagnóstica es grande en la biopsia de los nervios sural o de vísceras afectadas; con el tejido muscular se obtienen resultados variables. La biopsia de hígado arroja resultados positivos en casi todos los casos de amiloide primario y en los riñones hay infiltración por amiloide en 85% de los enfermos. En algunos de los pacientes atendidos por los autores, que tuvieron un síndrome clínico típico de neuropatía por amiloide, pero en quienes en el nervio sural no se detectó dicha sustancia, el diagnóstico fue confirmado sólo por las biopsias seriadas de material de numerosos sitios (panículo, riñones o hígado). Si se observa desaparición importante de fibras nerviosas en el nervio sural, puede ser escasa la tinción congófila y también la birrefringencia característica de amiloide, y así generar un resultado falsamente negativo. También tiene suma importancia asegurar la exactitud de la tinción congófila, al compararla con tejido testigo positivo y negativo, del mismo laboratorio. En el LCR la concentración de proteínas es normal o un poco mayor, pero ello no permite diferenciar el cuadro neuropático respecto de otros.

[Lachmann et al. \(2002\)](#) destacaron que 10% de los pacientes que al parecer, por los criterios usuales, tienen amiloidosis primaria, a la postre expresarán un trastorno de tipo genético. Sin embargo, como ya fue mencionado, sólo una fracción pequeña de este último grupo presenta una gammopatía monoclonal y que tienden a estar en grupos pequeños (se ha calculado que aparece en 25% de los casos familiares, pero los autores no han observado tal situación). La diferencia anterior y la evolución rápida de la forma adquirida primaria son útiles para diferenciarla de la de tipo genético, que se describirá después.

Además de los tipos familiares de evolución más lenta, entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de una neuropatía adquirida por amiloide están las variedades mielomatosas, las neuropatías tóxicas y nutricionales de fibras finas, polineuropatía diabética, la polineuropatía paraneoplásica, la enfermedad de Sjögren y una neuropatía sensitiva idiopática de fibras finas. Todas ellas causan dolor y, en opinión de los autores, son más frecuentes que la amiloidosis.

#### TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA AMILOIDEA

El pronóstico de la amiloidosis primaria y la neuropatía que la acompaña es sombrío. Apenas si son eficaces procedimientos como inmunomodulación, inmunodepresión (que pudiera ser útil en la nefropatía), o la eliminación del amiloide por plasmaféresis. Otra estrategia es la supresión de la médula ósea con dosis altas de [melfalán](#) seguido de remplazo de células primordiales (obtenidas previamente del paciente). Varios de estos pacientes han sobrevivido por años con mejoría notable de la neuropatía. En fecha reciente se demostró el beneficio de varias moléculas pequeñas diseñadas para prevenir la agregación de fibrillas amiloides, como se explicará más adelante.

El dolor es un problema grave en las neuropatías por amiloide, y puede ser tratado por medio de parches transcutáneos de [fentanilo](#) o con narcóticos VO. La hipotensión ortostática mejora con el empleo de medias elásticas, [midodrina](#) y mineralocorticoides y dormir con la cabecera de la cama elevada de modo que todo el cuerpo del paciente muestre una angulación dirigida hacia los pies.

#### Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Austin en 1958 diferenció esta forma de polineuropatía, de la polirradiculopatía inflamatoria aguda o GBS, y para ello se basó en su evolución duradera y recidivante, engrosamiento de los nervios y mejoría con los corticoesteroides. Si se excluye la duración de la evolución, las formas aguda y crónica son semejantes en muchos puntos. Ambas son polirradiculoneuropatías extensas por lo común con disociación citoalbuminológica del LCR (mayor concentración de proteínas, sin células o unas pocas de ellas). Ambas presentan las anormalidades de conducción nerviosa que son características de una neuropatía desmielinizante (disminución de la velocidad de conducción y con bloqueo de conducción parcial en nervios motores), y en su cuadro patológico ambas tienen infiltrados inflamatorios perivenosos multifocales y similares. Sin embargo, existen diferencias importantes, las más notables son sus formas de evolución, las respuestas al tratamiento y el pronóstico. Por norma, la CIDP (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy) comienza gradualmente, evoluciona con lentitud, de manera progresiva irreversible o escalonada y alcanza su

intensidad máxima después de algunos meses. Desde el principio puede ser asimétrica o afectar predominantemente los brazos. Sin embargo, en una fracción pequeña de enfermos (16% en la serie de [McCombe et al. \[1987b\]](#) y en una proporción menor en las series de los autores), en el comienzo la enfermedad emergió a partir de un caso leve o moderado de GBS, y en tal situación la enfermedad recidivó o simplemente se empeoró de manera lenta y progresiva.

En sujetos con CIDP por lo común no se identifica el antecedente de una infección, como ocurre en casos de síndrome de Guillain-Barré. Además, la CIDP puede ser diferente de GBS desde el punto de vista inmunitario, ante el hecho de que algunos antígenos de tipo HLA surgen en pacientes con CIDP, con mayor frecuencia de como lo hacen en la población normal, en tanto que en las personas con GBS no existe una propensión clara de que aparezcan los antígenos mencionados. Por último, a diferencia de lo observado en GBS agudo, muchos casos de CIDP mejoran satisfactoriamente con la administración de [prednisona](#). En este punto surge una situación ambigua, porque, como se mencionó en la sección sobre GBS, [Hughes et al. \(1992\)](#) describió a un grupo de personas con polineuritis en quienes la debilidad evolucionó de manera irremisible durante cuatro a 12 semanas y que mejoró con los corticoesteroides (GBS subagudo), y ello una vez más borró la diferenciación entre GBS y CIDP.

La pérdida sensitivomotora simétrica y crónica junto con signos electromiográficos de desmielinización son los elementos que definen esencialmente la enfermedad. El incremento de la concentración de proteína en LCR es tan frecuente que podría agregarse como criterio diagnóstico. Los signos típicos en los NCS son del bloqueo de conducción multifocal, como se describió en el [capítulo 2](#); prolongación de las latencias distales ("bloqueo distal"); lentificación de la conducción nerviosa a menos de 80% de las cifras normales en varios nervios; desaparición de las respuestas tardías y dispersión de los potenciales de acción muscular compuestos, elementos que reflejan desmielinización en nervios motores. Los autores han identificado uno o varios de los cambios anteriores en 75% de sus enfermos ([Gorson et al., 1997](#)). En las etapas incipientes de la enfermedad hay que buscar con gran minuciosidad signos de desmielinización, por estudio de múltiples nervios en varios sitios de su trayecto. Después de algunos meses se advierte un grado moderado de cambio axónico (30% en la serie de los autores), pero el proceso fundamental sigue siendo de múltiples focos de desmielinización. Un hallazgo bastante confiable es la ausencia de los cambios de desnervación en la EMG en los comienzos de la enfermedad, a pesar de la debilidad y la menor amplitud de los potenciales de acción motora (que denotan un bloqueo desmielinizante de la conducción en un sitio proximal).

Se cuenta para revisión con grandes series de casos de CIDP. [Dyck et al. \(1975\)](#) estudiaron 53 enfermos en quienes la neuropatía evolucionó por más de seis meses. La evolución clínica fue monofásica y de progresión lenta en alrededor de 33% de los pacientes; en el siguiente 33%, fue escalonada y progresiva y en el tercio restante, fue recidivante. Los periodos de empeoramiento o mejoría se midieron en semanas o meses. Los síntomas iniciales fueron debilidad de las extremidades, particularmente de los músculos proximales de la pierna o insensibilidad, parestesias y disestesias de las manos y los pies. En 45 de los 53 enfermos los signos correspondieron a los de una polineuropatía sensitivomotora mixta con debilidad de los músculos del hombro, brazo y muslo, además de la disfunción motora y sensitiva en las zonas distales de los miembros. En cinco enfermos, la neuropatía fue sólo motora, y en otros tres, sólo sensorial. Fueron muy poco comunes las anomalías de los pares craneales y en seis pacientes hubo nervios firmes y engrosados. En la serie de los autores no se insistió en la aparición frecuente de un temblor similar al cerebeloso en casos de larga duración.

En la serie publicada por [McCombe et al. \(1987a y 1987b\)](#), que abarcó 92 pacientes, se identificaron dos subgrupos mayores: los que tuvieron *recidivas* (y que correspondieron a los casos progresivos de recidivas y graduales de [Dyck et al. \[1975\]](#)), y a los que *no tuvieron recidiva*. En la serie de los autores, que en la actualidad abarca más de 100 pacientes, impresionan los diversos perfiles variantes iniciales clínicos. En aproximadamente 10% la insensibilidad y la debilidad de las manos antecedieron a la afección de los pies, que es poco usual en otras polineuropatías, y una forma atáxica sensitiva, una forma totalmente motora, y mononeuropatías sobreañadidas a una polineuropatía generalizada de poca intensidad, que explicaron aproximadamente 5% de los casos.

Como ya fue mencionado, en una fracción pequeña de los enfermos comienza en la forma de GBS agudo, pero sigue su evolución o presenta recidiva en los meses siguientes ([Gorson et al., 1997](#)). [Hughes et al.](#) han hecho resúmenes integrales de la enfermedad. Todos los estudios en cuestión incluyeron pacientes cuya evolución clínica duró más de ocho a 12 semanas; por tal razón, se ha terminado por definir a CIDP en parte como una polineuropatía progresiva, con la duración mencionada.

Como podría imaginarse a partir de la experiencia con el GBS, hay síndromes variantes que concuerdan con CIDP, pero tienen características clínicas especiales. El mejor descrito es el *bloqueo de conducción multifocal* (llamado neuropatía sensitiva y motora desmielinizante adquirida multifocal, *MADSAM*), pero también se ha descrito un proceso polirradicular que se manifiesta como una enfermedad atáxica con pérdida sensitiva atribuible a fibras grandes y potenciales de acción de nervios sensitivos conservados ([Sinnreich et al.](#)), así como una neuropatía distal de progresión lenta

(*neuropatía simétrica desmielinizante adquirida distal*, [DADS, *distal acquired demyelinating symmetrical*]). Respecto a esta última, la mayoría de los pacientes tiene trastornos y latencias distales muy prolongadas sensitivas y a veces motoras, y dos tercios de los sujetos tienen una gammopatía monoclonal IgM relacionada, con un componente de cadena ligera κ. La enfermedad responde poco al tratamiento, lo que concuerda en algunos aspectos con las neuropatías por anti-MAG, pero por la mayor parte de las manifestaciones clínicas y electrofisiológicas prece ser una variante de CIDP (Katz et al.).

Uncini et al., y Gorson y Ropper describieron el estado de polineuropatía de predominio axónico cuyo cuadro clínico simula CIDP y que responde en cierta medida a los mismos tratamientos inmunomoduladores. Los autores de este texto tienen la impresión de que se trata de una neuropatía inmunitaria comparable a CIDP, pero con destrucción preferente de axones, no de mielina. Se desconoce su frecuencia como causa de polineuropatía adquirida, pero los autores atienden varios casos nuevos cada año.

Otro elemento reconocido es la frecuencia (incluso 25% de los pacientes en alguna serie, aunque menor en la experiencia de los autores), con la cual surge un cuadro sistémico como paraproteïnemia, linfoma, una adenopatía reactiva e indiferenciada o lupus, junto con la polineuropatía desmielinizante inflamatoria (incluso al margen del raro proceso DADS ya mencionado). Tales cuadros coexistentes generan problemas de nosología que podrían solucionarse al calificarlos en forma mixta, por ejemplo “CIDP con paraproteïnemia”, o “CIDP con lupus” y así separar tales casos de la variedad idiopática. Estas polineuropatías inflamatorias sintomáticas mejoran con los corticoesteroides, aunque en forma impredecible, y con el tratamiento de la enfermedad primaria.

#### Datos de laboratorio

La concentración de proteínas en LCR aumenta en más de 80% de los individuos con CIDP, típicamente en límites de 75 a 250 mg/100 ml. En casos raros se identifica papiledema y un síndrome de hipertensión intracraneal (cap. 29), en relación con las concentraciones extraordinariamente grandes de proteína en LCR (por lo común mayor de 1 000 mg/100 ml). En 10% de los enfermos aumenta la fracción de gammaglobulina en LCR y hay moderada pleocitosis a base de linfocitos (a menudo en pacientes seropositivos a VIH), un porcentaje considerablemente mayor que el observado en las series de los autores.

En el material de biopsia del nervio sural en la mitad de los casos se advierten infiltrados intersticiales y perivasculares de células de inflamación, aunque el clínico esperaría que casi todos los nervios presentaran tales cambios si se obtuvieran muestras de un número suficiente de nervios. En algunas muestras se identifica sólo desmielinización o en casos de vieja fecha desaparición importante de todas las fibras nerviosas. Como se observa en GBS, la desmielinización al parecer es producto de la acción de los linfocitos T y los macrófagos en el interior del endoneurio y el perineurio. La desaparición de las fibras mielínicas es variable y muchas de las fibras residuales al parecer pasan por una fase de degeneración walleriana o muestran cambios de desmielinización segmentaria o desmielinización-remielinización. En los casos de recidiva y recurrentes se advierten con nitidez las formaciones en capas de cebolla. Los escasos estudios adecuados de necropsia han señalado sólo inflamación mínima o en zonas irregulares, y un grado notable de daño axónico, que quizá traduce la larga duración de la enfermedad antes de las exploraciones. Prineas y McLeod han insistido en la presencia de edema endoneurial y subperineurial.

#### Tratamiento

En algunas investigaciones se ha demostrado un beneficio a breve plazo con el goteo endovenoso de dosis grandes de globulina *gamma* (IVIg, un total de 2 g/kg en goteos divididos, en un lapso de cuatro a cinco días), véase Hahn et al. 1996b. Más de la mitad de los pacientes de los autores mejoraron con dicho tratamiento, aunque sólo después de que transcurrieron semanas o meses, y luego de ese lapso habrá que repetir el goteo para conservar la mejoría clínica. El deseo de ahorrar los efectos adversos de la administración indefinida de prednisona (véase adelante), hacen de esta modalidad terapéutica una alternativa razonable, en algunos casos durante casi 10 años sin efectos adversos. Los individuos que necesitan tratamiento en los intervalos breves, como para volver impráctico tal método, se han beneficiado de la adición de dosis pequeñas de prednisona o de un inmunosupresor, como será descrito. Los inconvenientes principales de IVIg son su costo y las horas necesarias para la venoclisis. Se han señalado casos raros de síndrome nefrótico, meningitis aséptica, enfermedad del suero, oclusión trombótica venosa o arterial que incluyen accidente vascular e hipotensión, en particular si el ritmo de goteo es muy rápido.

La mitad de los sujetos con CIDP también reaccionan satisfactoriamente a las plasmaféresis. Dyck et al. (1986a) en un estudio prospectivo doble ciego observaron que la plasmaféresis hecha dos veces por semana durante tres semanas generó un efecto beneficioso en la discapacidad neurológica y en la conducción nerviosa. La respuesta a la plasmaféresis en los pacientes de los autores ha sido similar a la obtenida con IVIg, y con corticoesteroides,

pero en opinión de los autores, algunos pacientes responden a un tipo de tratamiento y no a otro. Los efectos de las plasmaféresis en muchos pacientes se desvanecen en 10 a 21 días o incluso menos. En algunos la respuesta dura más tiempo, como observaron [Dyck et al. \(1986a\)](#), y también en la serie publicada por [Hahn et al. \(1996a\)](#). Por las razones anteriores, los autores prefieren probar la plasmaféresis o el concentrado de inmunoglobulina antes de imponer al paciente un tratamiento con [prednisona](#) por largo tiempo. La facilidad relativa de administrar IVlg inclina la balanza a utilizarla en primer lugar, seguida de una serie de plasmaféresis, si no surge mejoría. Si se advierte una respuesta nítida, pueden bastar tres o cuatro series breves de plasmaféresis o repetir las venoclisis de concentrado inmunoglobulínico para que el paciente obtenga un mejor nivel de función. Los tratamientos anteriores pueden complementarse con dosis pequeñas de [prednisona](#) si se tornan imprácticas las venoclisis o las plasmaféresis frecuentes. La experiencia de los autores es que en aproximadamente 33% de los pacientes, la administración de IVlg y las plasmaféresis dejan de ser beneficiosas después de repetirlas por un año o más. No se cuenta con el régimen ideal en cuanto a alguno de los tratamientos y la orientación se basa en datos de la exploración clínica e informes del paciente sobre la reaparición de síntomas después de un intervalo de semanas o meses después del tratamiento. Uno de los problemas más difíciles en este campo es no contar con mediciones clínicas útiles para orientar en el tratamiento con IVlg y plasmaféresis, e incluso los ajustes adecuados de las dosis de corticoesteroides. Frecuentemente el terapeuta es influido por el temor del paciente de perder en cualquier campo, incluso cambios mínimos en los síntomas sensitivos o motores.

Originalmente los corticoesteroides eran la base del tratamiento, pero muchos pacientes terminaron por depender de ellos y presentar sus efectos adversos. Nuestro criterio es usarlos como complemento de los tratamientos mencionados, pero algunos centros los emplean en primer lugar. El régimen usual comienza con administración de 60 a 80 mg/día de [prednisona](#), que se disminuye de modo paulatino en el curso de meses hasta llegar a su mínima dosis eficaz típicamente 25 a 40 mg. Aunque no se dispone de datos de algún estudio con grupo testigo que los corroboren, los autores han observado que es posible interrumpir el uso de los corticoesteroides sin ocasionar recidivas en algunos pacientes, al permitir que la disminución de la dosis sea lenta en el transcurso de meses o un año. Los intentos de interrumpir a menor plazo el uso de los corticoesteroides han hecho que se necesiten en ciclos nuevos o surjan recidivas.

Algunos pacientes no responden a los corticoesteroides en los primeros dos meses, pero mejoran si se continúa el tratamiento. [Barohn et al. \(1989\)](#) observaron que la mejoría más temprana ocurre sólo después de dos meses de tratamiento y alcanza su punto máximo en cerca de seis meses. Además de los bien conocidos efectos colaterales, el fármaco puede causar temblor o exagerar el causado por la neuropatía. Hay reportes de largas remisiones de varios años con el uso de pulsos de corticoesteroides orales en dosis altas o diario, como las publicadas por [Eftimov et al.](#), que usaron 40 mg de [dexametasona](#) al día durante cuatro días, repetida por seis ciclos, o 60 mg de [prednisolona](#) diaria por seis semanas. En caso de que una prueba terapéutica sostenida de [prednisona](#) sea infructuosa, se recomienda un curso de [azatioprina](#) (durante al menos tres meses), 3 mg/kg en una sola dosis diaria ([Dalakas y Engel, 1981a](#)), pero un estudio con grupo testigo no mostró beneficio con esta combinación y los autores han tenido poco éxito con ella.

Si las medidas mencionadas son insatisfactorias, cabe agregar [ciclofosfamida](#), micofenolato, [rituximab](#) u otros inmunodepresores similares, pero los autores no han podido extraer conclusiones firmes sobre la eficacia de tales regímenes combinados.

En algunos pacientes que atienden los autores han sido útiles las dosis grandes de [ciclofosfamida](#), aunque también han sido ineficaces frecuentemente (consúltese [Brannagan et al.](#) y la revisión del propio Brannagan que relaciona los estudios clínicos aplicables). El régimen usual es de 50 mg/kg por vía IV, diariamente durante cuatro días, seguido del uso del factor estimulante de colonias de granulocitos, que se comenzará en el décimo día, hasta que se recupera el número absoluto de neutrófilos. Han surgido señalamientos individuales de los buenos resultados con el trasplante de células madre autólogas después de quimioterapia con dosis grandes, pero un enfermo mostró recidiva después de cinco años ([Vermuelen y van Oers](#)); lo anterior podría resultar una opción en casos graves y farmacorresistentes. Los autores no han hallado explicación de la mejoría extraordinaria y la salud ininterrumpida de algunos de los pacientes después de una grave infección bacteriana tóxica ([Ropper, 1996](#)).

Se ha afirmado que los individuos con recidivas discretas tienen un mejor pronóstico que los que siguen una evolución progresiva. En la serie de [McCombe \(1987b\)](#) se afirmó que 73% al final se recuperaron, pero el pronóstico a largo plazo, en términos generales, ha sido insatisfactorio. En menos de 10% de los enfermos a la postre la enfermedad desapareció; como aspecto adicional, en ocasiones surge remisión inexplicada. Al revisar los datos de la vigilancia quinquenal de 38 enfermos de la serie de [Kuwabara et al.](#), se obtiene una cifra de 49% con remisión completa o parcial, mucho más grande que la obtenida en la serie de los autores.

### Neuropatía motora multifocal y bloqueo de conducción multifocales

Algunas polineuropatías que comparten muchas de las características de CIDP han sido definidas con base en atributos clínicos, inmunitarios o



electrofisiológicos peculiares; comprenden en particular la *neuropatía motora multifocal* (MMN, *multifocal motor neuropathy*) y el *bloqueo de conducción multifocal* (llamado también *MADSAM*, como ya se mencionó). Este último cuadro tiene como característica principal el bloqueo de la conducción de nervios mixtos en focos particulares, en un número escaso de troncos, como fue descrito antes. En la neuropatía motora multifocal se advierte sólo bloqueo en la conducción de nervios motores.

Diferenciar entre una y otra entidades ha sido difícil. Existen semejanzas en el cuadro clínico y en la respuesta al tratamiento (consúltese [Delmont et al.](#)), pero es útil diferenciar los dos síndromes. La neuropatía motora multifocal (pero no el bloqueo de conducción multifocal) se ha relacionado en la mitad de los casos con un particular IgM (anti-G<sub>M1</sub>) que es el dirigido contra un componente gangliósido de la mielina periférica ([Pestronk et al.](#)). Por esa razón, algunos autores consideran que la enfermedad pertenece a la clase de neuropatías paraproteínicas (consúltese la cita de [Simmons et al.](#)), y que posee características propias suficientes en clínica como para asignarle una categoría separada. Su importancia como entidad nosológica reside en la semejanza de su cuadro clínico con un tipo de esclerosis lateral amiotrófica (ALS) de motoneurona inferior sola y, a diferencia de tal esclerosis, su posible mejoría con el tratamiento. La importancia fisiopatológica contra G<sub>M1</sub> se corrobora por la transmisión transplacentaria de una neuropatía motora a un neonato ([Attarian et al.](#)).

La neuropatía motora multifocal y el bloqueo de conducción motor predominan en varones; el cuadro inicial suele ser una mononeuropatía motora aguda o subaguda que se manifiesta, por ejemplo, por debilidad de la muñeca o pie péndulo y a ella se agrega de manera insidiosa otra parálisis motora focal. El trastorno es indoloro, a diferencia de la mononeuritis múltiple vasculítica, afecta de manera incompleta el nervio y en su forma común no se acompaña de síntomas sensitivos, como parestesias o insensibilidad. A pesar del carácter desmielinizante del trastorno en sus comienzos, casi siempre hay atrofia del músculo debilitado, en cuestión de meses, y puede haber escasas fasciculaciones y con ello remedar esclerosis lateral amiotrófica. Sin embargo, la debilidad no guarda proporción con la atrofia. Por lo común desaparece el reflejo tendinoso o disminuye en una región afectada, pero por razones inexplicadas, algunos enfermos tienen hiperreflexia intensa en uno o varios nervios. La experiencia de los autores ha indicado que este último cambio reflejo no alcanza el nivel para ser considerado como “patológico” y categóricamente el clono y los signos de Babinski no forman parte de la enfermedad, como en el caso de ALS.

Cuando coexisten los signos motores con los sensitivos o la hipoestesia y se lentifica la conducción sensitiva en regiones del bloqueo de conducción motora (bloqueo de conducción multifocal), se ha utilizado el acrónimo MADSAM (neuropatía sensitiva y motora desmielinizante adquirida multifocal [*multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy*]), pero la enfermedad, a pesar de que se parece al bloqueo de conducción multifocal, se asemeja más a CIDP; ello concuerda con el llamado síndrome de Lewis-Sumner (véase [Lewis et al. 1982](#)), según la descripción de las mononeuropatías múltiples distales, asimétricas, indoloras y subagudas realizada por ambos autores y sus colegas. En sus enfermos hubo ataque de los nervios cubital y mediano, así como un bloqueo de conducción motora y lentificación sensitiva de los nervios afectados. Como dato curioso, dos de sus cinco pacientes originales tuvieron neuritis óptica, signo que no fue señalado más adelante. No hubo relación directa de la enfermedad con anticuerpos contra G<sub>M1</sub>, si bien pocos pacientes con el trastorno sensitivomotor presentarán éstos.

### Tratamiento

En el caso del bloqueo de conducción motora multifocal y neuropatía motora, con o sin anticuerpos anti-G<sub>M1</sub>, han resultado eficaces goteos de IVIg, si bien temporalmente, en más de la mitad de los enfermos. Algunos expertos se declaran en favor de la adición temprana de [rituximab](#) en pacientes rebeldes al tratamiento o cuando no se puede sostener la frecuencia de venoclis y, si esto falla, optan por [ciclofosfamida](#). Otros fármacos inmunomoduladores se han estudiado en series pequeñas con resultados diversos. No hay respuesta a los corticoesteroides. La enfermedad MADSAM reacciona de manera semejante a los corticoesteroides, IVIg, o plasmaféresis, como sucede con la CIDP en casi todos los casos.

### Polineuropatía de origen urémico

La polineuropatía es una de las complicaciones más frecuentes de la insuficiencia renal crónica. Robson ha calculado que alguna neuropatía complica la insuficiencia renal terminal en 66% de los pacientes, a punto de comenzar las diálisis. Las cifras de Bolton son muy similares; 70% de sus pacientes que eran dializados de manera regular, presentaron una polineuropatía, y en 30% del total de sus enfermos, fue moderada o intensa. Como describieron [Asbury et al. \(1963\)](#), la neuropatía se manifiesta por parálisis sensitivomotora simétrica, progresiva e indolora de las extremidades inferiores y después de los escapulares. En algunas personas el síndrome comienza con disestesias ardorosas de los pies o con sensaciones reptantes o de arrastre y pruriginosas de piernas y muslos que tienden a empeorar por la noche y que ceden con el movimiento (similar al síndrome de “piernas inquietas” descrito en el [cap. 18](#)). La insuficiencia renal acompañada de diabetes origina una forma de polineuropatía particularmente grave.

La combinación de debilidad y atrofas musculares, arreflexia, hipoestesia y una distribución de predominio distal del déficit neurológico de miembros inferiores casi no deja duda de la naturaleza neuropática del trastorno. Por lo común, la neuropatía evoluciona en el curso de meses. Se han publicado casos no frecuentes de una polineuropatía sensitivomotora más aguda que afecta principalmente diabéticos sometidos a diálisis peritoneal, como se expuso en párrafos anteriores (Ropper, 1993; Asbury et al., 1963). También se ha descrito una rara polimiositis urémica con hipofosfatemia (Layzer). La neuropatía se ha observado con todos los tipos de neuropatías crónicas. En el origen de la neuropatía crónica, puntos más importantes que la naturaleza de la lesión renal son la duración y la intensidad de la insuficiencia renal y de la uremia sintomática.

En el caso de la hemodiálisis por largo tiempo, se estabilizan los síntomas y signos neuropáticos, pero sólo unos cuantos enfermos mejoran. De hecho, la hemodiálisis rápida puede empeorar temporalmente la polineuropatía (o tal vez sus síntomas). En comparación con la hemodiálisis, al parecer se obtiene mayor mejoría con la diálisis peritoneal en la neuropatía, pero tal observación no se ha corroborado con firmeza. La recuperación completa que surge en un lapso de seis a 12 meses suele ser consecuencia del trasplante renal logrado por causas que serán explicadas adelante.

Los signos histopatológicos corresponden a los de la degeneración axónica no específica ni inflamatoria. En casos de evolución rápida, hay una tendencia al ataque mayor de fibras gruesas, situación que se advierte particularmente en los estudios electrofisiológicos en que se identifica lentificación de las velocidades de conducción nerviosa, pero no hay bloqueo de conducción como se observa en otras polineuropatías desmielinizantes adquiridas. En todos los tipos de polineuropatías urémicas, los cambios patológicos son más intensos en los segmentos distales de los nervios, con la cromatólisis esperada de sus cuerpos celulares.

Se desconoce la causa de la polineuropatía de origen urémico y es factible que intervenga la llamada teoría de la “molécula media”. La etapa final de la insuficiencia renal se acompaña de la acumulación de sustancias tóxicas con pesos moleculares en límites de 300 a 2 000 kDa. Además, se ha demostrado que la concentración de tales sustancias, que incluyen a la metilguanidina y el mioinositol, guarda relación con el grado de la neurotoxicidad (Funck-Brentano et al.). La diálisis no aminora grandemente la cantidad de tales toxinas (y con ello los signos clínicos de la neuropatía). A diferencia de lo señalado, el riñón trasplantado elimina de manera eficaz sustancias de pesos moleculares muy amplios, lo cual explicaría la mejoría casi invariable de la neuropatía después del trasplante. Como ocurre con la encefalopatía urémica, al parecer la urea sola administrada a animales de experimentación y en estudios comparativos en humanos no induce una neuropatía metabólica.

### Polineuropatía alcohólica-nutricional

Como se describió en detalle en el capítulo 41, prácticamente todos los sujetos con polineuropatía alcohólica-nutricional que por alguna razón no recibieron tratamiento a base de restauración de proteínas y vitaminas, pueden llevar a un grado extremo la debilidad y la atrofia de extremidades inferiores y, en menor magnitud, de los miembros escapulares. Por tal razón, la enfermedad en cuestión, a pesar de que su evolución es subaguda y se describió en párrafos anteriores de este capítulo, se torna una causa frecuente de polineuropatía crónica. Se observan por lo común notables signos sensitivos y dolor intenso en zonas distales y alodinia. Algunos casos de neuropatía diabética tienen un comportamiento similar.

### Polineuritis de la lepra

Constituye el mejor ejemplo de neuritis de origen infeccioso, causado por la invasión directa de los nervios por *Mycobacterium leprae*, microorganismo acidorresistente. La enfermedad aún es frecuente en India y África central y se detectan focos endémicos de menor magnitud en algunas partes de América del Sur, en Florida, Texas y Louisiana, que están en la costa del Golfo de México. Se han informado brotes limitados durante el tratamiento para VIH, con los armadillos como vector probable.

La lesión inicial de la lepra es una mácula o pápula cutánea de aspecto inocuo, por lo común hipopigmentada y sin sensibilidad; es causada por la invasión de *M. leprae* de los nervios cutáneos. En sujetos con algún grado de resistencia inmunitaria a la infección, la enfermedad se detiene en esta etapa y se le califica de *lepra indeterminada*, o puede evolucionar y asumir otras formas, las cuales dependen de modo principal, de la resistencia del hospedador. Los bacilos pueden invadir localmente y causar un granuloma epiteloide circunscrito que abarca nervios cutáneos y subcutáneos y que resulta en la clásica zona hipopigmentada de insensibilidad e hipoestesia superficiales (*lepra tuberculoide*). Los nervios sensitivos subcutáneos subyacentes pueden estar palpablemente engrosados. En caso de invasión de un nervio grueso muy cerca del granuloma (los nervios más afectados son el cubital, el mediano, el ciático poplíteo, el retroauricular y los faciales), se puede agregar a las zonas de anestesia cutánea un déficit sensitivomotor en la distribución de ese nervio.

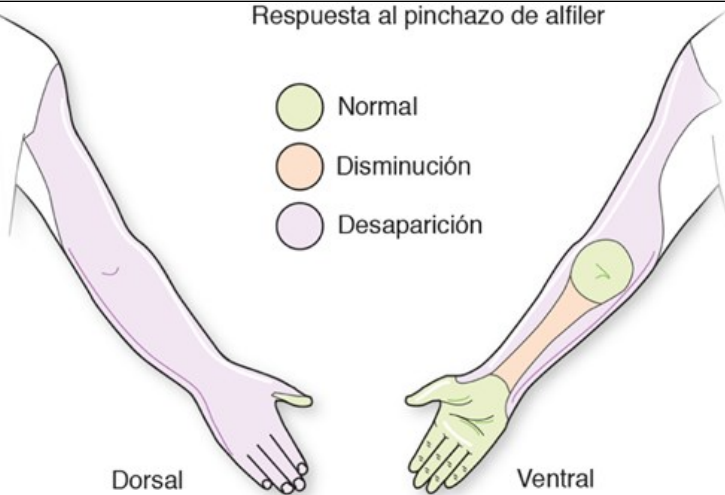
A diferencia de la variedad tuberculoide limitada de la lepra, la falta de resistencia al bacilo permite que éste prolifere y se propague por la sangre y

surja infiltración difusa de la piel, cuerpos ciliares, testículos, ganglios linfáticos y nervios (*lepra lepromatosa*). La invasión extensa de nervios cutáneos genera un perfil simétrico de desaparición de las sensaciones de dolor y temperatura, que abarcan los lóbulos de las orejas y la nariz, así como la cara dorsal de manos, codos, antebrazos y pies y la cara anterolateral de las piernas, distribución que depende de la frialdad relativa de tales zonas de la piel. Este *perfil que depende de la temperatura* es el signo más característico de la enfermedad, como señaló nuestro colega TD Sabin. Los mapas sensitivos que elaboró (fig. 43–4) son típicos de casos establecidos. El cuadro evoluciona en el curso de años. Al final, la anestesia termina por abarcar casi toda la superficie cutánea. Después de la hipoestesia intensa hay deficiencia de la función motora por invasión de nervios de músculos en el punto en que están más cerca de la piel (el nervio cubital es el más vulnerable). Se advierte anhidrosis en zonas de hipoestesia, pero por lo demás no hay ataque del sistema nervioso autónomo. A diferencia de otras polineuropatías, en la lepra no se pierden los reflejos tendinosos a pesar de la hipoestesia amplia, y probablemente ello depende de la indemnidad de muchos de los nervios que van a los músculos y los sensitivos más gruesos. Ante la anestesia extensa el individuo no identifica lesiones y, como consecuencia, aparecen infecciones, cambios tróficos y pérdida de tejido. Las variaciones en la inmunidad del hospedador resultan en variantes de la enfermedad que poseen ambas características, tuberculoide y lepromatosa (lepra dismórfica). En unos cuantos casos aparece eritema nudoso. El diagnóstico se puede hacer con material de raspado de la piel o de biopsia, pero por lo común se necesitan múltiples muestras.

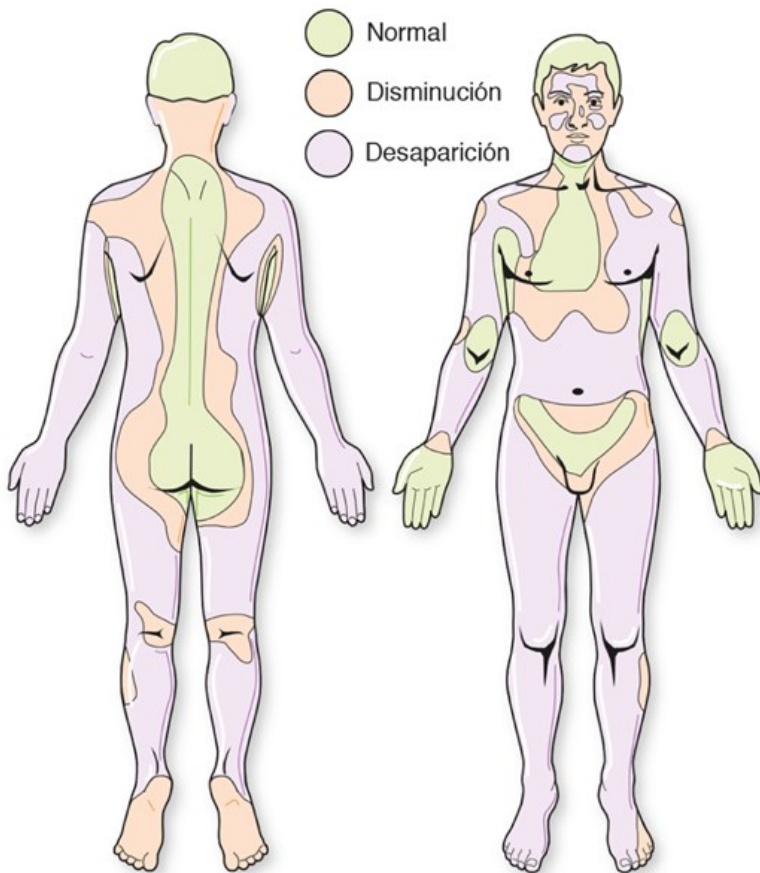
FIGURA 43–4.

Perfiles de la hipoestesia en la lepra. La localización de las áreas mencionadas hasta las zonas más frías del cuerpo es peculiar de la enfermedad. Existe analgesia casi general, pero que respeta las regiones más tibias, como la línea media de la espalda, espacios poplíteo y antecubital, parte inferior del abdomen e ingles, así como la cabeza y cuello. (Tomada con autorización a partir de Sabin TD: Preservation of sensation in a cutaneous vascular malformation in lepromatous leprosy. *N Engl J Med* 282:1084, 1970.)

### Respuesta al pinchazo de alfiler



### Pinchazo de alfiler



Fuente: A.J.H. Repper, M.A. Samuel, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor. Principios de neurología, 11e.  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Los hallazgos en los NCS son variados, pero casi siempre incluyen rasgos congruentes con una polineuropatía sensitivomotora heterogénea, pero generalizada, que abarca datos de desmielinización como descenso en la velocidad de conducción nerviosa, dispersión temporal y, en ocasiones, bloqueo de la conducción.

### Tratamiento

En todas las formas de lepra se necesita el tratamiento con sulfonas durante largo tiempo (la [dapsona](#) es el fármaco más usado), [rifampicina](#) y [clofazimina](#). Las lesiones cutáneas de la forma lepromatosa mejoran con la [talidomida](#), aunque ella por sí misma puede causar una neuropatía sensitiva ([Barnhill y McDougall](#)). En fases en que disminuye la inmunidad la enfermedad puede reactivarse o haber conversión de la forma tuberculoide a la lepromatosa.

### Polineuropatía con el hipotiroidismo

No existe certeza de la validez de este trastorno y los autores no han detectado un caso definido. Se sabe que algunas perturbaciones peculiares del músculo de fibra estriada complican el hipotiroidismo, pero pocas veces se ha demostrado una polineuropatía definida. No obstante, algunos ancianos mixedematosos se quejan de debilidad e insensibilidad de pies, piernas, y en mayor extensión, las manos, sin que exista alguna explicación de tal cuadro. Los signos usuales son arreflexia, disminución en las sensaciones vibratoria, de posición articular y tacto-presión y debilidad de las zonas distales de las extremidades (véase [Dyck y Lambert](#)). Las manifestaciones neuropáticas rara vez son intensas. Disminuye la velocidad de conducción de nervios y aumenta el contenido proteínico de LCR, a más de 100 mg/100 ml. Es posible que este último signo refleje el mayor contenido proteínico del suero, en el estado hipotiroideo. La mejoría subjetiva y la reversibilidad completa o casi completa de los signos neuropáticos después de administración de hormonas tiroideas es una prueba en favor de su origen hipotiroideo. En biopsias de nervios se ha identificado una filtración edematosa de proteínas en el endoneurio y el perineurio, que es una especie de material mucoide metacromático. [Dyck y Lambert](#) (quienes tuvieron el mérito de haber atraído la atención hacia tal neuropatía), informaron desmielinización segmentaria en preparados de fibras hechas por aplastamiento. En cortes observados en microscopio electrónico, otros autores observaron un incremento pequeño en el nivel de glucógeno, mucopolisacáridos ácidos y agregados de glucógeno y cuerpos laminares citoplásmicos en las células de Schwann.

También se ha observado, junto con un síndrome de tiroiditis linfocítica crónica y alopecia ([Hart et al.](#)), una polineuropatía de tipo sensitivomotor.

### Polineuropatía sensitiva de fibras pequeñas idiopática (síndrome de pies entumecidos y ardorosos)

El cuadro en cuestión no alcanza el estado o validez de una entidad propia, pero muchos neurólogos atienden a innumerables casos con una polineuropatía sensitiva idiopática no progresiva, sobre todo en pacientes ancianos. Los signos usuales son parestesias de pies y piernas, hipoestesia y arreflexia aquiliana. Las manos pueden mostrar ataque leve, pero no aparecen o son leves la debilidad de piernas y el desequilibrio. También se conoce una variedad dolorosa (véase adelante).

En la experiencia de los autores, la situación más frecuente es la de las ancianas con *ardor e insensibilidad de los pies* (durante años) de evolución lenta que asciende a los tobillos o mitad de las pantorrillas. Son pocos los signos físicos en la exploración. A menudo se advierte desaparición mínima de la sensación de pinchazo de alfiler y térmica y a veces disminuyen los reflejos aquilianos. En el curso de los años el cuadro evoluciona poco. Muchos de los casos son idiopáticos, pero existen amplias diferencias diagnósticas, que incluyen las enfermedades mencionadas, definidas por [Mendell y Sahenk](#) (el [cuadro 43-5](#) incluye datos adaptados de su trabajo).

Cuadro 43-5

## CAUSAS DE NEUROPATÍAS SENSITIVAS DOLOROSAS

*Comunes*

Nutricional  
Idiopática en el anciano  
Diabetes  
Vasculitis  
Restos del síndrome de Guillain-Barré  
Insuficiencia renal  
Conjuntivopatías, en particular enfermedad de Sjögren  
Por virus de inmunodeficiencia humana

*Menos comunes*

Amiloidosis, familiar y primaria  
Mutación del conducto de sodio activado por voltaje  
Paraneoplásica  
Sarcoidosis  
Neuropatía tóxica, en particular la intoxicación por arsénico  
Enfermedad de Fabry  
Perineuritis

Fuente: con autorización de [Mendell y Sahenk](#).

De forma similar, son normales o casi lo son los estudios electrofisiológicos y en unos cuantos se advierte disminución de los potenciales del nervio sural y cambios mínimos de amplitudes motoras. Después de descartar las causas incluidas en el cuadro, queda un grupo sustancial de pacientes que necesitan alivio sintomático. En algunos son útiles la [gabapentina](#) y los antidepresivos y la aplicación nocturna de crema analgésica en las plantas y dedos del pie. Algunos de los enfermos más graves al parecer han mejorado con la venoclisis de concentrados de globulina *gamma*, pero dichas observaciones necesitan ser corroboradas ([Gorson y Ropper, 1995](#)). En algunos casos de pies ardorosos se advierte disminución notable del número de nervios sensitivos intradérmicos en las piezas de biopsia, pero no hay certeza de la importancia de este dato ([Periquet et al.](#)) y el diagnóstico clínico de una neuropatía de fibras pequeñas en los pacientes de edad avanzada afectados puede inferirse sin este procedimiento.

Las causas identificables de neuropatía sensitiva dolorosa en el anciano incluyen diabetes, alcoholismo con deficiencias nutricionales, enfermedad del tejido conjuntivo, amiloidosis y vasculitis. Se presume que en los casos idiopáticos hay una neuropatía similar de fibras pequeñas, pero la situación clínica usual es que no pueda identificarse la causa. Una causa posible en estas neuropatías, caracterizadas sobre todo por ardor doloroso, es que hay una anomalía en el conducto de sodio que vuelve hiperexcitables a las neuronas o fibras sensitivas. En la experiencia de un grupo de Maastricht, ocho de 28 pacientes en los que no fue posible hacer el diagnóstico etiológico de una neuropatía de fibras pequeñas, tenían mutaciones en el gen *SCN9A*, que codifica el conducto de sodio activado por voltaje  $\text{Na}_v1.7$ . La mutación producía un incremento en la función de este gen y aumentaba la excitabilidad de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal ([Faber et al.](#)). Una causa rara más de este síndrome se vincula con el hallazgo de anticuerpos contra la periferina, heredado como rasgo dominante ([Stogbauer et al.](#)).

## FORMAS GENÉTICAS DE POLINEUROPATÍA CRÓNICA

La polineuropatía que evoluciona lentamente en el curso de 10 años o más invariablemente tiene origen genético. El cuadro neuropático puede ser extraordinariamente restringido como se observa en la analgesia de tipo familiar con úlceras en pies, o extenso, como en la atrofia muscular peronea familiar. Estas neuropatías muy crónicas suelen comenzar en los inicios de la vida, pero a veces el propio paciente o sus parientes no precisan con exactitud la fecha de comienzo. En lactantes, el trastorno puede ser considerado erróneamente como distrofia o atrofia muscular infantil, hasta que se practican estudios sensitivos. En el niño en desarrollo, al aumentar con la edad naturalmente su potencia y volumen musculares, puede ser difícil saber si la enfermedad es progresiva, pero casi siempre tienen problemas para correr o caminar, lo que les impide mantenerse al ritmo de otros niños,



les hace sufrir lesiones repetidas en los tobillos y golpes en los dedos de los pies, calificados de “torpeza” o caídas. Signos que indican netamente la presencia de algunos de estos problemas en cualquier edad son el pie cavo, los dedos en martillo y en casos extremos el pie equino. Algunas de las deformidades suelen detectarse en muchos de los casos de polineuropatía hereditaria generalizada. En etapas posteriores de la vida, los cambios tróficos de la piel y del hueso en zonas distales de las extremidades denotan afección de fibras finas del dolor y la presencia de deformaciones y degeneraciones de articulaciones (articulación de Charcot). Los efectos mutilantes son consecuencia de lesiones repetidas a las zonas sin sensibilidad y la ausencia de reflejos vasculares de tipo autónomo. Por lo regular, la atrofia de músculos y los cambios tróficos en la piel son más intensos que en las formas adquiridas de polineuropatía.

En el lapso de años puede haber incremento leve o moderado del contenido de proteínas de LCR. Se conserva la denominación enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) (tipo 1), la cual presenta lentitud de la conducción nerviosa como consecuencia de un trastorno en la mielina. Un signo característico de la neuropatía hereditaria es la uniformidad de los cambios electrofisiológicos, es decir, un grado similar de disminución en la velocidad de conducción nerviosa en todos los nervios, rasgo que distingue a este grupo de la mayor parte de las neuropatías adquiridas. La distinción entre los tipos desmielinizantes y axónicos de las neuropatías hereditarias se basa en la velocidad de conducción en los nervios motores (casi siempre cubital o mediano) en los brazos, una velocidad de conducción menor de 38 m/s define la categoría desmielinizante.

Para el lector no familiarizado con las enfermedades neuromusculares, su clasificación, nomenclatura y número de genes que las codifican representan un mar confuso de información. Sin embargo, se valora al paciente de una manera más circunscrita al notar que los tipos desmielinizantes heredados como rasgos dominantes se designan CMT1 y los tipos axónicos dominantes, como Charcot Marie de tipo 2 (CMT2). El grupo de mielopatías con inicio en la lactancia (también llamada enfermedad de Dejerine-Sottas o neuropatía hipomielinizante congénita), se clasifican como CMT3, mientras que la mayor parte de las neuropatías hereditarias recesivas (axónicas y desmielinizantes) se denominan CMT4. Además, hay formas con enlentecimiento intermedio de la conducción que no son fáciles de clasificar. Una nomenclatura antigua utiliza el término neuropatías motoras-sensitivas hereditarias, o HMSN, para los principales tipos CMT. Las neuropatías sensitivas hereditarias (HSN) y las neuropatías sensitivas hereditarias autónomas (HSAN) se consideran entidades separadas. Esta categoría incluye diversas neuropatías metabólicas y tipos que no se ajustan a la clasificación CMT.

Algunos hallazgos genéticos recientes han facilitado un poco el problema de la clasificación y permitieron generar una nosología más o menos paralela a la clínica. Los sistemas mostrados en los cuadros 43-2 y 43-6 representan un intento por conciliar los datos clínicos y los genéticos.

Cuadro 43-6

**CLASIFICACIÓN DE LAS NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS HEREDITARIAS<sup>a</sup>**

	ANATOMÍA PATOLÓGICA	INICIO	GEN	SIGNOS CLÍNICOS Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS
<b>I. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) y trastornos similares</b>				
1. CMT1 (mielopatía predominantemente hereditaria)				
CMT1A*	Desmielinizante	c	Duplicación de PMP22	Arreflexia temprana, debilidad distal e hipoestesia
CMT1B*	Desmielinizante	c, a	Proteína de mielina P0 (MPZ)	Arreflexia temprana, debilidad distal e hipoestesia
CMT1C	Desmielinizante	A	TNF- $\alpha$ inducido por lipopolisacáridos (LITAF)	
CMT1D, MCT4E	Desmielinizante	c, a	Factor de transcripción EGR2	Puede ser intensa y congénita
CMT1F, CMT2E	Desmielinizante axónica	c, a	Subunidad ligera de neurofilamento (NEFL) o mutación puntual PMP22	

Hipomielinización Congénita	Desmielinizante c	c	Factor de intercambio de guanina Rho	Leve o asintomática
2. CMT2 (axonopatía predominantemente hereditaria)				
CMT2A*	Axónica	c, a	Cinesina-proteína motora KIF1Bβ	
CMT2A2 (alt)	Axónica	c, a	Mitofusina (MFN2)	
CMT2B	Axónica	a	Proteína RAB7 fijadora de GTP	
CMT2C	Axónica	c, a	TRPV4	Parálisis de cuerdas vocales y diafragma
CMT2D	Axónica	a	glicilo t-RNA sintetasa (GARS)	
CMT2F	Axónica	c, a	Proteína de choque térmico (BSPB1)	Evolución lenta y ataque motor predominante
3. AR-CMT2-(axonopatía hereditaria recesiva)				
AR-CMT2A	Axónica		Lámina de membrana nuclear (LMNA)	
4. CMT3-(enfermedad de Dejerine-Sottas)	Desmielinizante	inf	PMP22 más común; también P0, EGR2 (véase antes)	
5. CMT4 (mielinoaxonopatía hereditaria recesiva)				
CMT4A	Desmielinizante	c	Proteína de diferenciación inducida por gangliósido (GDAP1)	Puede ser progresiva rápidamente
CMT4B	Desmielinizante	c	Proteína relacionada con la miotubularina (MTMR2)	Mielina plegada focalmente
CMT4B 2	Desmielinizante	c, a	Factor fijador de SET (MTMR13)	
CMT4C	Desmielinizante	c	SHT3TC2	Escoliosis temprana
CMT4D	Desmielinizante	c	Proteína Nm-ycDRG1 de células de Schwann (NDRG1)	Neuropatía e hipoacusia
CMT4F	Desmielinizante	c	Proteína de la membrana nuclear (periaxina; PRX)	Comienzo temprano, intensa
6. CMT1 X (desmielinizante ligada a X)	Desmielinizante	c, a	GJB1	Similar a CMT1A
7. Plexopatía braquial recurrente (AD)	Axónica	c, a	Desconocido	Plexitis braquial dolorosa y focal
8. HNPP*	Axónica	c	Deleción del gen PMP22	Atrapamientos focales, neuropatía crónica
II. Neuropatía sensitiva y autónoma hereditaria (HSAN)				

1. HSAN1 (AD)	Axónica	a	Palmitoiltransferasa de serina	Deficiencias de fibras sensitivas finas y motoras distales
2. HSAN2 (AR)	Axónica	inf	Nueva proteína neuronal	
3. HSAN3 (Riley-Day, AR)	Axónica	inf	Proteína vinculada con la cinasa (IKBKAP)	
4. HSAN4 (AR)	Axónica	inf	Receptor TrkA/NGF	SN congénita con anhidrosis
5. HSAN5 (AR)	Axónica	inf	Factor $\beta$ de crecimiento nervioso	Ausencia de dolor
<b>III. Polineuropatías por amiloide (AD) familiares</b>				
1. Tipo 1: portuguesa	Axónica	a	Transtiretina	El trasplante de hígado puede ser beneficioso
2. Tipo 2: Indiana-Suiza	Axónica	a	Transtiretina	El trasplante de hígado puede ser beneficioso
3. Tipo 3: Van Allen	Axónica	a	Apolipoproteína A1	
4. Tipo 4: finlandesa	Axónica	a	Gelsolina	Piel laxa y facies de “sabueso”; déficits corticoespinales de columnas posteriores
<b>IV. Trastornos hereditarios del metabolismo de lípidos que origina neuropatía (AR)</b>				
1. Leucodistrofia Metacromática	Desmielinizante	inf-a	Arilsulfatasas A y B	
2. Enfermedad de Krabbe	Desmielinizante, axónica	inf-a	Galactosidasa $\beta$	El trasplante temprano de médula ósea puede ser beneficioso
3. Enfermedad de Fabry	Axónica	c	Galactosidasa $\alpha$	Dolor termoinducido, máculas
4. Suprarrenomieloneuropatía (XR/XD)	Desmielinizante, axónica	inf-a	Transportador en ABCD1	El trasplante temprano de médula ósea puede ser beneficioso
5. Enfermedad de Refsum	Desmielinizante	inf-a	Fitanoil- $\alpha$ CoA-hidroxilasa	La restricción alimentaria puede mejorar la enfermedad
6. Enfermedad de Tangier	Axónica	a	ABC1	Neuropatía de fibras finas; debilidad facial; concentración de HDL muy baja
7. Bassen-Kornzweig	Axónica	c	MTP	Acantocitosis, ataxia cerebelosa
<b>V. Neuropatías hereditarias diversas</b>				
1. Neuropatía axónica gigante (AR)	Axónica	c	Gigaxonina	
2. Porfiria (AR)	Axónica	c, a	Porfobilinógeno desaminasa	Pueden mejorar con hematina y glucosa

3. Neuropatías de tipo “mitocondrial” (NARP)	Axónica			Retinitis pigmentada
4. Desmielinización intensa de SNP, SNC (AD)	Desmielinizante	inf, c	Factor de transcripción SOX10 de mielina	Hipomielinización de SNC y SNP

<sup>a</sup>La tipografía *cursiva* con un asterisco señala variedades más comunes. CMT1A representa alrededor de 40% de casos con una mutación identificable, CMT1B y HNPP alrededor de 6% cada una y CMT1X aproximadamente 6% de varones afectados.

a (*adult*), Comienzo en la vida adulta; c (*childhood*), comienzo en la niñez; inf (*infantile*), comienzo en la lactancia.

De este extenso y variado grupo, sólo el tipo sensitivomotor de Charcot-Marie-Tooth es el que probablemente vean los neurólogos y médicos generales con cierta regularidad. Este grupo se ha vuelto muy grande conforme se descubren más mutaciones individuales, pero un pequeño número explica la mayor parte de los casos. Las variedades frecuentes se indican en cursivas en el [cuadro 43-6](#). Las principales formas de neuropatía hereditaria se designan como subcategorías de la enfermedad CMT, agrupadas por tipos de herencia y descritas con más detalle a continuación.

## Polineuropatías hereditarias de tipos sensitivomotor-autónomo mixto

### Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipos 1 (desmielinizante) y 2 (axónica) y neuropatías relacionadas

([cuadro 43-6](#))

#### Manifestaciones clínicas

Éstas son las formas más frecuentes de neuropatía periférica hereditaria y en realidad de todas las enfermedades neurológicas hereditarias. Los síntomas iniciales en la infancia de torpeza e imprecisión atlética ya se mencionaron antes, a los cuales se agregan deformidades de los pies, arcos altos y dedos en martillo. Es posible que haya antecedentes de fracturas del tobillo, pie caído, callos plantares y necesidad de tratamiento podiátrico a temprana edad o úlceras indoloras en el pie. En la adolescencia puede desarrollarse una apariencia en “botella de champaña invertida” en los brazos. El caso típico de CMT inicia durante la infancia tardía o adolescencia, aunque los neurólogos están conscientes de que cada vez más casos, sobre todo del tipo 2, atraen la atención hasta la madurez. Los casos de CMT1 casi siempre aparecen en el primer decenio de edad, mientras que la edad de inicio más frecuente del tipo CMT2 es el segundo decenio, incluso más tarde. Se dice que los signos motores y sensitivos son más graves en el primer tipo ([Harding y Thomas, 1980](#)). Los pacientes adultos tienen dificultad para establecer la fecha de inicio de los síntomas, mucho más en las formas leves; incluso es posible que ni siquiera estén conscientes de que tienen una neuropatía. En algunos casos, los extensos cambios en la conducción resultan palpables sólo cuando se realizan pruebas para el diagnóstico de un problema no relacionado o cuando un padre se percata de su propia neuropatía mientras es diagnosticada la enfermedad en su hijo. Algunos tipos presentes en la adultez incluso tienen una forma de inicio subagudo o de apariencia aguda, sobre todo los tipos con proteína mielina cero (MPZ) y con la delección PMP22 (proclividad hereditaria a las parálisis por presión).

Como la descripción clínica fue publicada en 1886 casi al mismo tiempo por Tooth en Inglaterra y por Charcot y Marie en Francia, se unieron todos los nombres, aunque Eulenberg (1856), Friedreich (1873), Ormerod (1884) y Osler (1880) habían registrado casos similares antes. Los dos avances importantes en la comprensión de esta enfermedad desde sus descripciones originales han sido la separación de los principales subtipos con base en sus manifestaciones electrofisiológicas (EMG) y el descubrimiento de las mutaciones genéticas que causan la mayor parte de tales padecimientos.

No es posible señalar la frecuencia de la enfermedad con precisión por su heterogeneidad clínica, pero casi siempre se cita una prevalencia de 1 en 2 500 habitantes, el subtipo más frecuente ocurre en 1 por cada 4 000. Como ya se explicó, el cuadro clínico de esta clase de neuropatías se caracteriza por un tipo de herencia, la velocidad de conducción nerviosa motora y rasgos clínicos especiales que incluyen la edad de inicio de los síntomas, como la dificultad para caminar y ciertos hallazgos sindrómicos neuropáticos como la pérdida auditiva. Desde el punto de vista genético, la clasificación se basa en el gen afectado y la clase de mutación; las delecciones y duplicaciones son las más frecuentes, pero también se han identificado múltiples polimorfismos de nucleótidos individuales.

Como guía sobre la frecuencia de los diversos tipos, [Saporta et al.](#) realizaron un estudio en más de 1 000 pacientes de clínicas neuromusculares y encontraron que dos tercios de los sujetos tenían una mutación detectada por medios convencionales. Cuando se combina con el modo de herencia,

el tipo más frecuente fue la variedad desmielinizante típica de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT1A, duplicación 17p), y la CMT1X ligada a X, la proclividad hereditaria a las parálisis por presión (HNPP), CMT1B y el tipo axónico principal CMT2A representaron menos del 10% cada uno; en conjunto, estas últimas variedades involucraron sólo a cuatro genes y todas las demás formas, causadas por alrededor de 30 mutaciones, representaban menos del 1% cada una. Esto es útil para guiar las pruebas genéticas en circunstancias clínicas. Aún así, casi un tercio de los pacientes con antecedente claro de neuropatía hereditaria no tenían ninguna de las mutaciones detectables por ahora.

La degeneración crónica de los nervios periféricos y nervios radicales causa atrofia muscular distal que comienza en pies y piernas, y más tarde afecta las manos. Los músculos extensores del pulgar y el extensor largo de los dedos, los peroneos y los músculos intrínsecos de los pies se afectan a edad temprana; este desbalance muscular produce cambios óseos de pie cavo y *pied en griffe* (arcos altos y dedos en martillo). Más tarde, todos los músculos de las piernas y a veces del tercio inferior del muslo se debilitan y atrofian. Las delgadas piernas se han comparado con las de una cigüeña o, cuando los músculos de los muslos están afectados, con una botella de champaña invertida. Al final, los nervios de la pantorrilla se degeneran y se pierde la capacidad para flexionar los pies. Después de muchos años, a veces se desarrolla atrofia de los músculos de la mano y el antebrazo. Más tarde, las manos adquieren la forma de garras. La atrofia pocas veces se extiende más allá de los codos o arriba del tercio medio de los muslos. Existen parestesias y calambres, pero sólo en grado ligero, y siempre existe cierto daño, por lo general también leve, de la sensibilidad superficial y profunda de los pies y manos que se desvanece en sentido proximal. En casos raros, la pérdida sensitiva es grave y se forman úlceras perforantes, como ocurre en las variedades sensitivas puras de la neuropatía hereditaria. Los reflejos tendinosos desaparecen en las extremidades afectadas. La enfermedad avanza con gran lentitud durante decenios, lo que da la impresión de estabilidad por largos periodos.

La dificultad para caminar, que al final es la principal discapacidad, se debe a la combinación de ataxia sensitiva y debilidad. La caída del pie y la inestabilidad de los tobillos son limitaciones adicionales. Es posible que los pies y las piernas duelan después de usarlos, y los calambres pueden ser problemáticos, como se mencionó, pero por lo demás es inusual que haya dolor. Es probable que los pies se encuentren fríos, edematosos y azulados por la inactividad de los músculos de los pies y piernas, y por su posición en declive. Casi nunca hay trastornos en la función autónoma. Es probable que las pupilas fijas, atrofia óptica, nistagmo, endocrinopatías, epilepsia y espina bífida, que se informan en ocasiones en relación con la atrofia de los músculos peroneos, sean trastornos congénitos coincidentes. La única manifestación clínica distintiva entre los tipos 1 y 2, y que sólo está presente en una minoría de casos, es el crecimiento de los nervios en el tipo 1, lo que se aprecia mejor por palpación de los nervios auricular mayor y peroneo. En las revisiones previas ya se señaló la heterogeneidad clínica de la enfermedad CMT y es evidente en las numerosas mutaciones que dan origen a polineuropatías crónicas similares. Se conocen formas restringidas que sólo afectan los músculos peroneos y pectorales o escapulares (forma escapuloperonea).

El *diagnóstico diferencial* incluye las distrofias musculares distales, formas tardías de enfermedad familiar del sistema motor, ataxia de Friedreich, síndrome de Roussy-Lévy (véase más adelante) y otras polineuropatías familiares, y en los casos de inicio en el adulto, CIDP y las neuropatías paraproteínémicas, antes descritas.

#### Manifestaciones electrofisiológicas

Dyck y Lambert (1975), y Harding y Thomas (1980) tienen el crédito de subdividir la CMT en los dos grandes tipos con base en la velocidad de conducción en los nervios motores cubital o mediano, como se mencionó. La conducción es lenta (velocidad media de conducción menor de 38 m/s, aunque a menudo cercana a 20 m/s) en el tipo 1, y normal o casi normal en el tipo 2. Los especialistas en electromiografía se refieren de manera apropiada a estos tipos como desmielinizante y axónico, respectivamente. En ambos, los potenciales de acción muscular compuestos y los potenciales sensitivos se reducen mucho en amplitud, pero en el tipo 2 hay signos de deservación en el EMG. En el tipo 1 hay enlentecimiento grave y diseminado de la conducción nerviosa, pero no existe el bloqueo de la conducción eléctrica que caracteriza a las neuropatías desmielinizantes adquiridas y, a diferencia de la mayor parte de las enfermedades adquiridas de los nervios periféricos, los hallazgos electrofisiológicos, en especial el enlentecimiento marcado de la conducción en CMT1, son uniformes en todo el sistema nervioso periférico.

#### Rasgos genéticos y pruebas genéticas

Los aspectos de las causas genéticas de estas enfermedades se señalaron en los comentarios introductorios y aquí se subraya que se aplican unos cuantos principios. Primero, sólo un pequeño número de casos de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth surgen como mutaciones nuevas (Hoogendijk et al.). Segundo, distintas mutaciones en el mismo gen pueden dar origen a más de un tipo de enfermedad. Tercero, sólo cuatro genes (*PMP22*, *MPZ*, *GJB1* y *MFN2*) causan 92% de los casos de CMT y esto permite realizar pruebas eficientes en la práctica.

La forma más prevalente de la enfermedad es CMT1A, que se hereda como tipo autosómico dominante con penetrancia casi completa; se debe a la duplicación de PMP22 en el cromosoma 17p. Con menor frecuencia, CMT1 es un trastorno autosómico recesivo, y aún con menor frecuencia, es dominante ligado a X o recesivo ligado a X (**cuadro 43-6**). Dos mutaciones frecuentes en los cromosomas 1 o 17 no son fáciles de distinguir entre ellas por el cuadro clínico, pero tienen rasgos EMG distintivos. El trastorno *proclividad hereditaria a las parálisis por presión* (HNPP) también se debe a una alteración en el cromosoma 17, pero en la forma de una delección y no de una duplicación del gen para PMP22. Esta enfermedad se describe con más detalle en “Neuropatías del plexo braquial”. La variante ligada al cromosoma X es resultado de una mutación en el gen de la conexina-32, otro componente de la mielina. En un alto porcentaje de casos de CMT2 es imposible establecer la causa hereditaria con las pruebas genéticas disponibles en la clínica hoy en día. No hay duda de que los estudios adicionales de los genes y productos génicos aumentarán el conocimiento de las neuropatías hereditarias. Por ejemplo, el estudio de [Lupski et al.](#) que usó la secuenciación del genoma entero identificó alelos heterocigóticos compuestos desconocidos hasta ese momento que producen los fenotipos de CMT más raros, pero eso demuestra que la frecuencia de mutaciones no identificadas seguirá en descenso.

Con base en el hallazgo de que sólo hay unas cuantas mutaciones implicadas en la mayor parte de los casos de CMT, se diseñaron varios algoritmos que toman en cuenta el grado de enlentecimiento de la conducción en los nervios motores y las características clínicas. Por ejemplo, la prueba de PMP22 es un primer paso razonable si el paciente tiene el cuadro clínico típico de CMT1A y conducciones en nervios motores más lentas de 38 m/s. Si esta prueba no demuestra la mutación y la transmisión es de varón a varón, se realiza la detección de CMT1X; si la herencia es autosómica, se buscan mutaciones MPZ (CMT1B). Si estos análisis no aportan información, un tercer paso podría ser la detección de mutaciones puntuales en PMP22, SIMPLE y EGR2. Si la velocidad de conducción nerviosa es muy baja, menor de 15 m/s, es probable que haya duplicación de PMP22 o mutaciones en MPZ. Es probable que los pacientes con velocidades de conducción intermedias, entre 35 y 45 m/s, tengan CMT1X o CMT1B y mutaciones en los genes correspondientes. De nuevo, vale la pena señalar que sólo en un tercio de los casos de CMT2 se encuentran mutaciones con los métodos actuales. Estas prescripciones para análisis cambiarán con la introducción de nuevos métodos de secuenciación.

### Histopatología

Los cambios degenerativos en los nervios conducen al agotamiento en la población de fibras sensitivas y motoras grande, lo que deja sólo tejido conectivo endoneurial condensado. Hasta donde puede decirse, se afectan los axones y las vainas de mielina, más las partes distales que las proximales. En el tipo 1 es probable que los nervios estén crecidos, con formaciones en “bulbo de cebolla” de células de Schwann y fibroblastos, como en la enfermedad de Dejerine-Sottas (CMT3, HMSN tipo III en la clasificación de Dyck). Este cambio puede verse a menudo en biopsias del nervio sural. El número de las células del asta anterior disminuye un poco y algunas están cromatolizadas, como cambio secundario. Las células del ganglio de la raíz dorsal experimentan cambios similares. La enfermedad afecta las fibras de las raíces posteriores sensitivas con degeneración de las columnas posteriores de Goll más que las de Burdach. El sistema nervioso autónomo se mantiene relativamente intacto. Los músculos contienen grandes campos de fibras atroficas (atrofia grupal). Algunas de las fibras más grandes tienen apariencia en diana y muestran cambios degenerativos. Todos estos cambios musculares son típicos de la desnervación neurógena. Es probable que las declaraciones previas sobre una mielopatía coincidente y degeneración de los tractos espinocerebelosos y corticoespinales indiquen que la enfermedad relacionada en realidad era ataxia de Friedreich o alguna otra combinación de mielopatía crónica y neuropatía.

### Tratamiento

No se conoce un tratamiento específico. La estabilización de los tobillos mediante artrodesis está indicada si la caída del pie es grave y la enfermedad llegó al punto en que no progresa. Los ortopedistas pediátricos tienen experiencia con varias técnicas para estabilizar las articulaciones de las extremidades debilitadas. Casi siempre se prescribe ejercicio regular, pero sin entrenar con peso excesivo. En los casos leves y tempranos, pueden ser útiles el ajuste de abrazaderas ligeras a las piernas y los zapatos con resortes para contrarrestar la caída del pie.

### Neuropatía hereditaria con parálisis por presión (HNPP, delección PMP22)

Earl *et al.*, fueron los primeros en señalar dicho cuadro poco común y característico de múltiples neuropatías locales recurrentes, causado por la supresión del gen PMP22, el cual muestra duplicación en CMT1A ya descrita. En CMT1A y en la neuropatía hereditaria por parálisis por presión (HNPP, *hereditary neuropathy with pressure palsies*), el gen PMP22 es funcionalmente normal y los trastornos surgen porque es anormal la cantidad total de la proteína. En CMT1A hay duplicación del gen en un cromosoma y con ello aumenta la cantidad total de proteína PMP22; a diferencia de ello, en HNPP hay delección del gen, de manera que la concentración de proteína PMP22 es de casi la mitad respecto de las concentraciones normales. La neuropatía hereditaria por parálisis por presión se transmite como rasgo dominante. En las personas que lo tienen por lo común no son dolorosas las



neuropatías focales y las plexopatías (a diferencia de cuadros similares como la amiotrofia neurálgica hereditaria que serán expuestos). Las lesiones focales de nervios suelen ser desencadenadas por la compresión leve e incluso breve. Además de las parálisis focales recurrentes de nervios, muchas personas con HNPP tienen una neuropatía sensitivomotora desmielinizante, de evolución lenta y crónica, como trastorno primario, que tiene poca intensidad en la exploración clínica (p. ej., no todos los pacientes presentan arreflexia). Los estudios electrofisiológicos son anormales, pero pueden mostrar tal situación de manera sutil, con moderada lentificación de la conducción y con anomalías distales de nervios motores y sensitivos, en particular en los sitios de compresión. El estudio histopatológico de los nervios de estos pacientes tiene como característica notable la presencia del engrosamiento localizado de la vaina nerviosa, con duplicación de las laminillas de mielina (en forma de salchicha).

### Neuropatía hipertrófica de la lactancia (enfermedad de Dejerine-Sottas, hipomielinización congénita, CMT3)

Esta neuropatía relativamente rara pero notable que se hereda por un rasgo autosómico recesivo. Comienza en la niñez o en la lactancia, en fase más temprana que la forma clásica de atrofia muscular peronea. Se retrasa el comienzo de la locomoción y después hay deficiencias progresivas en ella. Algunos de los primeros síntomas son el dolor y las parestesias, seguidos de debilidad simétrica y atrofia de las porciones distales de las extremidades. Es frecuente observar posturas de pie equinovaro, pie en garra y más tarde mano en garra. Todas las modalidades sensitivas muestran deficiencias en una distribución distal y desaparecen los reflejos tendinosos. En algunos pacientes se han observado pupilas mióticas sin reacción a la luz, nistagmo y cifoescoliosis. El trastorno no afecta el tronco ni otros pares craneales. Los nervios cubital, mediano, radial, de la nuca y peroneos (ciáticos poplíteos), se destacan como si fueran tendones y es posible identificarlos con el dedo que se desliza suavemente. Los nervios engrosados no duelen. A diferencia de otras formas de neuropatía hereditaria, en la enfermedad de Dejerine-Sottas aumenta persistentemente la concentración de proteínas de LCR, y dicho signo muy posiblemente se debe al engrosamiento de las raíces espinales. Disminuyen de manera extraordinaria las velocidades de conducción nerviosa, incluso si hay mínima o nula deficiencia funcional. Por lo regular los pacientes muestran mayor discapacidad que aquellos con atrofia muscular peronea, y desde temprana edad quedan discapacitados en sillas de ruedas. El tratamiento es totalmente sintomático.

Conviene destacar que la aparición de neuropatía hipertrófica no se circunscribe a esta enfermedad particular hereditaria. Si el clínico agrupara a todos los enfermos en quienes surge engrosamiento difuso de los nervios (situación calificada de manera inexacta como “hipertrófica” porque más bien es una reacción inespecífica del tejido conjuntivo del epineurio y el perineurio que contribuye al volumen de los nervios), quedarían incluidas algunas enfermedades, genéticas y adquiridas. El signo histológico peculiar de estos casos es el de “las capas de cebolla” que comprenden un ovillo de prolongaciones adelgazadas de células de Schwann que se superponen y entremezclan, además de que rodean a los axones desnudos o con una capa fina de mielina y a los fibrofilamentos endoneuriales. El engrosamiento de nervios se ha descrito en casos de polineuritis desmielinizante recurrente (CIDP), amiloidosis familiar, enfermedad de Refsum, CMT tipo I y otras enfermedades. Como destacó originalmente Thomas, cualquier proceso patológico que origine desmielinización segmentaria repetitiva y reparación y remielinización anteriores, podría tener tal efecto. En algunas personas con antecedente de polineuropatía hereditaria que surgió en los comienzos de la niñez, todavía no se palpa el engrosamiento de los nervios, pero en el material de biopsia de un nervio cutáneo se identifican las características anomalías de células de Schwann.

### Correlaciones de fenotipo-genotipo en las polineuropatías sensitivomotoras hereditarias

Conforme se han dilucidado las bases moleculares de las polineuropatías hereditarias, se ha podido advertir que diversas mutaciones y defectos moleculares pueden resultar en el mismo fenotipo clínico. Desde una perspectiva neurobiológica, un dato desconcertante es que los síndromes de Dejerine-Sottas y de Roussy-Lévy se vinculan con una pérdida hereditaria recesiva de la proteína P0 de la mielina, y que los signos clínicos más notables del trastorno son manifestaciones de deficiente mielinización del nervio. Sin embargo, también se ha sabido que síndromes clínicos casi idénticos dependen de mutaciones en los genes de PMP22 y la proteína EGR2 que se fija al DNA de las células de Schwann. Aún más, a pesar de que algunas mutaciones en el gen P0 son causa de neuropatías que comienzan en la lactancia, con los fenotipos de Dejerine-Sottas y de Roussy-Lévy, otras mutaciones del mismo gen serán causa de neuropatías que comienzan en la vida adulta. Los casos de comienzo temprano muestran lentificación extraordinaria de la conducción nerviosa, pero los del tipo adulto tienen velocidades de conducción en forma típica mayores de 35 m/s. En los casos que comienzan en la lactancia se advierten perturbaciones graves del plegamiento de la mielina compacta, en tanto que en los de comienzos de la vida adulta hay alteraciones sutiles en la proteína P0 de la mielina, lo cual causa una degeneración lenta predominantemente axónica en la vida adulta. Han surgido otros datos sobre las alteraciones genéticas y estructurales de esta amplia categoría de enfermedades; pueden localizarse en textos de la subespecialidad del tema, por ejemplo, los trabajos de [Amato y Russell](#) y la monografía de Klein, Xuan y Shy, o el estudio de [Saporta et al.](#), todos recomendables.

### Polineuropatías hereditarias de tipo predominantemente sensitivo

Signos comunes de las enfermedades de este grupo son la insensibilidad al dolor, el dolor lancinante y las úlceras de pies y manos, que conducen a osteomielitis, osteólisis, fracturas por fatiga y episodios recurrentes de celulitis. En lairingomielia, la lepra y la tabes dorsal aparecen síntomas y signos similares, y por ello hay notable incertidumbre en antiguas publicaciones sobre el tema, de si los casos publicados fueron ejemplos de algunas de las enfermedades en cuestión o de alguna neuropatía hereditaria. Según Dyck y Lambert (1975), Leplat en 1846 fue el primero en describir las úlceras plantares (*mal perforante de los pies*).

### **Polineuropatía sensitiva hereditaria (dominante) mutilante en adultos (neuropatía hereditaria sensitiva autónoma de tipo 1)**

Los signos característicos de este grupo de polineuropatías son su mecanismo de herencia autosómico dominante y el comienzo de los síntomas en el segundo decenio de la vida o más tarde. En forma peculiar, el cuadro comienza con la pérdida sutil de la sensibilidad a estímulos dolorosos en los pies (p. ej., el sujeto no percibe la arena ni el agua calientes en una tina). Conforme evoluciona la enfermedad, afecta a los pies y surgen callos en las plantas y más tarde, etapas de ampollas, úlceras y linfangitis, seguidas de osteomielitis y osteólisis, dolores lancinantes, pérdida sensitiva distal con mayor ataque de las sensaciones de dolor y temperatura en comparación con la de tacto y presión; hipohidrosis, disminución o ausencia de reflejos tendinosos y sólo disminución leve de la potencia muscular. Con el transcurso del tiempo la desaparición de la sensación dolorosa en los dedos de las manos lleva a úlceras en las yemas, osteomielitis y amputaciones.

La complicación más temible es la úlcera plantar sobre la cabeza de un metatarsiano porque suele culminar en osteomielitis. Son poco frecuentes las infecciones de las yemas de los dedos de la mano y las paroniquias. En algunos enfermos se advierte pie cavo de poca intensidad y debilidad de los músculos peroneos y pretibiales, con pie péndulo y marcha equina. En piernas, muslos y hombros puede surgir dolor lancinante, y como situación excepcional, a veces dura días o más y es igualmente discapacitante que el de la tabes dorsal; sin embargo, en la mayoría de los enfermos no surge dolor. En un paciente con el trastorno de Denny-Brown hubo sordera nerviosa y en él, estudiado en la necropsia, se advirtió desaparición de neuronas pequeñas en los ganglios de la raíz dorsal lumbosacra; las raíces dorsales eran finas, y las fibras de las columnas posteriores de la médula y las de los nervios periféricos presentaron disminución en su número. Hubo ataque de las fibras mielínicas y amielínicas por igual. En preparados por aplastamiento de nervios se ha demostrado degeneración axónica y desmielinización segmentaria. Después, puede desaparecer la conducción de nervios sensitivos o mostrar lentificación uniforme en todos los troncos evaluados.

Es importante destacar que a pesar de que se le clasifica como “neuropatía sensitiva y autónoma”, la forma en que se hereda por mecanismo dominante y que es la más común, la llamada *HSAN1*, también comprende debilidad motora distal, discapacitante y progresiva, consecuencia de la axonopatía y la desnervación irreversible. *HSAN1* es consecuencia de la desaparición de la función de la palmitoiltransferasa de serina, que constituye la etapa cineticolimitante en la biosíntesis de esfingolípidos.

### **Polineuropatía sensitiva mutilante y recesiva de la niñez**

El mecanismo de herencia en esta polineuropatía es autosómico recesivo. Comienza en la lactancia e inicios de la niñez y la locomoción se retrasa. Surge una deformidad en pie cavo y los primeros movimientos son atáxicos. Las úlceras de la yema de dedos de manos y pies y las infecciones repetidas en esas zonas hacen que se formen paroniquias y panadizos. Se advierte arreflexia tendinosa, pero se conserva satisfactoriamente la potencia muscular. Hay deficiencia de todas las modalidades sensitivas (la de tacto-presión en mayor grado que la de dolor-temperatura), en particular en las zonas distales de las extremidades, pero también en el tronco. Además, se ha informado de hermanos en familias en que múltiples miembros han tenido una neuropatía sensitiva que se manifestó por insensibilidad generalizada al dolor, del tipo que será descrito adelante. Las lesiones y los signos electrofisiológicos son semejantes a los de la neuropatía sensitiva con herencia dominante descrita en párrafos anteriores.

En todos los tipos de neuropatías sensitivas hereditarias se emprenderán medidas para evitar fracturas por fatiga, mutilación de zonas distales e infección; la situación es más difícil en el niño de corta edad que no entiende el problema.

En la actualidad se sabe que algunas de las neuropatías sensitivas hereditarias infantiles son resultado de anulación de vías de señales moleculares propias de sustancias neurotrópicas, como el factor de crecimiento nervioso, que son de máxima importancia para el desarrollo neural.

### **Insensibilidad congénita al dolor**

En el síndrome de la *insensibilidad o indiferencia congénitas al dolor*, el paciente permanentemente no reacciona al dolor de una lesión, pero conserva la capacidad de diferenciar los estímulos como el pinchazo de alfiler y nocivos de otra índole respecto de los no nocivos. Además, el sistema nervioso de tales personas al parecer es normal. Existe otra variedad caracterizada por analgesia universal (Swanson et al.). Se hereda por un rasgo

recesivo autosómico y una forma, cuando menos, afecta el gen del receptor del factor de crecimiento nervioso que está en el cromosoma 1q, inmediatamente junto al sitio de la mutación que corresponde al tipo 1B de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (véase [cuadro 43-6](#)). En la niñez, uno de los pacientes atendidos por [Swanson et al.](#) mostró fiebre alta cuando aumentó la temperatura ambiental y el otro tuvo hipotensión ortostática. Otro de los enfermos falleció al cumplir 12 años y en la necropsia se observó ausencia de las neuronas pequeñas en ganglios de raíces dorsales, inexistencia de fascículos de Lissauer y menor tamaño de los fascículos espinales descendente de los trigéminos. Se identificaron glándulas sudoríparas en la piel, pero sin innervación.

### Lipomas múltiples simétricos con polineuropatía sensitivomotora

Aunque los lipomas cutáneos usuales no tienen relaciones neurológicas, esta peculiaridad clínica, conocida como enfermedad de Launois-Bensaude, consiste en lipomas simétricos en el cuello y hombros relacionados con polineuropatía y a veces sordera. Se identificó un trastorno mitocondrial de origen genético similar como síndrome MERRF ([cap. 36](#)) (véase la revisión de Neumann respecto a los detalles clínicos).

### Enfermedad por poliglucosano

Este interesante proceso se mencionó en el [capítulo 38](#) en relación con la demencia; ahí se señaló que se trata de una enfermedad neurológica múltiple caracterizada por depósito diseminado de cuerpos amiláceos en el tejido nervioso llamados *cuerpos de poliglucosano*. La principal forma de presentación de este trastorno es con pérdida motora de progresión lenta y pérdida sensitiva marcada en las piernas por polineuropatía axónica; vejiga neurógena, y también puede haber cierto grado de signos de neurona motora superior. La aparición temprana de las dificultades urinarias o las manifestaciones de la neurona motora superior son las que marcan la enfermedad como inusual entre las demás polineuropatías. La biopsia del nervio sural demuestra depósitos abundantes de los cuerpos de poliglucosano en el endoneurio. Cuando hay demencia, junto con neuropatía o aislada, se encuentran cuerpos amiláceos en todo el cerebro. [Robitaille et al.](#) detallaron este proceso; [McDonald et al.](#) describieron el cuadro de neurona motora superior que simula esclerosis lateral amiotrófica.

Los cuerpos están compuestos sobre todo por polímeros de glucosa, bien conocidos por formarse en el cerebro de los ancianos y cuando existen en pequeños números no se consideran relevantes. En el tipo usual de enfermedad por poliglucosano, que se encuentra en personas de ascendencia judía asquenazí, hay deficiencia de la enzima ramificante de glucógeno (GBE), rasgo que se comparte con la glucogenosis tipo IV y un proceso recesivo infantil la enfermedad de Anderson. Por lo tanto, debe considerarse con las otras neuropatías que tienen una causa metabólica identificable, descritas como grupo más adelante. Sin embargo, un porcentaje de casos no tiene la alteración hereditaria de la GBE.

### Disautonomía familiar de Riley-Day

La disautonomía mencionada, que se hereda por un rasgo autosómico recesivo, ataca predominantemente niños asquenazíes ([cap. 25](#)). Puede manifestarse desde el nacimiento (deficiencia para la succión, retraso del crecimiento, fiebre inexplicada, episodios de neumonía). Las manifestaciones principales son la hiporreflexia y la disminución o la pérdida de la sensación de dolor y temperatura, con conservación relativa del sentido de presión y tacto. Es probable que también haya ataque de las fibras motoras, pero sólo mínimamente. Ello se demuestra con mayor nitidez por disminución de la velocidad de conducción motora en nervios periféricos que por debilidad. Años más tarde la neuropatía pasa a segundo plano, por la aparición de otras manifestaciones de la enfermedad, en particular infecciones repetitivas y perturbaciones del sistema nervioso autónomo, como falta de lágrimas, úlceras en córnea, pupilas fijas, rasgos equimóticos de la piel, control térmico deficiente, frialdad de manos y pies, hiperhidrosis, labilidad de la presión arterial, hipotensión postural, dificultad para la deglución, dilatación esofágica e intestinal, inestabilidad emocional, vómitos repetitivos, y deficiencia del crecimiento. La lengua carece de papilas fungiformes.

En la biopsia de nervios se advierte un menor número de fibras mielínicas y amielínicas finas, lo cual explica las deficiencias en las sensaciones de dolor y temperatura. En el material de necropsia, también es menor el número de neuronas ganglionares simpáticas y parasimpáticas y, en menor medida, las neuronas en los ganglios sensitivos. Los enfermos excretan cantidades mayores de ácido homovanílico y menores cantidades de ácido vanililmandélico y de metoxihidroxifenilglicol. [Weinshilboum y Axelrod](#) demostraron una disminución en la concentración sérica de la hidroxilasa  $\beta$  de la *dopamina*, enzima que convierte la *dopamina* en noradrenalina. La enfermedad es causada por la mutación del gen que expresa una proteína que forma parte de la cinasa (véase HSN3 en el [cuadro 43-6](#)). No se cuenta con tratamiento del trastorno, excepto el alivio sintomático de las manifestaciones gastrointestinales y de las lipotimias ortostáticas.

Se han publicado otros ejemplos de polineuropatía congénita con ausencia de la función del sistema autónomo, que tal vez sean diferentes de la

disautonomía de Riley-Day. Algunos de los enfermos terminan por mostrar episodios pasajeros de distrofia simpática refleja. Se ha planteado la posibilidad de una deficiencia congénita del desarrollo de los elementos derivados de la cresta neural.

La ataxia telangiectasia y la enfermedad de Chédiak-Higashi son otros cuadros genéticos con una anomalía metabólica identificada que puede causar una polineuropatía. Se las describe en el [capítulo 36](#) dentro de las metabolicopatías hereditarias.

### Otras formas de neuropatía sensitiva hereditaria

La categoría en cuestión incluye innumerables trastornos semejantes a los descritos en párrafos anteriores, pero causados por mutaciones diferentes; la neuropatía con degeneración cerebelosa y las neuropatías en que existen anomalías metabólicas identificadas, y que incluyen la amiloidosis familiar. Hace algunos años los autores atendieron a un joven y una mujer con anestesia universal que afectaba la cabeza, el cuello, el tronco y las extremidades ([Adams et al.](#)); no mostraban absolutamente forma alguna de sensación. Los pacientes presentaron arreflexia, pero prácticamente no perdieron la potencia motora y sus movimientos eran atáxicos. Hubo disminución de las funciones del sistema autónomo, pero no su desaparición. En la biopsia del nervio sural habían desaparecido prácticamente todas las fibras, gruesas y finas, mielínicas y amielínicas. Como dato sorprendente, no surgieron cambios tróficos de tipo alguno. [Donaghy et al.](#) y otros autores han descrito una variante de la forma de neuropatía sensitiva con herencia recesiva en que también aparecieron queratitis neurotrófica y desaparición selectiva de fibras mielínicas finas, observada en las biopsias del nervio sural. Cada año los autores han atendido casos variantes y no clasificables de tipos puros motores, sensitivos o mixtos, en que por medio de estudios genéticos no se identificó mutación alguna.

### Distasia arrefléxica hereditaria (síndrome de Roussy-Lévy)

En 1926, Roussy y Lévy publicaron siete casos de una enfermedad neuropática y atáxica, con mecanismo de herencia dominante, no descrita antes. Se identificó su relación muy cercana con la ataxia de Friedreich y con la amiotrofia de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Estas relaciones se aclararon con base en las pruebas genéticas moleculares. La mayor parte de las clasificaciones la agrupan con la CMT1 por las mutaciones causales y los estudios de conducción nerviosa.

El trastorno incluye la ataxia sensitiva con pie cavo y arreflexia que afecta principalmente las extremidades inferiores y evoluciona hasta abarcar las manos. En todos los casos hay un grado moderado de pérdida sensitiva, en particular de sentido vibratorio y de posición. Al final es notable la atrofia de los músculos de los nervios pélvicos y el temblor postural, pero los enfermos no muestran signos de enfermedad cerebelosa (disartria, temblor, nistagmo). En algunos pacientes se ha descrito cifoescoliosis, signo típico de la enfermedad de Friedreich. Los pies pueden estar fríos o con discromía leve, pero no se han corroborado defectos del sistema autónomo y, ante la palpación, no se detecta engrosamiento de los nervios. En una familia se identificaron anomalías electrocardiográficas semejantes a las de personas con ataxia de Friedreich, pero son casos raros. En muchos pacientes el trastorno comienza en la lactancia y quizá inclusive desde el nacimiento y la evolución es relativamente benigna; todos los descendientes de la familia original descrita por Roussy-Lévy pudieron caminar aún después de los 70 años de vida.

Con base en datos clínicos y patológicos, [Dyck y Lambert \(1975\)](#) situaron a los grupos familiares con el síndrome de Roussy-Lévy, dentro de la categoría desmielinizante de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT1). Son muy similares el mecanismo de herencia en los dos síndromes, su evolución benigna, su perfil de signos neurológicos, la lentitud de la conducción nerviosa y signos en la biopsia (desmielinización de fibras nerviosas con formación de capas de cebolla); tal criterio ha sido reforzado por los datos genéticos publicados por [Planté-Bordeneuve et al.](#) En los miembros afectados de la familia original de Roussy-Lévy, dichos investigadores identificaron una mutación puntual en el dominio del gen P0 de proteína de mielina, el mismo gen que al parecer interviene en la enfermedad de Dejerine-Sottas. La mayoría de los casos estudiados hoy en día (que son pocos) tienen mutaciones puntuales en PMP22 o MPZ. Con base en escasos estudios patológicos no se advierte degeneración cerebelosa; sin embargo, son inconfundibles las características clínicas compartidas con la ataxia de Friedreich y generan confusión diagnóstica antes de practicar estudios genéticos.

### Polineuropatía con degeneración cerebelosa

Por años los autores han atendido a algunos pacientes con el trastorno mencionado, que comenzó en la vida adulta (Véase Ataxias hereditarias y cerebelosas esporádicas complicadas, en [cap. 38](#)). A diferencia de la enfermedad de Friedreich, la ataxia es de poca intensidad, y no hay cifoescoliosis, pero sí aparecen pie cavo o deformidades en martillo, lo cual denota que la neuropatía comenzó en fase temprana. Las extremidades inferiores muestran atrofia y manifestaciones características de CMT como arreflexia aquiliana y desaparición leve o moderada de la sensibilidad profunda

distal. No se advierten signos de Romberg ni de Babinski. La manifestación notable es la atrofia profunda de los hemisferios cerebelosos, y en cierta medida, del vermis, que se detectan en las imágenes por resonancia magnética (MRI). La enfermedad evoluciona de modo lento, pero los enfermos de los autores, a semejanza de los que tienen enfermedad de Roussy-Lévy, conservaron su funcionalidad en gran medida, hasta etapas tardías y su dificultad principal fue conservar el equilibrio cuando bailaban o, en el caso de las mujeres, si usaban calzado de tacón alto. En la EMG los trazos concuerdan con CMT2. El electrocardiograma ha mostrado trazos normales. Algunos pacientes (no todos) tienen el antecedente familiar de un cuadro similar, pero por medio de los estudios genéticos que se practican no se ha podido identificar el sitio de una mutación. Como se mencionó, el proceso puede simular algunos aspectos de la ataxia de Friedreich. Se desconoce la base genética y se han publicado varios genotipos en familias individuales.

### Polineuropatía con paraplejía espástica

De cuando en cuando los autores han observado a niños y adultos jóvenes que de manera inconfundible presentaron paraplejía espástica progresiva sobreañadida a polineuropatía sensitivomotora de evolución extraordinariamente crónica. En la biopsia de nervio sural en dos de los pacientes de los autores se identificó una típica polineuropatía “hipertrófica”. En otro paciente se detectó solamente desaparición de fibras nerviosas. [Cavanaugh et al.](#) y [Harding y Thomas \(1984\)](#) publicaron casos similares. Los pacientes de los autores mostraron discapacidad profunda y apenas se podían sostener en sus piernas atroficas. [Vucic et al.](#) describieron una forma todavía más ambigua de la enfermedad, en la que existía CMT típica, pero con reflejos hiperactivos. Se detectaron signos de Babinski en la mitad de los pacientes y en algunos más distonía espástica. Se desconoce si existe mutación.

En algunos pacientes la polineuropatía crónica se combinó con la atrofia óptica, con sordera o retinitis pigmentaria o sin ella, pero [Dyck y Lambert \(1975\)](#) los agruparon por separado. [Jaradeh y Dyck](#) han descrito una polineuropatía motora-sensitiva hereditaria en que el síndrome parkinsoniano o coreico-distónico que surgió ulteriormente mejoró con L-dopa. Muchos casos de este tipo tienen un mecanismo de herencia recesiva autosómica.

### Plexopatía braquial recurrente hereditaria (amiotrofia neurálgica hereditaria)

Este trastorno, que se mencionó en relación con la neuropatía hereditaria y parálisis por presión porque interviene un locus genético similar, se expone en una sección ulterior del capítulo llamada “Neuritis o plexitis braquial (amiotrofia neurálgica, síndrome de Parsonage-Turner)”.

## Polineuropatías hereditarias con alguna metabolopatía identificada

### Enfermedad de Refsum (HMSN IV, mutaciones *PHYH*, y *PEX7*)

Trastorno poco común al que se dio el nombre de Refsum por haber sido quien realizó las primeras observaciones clínicas, se hereda por medio de un rasgo autosómico recesivo y comienza a finales de la niñez, en la adolescencia o los inicios de la vida adulta. Su progresión es lenta, pero puede estar marcado por empeoramiento agudo o subagudo. El diagnóstico se basa en una combinación de manifestaciones clínicas como retinitis pigmentada, ataxia y polineuropatía crónica, con el marcador metabólico de la enfermedad, que es una concentración mayor de ácido fitánico en la sangre. El ácido en cuestión se acumula por una deficiencia en la enzima peroxisómica fitanoil-coenzima A hidroxilasa (CoA). La deficiencia es causada por mutaciones de uno de dos genes diferentes. En muchos pacientes hay miocardiopatía y sordera neurógena, en algunos, signos adicionales son cambios anormales en la pupila, cataratas e ictiosis de la piel (en particular en la zona pretibial). Muchos años antes de que surja la neuropatía aparecen anosmia y nictalopía (ceguera nocturna) con constricción de los campos visuales. La polineuropatía es sensitivomotora, de distribución distal y simétrica; afecta las extremidades inferiores en mayor grado que las superiores. Disminuyen todas las formas de sensibilidad, y a menudo la de la sensación profunda en grado mayor que el sentido del dolor y la temperatura, y desaparecen los reflejos tendinosos. El nivel de proteínas en LCR aumenta a veces en grado extraordinario. Por lo común la neuropatía aparece poco a poco, aunque en algunos enfermos lo hace de manera subaguda o, después de establecerse por algún tiempo, su tendencia a empeorar surge casi de manera repentina.

Es posible que no se palpe engrosamiento de los nervios, pero signos patológicos invariables son los cambios “hipertróficos” con formación de capas de cebolla. El defecto metabólico, según los expertos, reside en la utilización del fitol de los alimentos; es una deficiencia de la oxidación del ácido fitánico, un ácido graso de 16 carbonos tetrametilado, con cadena ramificada, que se acumula en ausencia de la actividad de fitanoil-CoA hidroxilasa. No se ha definido la relación entre la mayor cantidad del ácido y la polineuropatía.

El diagnóstico clínico se confirma al encontrar mayor concentración de ácido fitánico en la sangre de un paciente con una neuropatía crónica, predominantemente sensitiva; la concentración normal es menor de 0.3 mg/100 ml, pero en pacientes con enfermedad abarca de 5% a 30% de los ácidos grasos totales de los lípidos séricos. También aumenta la concentración de ácido fitánico en orina. Los estudios genéticos indican la mutación, que se localiza en *PHYH* en 90% de los casos y en *PEX7* en los demás.

## Tratamiento

Las dietas con poco fitol pueden ser beneficiosas, pero es difícil juzgar su eficacia porque después de un ataque agudo a veces surge remisión natural. También ha sido difícil interpretar los supuestos efectos de la plasmaféresis. En algunos pacientes la enfermedad evoluciona con enorme lentitud, en tanto que en otros la progresión es más rápida y la persona muere por complicaciones cardíacas.

## Neuropatía mitocondrial

Como los casos de enfermedad mitocondrial con neuropatía publicados por [Tuck y McLeod](#), se han observado varios en los que el cuadro clínico era casi idéntico al de la enfermedad de Refsum, pero no había incremento del ácido fitánico. Los principales hallazgos fueron ictiosis leve, sordera neurosensible, ataxia de tipo tabético cerebeloso mixto, arreflexia y retinitis pigmentosa, lo que concuerda con el síndrome NARP descrito en el [capítulo 36](#). Ninguno de los casos atendidos por los autores tenía antecedente familiar de un trastorno similar. Varias biopsias de nervio sural mostraron pérdida de fibras grandes. En la mayor parte de los casos estudiados recientes hubo un trastorno mitocondrial identificable, como se describe en el [capítulo 36](#). Hay que subrayar que la mayor parte de las mutaciones del DNA mitocondrial causan una miopatía con enfermedad de múltiples sistemas, pero no una neuropatía. La enfermedad inicia en la infancia o adolescencia y su progresión es lenta.

## Abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig, mutación *MTTP*)

Enfermedad autosómica recesiva muy poco común que surge en la niñez; se describe en el [capítulo 37](#), junto con metabolicopatías hereditarias del sistema nervioso, y se hicieron comentarios junto con la neuroacantocitosis en el [capítulo 38](#), aunque no hay relación alguna entre los dos trastornos (Véase también [cap. 36](#)). Es incluida en este apartado porque la mayor parte del trastorno neurológico se localiza en los nervios periféricos. El signo patognomónico es la *acantocitosis* de eritrocitos. El signo neurológico más temprano suele ser la hiporreflexia o la arreflexia tendinosa que se detecta incluso desde el segundo año de la vida. Más adelante, cuando el niño puede colaborar en las evaluaciones sensitivas, en las extremidades inferiores se advierte desaparición del sentido de vibración y posición. Otras anormalidades neurológicas características en orden de frecuencia (aproximadamente) son los signos cerebelosos (ataxia de la marcha, tronco y extremidades; titubeo de la cabeza y disartria), debilidad muscular, oftalmoparesias, signos de Babinski y desaparición de los sentidos de dolor y temperatura. El retraso del desarrollo, por lo común poco intenso, se observa en algunos pacientes. La evolución irregular se manifiesta en el curso de unos años y, para la fecha en que llegan a la adolescencia muchos pacientes no pueden estar de pie ni caminar.

Las anormalidades del esqueleto como pie cavo y cifoescoliosis son consecuencia de la neuropatía de comienzo temprano. La constricción de los campos visuales y los escotomas anulares son manifestaciones de la degeneración macular y la retinitis pigmentada, en algunos casos. Complicaciones tardías graves son la cardiomegalia y la insuficiencia cardíaca progresiva.

Los signos neuropatológicos comprenden desmielinización de nervios periféricos y degeneración de neuronas de la sustancia gris medular y la corteza cerebelosa. El diagnóstico se confirma al detectar eritrocitos en la forma de acantocitos, hipocolesterolemia y lipoproteínas  $\beta$  (de baja densidad). La enfermedad es causada por defectos en la proteína de transferencia de [triglicéridos](#), como se expuso en el [capítulo 36](#). Puede intervenir la deficiencia de vitamina E, resultado de la absorción deficiente, y conviene probar dosis grandes de la vitamina, con fin terapéutico.

[Van Buchem et al.](#) describieron una enfermedad muy similar, que incluía también hipobetalipoproteinemia familiar; también se acompaña de síndrome de absorción deficiente, de debilidad indefinida, ataxia, disestesia de extremidades inferiores y signos de Babinski. No hay hipoestesia.

## Enfermedad de Tangier (mutación *ABC1*)

Se trata de una neuropatía familiar rara de fibras finas, que la han tenido unos pocos pacientes de los autores, como herencia autosómica recesiva. El nombre que se le asignó provino del que tiene la isla de la costa de Virginia en donde residieron los pacientes descritos originalmente. La mutación elimina la función *ABC1*, proteína transportadora de la secuencia-trifosfato de [adenosina](#) (ATP). Resulta en una deficiencia de la lipoproteína de alta densidad, disminución extraordinaria del colesterol en suero, y grandes concentraciones séricas de [triglicéridos](#). Posiblemente por la presencia de las anormalidades mencionadas, los pacientes están predispuestos a presentar aterosclerosis intensa desde fase temprana de su vida. Según se ha comentado, la presencia de adenomegalia, en que las amígdalas de las fauces tienen color amarillo-naranja (cargadas de colesterol) constituye una manifestación frecuente (por supuesto, dicho signo no se advierte si se extirparon las amígdalas). En promedio, la mitad de los casos publicados han tenido síntomas neuropáticos, en la forma de una neuropatía sensitivomotora asimétrica cuya intensidad fluctúa.



La pérdida sensitiva se centra predominantemente en los sentidos del dolor y la temperatura y abarca todo el cuerpo; en ocasiones se circunscribe a la cara y extremidades superiores y remeda la siringomielia (“seudosiringomielia”). Se observa una tendencia a la conservación de las modalidades sensitivas táctil y propioceptiva. La polineuropatía puede manifestarse en ataques, es decir, remeda un cuadro recidivante. En caso de haber debilidad muscular abarca las extremidades inferiores o superiores o ambas, particularmente los músculos de la mano que pueden mostrar atrofia y deservación en EMG. En un corto número de personas surge diplejía facial que no guarda proporción con la debilidad de otros sitios. En uno de los pacientes de los autores, la pérdida del sentido y el dolor y la temperatura se limitó a la cabeza, el cuello y los brazos. Los reflejos tendinosos desaparecieron o disminuyeron. Se han señalado ptosis y diplopías pasajeras. La conducción nerviosa se lentifica.

En la médula ósea y otros sitios se identifican macrófagos llenos de grasa. No se cuenta con estudios patológicos completos. No se dispone del tratamiento, pero a veces son útiles las medidas dietéticas para disminuir el nivel de **triglicéridos**, en particular para evitar la aterosclerosis; no hay certeza en su influencia en la neuropatía.

### Enfermedad de Fabry (enfermedad de Anderson-Fabry, mutación GLA)

Al exponer las metabolopatías hereditarias se revisaron los aspectos genéticos y metabólicos de este trastorno ligado al sexo y causado por deficiencia de galactosidasa A  $\alpha$  (Véase también el [cap. 36](#)). En el apartado presente se presentan informes adicionales respecto al componente neuropático y doloroso. Conviene comentar que 10% de mujeres heterocigotas muestran síntomas neuropáticos, pero por lo común su comienzo y su intensidad son más tardíos y menores que en los varones.

El dolor, que suele ser el primer síntoma en la niñez y la adolescencia, es de tipo ardoroso o ataca en accesos lancinantes breves, principalmente en los dedos de las manos y los pies, y puede acompañarse de parestias de palmas y plantas. Los cambios en la temperatura ambiental y el ejercicio pueden inducir el dolor en “crisis”, lo cual constituye un signo definitorio. Las anormalidades son consecuencia de la acumulación de glucolípido (trihexósido de ceramida) en nervios periféricos, en planos perineural e intraneural, y también en neuronas de ganglios espinales y las astas anterior e intermediolateral de la médula espinal. [Ohnishi y Dyck](#) demostraron la desaparición preferente de fibras mielínicas y amielínicas finas y neuronas pequeñas de ganglios de la raíz dorsal e indicaron cambios de tipo autónomo en otros casos. Según expertos, la afección de los ganglios sensitivos y los cambios degenerativos acompañantes en las fibras aferentes son la causa posible del fenómeno sensitivo doloroso inducido por el calor ([Kahn 1973](#)).

En etapas ulteriores de la enfermedad hay trastorno progresivo de la función renal, así como infarto cerebral y del miocardio. El signo característico de la piel es la presencia de innumerables máculas y pápulas de color rojo oscuro (angioqueratomas), incluso de 2 mm de diámetro, en el tronco y las extremidades, con agrupamiento más íntimo en los muslos y mitad inferior del tronco y alrededor del ombligo (*angiokeratoma corporis diffusum*). Conviene que el lector consulte la revisión completa hecha por [Brady y Schiffman](#). La mutación causal se ha identificado en GLA.

### Tratamiento

El difenilhidantoinato, la **carbamazepina**, la **gabapentina** o la **amitriptilina** pueden ser útiles para aliviar el dolor y las disestesias. Como se expone en el [capítulo 36](#), la reposición enzimática es un procedimiento que al parecer ha permitido la remisión parcial de muchas de las manifestaciones, incluidas las neuropáticas.

### Polineuropatía de la acromegalia y el gigantismo

Una manifestación conocida de la acromegalia es el *atrapamiento de nervios*, en particular el mediano. [Pickett et al.](#) identificaron el síndrome del túnel del carpo en 56% de los acromegálicos. Otra complicación de la enfermedad, pero no por múltiples atrapamientos de nervios, es la *polineuropatía* que se caracteriza por parestias, arreflexia tendinosa de extremidades inferiores y atrofia mínima de los músculos distales del miembro pélvico. En ocasiones hay engrosamiento de nervios. En el paciente cuyo caso fue notificado por Stewart, el engrosamiento fue consecuencia de cambios hipertróficos en tejidos endoneuriales y perineuriales, similares a los que aparecen en las llamadas neuropatías hipertróficas de origen inflamatorio o heredofamiliar. En caso de gigantismo extremo, a veces se ha señalado una polineuropatía más grave, hasta el punto de causar articulaciones de Charcot ([Daughaday](#)).

En este punto es mencionado el caso de un paciente de los autores con enfermedad de Pyle, displasia metafisaria que remedaba la acromegalia, en que hubo una neuropatía motora relativamente simétrica, de evolución lenta e intensa.

## Leucodistrofia metacromática

En esta metabolopatía, la ausencia congénita de la enzima sulfatasa, que se ocupa de la degradación, permite la acumulación masiva de sulfátidos en los sistemas nerviosos central y periférico, y en menor extensión, en otros órganos (mutación *ARSA*, véase también [cap. 36](#)). La anomalía se transmite por un rasgo autosómico recesivo. La manifestación clínica más obvia es el deterioro cerebral progresivo, pero también refleja la presencia de una neuropatía, hiporreflexia, atrofia muscular y menor velocidad de conducción nerviosa. En los comienzos de la enfermedad, la debilidad, la hipotonía y la arreflexia pueden sugerir que se trata de enfermedad de Werdnig-Hoffmann; en niños de mayor edad puede haber informes de parestesias e hipoestesias demostrables. Se ha señalado debilidad de las dos mitades de la cara, pero es poco común. En todos los nervios, se lentifican en grado sumo las velocidades de conducción sensitivas y motoras de manera similar. En el citoplasma de las células de Schwann y en los nervios de la sustancia blanca cerebral surgen gránulos que captan la coloración metacromática. Se advierte desaparición de fibras mielínicas periféricas. El diagnóstico se confirma, incluso desde los comienzos de la enfermedad, por la medición de la actividad de arilsulfatasa A en leucocitos periféricos, en orina y por biopsias de nervios surales.

## Neuropatías hereditarias por amiloide (amiloidosis familiar, amiloidosis TTR)

Como se revisa en la amiloidosis adquirida (primaria), *amiloide* es un término descriptivo de cualquiera de las proteínas que se depositan en capas filamentosas con plegamiento *beta*; pueden provenir de precursores proteínicos diversos (Véase el [cuadro 43-6](#)). La neuropatía periférica es a menudo la manifestación más notable de amiloidosis. Las polineuropatías son de dos tipos: las que se acompañan de amiloidosis familiar (conocidas como FA), y las demás que incluyen en su cuadro el depósito sistémico primario (no familiar) de amiloide (llamadas AL), que provienen de una proteína monoclonal circulante. En párrafos anteriores se dedicó atención al tipo adquirido. La diferencia más notable entre uno y otro tipo es la ausencia de una cantidad significativa de paraproteína, en las formas hereditarias (véase adelante). La amiloidosis, que es consecuencia de una enfermedad infecciosa o inflamatoria crónica y que se conoce como AA, es un cuadro cada vez más raro y en cualquiera de las circunstancias no afecta los nervios.

En las siguientes amiloidosis familiares más frecuentes, el amiloide se produce por una anomalía en la proteína sérica transtiretina (TTR, antes llamada “prealbúmina”). Se han identificado varias sustituciones de aminoácidos distintas en cada tipo de amiloidosis. En el tipo de Andrade descrito en un principio, la metionina sustituye a la valina como aminoácido 30; por lo tanto, se conoce como *amiloidosis de transtiretina* y como *TTR tipo met 30*. Sin embargo, hay más de 100 variantes en el gen de la transtiretina que pueden causar amiloidosis.

Las *polineuropatías familiares por amiloide* abarcan algunos grupos precisos como se enumeran en el [cuadro 43-6](#). El mecanismo de herencia en todos los tipos es autosómico dominante; el trastorno afecta por igual a varones y mujeres. Aún se utiliza una clasificación descriptiva basada en el origen étnico o geográfico de las familias afectadas, y se conserva en la descripción narrativa que se expone adelante, pero es posible clasificar las enfermedades con arreglo a sus causas genéticas, y a la estructura química correspondiente de la proteína amiloide que se deposita en los tejidos. La clonación reciente de muchos de los genes de proteína amiloide ha permitido, además de detectar la mutación frecuente de transtiretina, también la creación de métodos por medio de DNA, para otros tipos de amiloidosis familiares. [Lachmann et al. \(2002 y 2007\)](#) destacan la elevada frecuencia de defectos genéticos en las proteínas del precursor de amiloide y el dato de que en 25% de los casos existe una gammopatía monoclonal de bajo nivel. Una de las características de todas las polineuropatías por amiloide es el ataque preferente de nervios sensitivos y autónomos de calibre fino y el depósito de amiloide en diversos órganos. Por consiguiente, predomina en el cuadro la deficiencia sensitiva y en muchas de las variedades de la enfermedad sobresalen el dolor y los cambios del sistema autónomo.

A continuación, se muestra una descripción de los tipos principales identificados de *neuropatías familiares por amiloide*.

1. **El tipo portugués (Andrade)**. Andrade, en 1939 identificó una enfermedad familiar crónica conocida como “enfermedad de los pies” en habitantes de Oporto, Portugal y señaló que se trataba de un tipo especial de polineuropatía por amiloide. No fue el primero en identificar el amiloide en los nervios en degeneración, pero merece que se le mencione por haber detectado la enfermedad como una de las polineuropatías heredofamiliares. Para 1969, había estudiado 148 grupos fraternos familiares que abarcaban 623 personas, y de ellas había 249 con polineuropatía. Se identificaron ancestros de dicha familia en África, Francia y Brasil. Se han señalado otros focos de la enfermedad en Japón ([Araki et al.](#); [Ikeda et al.](#)), Estados Unidos ([Kantarjian y DeJong](#)), Alemania ([Delank et al.](#)), Polonia, Grecia, Suiza y el noroeste de Irlanda ([Staunton et al.](#)). Hasta donde puede señalarse, constituyeron casos índices sin vínculo alguno e independientes, provenientes de diferentes grupos étnicos.

Esta forma de polineuropatía familiar por amiloide comienza entre los 25 y los 35 años de vida. Su evolución es lenta y culmina en la muerte en

término de 10 a 15 años o más. Los síntomas iniciales por lo común son insensibilidad, parestesias y a veces dolor en los pies y las piernas. La debilidad es mínima, y los reflejos tendinosos, a pesar de disminuir, pueden conservarse en fecha temprana de la enfermedad. Las sensaciones de dolor y térmica disminuyen más que las táctiles, de vibración y posición (un perfil “seudosiringomiélico”). Otra característica importante es el ataque del sistema autónomo: desaparición de los reflejos fotomotores y miosis pupilar, anhidrosis, parálisis vasomotora con hipotensión ortostática, alternancia de diarrea y estreñimiento y disfunción eréctil. Los cambios del sistema autónomo tienden a ser más intensos que los de tipo sensitivo. También surge dificultad para la locomoción y proviene de una combinación de deficiencia del sentido de posición y debilidad muscular leve. Más adelante desaparecen los reflejos tendinosos y disminuye el volumen de las piernas. No hay engrosamiento de los nervios. El ataque de pares craneales (debilidad e insensibilidad de la cara, ageusia), constituye una manifestación tardía que afecta sólo a unos cuantos pacientes.

Los detalles clínicos varían moderadamente con el paciente, incluso dentro de la misma familia. En fase temprana en algunos enfermos, y en fase tardía en otros, hay cardiomegalia e irregularidades del ritmo cardiaco, como consecuencia de bloqueo de rama de haz de His o auriculoventricular (AV). En unos cuantos enfermos desde el comienzo se advierte miocardiopatía grave por amiloide (Ikeda et al.). La pérdida de peso puede ser intenso por la anorexia y las perturbaciones de las funciones intestinales y la aparición ulterior de un síndrome de absorción deficiente. Puede haber hepatomegalia (al igual que ocurre en la forma adquirida). Las opacidades del vítreo (veladuras, rasgos y cordones), pueden culminar en ceguera, si bien tal situación ha sido rara; en unos cuantos pacientes también hay deficiencias de la audición. En unos cuantos casos se ha notificado la afección SNC, que se manifiesta por anomalías conductuales, ataxia cerebelosa y signos corticoespinales bilaterales, pero no hay consenso en cuanto a su naturaleza e imagen patológica (Ikeda et al.). En algunos pacientes la muerte se produce por el síndrome nefrótico y la uremia. El LCR puede ser normal o mostrar aumento en su contenido de proteína (50 a 200 mg/100 ml); la sangre es normal, salvo la anemia causada por amiloidosis de la médula ósea. Ésta es probablemente la amiloidosis derivada de la mutación de la transtiretina más frecuente.

2. **Amiloidosis familiar con síndrome del túnel del carpo (tipo suizo).** Falls et al., en 1955 y más adelante Rukavina et al., describieron un gran grupo de personas de ascendencia suiza que vivían en Indiana y que mostraron entre los 40 y los 59 años de vida un síndrome de acroparestesias en las manos como consecuencia de depósito de amiloide en los tejidos conjuntivos y más allá de los ligamentos carpianos. En Maryland se identificaron grupos familiares similares de ascendencia alemana. Se observaron deficiencias sensitivas y debilidad y atrofia de músculos en la distribución de los nervios medianos, que mostraban compresión. El corte de los ligamentos carpianos alivió los síntomas. En algunos de los pacientes, según expertos, otros nervios de los brazos mostraron ataque ulteriormente. En esta forma de la enfermedad se observaron a menudo depósitos en el vítreo. Al igual que se detectó en el tipo portugués, la anomalía de la transtiretina es el punto de partida del depósito de amiloide.
3. **Tipo de Iowa.** En 1969 van Allen describió un grupo familiar de Iowa, que después de los 30 años comenzó a mostrar una neuropatía sensitivomotora bastante intensa que afectó las piernas y después los brazos. Se observó depósito de amiloide, en testículos, suprarrenales y riñones (la causa común de muerte) y también una gran incidencia de enfermedad ulceropéptica. El amiloide en este trastorno provino de la mutación de la apolipoproteína A1 en la que se identificó la sustitución de un aminoácido.
4. **Neuropatía de pares craneales con distrofia en enrejado corneal y parálisis faciales.** La neuropatía por amiloide en esta forma poco común fue descrita originalmente en tres familias finlandesas por Meretoja y por ello se le calificó de “tipo finlandés”. Más adelante, aparecieron publicaciones de diferentes partes del mundo en familias de ascendencia no finlandesa. El trastorno suele comenzar en el tercer decenio con una distrofia corneal en enrejado. No se observan opacidades en el vítreo y hay poca alteración de la agudeza visual. La neuropatía periférica a veces se manifiesta después del quinto decenio de la vida y para esas fechas hay afección de los nervios faciales, en particular sus ramas superiores. En fechas más tardías hay afección de los nervios de las extremidades, y en grado mucho menor del que se observa en otras neuropatías por amiloide. En casos avanzados, hay una imagen característica que incluye exceso de pliegues cutáneos en la cara, biparesia facial, disartria, espasticidad y pérdida densa de la función de la columna posterior. En el estudio de necropsia se identifican depósitos de amiloide prácticamente en todos los órganos, en particular en los riñones y vasos sanguíneos y en el perineurio de nervios afectados.

Las fibrillas de amiloide provienen de la proteína gelsolina; normalmente esta última es una proteína que se fija a la actina, pero también es constituyente importante de las membranas basales, lo cual puede explicar el depósito de amiloide en la córnea y la piel.

#### Diagnóstico de neuropatía familiar por amiloide

Cuando la perturbación característica y dolorosa de funciones sensitivas propias de fibras finas y los cambios del sistema autónomo convergen con el antecedente familiar de la misma constelación de manifestaciones, no es difícil el diagnóstico. Como fue destacado en la sección inicial sobre la neuropatía paraproteínica adquirida, sólo en un escaso número de personas con amiloide familiar se identifica una inmunoglobulina monoclonal (rara vez policlonal) en la sangre, y rebasa el límite superior de lo normal correspondiente a la subclase de la inmunoglobulina. Por lo demás, los dos tipos de enfermedades por amiloide, FA y AL, son muy similares, y, de hecho, alrededor 10% de los casos adquiridos, según los datos de anamnesis y exploración, mostrarán el trastorno genético (Lachmann et al.). La situación se ha esclarecido en cierta medida por medio del estudio de secuencias genéticas para detectar mutaciones en la transtretina vinculadas con la amiloidosis.

### Signos histopatológicos

Los depósitos de amiloide se demuestran en la pared de los vasos sanguíneos, en los tejidos intersticiales (endoneuriales), de los nervios somáticos y autónomos periféricos y en los ganglios y raíces espinales y del sistema autónomo. Desaparecen las fibras de nervios; las amielínicas y las mielínicas finas desaparecen en mayor grado que las gruesas mielínicas. Se advierte turgencia de las neuronas del asta anterior y los ganglios simpáticos y también cromatólisis, por el ataque de sus axones y también y, como consecuencia del trastorno, se degeneran las columnas posteriores de la médula espinal.

No se conoce en detalle la patogenia de la desaparición de fibras en la amiloidosis familiar, como ocurre en el tipo adquirido. Kernohan y Woltman, con base en sus hallazgos en un caso esporádico de polineuropatía por amiloide, con diabetes mellitus, sugirieron que los depósitos de amiloide en la pared de las arterias y arteriolas finas interfirieron en el riego sanguíneo de los nervios y que la neuropatía por amiloide esencialmente es un proceso isquémico. Sin embargo, en otros casos los cambios vasculares son relativamente pequeños y la degeneración de las fibras nerviosas al parecer depende de su compresión y distorsión por los depósitos endoneuriales de amiloide o como otra posibilidad, por un efecto tóxico directo del amiloide incluido. El amiloide también se deposita en la lengua, las encías, el corazón, las vías gastrointestinales, los riñones y otros órganos en los que puede actuar como una toxina hística o ejercer un efecto de compresión mecánica en las células.

### Tratamiento

Hay dos técnicas nuevas prometedoras; una molécula pequeña llamada tafamidis que previene la agregación de fibrillas amiloides mediante su estabilización en un tetrámero (Coelho et al., 2012), y la terapia de RNA de interferencia (RNAi) que se aplica en nanopartículas de lípido y reduce la producción de amiloide mutante (Coelho et al., 2013). Ambos productos son promisorios para frenar o revertir la amiloidosis familiar (Adams et al., 2018, y Benson et al.). Se han informado unos cuantos efectos beneficiosos en algunos aspectos de la neuropatía, pero se desconoce si son sostenidos. El trasplante de hígado ha sido curativo en algunas polineuropatías familiares por amiloide, pero no es útil en las formas adquiridas. Según Herlenius et al., hasta la fecha de elaborar su trabajo, se habían hecho más de 500 trasplantes con 77% de supervivencia, equivalentes al trasplante de hígado en otras enfermedades.

## Problemas en el diagnóstico de las polineuropatías crónicas

Para los autores de este texto constituye el grupo de enfermedades de nervios periféricos que plantea las mayores dificultades. La causa de las formas agudas y muchas de las subagudas y recidivantes de neuropatías frecuentemente se confirma por medio de métodos clínicos y de laboratorio de práctica común. Son precisamente las polineuropatías tempranas y las crónicas tardías las que siguen desconcertando al neurólogo y al médico general, a pesar de la utilidad de la EMG y de los estudios de conducción nerviosa y los progresos importantes que se han sucedido en el campo de los estudios genéticos.

### Diagnóstico de una polineuropatía crónica de fase temprana

La *parálisis sensitivomotora*, cuya evolución abarca semanas (forma subaguda) o llega a ser más lenta, con duración de varios meses o incluso un año o dos, afecta los nervios pélvicos en mayor grado que los escapulares, y las zonas distales con mayor frecuencia que las proximales; debe impulsar al clínico a buscar entidades como diabetes, neoplasias ocultas (carcinoma, linfoma, mieloma múltiple o plasmacitoma), infección por VIH, paraproteínemia (incluida la neuropatía por amiloide), enfermedad autoinmunitaria sistémica y CIDP. En la experiencia de los autores las *neuropatías desmielinizantes de evolución subaguda y crónica* (meses), en que se observa lentificación de las velocidades de conducción motora, bloqueo de conducción, y estudios electromiográficos con electrodos en aguja relativamente normales, al final resultan ser variantes de CIDP, algunas con una paraproteínemia. También denotan la existencia de un componente de desmielinización focal, manifestaciones como debilidad profunda y

disminución de las amplitudes de potenciales de acción muscular, incluso en caso de deservación mínima, a pesar de que afecte sólo unos cuantos nervios. Muchos de los casos mixtos axónicos desmielinizantes en que el clínico al final llega al diagnóstico también incluyen un proceso inmunitario (paraproteinéxico) o inflamatorio (CIDP). En casos excepcionales un cuadro neoplásico puede estar oculto incluso dos a tres años después de comenzar la neuropatía. Rara vez aparece una toxina ambiental, una endocrinopatía (excepto la diabetes) o una causa nutricional, a pesar de que a menudo se atribuye a esas causas algunas polineuropatías poco dilucidadas. Sin embargo, el neurólogo debe obtener antecedentes de exposición a toxinas de la industria o estupefacientes, alguna sociopatía o psicopatía que culmine en la ingestión de la toxina, o viajes al extranjero y, en casos pocos claros, la valoración debe incluir pruebas para detectar metales pesados. Causas no frecuentes de deficiencia nutricional, celiaquía y otros síndromes de absorción deficiente (enfermedades de Whipple y Crohn, hepatopatías crónicas y en particular cirugías por derivación de intestinos) por lo común se han manifestado plenamente si están presentes, de manera que el clínico experto suele identificarlas. Es probable que el esprúe pueda causar una neuropatía con mínimos síntomas gastrointestinales. Si se piensa en una neuropatía de fibras gruesas habrá que buscar deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Un problema difícil es el del anciano con una polineuropatía sensitivomotora no progresiva de poca intensidad en quienes hay signos de hipotiroidismo leve, disminución apenas importante de las concentraciones de ácido fólico y de vitamina B<sub>12</sub> en la sangre, una dieta de cierta manera desequilibrada, tal vez exceso de ingestión de alcohol y una respuesta anormal de tolerancia a la glucosa. Es fácil plantear, aunque difícil de corroborar, que cualquiera de los factores mencionados es importante. Si no se identifica otra causa, a pesar de todo, habrá que emprender la reposición de [vitaminas](#).

En las *polineuropatías, con forma pura o predominantemente sensitiva, no causadas por diabetes* (algunas dolorosas, otras no dolorosas, y unas más con ataxia notable), las primeras entidades por considerar son el vínculo con un carcinoma oculto, paraproteinemia de otro tipo o IgM, amiloidosis primaria y familiar o síndrome de Sjögren. En párrafos anteriores se prestó atención al problema de una neuropatía leve en un anciano, que presenta o no pies ardorosos. Cuando los síntomas se circunscriben a los pies y las piernas, habrá que pensar siempre en una neuropatía sensitiva hereditaria si el problema es de vieja fecha. Las intoxicaciones con [piridoxina](#), metales y respuestas idiosincrásicas a farmacoterapias explican unas cuantas neuropatías sensitivas crónicas. A pesar de todas las consideraciones previas, los autores regularmente atienden sujetos en quienes es imposible identificar la causa de su problema por medio de los estudios disponibles hoy. Los autores fueron testigos impotentes de alguno de los pacientes que terminó inválido o en una cama o en una silla de ruedas, y otros tuvieron dolor hasta que se tornaron dependientes de opiáceos.

En el [cuadro 43-7](#) se muestran datos de los estudios de laboratorio útiles en la investigación de estas neuropatías; entre ellos las técnicas más provechosas son las electrofisiológicas.

Cuadro 43-7

#### ESTUDIO DE LABORATORIO PARA INVESTIGAR LAS POLINEUROPATÍAS SUBAGUDAS Y CRÓNICAS

### Polineuropatías simétricas distales<sup>a</sup>

- Medición de la glucosa sérica, prueba de tolerancia a la glucosa y medición de hemoglobina A<sub>1c</sub>
- Anticuerpo anti-Hu
- Inmunoelectroforesis de suero y orina
- Glucoproteína relacionada con antimielina (MAG) y SGPG
- Anticuerpo anti-G<sub>M1</sub> (si hay signos de bloqueo multifocal de conducción motora)
- Medición de concentración de vitamina B<sub>12</sub> y ácido metilmalónico
- Anticuerpo contra el virus de deficiencia inmunitaria humana
- Inmunotransferencia para enfermedad de Lyme
- Concentraciones de metales pesados en sangre y tejidos
- Nitrógeno ureico en sangre
- Anticuerpos antitransglutaminasa y antigliadina
- Concentración de vitamina E
- Estudios genéticos en busca de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y neuropatías hereditarias relacionadas, como se indica en el texto

### Mononeuropatía múltiple

- Tasa de eritrosedimentación, [proteína C reactiva](#)
- p-ANCA, c-ANCA
- Crioglobulinas
- Eliminar de la lista de Mononeuropatía múltiple
- VIH
- Enzima convertidora de angiotensina (ACE) e imágenes torácicas para sarcoide
- CMV
- Deleción de PMP22 en circunstancias apropiadas
- Considerar biopsia de nervio

### Ganglionopatía sensitiva

- Tasa de eritrosedimentación, [proteína C reactiva](#)
- Anticuerpos anti-SSA/SSB
- Anticuerpos anti-Hu y paraneoplásicos relacionados
- Concentración de [piridoxina](#) si es apropiado
- Considerar biopsia de glándulas salivales menores del labio

### Neuropatía dolorosa de fibras pequeñas

- Glucosa sérica, prueba de tolerancia a la glucosa, hemoglobina A<sub>1c</sub>
- VIH
- Mutación de transtiretina (TTR)
- Pruebas listadas antes referentes a enfermedades reumatológicas
- Concentraciones de metales pesados
- Concentraciones de vitamina B y caroteno
- Concentración de galactosidasa A α (enfermedad de Fabry)
- Secuenciación del conducto de sodio activado por voltaje (1.7)
- Considerar pruebas autónomas y biopsia cutánea para cuantificar fibras nerviosas
- Considerar biopsia de cojinete adiposo abdominal para amiloidosis
- Considerar biopsia nerviosa para vasculitis microcítica

<sup>a</sup>La prueba para cada tipo de neuropatía es determinada por la enfermedad de Sjögren según circunstancias clínicas y resultados de estudios electrofisiológicos.

Véase [England et al., 2009](#).



## Diagnóstico de polineuropatía crónica en fase tardía

La mayor parte de estos trastornos (que evolucionan en el curso de años), al final resultan ser mutaciones heredofamiliares o esporádicas de los genes que originan los tipos hereditarios. Las observaciones de [Dyck et al. \(1981\)](#), que se mencionaron al comienzo del capítulo, son interesantes en este sentido. En una serie de 205 pacientes enviados a la Clínica Mayo con neuropatías de causa desconocida, al final se identificó en 86 de ellos una forma hereditaria de enfermedad. Posiblemente la proporción es mayor, ahora que se cuenta con los conjuntos de estudios genéticos. Con datos genealógicos apropiados es posible confirmar, sobre bases clínicas solas, la presencia de entidades como la atrofia muscular peronea de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (arco alto, atrofia en la porción distal de la pierna, cronicidad y otras más). Los casos esporádicos son más difíciles. Algunos de los enfermos que acudieron en su vida adulta a los autores de este texto para consultar el problema de una polineuropatía poco precisa, señalaron haber sido operados de los pies y los dedos de los pies por tales causas, pero no se había establecido cierto vínculo con alguna neuropatía de origen genético. Datos adicionales orientadores fueron la frecuencia de distensiones en los tobillos y la necesidad de colocar en ellos refuerzos durante la adolescencia para correr o participar en deportes. [Dyck et al. \(1981\)](#) observaron que las exploraciones directas de los hermanos, hijos, padres y otros parientes cercanos de los enfermos, a menudo generaron información que orientó hacia una base hereditaria de la neuropatía. En ocasiones, la ausencia de reflejo del tendón de Aquiles o la presencia de deformidades de los pies en los parientes permite esclarecer el diagnóstico.

En laboratorios comerciales se practican las pruebas de DNA de las formas principales de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y han mejorado su certidumbre diagnóstica. Ya se hizo un comentario acerca de la utilidad de tales pruebas y el pequeño número de mutaciones que dan origen a más de un tercio de los casos de neuropatía sensitivomotora hereditaria. Como ya se mencionó, es probable que las personas con una neuropatía desmielinizante crónica, pie cavo o dedos en martillo, y con un tipo hereditario autosómico dominante probable tengan CMT1A y puede realizarse la secuenciación en busca de duplicación de PMP22. Si existe transmisión de varón a varón, es probable la CMT1X y puede investigarse la presencia del gen *GJB1*. Si ambos genes carecen de mutaciones causales en un trastorno desmielinizante, es posible que se trate de CMT1B, sobre todo si la velocidad de conducción en nervios motores es muy baja (menor de 15 m/s) y se sospecha del gen *MPZ*. Las circunstancias clínicas dictan si está justificado realizar pruebas adicionales, que incluyen las de genes *SIMPLE*, *PMP22* y *EGR2*, y cuya frecuencia en CMT1A es baja. Algunos casos de CMT2 axónica tienen una de las varias mutaciones muy poco frecuentes descritas. Se han publicado muchos algoritmos accesibles para pruebas genéticas, similares a la guía publicada por [Saporta et al.](#), que se basan en la herencia, velocidad de conducción nerviosa y manifestaciones clínicas, y que no se reproducen aquí.

La polineuropatía de evolución lenta con manifestación de degeneración del SNC, en particular ataxia cerebelosa, muy a menudo tiene origen genético, pero se ha detectado un corto número de casos que son resultado de un trastorno metabólico genético, como una leucodistrofia.

A diferencia de lo comentado, los autores han atendido a unos cuantos enfermos jóvenes en quienes la polineuropatía de evolución gradual, que afectó por casi un decenio, resultó ser al final un cuadro desmielinizante inflamatorio crónico adquirido y no el esperado tipo genético. Datos que orientan sobre la naturaleza adquirida del problema son la ausencia del antecedente familiar de neuropatía y de arcos altos, y la lentificación heterogénea de las velocidades de conducción nerviosa y de disminuciones en las amplitudes motoras en los estudios de conducción nerviosa.

Por último, habrá que aceptar de nuevo que, incluso después de los estudios clínicos y de laboratorio más asiduos, queda sin explicar una fracción importante de las neuropatías crónicas.

## Diagnóstico de polineuropatía recurrente o recidivante

Algunos tipos de neuropatía muestran predisposición particular a la recidiva: CIDP, enfermedad de Refsum y de Tangier y porfiria y esta última puede presentar ataques que reaparecen de manera espontánea o que son desencadenados por la administración de barbitúricos u otros fármacos. Tienen la misma acción la exposición repetida a tóxicos. En promedio, 2% de los sujetos con GBS muestran una o más recidivas, en que es poca la diferencia de los cambios clínicos y patológicos entre uno y otros episodios. Algunos casos de mononeuritis múltiple, en particular si se acompaña de crioglobulinemia, también se caracterizan por remisiones y recidivas en el curso de muchos años, aunque las remisiones son incompletas. Una causa frecuente de recidiva es la interrupción del uso de corticoesteroides en sujetos con CIDP que dependen de ellos; en forma similar, en los periodos sin tratamiento de las neuropatías paraproteínemicas originan fluctuaciones similares en los síntomas. Los nervios pueden engrosarse por los ataques repetidos de cualesquiera de las enfermedades comentadas. Un hecho meridiano es que los enfermos que se recuperan de un episodio de polineuropatía alcohólica-nutricional o por tóxicos, terminarán por recaer si se someten voluntariamente a la intoxicación o muestran alguna deficiencia nutricional.

Los síntomas neuropáticos que fluctúan en relación con factores del entorno como frío (crioglobulinemia), calor (enfermedades de Fabry y Tangier), o exposición intermitente a algún metal pesado u otro tipo de tóxico, pueden remedar una polineuropatía que presenta recidiva de manera inherente.

## PLEXOPATÍAS Y MONONEUROPATÍAS

El diagnóstico de este grupo de neuropatías depende de la detección de cambios motores, reflejos y sensitivos dentro del territorio de un solo nervio; del ataque de algunos nervios individuales de manera desordenada (*mononeuritis* o *mononeuropatía múltiple*), o la afección de un plexo de nervios o de parte de él (*plexopatías*). En párrafos anteriores los autores se ocuparon de algunas neuropatías del tipo mencionado (atribuibles más bien a poliarteritis nudosa u otras vasculitis, lepra, sarcoide o diabetes), y son las causas principales del perfil de la mononeuropatía múltiple. Además de los signos de mononeuritis múltiple, es característico el dolor que se manifiesta en el sitio del infarto del nervio o en puntos distales. Las proteínas del LCR por lo común están en concentraciones normales o un poco mayores y, en algunas de las alteraciones, hay pleocitosis (como en la infección por VIH o la enfermedad de Lyme). También hay que pensar en una neuropatía de origen inflamatorio y en la neuropatía motora multifocal causada por anticuerpos contra  $G_{M1}$ , por su semejanza clínica.

Al identificar un proceso y atribuirlo a mononeuropatías únicas o múltiples, se refiere al lector al [cuadro 43-1](#), que incluye las raíces, los nervios y los músculos que participan en movimientos particulares, y el [cuadro 43-4](#) que señala las causas principales de las mononeuritis múltiples.

### Neuropatías del plexo braquial

Las neuropatías del plexo braquial o plexopatías braquiales abarcan un grupo interesante de trastornos neurológicos. Muchas surgen sin causa manifiesta y se les identifica de manera intrínseca por las perturbaciones sensitivomotoras atribuibles a uno o más de los cordones del plexo. Algunas son resultados de infiltración por tumor, compresión, infecciones poco claras (tal vez virales), y a los efectos tardíos de la radioterapia. Las que tienen una causa neta son las que resultan de traumatismo, en las que el brazo es colocado en abducción excesiva o el hombro es alejado violentamente del cuello. El parto difícil es una causa importante de las lesiones por tracción del plexo, pero también se advierte su naturaleza. En raras ocasiones el plexo braquial u otros nervios periféricos pueden sufrir daño en el momento de una lesión por electricidad, causada por un rayo o de corrientes en el hogar o la industria (véase “Lesiones por electricidad” en la [cap. 41](#)).

Sin embargo, es más común la *neuritis idiopática del plexo braquial*, de origen desconocido, llamada también *síndrome de Parsonage-Turner*, que se describe adelante. Constituye una entidad clínica especial y propia que a veces es difícil de diferenciar de otros tipos de dolor braquial y axilar. Algunos de esos casos, como dato sorprendente, son de índole familiar; otros surgen en brotes pequeños, pero casi todos son esporádicos.

Otra categoría de lesión en el plexo braquial, que ha generado controversias, es la compresión directa de algunas partes del mismo por anomalías óseas vecinas (costilla cervical, bandas aponeuróticas, angostamiento del estrecho torácico superior). En el pasado, la aplicación subcutánea o intramuscular de alguna vacuna o un suero heterólogo, era causa de una plexopatía braquial, por lo común parcial (por la enfermedad del suero, que ya se mencionó). También se sabe de lesiones de plexo de origen tóxico supuesto, como las que aparecen después de la inyección de heroína. Las enfermedades granulomatosas como los cuadros por sarcoide o inflamatorios secundarios vinculados con el linfoma pueden afectar al plexo y se sabe de un cuadro isquémico que es consecuencia de trombosis de la vena subclavia (síndrome de Paget-Schrötter).

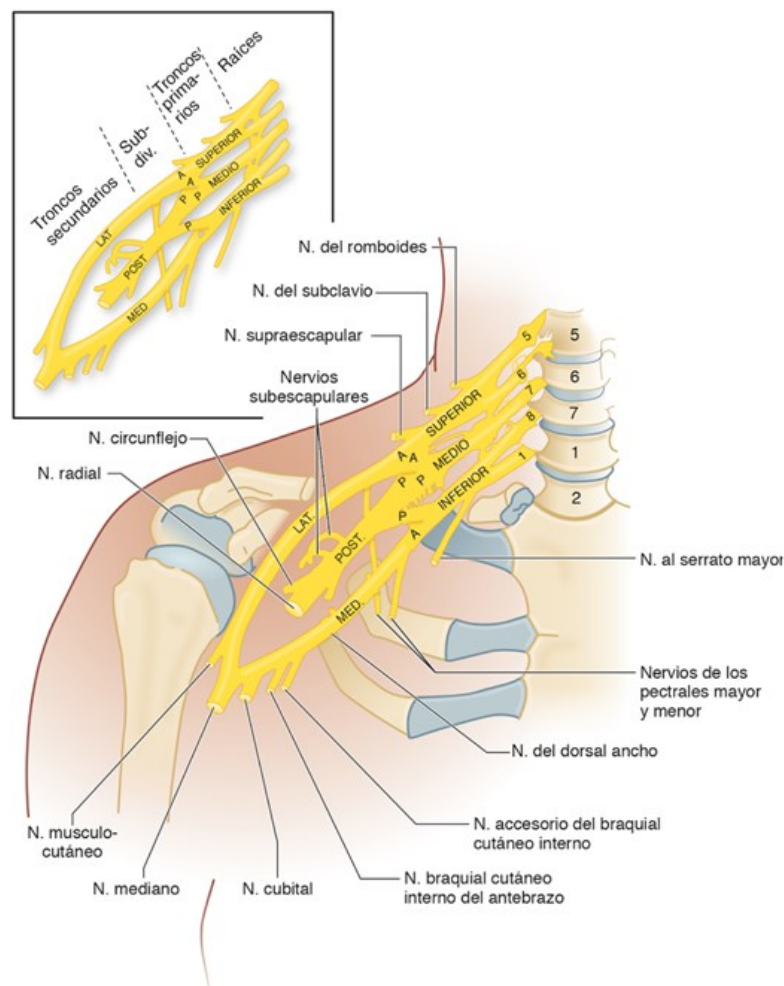
Los estudios electrofisiológicos asumen particular importancia para valorar el tipo y el grado del daño del plexo. Poco después de una lesión traumática o de otro trastorno agudo del plexo, la única anomalía electrofisiológica puede ser la desaparición de respuestas tardías (onda F). Después de siete a 10 días o más, conforme se desarrolla la degeneración walleriana, desaparecen de modo progresivo los potenciales sensitivos y disminuyen en forma variable las amplitudes de los potenciales compuestos de acción muscular. En los músculos correspondientes comienzan a aparecer los potenciales de fibrilación que denotan desnervación. Incluso más tarde, algunas semanas después, se pueden identificar signos de reinervación. En casos más crónicos, todas las manifestaciones mencionadas están presentes cuando se estudia por primera vez al enfermo. Las características de los músculos desnervados permiten diferenciar, con base en los perfiles sabidos de inervación muscular, entre una plexopatía, una radiculopatía y la mononeuritis múltiple. Si surgen cambios de desnervación en los músculos pararraquídeos, la debilidad y el dolor provienen de las raíces intrarraquídeas, en sentido proximal al plexo. En tal situación, persisten los potenciales sensitivos. Por medio de MRI se pueden identificar depósitos metastáticos en el plexo, pero a veces no se detectan las pequeñas lesiones nodulares, y el neurólogo termina por basarse en los datos clínicos, si las circunstancias sugieren una lesión por infiltración o compresión.

Es importante que el lector conozca la distribución anatómica del plexo braquial (y el lumbosacro), y sus relaciones con los vasos sanguíneos y

estructuras óseas (fig. 43-5), y convendría que consulte alguna de las monografías detalladas sobre nervios periféricos. Los autores recurren a las ilustraciones de nervios y plexos individuales incluidos elegantemente en la monografía publicada por los “Guardianes del cerebro”.

FIGURA 43-5.

Esquema del plexo braquial: se han separado los componentes del plexo y se señalan sin escala. Los nervios periféricos nacen de componentes del plexo: raíces (indicadas por las ramas primarias cervicales 5, 6, 7 y 8 y la primera rama torácica [1]); troncos primarios (superior medio e inferior); ramas (anteriores y posteriores) y troncos secundarios (anteroexterno, posterior y anterointerno). El nervio mediano nace de los troncos secundarios anteroexterno y anterointerno. (Con autorización de Haymaker y Woodhall, *Peripheral Nerve Injuries*, 2a. ed. Philadelphia, Saunders, 1953.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Para fines de orientación, conviene recordar que el plexo braquial está formado por las ramas anteriores del quinto, sexto, séptimo y octavo nervios cervicales y del primer nervio dorsal. Las ramas del quinto y el sexto nervios cervicales se fusionan para constituir el tronco primario superior; la séptima rama cervical forma el tronco primario medio y las raíces octava cervical y primera dorsal se unen para formar el tronco primario inferior. Cada tronco genera una rama anterior y otra posterior del plexo. Las ramas posteriores de los troncos primarios superiores y medio se unen para formar el tronco secundario posterior. Las ramas anteriores de los troncos primarios superior y medio se unen para formar el tronco secundario anteroexterno. La rama anterior del tronco primario inferior se continúa con el tronco secundario anteroexterno del plexo. Del tronco primario superior emergen dos nervios importantes (escapular dorsal que inerva a los músculos romboides y angular del omóplato, y el torácico largo que inerva al músculo serrato anterior). El tronco secundario posterior se continúa con el nervio radial. El tronco secundario anterointerno da origen a los nervios cubital, braquial cutáneo interno y accesorio del braquial cutáneo interno del brazo. Dicha estructura está muy junto a la arteria subclavia y al vértice del pulmón, y es la parte del plexo más susceptible de sufrir lesiones por tracción y a la compresión por tumores que invaden el espacio costoclavicular. El nervio mediano nace de la unión de partes de los troncos secundario anteroexterno y anterointerno.

## Lesiones del plexo braquial en su totalidad

En el caso mencionado, surge parálisis de todo el brazo y está flácido e inmóvil junto al tórax; la hipoestesia es completa por debajo de una línea que va del hombro, en sentido diagonal hacia abajo y adentro, hasta el tercio medio del brazo. Hay anulación de los reflejos bicipital, tricipital, radial y digitales. La causa común es traumatismo en choques vehiculares, en particular daños por accidente en motocicleta.

### Parálisis de la porción superior del plexo braquial

El trastorno es consecuencia de la lesión en la zona distal de las raíces del quinto y sexto nervios cervicales y las causas más frecuentes resultan la separación violenta de la cabeza y el hombro, durante el parto difícil; presión en la región supraclavicular durante la anestesia; reacciones inmunitarias a inyecciones de suero o vacunas heterólogas y plexitis braquial idiopática (véase adelante). Los músculos afectados son el bíceps, el deltoides, el largo del cuello, el supraespinoso y el infraespinoso y si la lesión está en un punto muy proximal, los romboides. El brazo cuelga a un lado del cuerpo en rotación interna y en extensión a nivel del codo. No se alteran los movimientos de la mano y el antebrazo. El pronóstico sobre recuperación espontánea suele ser satisfactorio, aunque puede ser incompleta. Las lesiones de los elementos superiores del plexo braquial y raíces espinales que tienen lugar en el parto (en las publicaciones viejas se conocía como parálisis de Erb-Duchenne) son permanentes.

### Parálisis de la porción inferior del plexo braquial

Esta parálisis suele ser consecuencia de tracción del brazo en abducción en una caída o durante una operación en la axila, infiltración o compresión por tumores que provienen del vértice del pulmón (del surco superior o síndrome de Pancoast), compresión de costillas o bandas cervicales. La lesión también puede suceder durante el parto, en particular en la presentación de nalgas (llamada parálisis de Dejerine-Klumpke). Surgen debilidad y atrofia de los músculos finos de la mano y una deformidad en garra característica. La deficiencia sensitiva se circunscribe al borde cubital de la mano y la franja interna del antebrazo; si hay afección de la raíz motora del primer nervio dorsal, también puede surgir parálisis de los nervios simpáticos cervicales, con síndrome de Horner. La invasión de la zona inferior del plexo por parte de tumores suele ser dolorosa. Hay mayor posibilidad de que las lesiones después de radiación causen parestesias sin dolor (Lederman y Wilbourn, 1984).

## Lesiones infraclaviculares que afectan troncos secundarios del plexo braquial

La lesión del *tronco secundario anteroexterno* causa debilidad de los músculos que reciben fibras del nervio musculocutáneo y la raíz externa del nervio mediano; se manifiesta predominantemente por debilidad en la flexión y pronación del antebrazo (Véase la [fig. 43-5](#)). No hay ataque de los músculos intrínsecos de la mano que reciben fibras de la raíz interna del mediano. La lesión del *tronco secundario anterointerior* del plexo resulta en debilidad en músculos que reciben fibras de la raíz interna del nervio mediano, y del nervio cubital. El efecto es una combinación de parálisis de los dos nervios recién mencionados. La lesión del *tronco secundario posterior* causa debilidad de los músculos deltoides, extensores del codo, la muñeca y dedos de la mano y pérdida sensitiva en la superficie externa del brazo.

Un grupo de lesiones infraclaviculares, a menudo iatrógenas, surge con la lesión de vasos subclavios o axilares y la formación de pseudoaneurismas o hematomas. Las lesiones punzantes pequeñas (como surgirían con el cateterismo de la vena subclavia, el bloqueo anestésico del plexo braquial y la arteriografía transaxilar), muestran propensión a causar este tipo de lesiones. Como se ha mencionado, una causa rara es la trombosis de los vasos del paquete neurovascular subclavio. Otras causas frecuentes de lesión de los troncos secundarios son la luxación de la cabeza del húmero, traumatismos axilares directos (heridas punzocortantes), y la compresión supraclavicular durante las posiciones forzadas y anormales del brazo durante una operación. En dicha situación puede surgir lesión de cualquier tronco secundario del plexo o aparecer combinaciones del trastorno.

### Síndrome del estrecho torácico superior

El tema se expone de forma amplia en el [capítulo 10](#).

### Neuritis o plexitis braquial (amiotrofia neurálgica, síndrome de Parsonage-Turner)

Dicho trastorno surge de forma repentina en una persona por lo demás sana; puede ser complicación de alguna infección, una inyección de una vacuna o un antibiótico, el parto, métodos quirúrgicos de cualquier tipo y la aplicación de heroína. [Magee y DeJong en 1960](#) y [Tsairis et al. en 1972](#) publicaron una gran serie de casos y ampliaron el conocido cuadro clínico. [Parsonage y Turner](#), quienes estudiaron ampliamente el tema, acuñaron el

término *amiotrofia neurálgica* para este cuadro complejo. La denominación que hicieron es adecuada porque los signos clínicos y electromiográficos sugieren una lesión de los nervios periféricos de la cintura escapular y el brazo, y no de los troncos secundarios del plexo. En realidad, no se ha definido el sitio de los cambios patológicos. Casi todos los pacientes de los autores han sido adultos con edades de 20 a 65 años. Al parecer son un poco más susceptibles los varones.

El dolor comienza a manera de una molestia o un ardor profundo en el hombro o zonas cercanas, centrado en el deltoides, en la base del cuello o en la axila, y el médico en primer lugar sospecha que se trata de una distensión muscular, pero rápidamente se intensifica en grado sumo y puede incluir un componente ardoroso. El comienzo puede ser extraordinariamente repentino y a veces despierta al individuo del sueño. Lo empeoran los movimientos en que participan los músculos de la región, y la persona busca una posición cómoda. Por lo común se necesita el uso de narcóticos para suprimir el dolor. Después de unos días aparece rápidamente debilidad muscular y después deficiencias sensitivas y reflejas. Al surgir la debilidad comienza a ceder el dolor. En unos cuantos casos surge el trastorno neurológico con poco dolor o sin él previamente. Es posible que, en algunos pacientes, después del dolor no surja debilidad demostrable. En una fracción pequeña de pacientes el dolor comienza en ambos lados, o el lado contrario es afectado semanas después, pero en muchos casos se circunscribe sólo a un lado.

A diferencia de las lesiones radicales circunscritas que casi nunca son causa de parálisis completa de un músculo, algunos de ellos afectados en la neuritis braquial como el serrato mayor, el deltoides, el bíceps o el tríceps pueden mostrar parálisis total o subtotal, a veces de forma aislada (véase adelante). Rara vez el ataque abarca todos los músculos del brazo (cuatro de 99 casos de Tsairis et al.). Casi todos los déficits neurológicos en los pacientes de los autores se han localizado en el hombro y el brazo. Puede desaparecer el reflejo bicipital o tricipital. En unos cuantos pacientes además hay parálisis de nervios mediano, radial, interóseos anteriores o posteriores, que se detecta e identifica por EMG hasta un sitio distal del plexo (véase adelante). Las personas afectadas por lo común no tienen fiebre, leucocitosis ni aceleración de la tasa de eritrosedimentación. Puede ocurrir pleocitosis leve (10 a 50 leucocitos/mm<sup>3</sup>) e incremento moderado de la concentración de proteínas en LCR, pero casi todos los pacientes tienen una fórmula normal y no es necesario extraer una muestra de LCR para el diagnóstico.

La recuperación de la parálisis y la restauración de la sensación por lo común son completos en término de seis a 12 semanas, pero a veces se necesita el transcurso de un año o más para lograr tal mejoría. En alrededor de 10% de los casos quedan debilidad y atrofia residuales de los músculos afectados, y una cifra similar mostrarán recidiva en alguna fecha ulterior, en el mismo lado o en el contrario. Algunos de los ancianos que tuvieron el trastorno, atendidos por los autores, casi no mostraron recuperación de la función motora en un lapso de cinco años. En una serie de 246 casos descrita por van Alfen et al. que puede consultarse para conocer las descripciones de las múltiples variaciones clínicas de esta enfermedad, se encontró que un porcentaje considerable tenía dolor crónico y debilidad residual. (Su serie incluyó plexopatía braquial idiopática y hereditaria del tipo descrito en la siguiente sección.)

La conducción de nervios motores (reducción de la amplitud) se torna deficiente en cuestión de siete a 10 días, como se describió en apartados anteriores. Es posible que las lesiones sean de tipo axónico y surjan signos electrofisiológicos de desnervación. Se observan formas *muy restringidas* o *circunscritas* que afectan únicamente uno o dos nervios del plexo braquial, según se mencionó en párrafos anteriores. La más frecuente de ellas es la parálisis aislada del serrato mayor (nervio del serrato mayor). Otros sitios ocasionales de neuritis solitaria son los nervios supraescapular, axilar o humeral, interóseo posterior y frénico. En el caso de una parálisis unilateral del nervio frénico, en las radiografías de tórax se observa disnea leve con el ejercicio y elevación de un hemidiafragma. Si el trastorno no es progresivo y no se detecta una lesión mediastínica en los estudios de imagen extensos, cabe suponer que la parálisis del frénico pertenece a esta categoría idiopática. Los autores han visto dos casos de síndrome de Horner relacionado con neuritis braquial, pero el primero siempre es más preocupante como signo de alguna neoplasia infiltrativa o un proceso granulomatoso.

Los autores han tenido experiencia con pacientes que desarrollaron este síndrome después de una infección por parvovirus B19, como se cita en la bibliografía. La mayor parte de los casos fueron precedidos durante días por un exantema eritematoso que se diseminó de las extremidades al tronco y la cara, similar a la erupción de la quinta enfermedad causada por este virus en niños. Uno de estos pacientes no tuvo manifestaciones premonitorias, pero su hijo acababa de recuperarse de una quinta enfermedad (parvovirus) diagnosticada por el pediatra. Algunos casos publicados fueron precedidos por síntomas semejantes a gripe (influenza) y adenopatía. Maas et al. publicaron un resumen de casos. Duchowny et al. describieron el caso de un enfermo en quien surgió la típica neuritis braquial, parte de un cuadro febril que al final resultó ser una infección por citomegalovirus (CMV), situación que también se ha observado (raras veces), en sujetos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. También se han notificado unos cuantos brotes de neuritis braquial y ello ha hecho que se sugiera que la causa fue un virus Coxsackie. No se sabe si la enfermedad de Lyme causa neuritis braquial, pero los autores han atendido cuando menos a un paciente en que el trastorno era algo más que una radiculopatía cervical (se detectó pleocitosis de LCR). Al parecer, el empleo terapéutico de interleucina-2 e interferón fue el elemento que



desencadenó unos cuantos casos. En épocas pasadas en que se utilizaban comúnmente antiseros de origen animal, dicha entidad era frecuente; en la actualidad en contadas ocasiones aparece después de inyectar **toxoides tetánico**, vacuna contra tifoidea-paratifoidea y la vacuna triple (tosferina, difteria y tétanos).

La plexitis también aparece como una complicación idiopática infrecuente del *posparto* (Lederman y Wilbourn, 1996). Algunos casos son repetitivos o bilaterales y otros de índole familiar, pero por lo demás, la plexopatía no posee características que la diferencien de la del tipo idiopático. Más adelante será descrita la variedad heredofamiliar.

El clínico debe diferenciar la plexitis braquial idiopática respecto de los trastornos siguientes: 1) espondilosis o rotura de disco intervertebral con compresión radicular, en particular las raíces C5 y C6, en la que la parálisis rara vez es tan intensa como se manifiesta en la plexitis; 2) braquialgia por bursitis, desgarramiento del rodete cotiloideo o síndrome del manguito de rotadores; 3) polimialgia reumática; 4) neuropatías por compresión, en particular de los nervios subescapular o del romboide mayor; 5) plexopatía carcinomatosa; 6) plexopatía posradiación, y 7) infiltraciones por sarcoide y granuloma, y de otro tipo. La disección de arteria vertebral en raras ocasiones remedia el dolor y la debilidad de la neuritis braquial (Berrior et al.).

Los datos patológicos son escasos, pero Suarez et al. (1996) han publicado conjuntos de casos de inflamación intensa por mononucleares en fascículos del plexo obtenidos para biopsia. En el espacio endoneurial se detectaron linfocitos perivasculares y, con menor frecuencia, en el epineurio.

El tratamiento es totalmente sintomático, pero los autores a veces han intentado ciclos de corticoterapia y, en unos cuantos pacientes, otros inmunodepresores, cuando la enfermedad sigue su evolución durante muchas semanas. Los corticoesteroides a veces son beneficiosos contra el dolor y pueden obtenerse buenos resultados con ellos en algunos casos de plexitis lumbosacra. Las observaciones no controladas de van Eijk et al. sobre el uso de **prednisolona** en 50 pacientes sugirió que el alivio del dolor y el resultado motor fueron mejores que en pacientes no tratados.

### **Plexopatía braquial heredofamiliar (amiotrofia neurálgica hereditaria, mutación *SEPN1*)**

En contadas ocasiones una *neuropatía braquial recurrente* aguda y dolorosa surge con un perfil familiar. El mecanismo de herencia es autosómico dominante y los ataques, que son indolores, aparecen más a menudo en el segundo y el tercer decenio de la vida. Los autores han observado el síndrome en tres generaciones de una familia, y algunos de sus miembros presentaron cinco ataques, en edades que variaron de los tres a los 45 años. También observaron el comienzo contemporáneo de la plexitis braquial en un hermano y una hermana adultos que compartieron el mismo hogar, pero que no tuvieron el antecedente familiar de un problema similar. Se sospechó que compartían la exposición a agentes virales o ambientales. En algunos casos coexisten el ataque de los pares craneales inferiores y las mononeuropatías en otras extremidades (consúltese a Taylor). Los ataques pueden ser espontáneos o desencadenados por compresión, estiramiento leve o traumatismos de poca intensidad en la región del plexo. En una familia, fueron provocados por situaciones que activaron el sistema inmunitario (fiebres, infecciones, métodos quirúrgicos). En algunas familias de ese tipo, se observaron signos faciales característicos que incluyeron angostamiento y posición horizontal de los ojos y un largo puente nasal (cara de las modelos de Modigliani). En otros grupos de hermanos se han observado paladar hendido, y pliegues cutáneos y surcos raros (Jeannet et al.).

La evolución clínica suele ser benigna, y después de cada episodio hay recuperación satisfactoria, pero se acumulan a veces déficits residuales después de ataques repetitivos. Alfen et al., en familias holandesas afectadas por la enfermedad, señalaron que algunos pacientes presentan una evolución más crónica y ondulatoria, que ataques definidos.

Madrid y Bradley estudiaron los nervios surales de dos pacientes de neuropatía braquial recurrente familiar. En fibras únicas separadas por aplastamiento identificaron segmentos a manera de salchicha, de mielina engrosada, y asas redundantes de mielina con constricción secundaria del axón. Además, las fibras nerviosas presentaron un grado considerable de desmielinización y remielinización segmentaria; los autores calificaron a esta aberración en la formación de mielina, neuropatía en salchicha; dichos cambios ahora son aceptados como válidos, pero son relativamente inespecíficos.

La base genética es una mutación de *SEPN1*. Otra causa de parálisis braquial recurrente o síndromes derivados que afectan nervios de los brazos es la HNPP, descrita en la sección previa sobre neuropatías hereditarias y que se debe a una supresión en el gen *PMP22* ("Neuropatía hereditaria con parálisis por presión"). Como se comentó en esa sección, el defecto génico también está en el cromosoma 17, pero no es el vinculado con la neuritis braquial familiar (Chance et al.). Ha surgido cierta confusión porque en CMT1A, HNPP y la parálisis braquial familiar existen defectos en el cromosoma 17. Las parálisis por presión en la HNPP son indolores y casi siempre existe una polineuropatía subyacente de avance lento. En algunas familias, como la publicada por Thomas y Ormerod, la distinción entre amiotrofia neurálgica hereditaria (HNA) y HNPP no era clara, ya que las plexopatías braquiales recurrentes eran dolorosas (consistente con la primera), pero también había neuropatía sensitiva multifocal indolora (consistente con la última).



## Neuropatía braquial después de radioterapia

Esta neuropatía suele ser una complicación de la radiación de la axila por carcinoma de la mama. [Stoll y Andrews](#) estudiaron a un grupo de 117 mujeres que habían recibido terapia de alto voltaje y campos pequeños y a quienes se habían aplicado 6 300 o 5 775 cGy en fracciones. De las personas que recibieron la dosis mayor, en 73% surgió debilidad e hipoestesia en la mano y los dedos, entre cuatro y 30 meses después del tratamiento, en la mayoría después de 12 meses. En un caso de necropsia, el plexo braquial estaba rodeado por tejido fibroso denso; en un punto distal a dicha zona habían desaparecido la mielina y los axones (degeneración walleriana), tal vez como consecuencia de la compresión de nervios por tejido fibroso; posiblemente intervino también un factor vascular.

[Kori et al.](#), quienes analizaron las lesiones del plexo braquial en 100 personas con cáncer, también observaron que dosis mayores de 6 000 cGy causaban daño posradiación. Por lo regular había ataque de la porción superior del plexo y a veces se acompañaba de linfedema indoloro. Las descargas mioquímicas y las fasciculaciones sugirieron particularmente daño por radiación. En personas que recibieron dosis menores, la aparición de plexopatía braquial por lo común denotó infiltración tumoral; dichas lesiones afectaron los componentes inferiores del plexo más que los superiores; a menudo causaron dolor y se acompañaron del síndrome de Horner (consúltense [Lederman y Wilbourn, 1984](#)). En raras ocasiones, la radiación da surgimiento muchos años después a una neoplasia maligna del nervio o del tejido conjuntivo vecino, que fue un sarcoma en dos casos que atendieron los autores.

## Plexitis, neuritis y ganglionitis por herpes zóster

El virus del herpes zóster quizá sea el agente infeccioso mejor definido de los tres síndromes mencionados, pero su identificación por lo regular se facilita por la presencia de vesículas herpéticas en la piel (Véase [cap. 32](#)). Se sabe que los cuadros de los tres trastornos se caracterizaron porque el dolor radicular surgió varios días antes de la erupción o no aparecieron las vesículas herpéticas y el trastorno remedó una hernia discal (zóster sin herpes). Los trastornos comentados se exponen junto con otras infecciones virales del sistema nervioso en el [capítulo 32](#).

## Mononeuropatías braquiales

(Véase el [cuadro 43-1](#))

### Nervio serrato mayor (de Bell)

Dicho nervio se forma con fibras del quinto, sexto y séptimo nervios cervicales y se distribuye en el serrato mayor, músculo que fija la porción externa del omóplato a la pared del tórax. La parálisis del músculo impide al sujeto elevar el brazo sobre la cabeza y el borde interno del omóplato sobresale cuando el brazo en extensión es desplazado hacia adelante contra resistencia. El nervio se lesiona más a menudo si la persona alza grandes pesos con el hombro o cuando se fija la zona con correas en la mesa de operaciones. Como se mencionó, el cuadro puede afectar al único nervio dentro del plexo braquial, dentro de las variedades hereditaria o idiopática ([Phillips](#)).

### Nervio supraescapular

Se trata de un nervio formado por fibras del quinto (principalmente) y sexto nervios cervicales y se distribuye en músculos supraespinoso e infraespinoso. Las lesiones se identifican por la presencia de atrofia en los músculos mencionados y debilidad de los primeros 15° de abducción (supraespinoso), y de rotación externa del brazo en la articulación del hombro (infraespinoso); este último músculo se estudia al pedir al paciente que flexione el antebrazo y después al fijar el codo hacia un lado, solicitarle que oscile hacia atrás el antebrazo contra resistencia. El nervio suele mostrar ataque como consecuencia de hernia del disco entre C5 y C6 (véase [cap. 10](#)), como parte de neuropatía del plexo braquial de tipo esporádico o hereditario. También puede ser atacado durante un cuadro infeccioso y lesionado en gimnastas, o como consecuencia de presión local por transportar objetos pesados en el hombro ("neuropatía de cargador de carnes"). También se ha señalado un síndrome de compresión y se caracteriza por dolor y debilidad en la rotación externa de la articulación del hombro, con atrofia del músculo infraespinoso ([cuadro 43-8](#)). El trastorno mejora al descomprimir el nervio en el punto en que penetra en la escotadura espinoglenoidea.

Cuadro 43-8

## NEUROPATÍAS POR ATRAPAMIENTO

NERVIO	SITIO DE ATRAPAMIENTO
Supraescapular	Escotadura espinoglenoidea
Tronco inferior o cordón interno del plexo braquial	Costilla cervical o banda en el estrecho torácico superior
Mediano	
Muñeca	Túnel carpiano
Codo	Entre los fascículos del pronador redondo (síndrome del pronador) <sup>a</sup>
Cubital	
Muñeca	Celda hipotenar (túnel cubital)
Codo	Corredora bicipital, túnel cubital
Nervio interóseo posterior	Túnel del radial: punto de entrada en el músculo supinador (arco de Frohse) <sup>a</sup>
Femorocutáneo (meralgia parestésica)	Arco crural
Obturador	Conducto del obturador <sup>a</sup>
Tibial posterior	Túnel tarsiano; maleolo interno-retináculo flexora
Plantar interdigital (metatarsalgia de Morton)	Aponeurosis plantar: cabezas del tercer y cuarto metatarsianos

<sup>a</sup>Estos son síndromes bien definidos y pueden estar sujetos al diagnóstico excesivo. Deben considerarse diagnósticos alternativos. Por ejemplo, la neuropatía motora multifocal y la neuritis braquial explican casos que pueden atribuirse de manera errónea al síndrome del túnel del radio, y casos de neuropatía sensitiva distal pueden atribuirse a síndrome del túnel del tarso.

**Nervio circunflejo**

El nervio en cuestión proviene del tronco secundario posterior del plexo braquial (principalmente de la quinta raíz cervical y una contribución menor de la sexta) logrando distribuirse en el músculo redondo menor y deltoides. Puede ser afectado en luxaciones de la articulación del hombro, fracturas del cuello del húmero, protrusión de disco y neuritis braquial; en otros casos no se advierte causa alguna. El diagnóstico anatómico depende de la identificación de parálisis de la abducción del brazo (al valorar dicha función, el ángulo entre la cara lateral del tórax y el brazo debe ser mayor de 15° y menor de 90°), atrofia del músculo deltoides, y deficiencia leve de la sensibilidad en la cara externa del hombro.

**Nervio musculocutáneo**

Es un nervio que surge de la quinta y sexta raíces cervicales, es una rama del tronco anteroexterno del plexo braquial e inerva el bíceps braquial, el braquial anterior y el coracobraquial. Las lesiones en este nervio resultan en atrofia de dichos músculos y debilidad flexora del antebrazo en supinación. Puede haber deficiencia de la sensibilidad en las caras radial y palmar del antebrazo (rama posterior del musculocutáneo). Las lesiones aisladas del nervio por lo común surgen después de fractura del húmero.

## Nervio radial

El nervio está compuesto de fibras de las raíces del sexto al octavo nervios cervicales (predominantemente el séptimo), y es la extensión distal del tronco secundario posterior del plexo braquial. Se distribuye en el tríceps, el supinador largo y los supinadores y continúa detrás del codo en la forma del nervio interóseo posterior que se distribuye en los músculos extensores del carpo y los dedos de la mano; el abductor largo del pulgar (el abductor largo del pulgar, que es más fácil de aislar que el abductor corto del pulgar innervado por el nervio mediano) y los extensores de los dedos en ambas articulaciones. La lesión completa en el segmento proximal del nervio radial resulta en parálisis extensora del codo, flexión del codo con el antebrazo en un punto medio entre la pronación y la supinación (como consecuencia de parálisis del supinador largo), supinación del antebrazo, extensión del carpo y los dedos de la mano y extensión y abducción del pulgar en el plano de la palma. Si la lesión se sitúa en el nervio interóseo posterior, estarán afectados solamente los extensores del carpo y los dedos. Disminuye la sensibilidad en la cara posterior del antebrazo y en una zona pequeña en la cara radial del dorso de la mano.

El nervio radial puede mostrar compresión en la axila (parálisis “por compresión de muletas”), pero más a menudo en un punto inferior, en el sitio en que el nervio rodea el húmero (véase [cuadro 43-8](#)). Las parálisis por presión que aparecen después de la inconsciencia alcohólica y las fracturas del húmero por lo común dañan al nervio en el sitio de lesión. El nervio es susceptible a la intoxicación por plomo y suele mostrar ataque como parte de la neuritis braquial y de la mononeuritis múltiple.

## Nervio mediano

Este nervio se origina de la quinta raíz del nervio cervical de la primera dorsal, pero predominantemente de la raíz del sexto nervio cervical y lo forman la unión de los troncos anterointerno y anteroexterno del plexo braquial. Se distribuye en los pronadores del antebrazo, flexores largos de los dedos y músculos abductor largo y oponente del pulgar y transporta sensibilidad de la cara palmar de la mano. La sección completa del nervio mediano impide la pronación del antebrazo o la flexión de la mano en dirección radial; causa parálisis flexora del índice y la falange terminal del pulgar; debilidad flexora en los demás dedos; debilidad de la oposición y la abducción del pulgar en un plano en sentido perpendicular a la mano (abductor y flexor corto del pulgar), y deficiencia sensitiva en los dos tercios radiales de la palma y el dorso de las falanges distales de índice y el tercer dedo. El nervio puede sufrir lesión en la axila por luxación del hombro y en cualquier parte de su trayecto por heridas punzocortantes, de proyectil o de otros tipos, y a semejanza del nervio radial, suele ser componente del síndrome de mononeuritis múltiple. Las lesiones incompletas del nervio mediano entre la axila y el carpo pueden resultar en causalgia (véase adelante).

## Síndrome del túnel del carpo

La compresión del nervio mediano en el carpo (*síndrome del túnel del carpo*) es el problema más frecuente que afecta dicho tronco y el síndrome de compresión nerviosa más común (Véase también el [cap. 10](#)). El problema por lo regular surge como consecuencia del empleo excesivo de las manos y de microtraumatismos ocupacionales. Otras causas identificadas con menor frecuencia son la infiltración de ligamento transversal del carpo, con amiloide (como ocurre en el mieloma múltiple y la amiloidosis), o engrosamiento del tejido conjuntivo en la artritis reumatoide, la acromegalia, las mucopolisacaridosis y el hipotiroidismo. También es frecuente que aparezca durante el embarazo. En ancianos por lo regular no se identifica la causa del síndrome mencionado. Según [Kremer et al.](#), McArdle, en 1949 fue el primero en sugerir que el síndrome provenía de la compresión del nervio mediano en la muñeca y que los síntomas cederían después de seccionar el retináculo flexor que forma la pared ventral del túnel carpiano. Antes de 1955 terminaron siendo identificados como el síndrome de compresión del mediano, las disestesias y el dolor en los nervios de la mano, conocidos durante muchos años como “acroparestesias”.

El síndrome esencialmente es de tipo sensitivo; la desaparición o la deficiencia de las sensaciones superficiales afecta la cara palmar del pulgar y del índice y el dedo medio (en particular el índice), y a veces abarca la mitad del dedo anular (la división no se produce con una lesión del plexo o de la raíz). De manera característica, las parestesias se intensifican en la noche. Como se señaló en el [capítulo 10](#), el dolor en el síndrome del túnel carpiano puede radiar al antebrazo, incluso a la región del bíceps y rara vez al hombro. Sólo en casos avanzados de compresión hay debilidad y atrofia del abductor corto y el pulgar y de otros músculos innervados por el mediano. Los estudios electrofisiológicos confirman el diagnóstico al demostrar prolongación en la conducción sensitiva por el carpo y explica los casos en que ha sido ineficaz la cirugía (consúltese la revisión de Stevens).

Algunos estudios de estimulación son útiles. La maniobra de Phalen consiste en hiperflexión de la muñeca durante 30 a 60 s, y por lo común se realiza al oponer la cara externa de las manos, con los carpos en flexión. El signo de Tinel se desencadena por la percusión suave de la cara palmar de la

muñeca a nivel del ligamento transversal del carpo (en sentido distal al primer pliegue de la muñeca). Con ambas pruebas se busca desencadenar dolor o parestias en los dedos inervados por el mediano. La sensibilidad de ambos métodos se acerca a 50%, pero su especificidad es mucho mayor. Se han creado otros estudios que utilizan la presión duradera sobre el mediano, pero no tienen utilidad probada; por ejemplo, la combinación de la prueba de Durken de la maniobra de Phalen, con la compresión digital del nervio.

#### Tratamiento

La sección quirúrgica del ligamento carpiano con descompresión del nervio cura el trastorno, pero se requiere sólo en casos graves y de larga evolución. La inmovilización de la muñeca con prótesis para evitar la flexión casi siempre alivia la molestia, pero impide durante algún tiempo el uso completo de la mano. Es una medida temporal útil durante algunas semanas, como lo es la inyección de **hidrocortisona** en el túnel carpiano. Los estudios de corticoesteroides VO han generado resultados antagónicos. Suele ser útil tratar el cuadro primario, como la artritis, el hipotiroidismo y posiblemente la diabetes. Como aspecto paradójico, en algunos pacientes se tiene beneficio de la interrupción del uso de corticoesteroides o de estrógenos. Asimismo, algunos médicos se inclinan por el empleo de antiinflamatorios no esteroideos, pero los autores no han tenido una impresión favorable de los resultados. Con mucha frecuencia resulta muy satisfactoria la colocación de prótesis y la inyección local de corticoesteroides, a corto plazo, en particular si los síntomas comenzaron en fecha reciente.

Otro sitio menos frecuente de compresión del nervio mediano es el codo, en que dicho cordón pasa entre los dos fascículos del pronador redondo o exactamente por arriba del punto que está detrás de la aponeurosis bicipital. Genera el llamado “síndrome del pronador” en el cual la pronación forzada del antebrazo origina un dolor sordo (véase **cuadro 43-8**). Se observa debilidad en el abductor corto del pulgar y de los músculos oponentes de ese dedo e insensibilidad de los primeros tres dedos y de la palma.

#### Nervio cubital

Este nervio se origina en las raíces del octavo nervio cervical y del primero dorsal. Se distribuye en la cara flexora cubital de la muñeca, la mitad cubital de los flexores profundos de los dedos, los aductores y abductores de los dedos de la mano, el aductor del pulgar, el tercero y cuarto lumbricales y músculos de la eminencia hipotenar. La parálisis completa del cubital se manifiesta por la característica mano en garra; la atrofia de los músculos finos de la mano resulta en hiperextensión de los dedos a nivel de las articulaciones metacarpofalángicas y flexión a nivel de las articulaciones interfalángicas. La deformidad en flexión es más notable en el cuarto y quinto dedos, porque es antagonizada por los músculos lumbricales en el segundo y tercer dedos, que reciben fibras del nervio mediano. En el meñique, la cara cubital del anular y el borde cubital de la palma hay deficiencia sensitiva.

El nervio cubital es vulnerable a la presión en la axila por el uso de muletas, pero más a menudo por la lesión en el codo por fractura o luxación de dicha articulación. Meses o años después de una lesión del codo que originó una deformidad en cúbito valgo aparece la *parálisis cubital tardía*. Por la deformidad, el nervio es restirado en el surco sobre la epitroclea, y su localización superficial lo vuelve vulnerable a la compresión. El surco superficial, muy lejos de las anomalías de la articulación del codo, puede exponer el nervio a lesiones compresivas en situaciones más inocuas, como el apoyo duradero del brazo sobre el brazo de la silla o incluso la flexión excesiva del codo. La transposición del nervio cubital hacia adelante es una forma sencilla y eficaz de tratar este tipo de parálisis cubitales. La compresión del nervio puede aparecer en sentido distal a la epitroclea, que transcurre detrás de la aponeurosis del cubital anterior (*túnel cubital*). La flexión a nivel del codo angosta el túnel y comprime el nervio; este tipo de parálisis cubital se trata al seccionar el arco aponeurótico entre el olécranon y la epitroclea. Otro sitio de compresión del nervio cubital es el túnel cubital en el carpo. La presión duradera del área cubital de la palma puede dañar la rama palmar profunda del nervio cubital y con ello originar debilidad de los músculos finos de la mano, pero sin hipoestesia. El sitio que suele ser el más afectado se observa en individuos que sostienen con firmeza herramientas o implementos con la mano, por largo tiempo (los autores han observado dicho trastorno en mecánicos y decoradores profesionales de pasteles). La lesión se localiza gracias a estudios de conducción nerviosa.

Las lesiones incompletas del nervio cubital (o de otros nervios importantes de las extremidades) resultan en un síndrome de dolor ardoroso con síntomas acompañantes (causalgia) que serán descritos adelante.

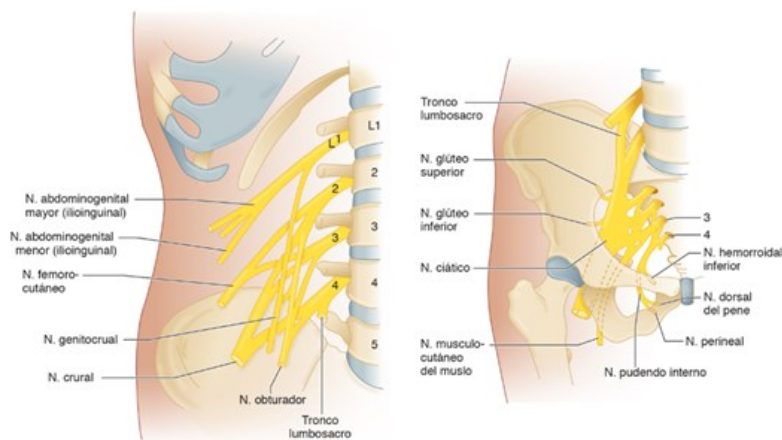
#### Lesiones del plexo lumbosacro y neuropatías crurales

Las raíces espinales del duodécimo nervio dorsal, del primero al quinto nervios lumbares y el primero, segundo y tercer nervios sacros componen los plexos lumbosacros y se distribuyen en los músculos de las extremidades inferiores (**fig. 43-6** y **cuadro 43-1**). Se presentan las parálisis más comunes

de los plexos y de los nervios crurales.

FIGURA 43-6.

Esquema de los plexos lumbar (izquierda) y sacro (derecha). El tronco lumbosacro es la conexión entre ambos plexos. (Con autorización de Haymaker y Woodhall, *Peripheral Nerve Injuries*, 2a. ed. Philadelphia, Saunders, 1953.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

## Lesiones del plexo lumbosacro

El plexo mencionado, al extenderse desde la zona lumbar alta hasta la zona sacra inferior y al pasar cerca de órganos de la zona baja del abdomen y la pelvis, puede presentar diversas lesiones y enfermedades particulares. Es difícil a veces identificar la causa porque la enfermedad primaria no suele ser percibida por los dedos del clínico que palpan, desde el lado abdominal a través del ano y la vagina; incluso no se identifica el problema con técnicas radiológicas refinadas. Para el diagnóstico se necesita descartar por EMG lesiones de la cola de caballo, estudiar el LCR por la probabilidad de alguna radiculopatía y realizar MRI del plexo. Los hallazgos clínicos permitirán orientar los estudios a la parte adecuada del plexo lumbosacro.

Los efectos principales de las lesiones en las porciones superiores del plexo lumbar incluyen debilidad de la flexión y la aducción del muslo, la extensión de la pierna con hipoestesia en la cara anterior del muslo y la pierna; los efectos mencionados deben diferenciarse de los síntomas y signos de la neuropatía crural (véase adelante). Las lesiones de los componentes inferiores del plexo debilitan los músculos de la cara posterior del muslo, la pierna y el pie y anulan las sensaciones en el primer y el segundo segmentos sacros (a veces los segmentos sacros más inferiores también). Las lesiones del plexo en su totalidad, que surgen pocas veces, causan debilidad o parálisis de todos los músculos del miembro pélvico con atrofia, arreflexia y anestesia desde los dedos del pie hasta la región perianal y disfunción del sistema autónomo, en que la piel está caliente y seca.

Las lesiones que afectan el plexo lumbosacro son bastante distintas de las que atacan el plexo braquial. En el material de los autores han predominado cáncer, diabetes y una variedad idiopática. El traumatismo es una excepción rara, en el caso de lesiones masivas de pelvis, columna y abdomen, porque el plexo está perfectamente protegido. A veces, la fractura de la pelvis lesionará el nervio ciático, en el punto en que nace del plexo. A diferencia de ello, en métodos quirúrgicos en órganos del abdomen y la pelvis, se lesionan algunas porciones del plexo, por razones que no se han dilucidado del todo. Por ejemplo, en diversas ocasiones después de histerectomía en los hospitales en que trabajan los autores, hubo necesidad de consultar al neurólogo, por insensibilidad y debilidad de la cara anterior del muslo. La retracción contra el músculo psoas o la histerectomía vaginal (en que se colocan los muslos en flexión, abducción y rotación externa) comprimió los troncos secundarios de la zona superior del plexo o el nervio crural, y éste quedó comprimido contra el arco crural. Una lesión similar surge a veces en el parto vaginal (véase adelante). La simpatectomía lumbar también ha ocasionado lesiones en los componentes superiores del plexo, y en ellas las secuelas más discapacitantes son el dolor ardoroso y la hipersensibilidad de la cara anterior del muslo. La apendicectomía, las exploraciones pélvicas (ginecológicas) y las herniorrafias pueden dañar ramas de los componentes superiores del plexo (nervios abdominogenitales mayor y menor, así como genitocrural) y en la distribución de ellos surgir dolor intenso y moderada hipoestesia. El dolor puede persistir meses o un año o más.

El plexo lumbar puede mostrar compresión por un aneurisma aterosclerótico de la aorta. En ese caso por lo regular surge dolor que irradia a la

cadera, la cara anterior del muslo y a veces al flanco. En la exploración se detecta debilidad leve en la flexión de la cadera y sensibilidad alterada en la cara anterior del muslo. Un problema frecuente es el ataque del plexo por tumores, e impone dificultades especiales en el diagnóstico. El carcinoma del cuello uterino o de la próstata puede enviar células tumorales por los linfáticos perineuriales y causar dolor en la ingle, el muslo, la cadera o el dorso, aunque no es grande la disminución de las funciones sensitivas, motoras o reflejas. Más a menudo el dolor es unilateral y no bilateral. Las características de LCR y conducto raquídeo (por MRI) son normales. Los cánceres de testículo, útero, ovario y colon o los linfomas retroperitoneales, al extenderse por la acanaladura paravertebral afectan algunas zonas del plexo lumbosacro. También se han señalado casos de endometriosis que afectaron el plexo, en los cuales el dolor correspondió a fases del ciclo menstrual (un cuadro similar, afecta solamente al nervio ciático). Los síntomas neurológicos son proyectados a un tramo distante de la pierna y pueden quedar dentro del territorio de cualquier nervio. Los datos de la exploración ginecológica y rectal pueden ser negativos y para identificar las lesiones se necesitan a veces practicar CT y resonancia magnética. Si ambas no aportan datos positivos, se necesita en ocasiones emprender una laparotomía exploradora.

En pacientes con cáncer puede ser difícil diferenciar entre los efectos de la radiación en el plexo lumbosacro y los de las metástasis tumorales, como ocurre en relación con el plexo braquial. Una vez más, la manifestación más temprana en la plexopatía lumbosacra de origen metastático suele ser el dolor, en tanto que la que aparece después de radiación, es la debilidad (Thomas et al.). La plexopatía de origen metastático por lo común aparece en un solo lado y es detectable por CT mientras que la que proviene de radiación por lo común afecta ambos lados y no se detectan los cambios en CT ni en la MRI. Hay mayor posibilidad de identificar fasciculaciones y mioquimia en enfermos de plexopatía por radiación, que al parecer afecta con mayor frecuencia a individuos con una neuropatía diabética.

La sarcoidosis es otra causa del problema y puede mejorar con corticoesteroides.

En párrafos anteriores se mencionó el daño del nervio crural durante el parto, pero también se observan otras *complicaciones puerperales*. La dorsalgia en la etapa última del embarazo es frecuente, pero existen situaciones en que la mujer se queja de dolor intenso en la cara posterior de uno o ambos muslos durante el parto y después de él, insensibilidad y debilidad de los músculos del miembro pélvico, con hiporreflexia aquiliana. Las *lesiones del plexo lumbosacro durante el parto* tienen una frecuencia de un caso por 2 000 partos; la lesión por lo regular es unilateral y se manifiesta por dolor en el muslo y la pierna y signos y síntomas de afección de los nervios glúteo superior y ciático (Feasby et al.). Sólo es hipotética la atribución de los síntomas a la presión de la cabeza fetal contra los plexos sacros. Una plexopatía limitada que aparece después de parto vaginal difícil, afecta predominantemente la sensibilidad del perineo y la función esfinteriana (Ismael et al.). Los músculos del perineo pueden presentar signos de deservación. Durante el parto puede ocurrir protrusión de un disco intravertebral y puede remedar una plexopatía.

#### Plexitis lumbosacra idiopática

Además de la variante diabética descrita, se ha observado una *amiotrofia neurálgica o plexitis lumbosacra (idiopática)* análoga a la variedad braquial. Bradley et al. informaron algunos casos de ese tipo y es conveniente consultar su trabajo en busca de detalles clínicos. Después de causar cambios sensitivos, motores y reflejos amplios en uno y ambos lados en el miembro pélvico, la plexitis lumbosacra puede dejar disestesias residuales, un problema tan molesto como los que aparecen después del herpes zóster (que también puede afectar en ese nivel). La anhidrosis y la pérdida del calor en los pies denota interrupción de fibras de tipo autónomo por lesiones en los nervios periféricos y no en las raíces. Puede haber aceleración de la tasa de eritrosedimentación. Dyck et al. (2000) dedujeron que había un elemento autoinmunitario básico en el material de biopsia, y posiblemente se obtuvieron beneficios con los inmunodepresores en cuatro de los seis pacientes cuyos casos fueron publicados por Bradley et al. El pronóstico es variable y pocas veces se obtiene la recuperación completa.

En una sección previa ("[Mononeuropatías y radiculopatías múltiples de origen diabético](#)") fue caracterizada la *amiotrofia diabética* con afección del plexo y las raíces lumbares.

#### Nervio femorocutáneo (meralgia parestésica)

El nervio sensitivo mencionado nace de las raíces del segundo y tercer nervios lumbares y se distribuye en la cara anterolateral del muslo, desde el arco crural, prácticamente hasta la rodilla. Penetra en el músculo psoas, cruza el iliaco y pasa en el muslo al cruzar entre las zonas de inserción de la mitad externa del arco crural, a un punto por adelante de la espina iliaca anterosuperior. Puede ser comprimido en el punto en que pasa entre las dos zonas de inserción del arco crural.

La compresión del nervio ocasiona parestesias molestas, y deficiencia sensitiva en su distribución cutánea, cuadro conocido como *meralgia parestésica* (del griego *meros*, "muslo"). Por lo común los únicos síntomas son insensibilidad y sensibilidad leve de la piel, pero a veces surge un dolor



ardoroso persistente y molesto. En el territorio del nervio disminuye la percepción de tacto y el pinchazo de alfiler. No hay debilidad del cuádriceps ni disminución del reflejo rotuliano. De manera característica, los síntomas empeoran después de la bipediación o la marcha duradera. En ocasiones, para el obeso, la posición sedente es muy incómoda. Entre los factores contribuyentes pueden estar obesidad, embarazo y diabetes mellitus. A menudo la neuropatía afecta un lado, pero [Ecker y Woltman](#) identificaron que 20% de sus enfermos tenían síntomas en ambos lados.

Muchos de los pacientes con meralgia parestésica atendidos por los autores no solicitaron tratamiento una vez que se enteraron del carácter benigno de su trastorno. A veces son útiles la pérdida de peso y el ajuste de ropas restrictivas o la corrección de posturas habituales que podrían comprimir el nervio. Unos cuantos enfermos con los síntomas más dolorosos han solicitado la práctica de neurectomía o corte de nervio, pero en primer lugar es más prudente emprender un bloqueo con [lidocaína](#) para que el enfermo decida si es preferible la insensibilidad persistente. Si durante la operación se obtiene un fragmento del nervio, en opinión de los autores, lo que se observa es un neuroma postraumático localizado. Las inyecciones de corticoesteroides en el punto de compresión han sido útiles en algunos enfermos, pero tal modalidad no se ha estudiado de forma sistemática.

### Nervio obturador

Este nervio proviene de las raíces del tercer y cuarto nervios lumbares, y en menor magnitud del segundo nervio lumbar. Se distribuye en los aductores del muslo y contribuye a la inervación de los rotadores internos y externos. Los aductores tienen la función adicional de contribuir a la flexión de la cadera. El nervio puede mostrar lesión por acción del fórceps en la cabeza fetal durante un parto difícil, o ser comprimido por una hernia del obturador. En raras ocasiones es afectado por diabetes, poliarteritis nudosa y osteítis púbica y por la propagación retroperitoneal del carcinoma del cuello uterino, del útero y otros tumores ([Rogers et al.](#)).

### Nervio crural

Este nervio se forma con las raíces del segundo, tercer, y cuarto nervios lumbares. En el interior de la pelvis pasa por el borde interno del músculo psoas y penetra en el muslo detrás del arco crural, por fuera de la arteria femoral. Las ramas intrapélvicas se distribuyen en los músculos ilíacos y psoas. Por debajo del arco crural el nervio se divide en sus ramas anterior y posterior. La primera se distribuye en los músculos pectíneo y sartorio y lleva impulsos sensitivos desde la cara anterointerna del muslo; la segunda o posterior se encarga de la inervación motora del cuádriceps y la inervación cutánea de la cara interna de la pierna desde la rodilla hasta el maleolo interno. Es posible diferenciar entre la neuropatía crural y la lesión de la raíz del tercer nervio lumbar si se detecta alguna debilidad del aductor de la cadera (que recibe fibras del nervio obturador) en el caso de la lesión radicular.

Después de lesión del nervio crural surge debilidad extensora de la rodilla, atrofia del músculo cuádriceps y falta de fijación de la rodilla. Queda anulado el reflejo rotuliano. Si la lesión al nervio se produjo en sentido proximal al nacimiento de las ramas que van al iliaco y al psoas, habrá además debilidad de la región de la cadera.

La causa más frecuente de neuropatía crural es la diabetes. También puede haber ataque por tumores pélvicos. A veces el daño al nervio se produce durante operaciones pélvicas, por lo común es consecuencia de la colocación inadecuada de separadores quirúrgicos que pueden comprimir de manera directa al nervio o indirecta por presión excesiva en el músculo psoas. Una causa relativamente frecuente de neuropatía crural aislada es la hemorragia al interior del músculo iliaco o al plano retroperitoneal que se observa en personas que reciben anticoagulantes y en hemofílicos ([Goodfellow et al.](#)). El síntoma inicial del hematoma en el iliaco es el dolor en la ingle que se propaga a la región lumbar o al muslo, y en reacción a él, la persona asume una postura característica de flexión y rotación lateral de la cadera. En cuestión de 24 a 48 h se advierte una masa palpable en la fosa iliaca y signos de compresión del nervio crural (debilidad del cuádriceps y ausencia del reflejo rotuliano). En la evolución de la diabetes mellitus y en la poliarteritis nudosa puede surgir infarto del nervio. A veces la neuropatía crural no tiene una causa determinada.

### Nervio ciático

El nervio ciático proviene de las raíces del cuarto y quinto nervios lumbares y del primero y del segundo nervios sacros, y por esa razón la rotura de un disco en cualquiera de tales niveles puede remedar una neuropatía ciática (conocida como ciática) (Véase también el [cap. 10](#)). El tronco nervioso en cuestión aporta ramas motoras que van a los músculos isquiotibiales y los infrarrotulianos, gracias a sus dos ramas que son los nervios ciáticos poplíteos interno y externo (véase adelante). Por el nervio ciático transcurren impulsos sensitivos que vienen de la cara posterior del muslo, las caras posterior y externa de la pierna y toda la planta del pie. En la parálisis completa del ciático el sujeto no puede flexionar la rodilla y tiene paralizados todos los músculos por debajo de ese nivel (infrarrotulianos). La debilidad de los músculos glúteos y el dolor en el glúteo y en la cara posterior del

muslo denotan la afección del nervio dentro de la pelvis. Las lesiones más allá de la escotadura ciática dejan intactos a los músculos glúteos, pero no a los isquiotibiales. Las lesiones compresivas parciales son más comunes y tienden a afectar a músculos inervados por el ciático poplíteo externo en grado mayor que los que reciben fibras del ciático poplíteo interno y da la impresión de una parálisis peronea.

La causa más frecuente de la ciática es la rotura de algunos de los discos intervertebrales lumbares más bajos, aunque por supuesto no afecta de manera directa el nervio ciático. Los signos motores y sensitivos acompañantes permiten localizar la compresión radicular (disco L4-L5 que comprime la raíz de L5; dolor en la cara posteroexterna del muslo y pierna con insensibilidad en la mitad interna del pie y debilidad de la dorsiflexión del pie y dedos del pie; disco L5-S1 que comprime la raíz de S1: dolor en la cara posterior del muslo y pierna, insensibilidad de la mitad externa del pie, debilidad de la flexión plantar del pie y desaparición del reflejo aquiliano), como se expone en el [capítulo 10](#).

El nervio ciático suele ser lesionado en las fracturas de la pelvis o el fémur, la fractura-luxación de la cadera, lesiones del glúteo o del muslo por proyectil y la inyección de sustancias tóxicas en la región glútea inferior. Otra causa es la artroplastía total de la cadera. El tronco nervioso puede ser comprimido por tumores de la pelvis (sarcomas, lipomas) o la región glútea. La posición sedente por largo tiempo con las piernas en flexión y abducción (posición de flor de loto), bajo el influjo de narcóticos o barbitúricos o el decúbito dorsal sobre una superficie dura, con la persona en estupor persistente, puede lesionar gravemente uno o ambos nervios ciáticos y sus ramas. El nervio también puede ser afectado por neurofibromas e infecciones y por necrosis sistémica en la diabetes mellitus y la poliarteritis nudosa. Surgen formas criptógenas de ciática y en las clínicas de especialidades son más frecuentes que las de causa identificable. A veces las lesiones parciales del nervio ciático resultan en causalgia (véase adelante).

El neuroma de Morton es un trastorno frecuente que surge de modo típico entre el tercer metatarsiano y el cuarto, causa dolor interdigital o intermetatarsiano y puede ser detectado por resonancia magnética. Se le somete a corte quirúrgico. Se menciona también la compresión demasiado dolorosa de las ramas plantares del nervio ciático.

### Nervio ciático poplíteo externo

Exactamente por arriba del hueco poplíteo el nervio ciático se divide en ciático poplíteo interno (*tibial*) y el ciático poplíteo externo (*peroneo común*). Este último rodea la cabeza del peroné hasta la cara anterior de la pierna y emite el *nervio peroneo superficial* que aporta ramas musculocutáneas (a los músculos peroneos) y el *nervio peroneo profundo* (llamado anteriormente *nervio tibial anterior*). Las ramas de este último se distribuyen para la dorsiflexión del pie y los dedos del pie (músculos: tibial anterior, extensor largo y corto común de los dedos y extensor largo del primer dedo), y sus fibras sensitivas transportan sensaciones del dorso del pie y cara externa de la mitad inferior de la pierna. En los 116 casos de neuropatía del ciático poplíteo externo informados por [Katirji y Wilbourn](#) hubo debilidad de la dorsiflexión del pie (pie péndulo) y casi todos mostraron insensibilidad del pie. Por lo común se demuestra debilidad de la eversión del pie; la eversión depende de la acción de la raíz de L5 y del nervio ciático poplíteo interno, y por ello tal movimiento no es afectado en la parálisis peronea, lo cual permite diferenciar entre el pie péndulo en los dos sitios. La eversión del pie debe valorarse con el tarso en dorsiflexión pasiva. El dolor es variable.

La presión durante una intervención quirúrgica o el sueño o la colocación de aparatos de yeso muy ajustados, la presión por estribos durante el parto, la posición habitual y duradera de cruzar las piernas cuando la persona está sentada y las botas ajustadas al nivel de la rodilla, son las causas más frecuentes de daño del nervio ciático poplíteo externo. Se comprime en el punto en que pasa sobre la cabeza del peroné. La emaciación con personas con cáncer, o sida, incrementan la incidencia de estos tipos de lesiones por compresión. El nervio también puede mostrar ataque en la neuropatía diabética y ser lesionado por fracturas de la epífisis superior del peroné. La compresión también puede provenir de un quiste de Baker que consiste en una estructura sinovial inflamada que se extiende al hueco retropoplíteo y puede ser lesionada por hinchazón del músculo o hematomas pequeños detrás de la rodilla en deportistas asténicos. El pronóstico suele ser satisfactorio en casos de parálisis parcial.

### Nervio ciático poplíteo interno

Constituye la segunda de las divisiones del nervio ciático (se divide en el hueco poplíteo); se distribuye en todos los músculos de la pantorrilla, es decir, los flexores plantares y los encargados de invertir el pie y los dedos del pie, y después de ese punto se continúa en la forma del nervio tibial posterior. El tronco mencionado pasa por el túnel tarsiano, conducto osteofibroso que recorre la cara interna del calcáneo y tiene como límite superior el retináculo flexor. El túnel también contiene los tendones de los músculos tibial posterior, flexor largo común de los dedos, y flexor largo del primer dedo, y los vasos que van al pie. El nervio tibial posterior termina debajo del retináculo flexor y se divide en los nervios plantares interno y externo (que se distribuyen en los músculos finos del pie).

La interrupción completa del nervio ciático poplíteo interno resulta en una deformidad del pie en calcaneovalgo, que deja de mostrar flexión plantar e inversión. Se pierde la sensibilidad sobre la cara plantar del pie.

El nervio tibial posterior puede mostrar compresión en el *túnel tarsiano* (síndrome compresivo que se mencionará adelante), por engrosamiento de las vainas tendinosas o de los tejidos conjuntivos vecinos o por cambios osteoartrotróficos. Los expertos en enfermedades neuromusculares expresaron su preocupación de que este sea uno de los síndromes por atrapamiento sobrediagnosticados. Después de la bipedación o la marcha durante largo tiempo surge dolor con hormigueo y ardoroso en la planta del pie. El dolor en el tobillo y el pie aparece como aspectos adicionales en algunos casos y el primero puede mostrar radiación en sentido proximal a lo largo del nervio ciático. La presión sobre el nervio en la región del maleolo inferior produce dolor que irradia a la distribución terminal del nervio. Por lo regular no hay déficit motor. El trastorno se alivia al seccionar el retináculo flexor.

## Neuropatías por compresión

En párrafos anteriores se mencionan las neuropatías por compresión observadas con mayor frecuencia. El nervio que pasa por un conducto estrecho es atrapado y sometido a movimiento o presión constantes, fuerzas que no se aplican al tronco en cuestión en otros sitios. El epineurio y el perineurio muestran engrosamiento notable, y estrangulan al tronco, con la posibilidad adicional de desmielinización. Se deteriora poco a poco la función, la sensitiva en mayor grado que la motora y los síntomas fluctúan con la actividad y el reposo. Los nervios comprimidos con mayor frecuencia son, en orden decreciente, el mediano, el cubital, los ciáticos poplíteos externos e interno y el plantar. No hay que olvidar a los cuadros sistémicos que agravan las parálisis por presión al infiltrar el nervio o tejidos vecinos; los principales son el hipotiroidismo, el depósito de amiloide, el embarazo y la propensión hereditaria a mostrar parálisis por presión.

En el [cuadro 43-8](#) se listan las neuropatías más comunes por compresión y los sitios en que ocurren. En las monografías de [Dawson et al.](#) y de [Asbury y Gilliat](#) se hacen descripciones detalladas de tales problemas.

## Síndrome doloroso regional complejo; causalgia, distrofia simpática refleja

Un resultado desafortunado de la lesión parcial de un nervio periférico es la aparición tardía de dolor intenso que se percibe en la distribución del tronco afectado (Véanse los [caps. 7 y 10](#)). Este problema complejo incluye el dolor ardoroso llamado *causalgia* y cambios tróficos y del sistema autónomo locales, que se clasifican con el término *distrofia simpática refleja*; se exponen con mayor detalle en el [capítulo 7](#), en el contexto de otros síndromes dolorosos y en el [capítulo 10](#).

## Sección traumática de nervios

El tratamiento de las lesiones de este tipo queda en manos de neurocirujanos especializados, pero conviene que el neurólogo conozca algunas de sus características. Los progresos operatorios han permitido la aposición satisfactoria de los cabos seccionados de nervios. La recomendación actual es realizar una sutura terminoterminal de los cabos, antes que transcurran 72 h, para hacer una reparación gracias a un corte nítido y limpio. Cuando en la exploración se observa lesión irregular del nervio con cabos no nítidos, muchos cirujanos recomiendan introducir los cabos libres dentro del tejido conjuntivo vecino e intentar la reparación en dos a cuatro semanas. Sin embargo, muchas lesiones son romas y conservan alguna continuidad del nervio. Si por estudios electrofisiológicos se demuestra la continuidad en la región traumatizada, no será necesaria la operación. En caso de que los signos clínicos y electrofisiológicos no mejoren después de varios meses (hasta seis en el caso de lesiones de plexos), con la reparación operatoria puede facilitarse la curación parcial. El dolor que surge meses o años después de la lesión sugiere que se ha formado un neuroma en el sitio del corte del nervio; el signo de Tinel en ese punto es útil para identificar el problema.

## REFERENCES

Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, et al: Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 379:11, 2018. [[PubMed: 29972753](#)]

Adams RD, Shahani BT, Young RR: A severe pansensory familial neuropathy. *Trans Am Neurol Assoc* 98:67, 1973. [[PubMed: 4361777](#)]

Alfen N, Van Engelen BG, Reinders JW, et al: The natural history of hereditary neurologic amyotrophy in the Dutch population. Two distinct types?

Brain 12:718, 2000.

Ali Z, Carroll M, Robertson KP, Fowler CJ: The extent of small fibre sensory neuropathy in diabetics with plantar foot ulceration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:94, 1989. [PubMed: 2540287]

Amato AA, Russell JA: *Neuromuscular Disorders*. New York, McGraw-Hill, 2008.

Andrade C, Canijo M, Klein D, Kaelin A: The genetic aspect of the familial amyloidotic polyneuropathy: Portuguese type of paramyloidosis. *Humangenetik* 7:163, 1969. [PubMed: 5799493]

Apfel SC, Schwartz S, Adornato BT, et al: Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: A randomized controlled trial. rhNGF Clinical Investigator Group. *JAMA* 284:2215, 2000. [PubMed: 11056593]

Araki S, Mawatari S, Ohta M, et al: Polyneurotic amyloidosis in a Japanese family. *Arch Neurol* 18:593, 1968. [PubMed: 5652991]

Asbury AK, Aldredge H, Hershberg R, et al: Oculomotor palsy in diabetes mellitus. A clinicopathologic study. *Brain* 93:555, 1970. [PubMed: 5507015]

Asbury AK, Arnason BGW, Adams RD: The inflammatory lesion in acute idiopathic polyneuritis. *Medicine (Baltimore)* 48:173, 1969. [PubMed: 5769741]

Asbury AK, Cornblath DR: Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 27:S21, 1990. [PubMed: 2194422]

Asbury AK, Fields HL: Pain due to peripheral nerve damage: An hypothesis. *Neurology* 34:1587, 1984. [PubMed: 6095135]

Asbury AK, Gilliatt RW (eds): *Peripheral Nerve Disorders*. London, Butterworth, 1984.

Asbury AK, Picard EH, Baringer JR: Sensory perineuritis. *Arch Neurol* 26:302, 1972. [PubMed: 5015590]

Asbury A, Thomas PK: *Peripheral Nerve Disorders*, 2nd ed. London, Butterworth & Heinemann, 1995.

Asbury A, Victor M, Adams RD: Uremic polyneuropathy. *Arch Neurol* 8:113, 1963.

Attarian S, Azulay J, Chabrol B, et al: Neonatal lower motor neuron syndrome associated with maternal neuropathy with anti-G<sub>M1</sub> IgG. *Neurology* 63:379, 2004. [PubMed: 15277645]

Austin JH: Observations on the syndrome of hypertrophic neuritis (the hypertrophic interstitial radiculoneuropathies). *Medicine (Baltimore)* 35:187, 1956. [PubMed: 13368964]

Barnhill RL, McDougall AC: Thalidomide: Use and possible mode of action in reactional lepromatous leprosy and in various other conditions. *J Am Acad Dermatol* 7:317, 1982. [PubMed: 7130490]

Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR, Mendell JR: Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy: Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol* 46:878, 1989. [PubMed: 2757528]

Barohn RJ, Sahenk Z, Warmolts JR, Mendell JR: The Bruns-Garland syndrome (diabetic amyotrophy). Revisited 100 years later. *Arch Neurol* 48:1130, 1991. [PubMed: 1953396]

Bendixen BH, Younger DS, Hair LS, et al: Cholesterol emboli neuropathy. *Neurology* 42:428, 1992. [PubMed: 1310530]

Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al: Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 379:22, 2018. [PubMed: 29972757]

- 
- Berkowitz AL, Samuels MA. The neurology of Sjogren's syndrome and the rheumatology of peripheral neuropathy and myelitis. *Pract Neurol* 14:14, 2014. [[PubMed: 24307005](#)]
- 
- Berroir S, Sarazin M, Amarenco P: Vertebral artery dissection presenting as neuralgic amyotrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:522, 2002.
- 
- Bolton CF: Peripheral neuropathies associated with chronic renal failure. *Can J Neurol Sci* 7:89, 1980. [[PubMed: 6250697](#)]
- 
- Bouldin TW, Hall CO, Krigman MR: Pathology of [disulfiram](#) neuropathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 6:155, 1980. [[PubMed: 7374916](#)]
- 
- Bradley WG, Chad D, Verghese JP, et al: Painful lumbosacral plexopathy, with elevated sedimentation rate: A treatable inflammatory syndrome. *Ann Neurol* 15:457, 1984. [[PubMed: 6329073](#)]
- 
- Brady RO, Schiffman R: Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. *JAMA* 284:2771, 2000. [[PubMed: 11105184](#)]
- 
- Brannagan TH, Pradhan A, Heiman-Patterson T, et al: High-dose cyclophosphamide without stem-cell rescue for refractory CIDP. *Neurology* 58:1856, 2002. [[PubMed: 12084892](#)]
- 
- Brashear A, Unverzagt FW, Farber MO, et al: Ethylene oxide neurotoxicity: A cluster of 12 nurses with peripheral and central nervous system toxicity. *Neurology* 46:992, 1996. [[PubMed: 8780078](#)]
- 
- Brostoff SW, Levit S, Powers JM: Induction of experimental allergic neuritis with a peptide from myelin P2 basic protein. *Nature* 268:752, 1977. [[PubMed: 70758](#)]
- 
- Brown MJ, Greene DA: Diabetic neuropathy: Pathophysiology and management. In: Asbury AK, Gilliatt RW (eds): *Peripheral Nerve Disorders*. Boston, Butterworth, 1984, pp 126–153.
- 
- Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al: Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: A case-control study. *Lancet* 9:387, 2016.
- 
- Capasso M, Caporale CM, Pomilio F, et al: Acute motor conduction block neuropathy. Another Guillain-Barré variant. *Neurology* 61:617, 2003. [[PubMed: 12963751](#)]
- 
- Cavanaugh NPC, Eames RA, Galvin RJ, et al: Hereditary sensory neuropathy with spastic paraplegia. *Brain* 102:79, 1979. [[PubMed: 218673](#)]
- 
- Chad D, Periser K, Bradley WG, et al: The pathogenesis of cryoglobulinemic neuropathy. *Neurology* 32:725, 1982. [[PubMed: 6283424](#)]
- 
- Chance PF, Lensch MW, Lipe H, et al: Hereditary neuralgic amyotrophy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: Two distinct entities. *Neurology* 44:2253, 1994. [[PubMed: 7991108](#)]
- 
- Chia L, Fernandez A, Lacroix D, et al: Contribution of nerve biopsy findings to the diagnosis of disabling neuropathy in the elderly. A retrospective review of 100 consecutive patients. *Brain* 119:1091, 1996. [[PubMed: 8813273](#)]
- 
- Chin RL, Tseng VG, Green PH, et al: Multifocal axonal polyneuropathy in celiac disease. *Neurology* 66:1923, 2006. [[PubMed: 16801661](#)]
- 
- Coelho T, Adams D, Silva A, et al: Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 369:819, 2013. [[PubMed: 23984729](#)]
- 
- Coelho T, Maia L, Cotto F, Silva AM, et al: [Tafamidis](#) for transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 79:785, 2012. [[PubMed: 22843282](#)]
- 
- Collins MP: The vasculitic neuropathies: An update. *Curr Opin Neurol* 25:573, 2012. [[PubMed: 22918487](#)]
- 
- Collins MP, Dyck PJ, Gronseth GS, Guillevin et al: Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and
-

immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: Executive summary. *J Peripher Nerv Syst* 15:176, 2010. [[PubMed: 21040139](#)]

Collins MP, Periquet MI, Mendell JR, et al: Nonsystemic vasculitic neuropathy: Insights from a clinical cohort. *Neurology* 61:623, 2003. [[PubMed: 12963752](#)]

Croft PB, Wilkinson M: The incidence of carcinomatous neuromyopathy in patients with various types of carcinoma. *Brain* 88:427, 1965. [[PubMed: 5830593](#)]

Dalakas MC: Chronic idiopathic ataxic neuropathy. *Ann Neurol* 19:545, 1986. [[PubMed: 3014995](#)]

Dalakas MC, Engel WK: Chronic relapsing (dysimmune) polyneuropathy: Pathogenesis and treatment. *Ann Neurol* 9:134, 1981a.

Dalakas MC, Engel WK: Polyneuropathy with monoclonal gammopathy: Studies of 11 patients. *Ann Neurol* 10:45, 1981b.

Dalmau J, Graus F, Rosenbaum MK, Posner JB: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy: A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 71:59, 1992. [[PubMed: 1312211](#)]

Daughaday WH: Extreme gigantism: Analysis of growth velocity and occurrence of severe peripheral neuropathy with neuropathic joints. *N Engl J Med* 297:1267, 1977. [[PubMed: 199839](#)]

Dawson DM, Hallett M, Wilbourn, AJ: *Entrapment Neuropathies*, 3rd ed. Boston, Lippincott-Raven, 1999.

De Wals P, Deceuninck G, Toth E, et al: Risk of Guillain-Barré syndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec. *JAMA* 308:175, 2012. [[PubMed: 22782419](#)]

DeGroot K, Schmidt DK, Arlt AC, et al: Standardized neurologic evaluation of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol* 58:1215, 2001. [[PubMed: 11493161](#)]

Delank HW, Koch G, Kohn G, et al: Familiare amyloid Polyneuropathie typus Wohlwill-Corino Andrade. *Arztl Forsch* 19:401, 1965. [[PubMed: 5898032](#)]

Delmont E, Azulay JP, Giorgi R, et al: Multifocal motor neuropathy with and without conduction block. *Neurology* 67:592, 2006. [[PubMed: 16924010](#)]

Denny-Brown D: Hereditary sensory radicular neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 14:237, 1951. [[PubMed: 14898294](#)]

Donaghy M, Hakin RN, Bamford JM, et al: Hereditary sensory neuropathy with neurotrophic keratitis. Description of an autosomal recessive disorder with a selective reduction of small myelinated nerve fibres and a discussion of the classification of the hereditary sensory neuropathies. *Brain* 110:563, 1987. [[PubMed: 3472625](#)]

Dreyfus PM, Hakim S, Adams RD: Diabetic ophthalmoplegia: Report of a case with postmortem study and comments on vascular supply of human oculomotor nerve. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 77:337, 1957. [[PubMed: 13410190](#)]

Duchen LW, Anjorin A, Watkins PJ, Mackay JD: Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 92:301, 1980. [[PubMed: 6243893](#)]

Duchowny M, Caplan L, Siber G: Cytomegalovirus infection of the adult nervous system. *Ann Neurol* 5:458, 1979. [[PubMed: 223496](#)]

Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, et al: Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med* 314:461, 1986a.

Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien P, et al: The spatial distribution of fiber loss in diabetic polyneuropathy suggests ischemia. *Ann Neurol* 19:440, 1986b.

Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al: The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, and nephropathy, in a population-based cohort. *Neurology* 43:817, 1993. [[PubMed: 8469345](#)]

Downloaded 2020-10-12 3:3 P Your IP is 190.106.205.238



Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al: Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 50:621, 1975. [PubMed: 1186294]

Dyck PJ, Lambert EH: Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory, and autonomic neurons. In: PJ Dyck, PK Thomas, EH Lambert (eds): *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia, Saunders, 1975, pp 825–867.

Dyck PJ, Lambert EH: Polyneuropathy associated with hypothyroidism. *J Neuropathol Exp Neurol* 29:631, 1970. [PubMed: 4248606]

Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, et al: Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 325:1482, 1991. [PubMed: 1658648]

Dyck PJ, Oviatt KF, Lambert EH: Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol* 10:222, 1981. [PubMed: 7294727]

Dyck PJB, Engelstad J, Norell J, Dyck PJ: Microvasculitis in non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy (LSRPN): Similarity to the diabetic variety (DLSRPN). *J Neuropathol Exp Neurol* 59:525, 2000. [PubMed: 10850865]

Eames RA, Lange LS: Clinical and pathologic study of ischaemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 30:215, 1967. [PubMed: 6033616]

Earl CJ, Fullerton PM, Wakefield GS, Schutta HS: Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Q J Med* 33:481, 1964. [PubMed: 14212604]

Ecker AD, Woltman WH: Meralgia paresthetica: A report of one hundred and fifty cases. *JAMA* 110:1650, 1938.

Eftimov F, Veremuelen M, Doorn PA, et al: Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology* 78:1079, 2012. [PubMed: 22442436]

England JD, Asbury AK: Peripheral neuropathy. *Lancet* 363:2151, 2004. [PubMed: 15220040]

England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al: Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: The role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). *Muscle Nerve* 39:116, 2009. [PubMed: 19086068]

Faber CG, Hoeijmakers JG, Ahn HS, et al: Gain of function Na<sub>v</sub>1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol* 71:26, 2012. [PubMed: 21698661]

Fagerberg SE: Diabetic neuropathy: A clinical and histological study on the significance of vascular affections. *Acta Med Scand* 164(Suppl 345):1, 1959. [PubMed: 13660768]

Falls HF, Jackson JH, Carey JG, et al: Ocular manifestations of hereditary primary systemic amyloidosis. *Arch Ophthalmol* 54:660, 1955.

Farcas P, Avnum L, Frisher S, et al: Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 350:1747, 1997. [PubMed: 9413468]

Feasby TE, Burton SR, Hahn AF: Obstetrical lumbosacral plexus injuries. *Muscle Nerve* 15:937, 1992. [PubMed: 1495510]

Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, et al: An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 109:1115, 1986. [PubMed: 3790970]

Fisher CM: An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 255:57, 1956. [PubMed: 13334797]

Fisher CM, Adams RD: Diphtheritic polyneuritis: A pathological study. *J Neuropathol Exp Neurol* 15:243, 1956. [PubMed: 13346392]

- Forssman O, Bjorkman G, Hollender A, Englund NE: IgM-producing lymphocytes in peripheral nerve in a patient with benign monoclonal gammopathy. *Scand J Haematol* 11:332, 1973. [[PubMed: 4777833](#)]
- Funck-Brentano JL, Cueille GF, Man NK: A defense of the middle molecule hypothesis. *Kidney Int* 13(Suppl 8):S31, 1978.
- Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, et al: Statins and risk of polyneuropathy: A case control study. *Neurology* 58:1333, 2002. [[PubMed: 12011277](#)]
- Garcia-Bragado F, Bernandez JM, Navarro C, et al: Peripheral neuropathy in essential mixed cryoglobulinemia. *Arch Neurol* 45:1210, 1988. [[PubMed: 2847694](#)]
- Garland H: Diabetic amyotrophy. *Br Med J* 2:1287, 1955. [[PubMed: 13269852](#)]
- Gemignani F, Brindani F, Alferi S, et al: Clinical spectrum of cryoglobulinemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1410, 2005. [[PubMed: 16170087](#)]
- Goodfellow J, Fearn CB, Matthews JM: Iliacus haematoma: A common complication of haemophilia. *J Bone Joint Surg Br* 49B:748, 1967.
- Gorson KC, Allam G, Ropper AH: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without monoclonal gammopathy. *Neurology* 48:321, 1997. [[PubMed: 9040714](#)]
- Gorson KC, Hermann DN, Thiagarajan R, et al: Non-length dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:163, 2008. [[PubMed: 17911181](#)]
- Gorson KC, Ropper AH: Axonal neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:163, 1997. [[PubMed: 9285452](#)]
- Gorson KC, Ropper AH: Idiopathic distal small fiber neuropathy. *Acta Neurol Scand* 92:376, 1995. [[PubMed: 8610490](#)]
- Gorson KC, Ropper AH, Mureillo M, Blair R: Prospective evaluation of MRI lumbosacral root enhancement in acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 47:813, 1996. [[PubMed: 8797486](#)]
- Gorson KC, Ropper AH: Positive salivary gland biopsy, Sjögren syndrome and neuropathy: Clinical implications. *Muscle Nerve* 28:553, 2003. [[PubMed: 14571456](#)]
- Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH: Upper limb predominant, multifocal inflammatory demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve* 22:758, 1999. [[PubMed: 10366230](#)]
- Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, Weinstein R: Treatment experience in patients with anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Muscle Nerve* 24:778, 2001. [[PubMed: 11360261](#)]
- Gorson KC, Schott C, Rand WM, et al: Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: A placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:251, 1999. [[PubMed: 10071116](#)]
- Gosselin S, Kyle RA, Dyck PJ: Neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Neurol* 30:54, 1991. [[PubMed: 1656848](#)]
- Grant I, Hunder GG, Homburger HA, Dyck PJ: Peripheral neuropathy associated with sicca complex. *Neurology* 48:855, 1997. [[PubMed: 9109867](#)]
- Griffin JW, Cornblath DR, Alexander B, et al: Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjögren's syndrome. *Ann Neurol* 27:304, 1990. [[PubMed: 2327738](#)]

Griffin JW, Li CY, Ho TW, et al: Guillain-Barré syndrome in northern China: The spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain* 118:577, 1995. [PubMed: 7600080]

Guarantors of Brain: *Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System*, 2nd ed. London, Baillière-Tindall, 1986.

Guillain-Barré Study Group: Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 35:1096, 1985. [PubMed: 4022342]

Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GA, et al: Neuromuscular disorder as presenting feature of coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:770, 1997. [PubMed: 9416814]

Hafer-Macko CE, Sheikh KA, Li CY, et al: Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 39:625, 1996. [PubMed: 8619548]

Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al: Plasma exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 119: 1055, 1996a.

Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE: Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 119:1067, 1996b.

Harding AE, Thomas PK: Peroneal muscular atrophy with pyramidal features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:168, 1984. [PubMed: 6707656]

Harding AE, Thomas PK: The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy: Types I and II. *Brain* 103:259, 1980. [PubMed: 7397478]

Hart ZH, Hoffman W, Winbaum E: Polyneuropathy, alopecia areata, and chronic lymphocytic thyroiditis. *Neurology* 29:106, 1979. [PubMed: 581785]

Haymaker W, Kernohan JW: The Landry-Guillain-Barré syndrome: Clinicopathologic report of fifty fatal cases and critique of the literature. *Medicine (Baltimore)* 28:59, 1949. [PubMed: 18115402]

Henson RA, Urich H: *Cancer and the Nervous System*. Oxford, UK, Blackwell, 1982, pp 368–405.

Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, et al: Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: Results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation* 77:64, 2004. [PubMed: 14724437]

Hoitsma E, Marziniak M, Faber GC, et al: Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 359:2085, 2002. [PubMed: 12086764]

Honovar M, Tharakan JK, Hughes RAC, et al: A clinico-pathological study of Guillain-Barré syndrome: Nine cases and literature review. *Brain* 114:1245, 1991. [PubMed: 2065248]

Hoogendijk JE, Hensels GW, Gabreel S, et al: De novo mutation in hereditary motor and sensory neuropathy, type 1. *Lancet* 339:1081, 1992. [PubMed: 1349106]

Horwich MS, Cho L, Porro RS, Posner JB: Subacute sensory neuropathy: A remote effect of carcinoma. *Ann Neurol* 2:7, 1977. [PubMed: 197875]

Hughes R, Sanders E, Hall S, et al: Subacute idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol* 49:612, 1992. [PubMed: 1317700]

Hughes RAC: *Guillain-Barré Syndrome*. London, Springer-Verlag, 1990.

Hughes RAC: Ineffectiveness of high-dose intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 338:1142, 1991. [PubMed: 1682558]

Ikeda S-I, Hanyu N, Hongo M, et al: Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy: Clinicopathological study of 65 Japanese patients. *Brain* 110:315, 1987. [PubMed: 3032328]

Illa I, Rojas R, Gallardo E, et al: Chronic idiopathic sensory ataxic neuropathy: Immunological aspects of a series of 17 patients. *Rev Neurol* 157:517,

Downloaded 2020-10-12 3:3 P Your IP is 190.106.205.238

2001. [PubMed: 11438771]

Ismael SS, Amarenco G, Bayle B, Kerdraon J: Postpartum lumbosacral plexopathy limited to autonomic and perineal manifestations: Clinical and electrophysiologic study of 19 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:771, 2000. [PubMed: 10811704]

Jankovic J, Van der Linden C: Dystonia and tremor induced by peripheral trauma: Predisposing factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:1512, 1988. [PubMed: 3221219]

Jaradeh S, Dyck PJ: Hereditary motor sensory neuropathy with treatable extrapyramidal features. *Arch Neurol* 49:175, 1992. [PubMed: 1310584]

Jeannet PY, Watts GD, Bird TD, Chance PF: Craniofacial and cutaneous findings expand the phenotype of hereditary neuralgic amyotrophy. *Neurology* 57:1963, 2001. [PubMed: 11739810]

Johnson PC, Doll SC, Crome DW: Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 19:450, 1986. [PubMed: 3717908]

Kahn P: Anderson-Fabry disease: A histopathological study of three cases with observations on the mechanism of production of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 36:1053, 1973. [PubMed: 4204059]

Kahn SN, Riches PG, Kohn J: Paraproteinemia in neurological disease: Incidence, association and classification of monoclonal immunoglobulins. *J Clin Pathol* 33:617, 1980. [PubMed: 6253529]

Kaltrieder HB, Talal N: The neuropathy of Sjögren's syndrome: Trigeminal nerve involvement. *Ann Intern Med* 70:751, 1961.

Kantarjian AD, DeJong RN: Familial primary amyloidosis with nervous system involvement. *Neurology* 3:399, 1953. [PubMed: 13054873]

Kaplan JG, Rosenberg R, Reinitz E, et al: Invited review: Peripheral neuropathy in Sjögren's syndrome. *Muscle Nerve* 13:573, 1990.

Karam C, Klein CJ, Dispenzieri A, et al: Polyneuropathy improvement following autologous stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* 2015;84, 1981.

Katirji MB, Wilbourn AJ: Common peroneal mononeuropathy: A clinical and electrophysiologic study of 116 lesions. *Neurology* 38:1723, 1988. [PubMed: 2847078]

Katz JS, Saperstein DS, Gronseth D, et al: Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology* 54:615, 2000. [PubMed: 10680792]

Kernohan JW, Woltman HW: Amyloid neuritis. *Arch Neurol Psychiatry* 47:132, 1942.

Kikta DG, Breuer AC, Wilbourn AJ: Thoracic root pain in diabetes: The spectrum of clinical and electromyographic findings. *Ann Neurol* 11:80, 1982. [PubMed: 7059131]

King R: *Atlas of Peripheral Nerve Pathology*. London, Arnold, 1999.

Klein CJ, Duan X, Shy ME: Inherited neuropathies: Clinical overview and update. AANEM Monograph. *Muscle Nerve* 48:604, 2013. [PubMed: 23801417]

Klein CM, Vernino S, Lennon VA, et al: The spectrum of autoimmune autonomic neuropathies. *Arch Neurol* 53:752, 2003.

Koike H, Takahashi M, Ohyama K, et al: Clinicopathologic features of folate-deficiency neuropathy. *Neurology* 84:1026, 2015. [PubMed: 25663227]

Kori SH, Foley KM, Posner JB: Brachial plexus lesions in patients with cancer: 100 cases. *Neurology* 31:45, 1981. [PubMed: 6256684]

Koski CL, Gratz E, Sutherland J, et al: Clinical correlation with anti-peripheral nerve myelin antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 19:573, 1986. [PubMed: 3729311]

Downloaded 2020-10-12 3:3 P Your IP is 190.106.205.238

Kremer M, Gilliatt RW, Golding JSR, Wilson TG: Acroparaesthesiae in the carpal-tunnel syndrome. *Lancet* 2:590, 1953.

Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP, et al: Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 66:597, 2009. [[PubMed: 19938102](#)]

Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al: Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology* 71:1691, 2008. [[PubMed: 18832140](#)]

Kuwabara S, Misawa S, Mori M, et al: Long-term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy—a five-year follow-up of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:66, 2006. [[PubMed: 16361595](#)]

Kyle RA, Bayrd ED: Amyloidosis: Review of 236 cases. *Medicine (Baltimore)* 54:271, 1975. [[PubMed: 1152671](#)]

Kyle RA, Dyck PJ: Neuropathy associated with the monoclonal gammopathies. In: Dyck PJ, Thomas PK (eds): *Peripheral Neuropathy*, 4th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, pp 2255–2276.

Kyle RA, Kelly JJ, Dyck PJ: Amyloidosis and neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK (eds): *Peripheral Neuropathy*, 4th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, pp 2427–2451.

Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al: Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 346:1786, 2002. [[PubMed: 12050338](#)]

Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al: National history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 356:2361, 2007. [[PubMed: 17554117](#)]

Lafitte C: Manifestations neurologique du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *Rev Neurol* 154:658, 1998. [[PubMed: 9846336](#)]

Latov N, Gross RB, Kastelman J, et al: Complement-fixing antiperipheral nerve myelin antibodies in patients with inflammatory polyneuritis and with polyneuropathy and paraproteinemias. *Neurology* 31:1530, 1981. [[PubMed: 7198204](#)]

Layzer RB: *Neuromuscular Manifestations of Systemic Disease: Contemporary Neurology Series*. Vol 25. Philadelphia, Davis, 1984.

Lederman RJ, Wilbourn AJ: Brachial plexopathy: Recurrent cancer or radiation? *Neurology* 34:1331, 1984. [[PubMed: 6090988](#)]

Lederman RJ, Wilbourn AJ: Postpartum neuralgic amyotrophy. *Neurology* 47:1213, 1996. [[PubMed: 8909432](#)]

Leger JM, Bouche P, Cervera P, Hauw JJ: Primary Sjögren syndrome in chronic polyneuropathy presenting in middle or old age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:1276, 1995.

Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK: Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology* 32:958, 1982. [[PubMed: 7202168](#)]

Lewis T, Pickering GW: Circulatory changes in the fingers in some diseases of the nervous system with special reference to the digital atrophy of peripheral nerve lesions. *Clin Sci* 2:149, 1936.

Lhermitte F, Fritel D, Cambier J, et al: Polynevrites au cours de traitements par la nitrofurantoïne. *Presse Med* 71:767, 1963. [[PubMed: 13930375](#)]

Lhote F, Cohen P, Genereau T, et al: Microscopic polyangiitis: Clinical aspects and treatment. *Ann Med Interne (Paris)* 147:165, 1996. [[PubMed: 8796093](#)]

Loggigian EL, Kaplan RF, Steere AC: Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 323:1438, 1990. [[PubMed: 2172819](#)]

Downloaded 2020-10-12 3:3 P Your IP is 190.106.205.238

Logina I, Donaghy M: Diphtheritic polyneuropathy: A clinical study and comparison with Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:433, 1999. [PubMed: 10486387]

Low PA, Dyck PJ, Lambert EH: Acute panautonomic neuropathy. *Ann Neurol* 13:412, 1983. [PubMed: 6301359]

Luostarinen L, Himanen S-L, Luostarinen M, et al: Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:490, 2003. [PubMed: 12640070]

Lupski JR, Reid JG, Gonzaga-Jauregui C, et al: Whole-genome sequencing in a patient with Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *N Engl J Med* 362:1181, 2010. [PubMed: 20220177]

Maas JJ, Beersma MFC, Haan J, et al: Bilateral brachial plexus neuritis following parvovirus B19 and cytomegalovirus infection. *Ann Neurol* 40:928, 1996. [PubMed: 9007101]

Madrid R, Bradley WG: The pathology of neuropathies with focal thickening of the myelin sheath (tomaculous neuropathy). *J Neurol Sci* 25:415, 1975.

Magee KR, DeJong RN: Paralytic brachial neuritis. *JAMA* 174:1258, 1960. [PubMed: 13765187]

Marquez S, Turley JJ, Peters WJ: Neuropathy in burn patients. *Brain* 116:471, 1993. [PubMed: 8384917]

Matthews WB, Esiri M: The migrant sensory neuritis of Wartenberg. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:1, 1983. [PubMed: 6842194]

Matthews WB, Squier MV: Sensory perineuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:473, 1988. [PubMed: 3379419]

McCombe PA, McLeod JG, Pollard JD, et al: Peripheral sensorimotor and autonomic polyneuropathy associated with systemic lupus erythematosus. *Brain* 110:533, 1987a.

McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 111:1617, 1987b.

McDonald TD, Faust PL, Bruno C, et al: Polyglucosan body disease simulating amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 43:785, 1993. [PubMed: 8469341]

McGonagle TK, Levine SR, Donofrio PD, Albers JW: Spectrum of patients with EMG features of polyradiculopathy without neuropathy. *Muscle Nerve* 13:63, 1990. [PubMed: 2157981]

McKhann GM, Griffin JW, Cornblath DR, et al: Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome: Analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. *Ann Neurol* 23:347, 1988. [PubMed: 3382169]

Mellgren SI, Conn DL, Stevens JC, Dyck PJ: Peripheral neuropathy in primary Sjögren's syndrome. *Neurology* 39:390, 1989. [PubMed: 2538774]

Mendell JR, Sahenk Z: Painful sensory neuropathy. *N Engl J Med* 348:1243, 2003. [PubMed: 12660389]

Meretoja J: Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms: A previously unrecognized heritable syndrome. *Ann Clin Res* 1:314, 1969. [PubMed: 4313418]

Moore PM, Harley JB, Fauci AS: Neurologic dysfunction in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 102:109, 1985. [PubMed: 2981493]

Moulingier A, Authier F-J, Baudrimont M, et al: Peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus-infected patients with the diffuse infiltrative



lymphocytosis syndrome. *Ann Neurol* 41:438, 1997. [[PubMed: 9124800](#)]

Nathan PW: Painful legs and moving toes: Evidence on the site of the lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41:934, 1978. [[PubMed: 215727](#)]

Oh S: Paraneoplastic vasculitis of the peripheral nervous system. *Neurol Clin* 15:849, 1997. [[PubMed: 9367968](#)]

Ohnishi A, Dyck PJ: Loss of small peripheral sensory neurons in Fabry disease. *Arch Neurol* 31:120, 1974. [[PubMed: 4135101](#)]

Ongerboer de Visser BW, Feltkamp-Vroom TM, Feltkamp CA: Sural nerve immune deposits in polyneuropathy as a remote effect of malignancy. *Ann Neurol* 14:261, 1983. [[PubMed: 6357048](#)]

Pallis CA, Scott JT: Peripheral neuropathy in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1:1141, 1965. [[PubMed: 14273515](#)]

Parsonage MJ, Turner JWA: Neuralgic amyotrophy: The shoulder girdle syndrome. *Lancet* 1:973, 1948. [[PubMed: 18866299](#)]

Pascoe MK, Low PA, Windebank AJ, Litchy WJ: Subacute diabetic proximal neuropathy. *Mayo Clin Proc* 72:1123, 1997. [[PubMed: 9413291](#)]

Periquet MI, Novak V, Collins MP, et al: Painful sensory neuropathy: Prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology* 52: 1641, 1999.

Pestronk A, Chaudhry V, Feldman EL, et al: Lower motor neuron syndromes defined by patterns of weakness, nerve conduction abnormalities, and high titers of antiglycolipid antibodies. *Ann Neurol* 27:316, 1990. [[PubMed: 2327739](#)]

Phillips LH: Familial long thoracic nerve palsy: A manifestation of brachial plexus neuropathy. *Neurology* 36:1251, 1986. [[PubMed: 3018625](#)]

Pickett JBE, Layzer RB, Levin SR, et al: Neuromuscular complications of acromegaly. *Neurology* 25:638, 1975. [[PubMed: 1171395](#)]

Planté-Bordeneuve V, Guichon-Mantel A, Lacroix C, et al: The Roussy-Lévy family: From the original description to the gene. *Ann Neurol* 46:770, 1999. [[PubMed: 10553995](#)]

Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 349:225, 1997. [[PubMed: 9014908](#)]

Prineas JW, McLeod JG: Chronic relapsing polyneuritis. *J Neurol Sci* 27:427, 1976. [[PubMed: 1262904](#)]

Raff MC, Sangalang V, Asbury AK: Ischemic mononeuropathy multiplex associated with diabetes mellitus. *Arch Neurol* 18:487, 1968. [[PubMed: 5647941](#)]

Rechthand E, Cornblath DR, Stern BJ, Meyerhoff JO: Chronic demyelinating polyneuropathy in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 34:1375, 1984. [[PubMed: 6541313](#)]

Refsum S: Heredopathia atactica polyneuritiformis: A familial syndrome not hitherto described. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 38:1, 1946.

Robitaille Y, Carpenter S, Karpati G, Dimauro S: A distinct form of adult polyglucosan body disease with massive involvement of central and peripheral neuronal processes and astrocytes. *Brain* 103:315, 1980. [[PubMed: 6249438](#)]

Robson JS: Uraemic neuropathy. In: Robertson RF (ed): *Some Aspects of Neurology*. Edinburgh, UK, Royal College of Physicians, 1968, pp 74–84.

Rogers LR, Borkowski JW, Albers KH, et al: Obturator mononeuropathy caused by pelvic cancer: Six cases. *Neurology* 43:1489, 1993. [[PubMed: 8394520](#)]

Romero CE, Jacobs BJ, Ropper AH: Clinical characteristics of a mild sensory-fascicular syndrome. *Neurology* 62(Suppl 5):A519, 2004.

Ropper AH: Accelerated neuropathy of renal failure. *Arch Neurol* 50:536, 1993. [PubMed: 8387770]

Ropper AH: Chronic demyelinating polyneuropathy: Improvement after sepsis. *Neurology* 46:848, 1996. [PubMed: 8618706]

Ropper AH: Further regional variants of acute immune polyneuropathy. *Arch Neurol* 51:671, 1994. [PubMed: 8018039]

Ropper AH: Severe acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 36:429, 1986b.

Ropper AH: Unusual clinical variants and signs in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 43:1150, 1986a.

Ropper AH, Adelman L: Early Guillain-Barré syndrome without inflammation. *Arch Neurol* 49:979, 1992. [PubMed: 1325767]

Ropper AH, Gorson KC: Neuropathies associated with paraproteinemias. *N Engl J Med* 338:1601, 1998. [PubMed: 9603799]

Ropper AH, Gorson KC, Gooch CL, et al: Vascular endothelial growth factor gene transfer for diabetic polyneuropathy: A randomized, double-blinded trial. *Ann Neurol* 65:386, 2009. [PubMed: 19399887]

Ropper AH, Kehne SM: Guillain-Barré syndrome: Management of respiratory failure. *Neurology* 35:1662, 1985. [PubMed: 4058758]

Ropper AH, Marmarou A: Mechanism of pseudotumor in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 41:259, 1984. [PubMed: 6696644]

Ropper AH, Wijdick EFM, Truax BT: *Guillain-Barré Syndrome*. Philadelphia, Davis, 1991.

Rowland LP, Defendini R, Sheman W, et al: Macroglobulinemia with peripheral neuropathy simulating motor neuron diseases. *Ann Neurol* 11:532, 1982. [PubMed: 6285801]

Rukavina JG, Block WD, Jackson CE, et al: Primary systemic amyloidosis: A review and an experimental genetic and clinical study of 29 cases with particular emphasis on the familial form. *Medicine (Baltimore)* 35:239, 1956. [PubMed: 13368965]

Sabin TD: Temperature-linked sensory loss: A unique pattern in leprosy. *Arch Neurol* 20:257, 1969. [PubMed: 5766490]

Said G, Lacroix C: Primary and secondary vasculitic neuropathy. *J Neurol* 252:633, 2005. [PubMed: 15806339]

Said G, Lacroix C, Lozeram P, et al: Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. *Brain* 126:376, 2003. [PubMed: 12538404]

Said G, Lacroix C, Planto-Bordenevue U, et al: Nerve granulomas and vasculitis in sarcoid peripheral neuropathy. *Brain* 125:264, 2002. [PubMed: 11844727]

Said G, Slama G, Selva J: Progressive centripetal degeneration of axons in small fiber type diabetic polyneuropathy: A clinical and pathological study. *Brain* 106:791, 1983. [PubMed: 6652463]

Samanta A, Burden AC: Painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1:348, 1985.

Sandroni P, Vernino S, Klein CM, et al: Idiopathic autonomic neuropathy. Comparison of cases seropositive and seronegative for ganglionic acetylcholine receptor antibody. *Arch Neurol* 61:44, 2004. [PubMed: 14732619]

Saporta, ASD, Sottile SL, Miller LJ, et al: Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 69:22, 2011. [PubMed: 21280073]

Schaumburg HH, Berger AR, Thomas PK: *Disorders of Peripheral Nerves*, 2nd ed. Philadelphia, Davis, 1992.

Schaumburg HH, Kaplan J, Windebank A, et al: Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med* 309:445, 1983. [PubMed: 6308447]

Downloaded 2020-10-12 3:3 P Your IP is 190.106.205.238

- 
- 
- Shahani BT, Young RR, Adams RD: Neuropathic tremor: Evidence on the site of the lesion. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 34:800, 1973.
- 
- Simmons Z, Albers JW, Bromberg MB, Feldman EL: Long-term follow-up of patients with chronic demyelinating polyradiculoneuropathy without and with monoclonal gammopathy. *Brain* 118:359, 1995. [[PubMed: 7735878](#)]
- 
- Simovic D, Gorson KC, Ropper AH: Comparison of IgM-MGUS and IgG-MGUS polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 97:194, 1998. [[PubMed: 9531437](#)]
- 
- Sinnreich M, Klein CJ, Daube JR, et al: Chronic immune sensory polyradiculopathy. *Neurology* 63:1662, 2004. [[PubMed: 15534252](#)]
- 
- Smith IS, Kahn SN, Lacey BW, et al: Chronic demyelinating neuropathy associated with benign IgM paraproteinemia. *Brain* 106:169, 1983. [[PubMed: 6339002](#)]
- 
- Sorenson EJ, Sima AAF, Blaivas M, et al: Clinical features of perineuritis. *Muscle Nerve* 20:1153, 1997. [[PubMed: 9270672](#)]
- 
- Specks U, Wheatley CL, McDonald TJ, et al: Anticytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and follow-up of Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 64:28, 1989. [[PubMed: 2642995](#)]
- 
- Spencer PS, Schaumburg HH, Ludolph AC (eds): *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. New York, Oxford University Press, 1999.
- 
- Spillane JW, Nathan PW, Kelly RE, Marsden CD: Painful legs and moving toes. *Brain* 94:541, 1971. [[PubMed: 4255783](#)]
- 
- Staunton H, Dervan P, Kale R, et al: Hereditary amyloid polyneuropathy in northwest Ireland. *Brain* 110:1231, 1987. [[PubMed: 3676699](#)]
- 
- Sterman AB, Schaumburg HH, Asbury AK: The acute sensory neuropathy syndrome: A distinct clinical entity. *Ann Neurol* 7:354, 1980. [[PubMed: 6246836](#)]
- 
- Stevens JC: The electrodiagnosis of the carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 12:99, 1987.
- 
- Stewart BM: The hypertrophic neuropathy of acromegaly: A rare neuropathy associated with acromegaly. *Arch Neurol* 14:107, 1966. [[PubMed: 4284767](#)]
- 
- Stogbauer F, Young P, Kühlenbaumer G, et al: Autosomal dominant burning feet syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:78, 1999. [[PubMed: 10369826](#)]
- 
- Stoll BA, Andrews JT: Radiation induced peripheral neuropathy. *Br Med J* 1:834, 1966. [[PubMed: 20790877](#)]
- 
- Suarez CM, Fealy RD, Camilleri M, Low PA: Idiopathic autonomic neuropathy. Clinical, neurophysiologic, and follow-up studies on 27 patients. *Neurology* 44:1675, 1994. [[PubMed: 7936295](#)]
- 
- Suarez GA, Giannini C, Bosch EP, et al: Immune brachial plexus neuropathy: Suggestive evidence for inflammatory-immune pathogenesis. *Neurology* 46:559, 1996. [[PubMed: 8614534](#)]
- 
- Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al: The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 60:108, 2003. [[PubMed: 12525727](#)]
- 
- Sun SF, Steib EW: Diabetic thoracoabdominal neuropathy: Clinical and electrodiagnostic features. *Ann Neurol* 9:75, 1981. [[PubMed: 6452086](#)]
- 
- Swanson AG, Buchan GC, Alvord EC Jr: Anatomic changes in congenital insensitivity to pain: Absence of small primary sensory neurons in ganglia, roots and Lissauer's tract. *Arch Neurol* 12:12, 1965. [[PubMed: 14224855](#)]
- 
- Taylor RA: Heredofamilial mononeuritis multiplex with brachial predilection. *Brain* 83:113, 1960. [[PubMed: 13837190](#)]
-

- 
- 
- Tesfaye S, Chaturvedi N, Easton SE, et al: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352:341, 2005. [[PubMed: 15673800](#)]
- 
- Thomas JE, Cascino TL, Earle JD: Differential diagnosis between radiation and tumor plexopathy of the pelvis. *Neurology* 35:1, 1985. [[PubMed: 2981416](#)]
- 
- Thomas PK, Ormerod IE: Hereditary neurologic amyotrophy associated with a relapsing multifocal sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:107, 1993. [[PubMed: 8429311](#)]
- 
- Triggs WJ, Cros D, Gominak SC, et al: Motor nerve inexcitability in Guillain-Barré syndrome. *Brain* 115:1291, 1992. [[PubMed: 1422789](#)]
- 
- Tsairis P, Dyck PJ, Mulder DW: Natural history of brachial plexus neuropathy: Report on 99 cases. *Arch Neurol* 27:109, 1972. [[PubMed: 4339239](#)]
- 
- Tuck RR, McLeod JG: Retinitis pigmentosa, ataxia, and peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:206, 1983. [[PubMed: 6302225](#)]
- 
- Uchuya M, Graus F, Vega F, et al: Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:388, 1996. [[PubMed: 8774401](#)]
- 
- Uncini A, Sabatelli M, Mignogna T, et al: Chronic progressive steroid responsive axonal polyneuropathy: A CIDP variant or a primary axonal disorder. *Muscle Nerve* 19:365, 1996. [[PubMed: 8606703](#)]
- 
- Vallat JM, DeMascarel A, Bordessoule D, et al: Non-Hodgkin malignant lymphomas and peripheral neuropathies C13 cases. *Brain* 118:1233, 1995. [[PubMed: 7496783](#)]
- 
- van Alfen N, van Engelen BGM: The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain* 129:438, 2006. [[PubMed: 16371410](#)]
- 
- van Allen MW, Frohlich JA, Davis JR: Inherited predisposition to generalized amyloidosis. *Neurology* 19:10, 1969. [[PubMed: 4304452](#)]
- 
- van Buchem FSP, Pol G, De Gier J, et al: Congenital  $\beta$ -lipoprotein deficiency. *Am J Med* 40:794, 1966. [[PubMed: 5941972](#)]
- 
- van der Meché FGA, Schmitz PIM, the Dutch Guillain-Barré Study Group: A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 326:1123, 1992. [[PubMed: 1552913](#)]
- 
- van Eijk JJJ, van Alfen N, Berrevoets M, et al: Evaluation of prednisolone treatment in the acute phase of neuralgic amyotrophy: An observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 80:1120, 2008.
- 
- Vermuelen M, Van Oers MH: Relapse of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy 5 years after autologous stem cell transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1154, 2007. [[PubMed: 17878198](#)]
- 
- Visser LH, Van der Meché FGA, Van Doorn PA, et al: Guillain-Barré syndrome without sensory loss (acute motor neuropathy). *Brain* 118:841, 1995. [[PubMed: 7655882](#)]
- 
- Vucic S, Kennerson M, Zhu D, et al: CMT with pyramidal features. *Neurology* 60:696, 2003. [[PubMed: 12601114](#)]
- 
- Waksman BH, Adams RD: Allergic neuritis: An experimental disease of rabbits induced by the injection of peripheral nervous tissue and adjuvants. *J Exp Med* 102:213, 1955. [[PubMed: 13242745](#)]
- 
- Waldenstrom J: The porphyrias as inborn errors of metabolism. *Am J Med* 22:758, 1957. [[PubMed: 13410965](#)]
- 
- Wartenberg R: *Neuritis, Sensory Neuritis, and Neuralgia*. New York, Oxford University Press, 1958, pp 233–247.
- 
- Weinberg DH, Simovic D, Ropper AH, Isner J: Chronic ischemic monomelic neuropathy. *Neurology* 57:1008, 2001. [[PubMed: 11571325](#)]
-

---

Weinshilboum RM, Axelrod J: Reduced plasma dopamine-hydroxylase activity in familial dysautonomia. *N Engl J Med* 285:938, 1971. [[PubMed: 5096225](#)]

---

Wijdicks EF, Ropper AH, Nathanson JA: Atrial natriuretic factor and blood pressure fluctuations in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 27:337, 1990. [[PubMed: 2139313](#)]

---

Windebank AJ, Blexrud MO, Dyck PJ, et al: The syndrome of acute sensory neuropathy: Clinical features and electrophysiologic and pathologic changes. *Neurology* 40:584, 1990. [[PubMed: 2157173](#)]

---

Yeung KB, Thomas PK, King RHM, et al: The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM and IgA paraproteinemias. *J Neurol* 238:383, 1991. [[PubMed: 1660064](#)]

---

Young RR, Asbury AK, Corbett JL, Adams RD: Pure pan-dysautonomia with recovery. *Brain* 98:613, 1975. [[PubMed: 1218370](#)]

---

Yuki N, Hartung H-P: Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 366:2294, 2012. [[PubMed: 22694000](#)]

---

Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA: Critical illness polyneuropathy: A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 110:819, 1987. [[PubMed: 3651796](#)]

---

Zuniga G, Ropper AH, Frank J: Sarcoid peripheral neuropathy. *Neurology* 41:1558, 1991. [[PubMed: 1656324](#)]

---

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 44: Enfermedades de los pares craneales

### INTRODUCCIÓN

El adecuado entendimiento de los pares craneales es esencial en el estudio del sistema nervioso. La localización adecuada de las lesiones que los afectan requiere: habilidad en el examen clínico y conocimiento de la neuroanatomía del tronco encefálico y de los pares craneales. Algunas de esas afecciones se han revisado antes, entre ellas trastornos del olfato en el [capítulo 11](#); de la visión y músculos extraoculares en los [capítulos 12 y 13](#); de la función coclear y vestibular en el [capítulo 14](#), y dolor craneofacial en el [capítulo 9](#). Aún falta describir los trastornos del nervio facial (VII) y de los pares craneales más inferiores (IX a XII), así como ciertos aspectos de las alteraciones de la función del nervio trigémino (V). Estos últimos se consideran aquí.

### V par craneal o nervio trigémino

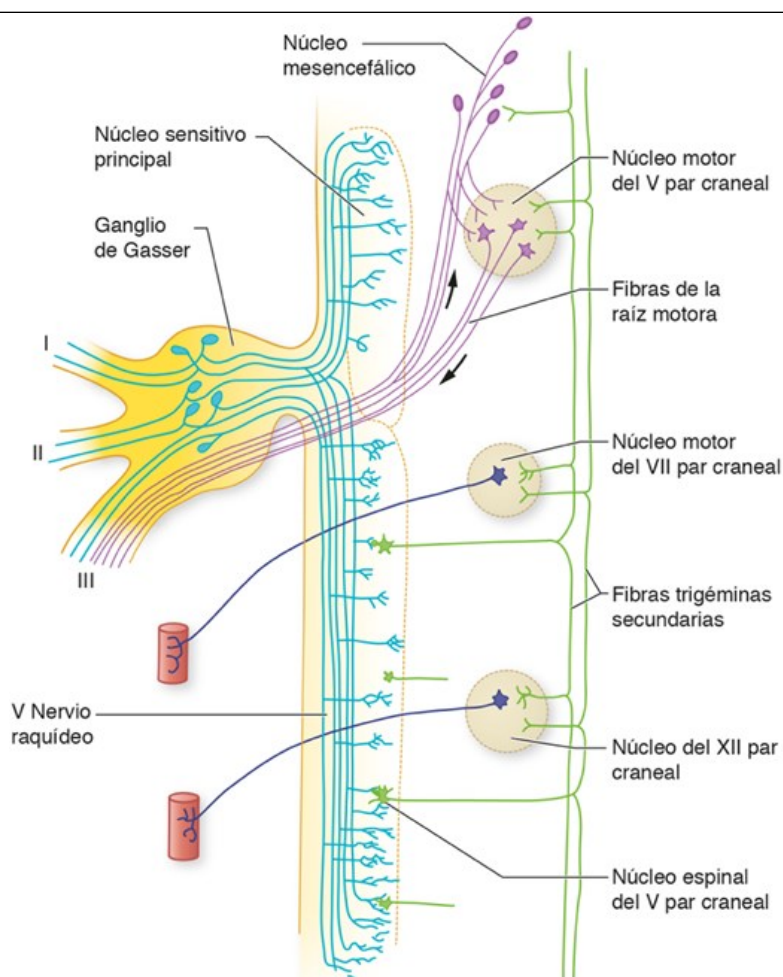
#### Generalidades anatómicas

Este nervio ([fig. 44-1](#)) es una estructura mixta, sensitiva y motora. Conduce los impulsos sensitivos desde la mayor parte de la cara y la cabeza; desde las mucosas de nariz, boca y senos paranasales, y desde la córnea y la conjuntiva. También tiene como función la inervación sensitiva de la duramadre en las fosas anterior y media del cráneo. Los cuerpos celulares de la parte sensitiva del nervio se encuentran en el *ganglio de Gasser*, o semilunar. Éste, el ganglio sensitivo de mayor tamaño en el ser humano, se localiza en la porción medial de la fosa craneal media en el receso llamado cueva de Meckel. Los axones centrales de las células ganglionares constituyen la raíz sensitiva del nervio. Estas fibras se dividen en ramas corta ascendente y larga descendente al entrar en la parte media del puente. La primera se relaciona sobre todo con el sentido del tacto y la presión ligera, y hace sinapsis con neuronas de segundo orden en el núcleo sensitivo principal. Las fibras aferentes propioceptivas de los músculos faciales y maseteros terminan en el núcleo mesencefálico. Las fibras que median la sensación de dolor y temperatura no ingresan en estos núcleos sino que forman las ramas descendentes largas del fascículo trigémino espinal. Esta vía, que contiene fibras facilitadoras e inhibitoras junto con su núcleo, discurre desde la unión del puente y el bulbo raquídeo hasta los segmentos más altos (C2 o C3) de la médula (como lo revela el alivio del dolor facial después de seccionar fascículos bulbares del trigémino).

FIGURA 44-1.

Esquema de los núcleos trigéminos y de algunos de los arcos reflejos del trigémino. I, división oftálmica; II, división maxilar; III, división mandibular. (Originalmente tomado de Ramón y Cajal S: *La textura del sistema nervioso del hombre y los vertebrados*, Madrid, Moya, adaptado por Carpenter MB, Sutin J: *Human Neuroanatomy*, 8a ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1982, con autorización.)





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

El núcleo trigémino espinal en la médula cervical superior es una continuación del tracto espinal de Lissauer y la sustancia gelatinosa; el núcleo sensitivo trigémino principal en la protuberancia anular y el bulbo raquídeo es una continuación del núcleo del lemnisco medio. Desde todas las partes de los núcleos sensitivos y espinales principales cruzan fibras de segundo orden hacia el lado opuesto y ascienden hasta el tálamo; se sitúan en la parte más medial del fascículo espinotalámico y en la parte lateral del lemnisco medial. Además, las neuronas trigéminas secundarias se proyectan hacia los núcleos facial e hipogloso en ambos lados, los núcleos salivatorios, los núcleos cuneiformes de los segmentos cervicales superiores y otros núcleos de los pares craneales. Los núcleos trigéminos sensitivos y espinales principales reciben fibras de la formación reticular, el tálamo, el núcleo del fascículo solitario y la corteza sensitiva.

Las ramas periféricas del ganglio de Gasser forman las tres divisiones sensitivas del nervio. La primera (oftálmica) pasa por la fisura orbitaria superior; la segunda división (maxilar) también pasa por el seno cavernoso y sale de la fosa media a través del agujero redondo; la tercera (mandibular) no atraviesa el seno cavernoso, sino que sale de la cueva de Meckel hacia abajo por el agujero oval.

La porción motora del V par, que inerva los músculos de la masticación (temporal, maseteros, pterigoideo medial y latera), se origina en el núcleo motor del trigémino en la parte media del puente. Los músculos masetero y pterigoideo participan en diversos reflejos del tronco del encéfalo, de los cuales el mejor conocido es el reflejo del maxilar inferior. Golpear la barbilla con los músculos masticadores relajados estimula a las vías aferentes propioceptivas que terminan en el núcleo mesencefálico del tallo cerebral, el cual proyecta colaterales al núcleo motor del trigémino y hace que los maseteros se contraigan. Este reflejo se intensifica en caso de parálisis bulbar espástica (seudobulbar). Otro reflejo pontino que utiliza los nervios aferentes del trigémino es el reflejo de parpadeo. Golpear la ceja o el puente de la nariz produce activación completa y bilateral del parpadeo de los músculos orbiculares de los ojos (nervios eferentes faciales), al igual que tocar los párpados y la córnea (reflejo corneal).

Es común la disfunción parcial del nervio trigémino, sobre todo en su porción sensitiva, cuyos síntomas principales son insensibilidad y dolor. La

interrupción completa de las ramas motoras y sensitivas es poco habitual dada la amplia distribución anatómica del nervio. Los síndromes de pares craneales y tronco encefálico, en los cuales se afecta el trigémino, se incluyen en los cuadros 30-5, 33-5 y 44-1, este último en relación con los síndromes apopléjicos o de accidentes vasculares del tronco encefálico que afectan al nervio en su trayecto fascicular o su núcleo.

Cuadro 44-1

**SÍNDROMES DE PARES CRANEALES EXTRABULBARES**

SITIO	PARES CRANEALES AFECTADOS	SÍNDROME EPÓNIMO	CAUSA HABITUAL
Fisura esfenoidal	III, IV, oftálmico, V, VI	Foix	Tumores invasivos del hueso esfenoides, aneurismas
Pared lateral del seno cavernoso	III, IV, oftálmico (a veces maxilar superior), V, VI	Tolosa-Hunt (cuando es efecto de inflamación idiopática)	Aneurismas o trombosis del seno cavernoso; tumores cavernosos invasivos de los senos y la silla turca; a veces, reacciones granulomatosas benignas recurrentes que responden a los esteroides
Fosa del espacio retroesfenoidal	II, III, IV, V, VI	Jaccoud	Grandes tumores de la fosa craneal media
Vértice del peñasco del temporal	V, VI	Gradenigo	Petrositis, tumores del peñasco del temporal
Meato auditivo interno	VII, VIII		Tumores del peñasco del temporal (dermoides, etc.), schwannoma vestibular
Ángulo pontocerebeloso	V, VII, VIII y a veces IX		Schwannomas vestibulares, meningiomas
Agujero yugular	IX, X, XI	Vernet	Tumores (glomus yugular), trombosis del seno venoso y aneurismas
Espacio laterocondíleo posterior	IX, X, XI, XII	Collet-Sicard	Tumores de la glándula parótida y el cuerpo carotídeo; tumores secundarios y de ganglios linfáticos, adenitis tuberculosa, disección de la arteria carótida
Espacio retroparotídeo posterior	IX, X, XI, XII y síndrome de Horner	Villaret	Como antes, y lesiones granulomatosas (sarcoide, hongos)
Espacio retroparotídeo posterior	X y XII con o sin XI	Tapia	Tumores parotídeos y otros o lesiones traumáticas del cuello

(Véanse también los cuadros 30-5 y 33-5.)

**Enfermedades que afectan al nervio trigémino**

Diversas enfermedades pueden afectar a las ramas periféricas del nervio trigémino, el ganglio de Gasser (semilunar) y las raíces (sensitivas y motoras). Hughes las ha resumido y las principales se revisan a continuación. En el [capítulo 9](#) se describe la función del nervio en la patogenia de la migraña.

### Neuralgia del trigémino

(Véase también “[Neuralgia del trigémino](#)” en el [cap. 9](#)). El trastorno más frecuente e importante es la *neuralgia del trigémino*, conocida también como la enfermedad de Fothergill, o tic douloureux. Este padecimiento se conoce desde la antigüedad; lo describieron Arateo en el primer siglo de la era cristiana, John Locke en 1677, Nicolaus Andre en 1756 y John Fothergill en 1776 (según [Katusic et al.](#)). La tasa de incidencia global para ambos sexos es de 4.3 por 100 000 personas por año, pero es más alta en mujeres que en varones (proporción, 3:2) y mucho más frecuente en ancianos. La edad media de inicio es de 52 a 58 años en la forma idiopática y de 30 a 35 años en la sintomática, esta última secundaria a enfermedades traumáticas o vasculares, neoplásicas y desmielinizantes. En el último decenio se ha observado, con base sobre todo en las investigaciones de Jannetta, que una fracción de los pacientes sufre el trastorno como consecuencia de compresión de las raicillas del trigémino por ramas finas del tronco basilar arterial, y su desmielinización secundaria (véase [Love y Coakham](#)).

Los signos característicos son el dolor paroxístico facial, su unilateralidad y la propensión a incluir la segunda y tercera ramas del trigémino, una intensidad que causa gesticulación o contracción de la cara (tic), aparición de un punto desencadenante en la cara, falta de déficit sensitivo o motor demostrable y respuesta en más de la mitad de los casos a los fármacos antiepilépticos. Casi nunca es difícil el diagnóstico de la neuralgia del trigémino ni su diferenciación de otras formas del dolor facial intermitente, que se describen más adelante, como tampoco de la cefalea en racimos, neuralgia de piezas dentales, dolor articular temporomandibular y dolor facial atípico, en particular si hay un punto de activación y faltan signos demostrables de lesión sensitiva o motora. Además, la forma compresiva vascular es difícil de diagnosticar sin neuroimágenes de alta resolución o la exposición durante una operación, por lo que la mayor parte de estos casos se caracteriza como idiopática hasta que se identifique una causa vascular.

En casos raros, la neuralgia del trigémino va precedida o acompañada de espasmo hemifacial, combinación que Cushing denominó *tic convulsivo*. Éste indica a menudo un tumor (colesteatoma), una dilatación aneurismática de la arteria basilar o una malformación arteriovenosa que comprime los pares craneales trigémino y facial.

### Neuropatías y neuritis del trigémino

Entre los trastornos que lesionan las ramas del trigémino, quizá las lesiones y fracturas de huesos de cara y cráneo son las más frecuentes, aunque muchas veces tales casos no reciben atención de neurólogos. Por lo general, las ramas más superficiales (supratroclear, supraorbitaria e infraorbitaria) son las afectadas debido a un traumatismo. La pérdida de la sensibilidad aparece desde el momento de la lesión y la regeneración parcial puede acompañarse de dolor constante.

De las enfermedades inflamatorias e infecciosas que afectan los pares trigéminos o ganglios, el *herpes zóster* es el principal. El dolor persistente después de la infección herpética en el quinto nervio craneal es un problema grave porque no mejora con ningún tipo de tratamiento. Esta alteración se revisa en el [capítulo 9](#) con otras formas del dolor facial. Las infecciones del oído medio y la osteomielitis de la punta del peñasco pueden propagarse al ganglio y la raíz y afectar al sexto par (*síndrome de Gradenigo*). No hay pruebas claras de que la infección por VIH dañe al quinto par (como ocurre con el séptimo par), pero en sujetos con sida surge reactivación del herpes zóster latente.

Los meningiomas intracraneales, schwannomas vestibulares o trigéminos, colesteatomas y cordomas, además de las ramas tortuosas del tronco basilar, pueden comprimir o invadir a la raíz del trigémino. Los tumores de los senos paranasales y la enfermedad maligna metastásica también pueden dañar al nervio y producir dolor y pérdida progresiva de la sensibilidad. La desmielinización en el punto de entrada de la raíz del trigémino hacia la protuberancia es otra causa bien caracterizada en casos de esclerosis múltiple ([fig. 44-2](#)).

FIGURA 44-2.

Pérdida sensitiva facial del lado izquierdo debida a desmielinización de la zona de entrada de la raíz del trigémino en un paciente con esclerosis múltiple. La intensificación anormal de la raíz del nervio se observa en la MRI T1 después de administrar el gadolinio.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor: Principios de neurología, 11e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La división oftálmica del trigémino puede afectarse en la pared del seno cavernoso en combinación con los pares craneales oculomotor, troclear y abductor debido a diversos procesos, incluida la trombosis del seno cavernoso. Es posible que los tumores del hueso esfenoides (mieloma, carcinoma metastásico, carcinoma de células escamosas y linfopitelioma de la nasofaringe) comprometan las ramas del nervio trigémino en sus orificios de entrada o salida. En la sección “Parálisis de múltiples pares craneales” se describe una infiltración perineural rara de ramas superficiales del nervio, por cánceres de células escamosas de la piel facial. También es posible que las raíces de un tercer molar impactado (muela del juicio) compriman la división mandibular. Los clínicos pueden identificar el entumecimiento del mentón y el labio inferior por infiltración del nervio mentoniano como el primer indicio del carcinoma metastásico de la glándula mamaria y la próstata y del mieloma múltiple. [Massey et al.](#) describieron 19 de estos casos (“síndrome de entumecimiento del mentón”).

Los neurólogos atienden casos de neuropatía unilateral o bilateral del trigémino, de lenta evolución, en la cual los déficits sensitivos se circunscriben al área de dicho nervio y que algunas veces se acompaña de dolor, parestesias y disgeusias. Este tipo de pérdida de la sensibilidad facial puede ocurrir como parte de una neuropatía sensitiva o ganglionopatía diseminada que aparece como efecto paraneoplásico del cáncer o parte de la enfermedad de Sjögren ([cap. 30](#)).

No menos común es la relación entre *neuropatía aislada del trigémino* y enfermedades del tejido conjuntivo mediadas de manera inmunológica. Nueve de 22 casos de este tipo que describieron [Lecky et al.](#) tenían esclerodermia o enfermedad mixta del tejido conjuntivo, y en un número semejante se encontraron autoanticuerpos específicos o inespecíficos de órgano en el suero. Algunos métodos específicos de anticuerpos pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico de la esclerodermia. Los síntomas pueden afectar el lado contrario años después. Hughes también publicó casos de neuropatía del trigémino con esclerodermia, lupus eritematoso y enfermedad de Sjögren. Los autores observaron a varios pacientes con enfermedad de Sjögren en quienes la neuropatía del trigémino y los anticuerpos o la inflamación de las glándulas salivales menores fueron evidentes mucho antes de la aparición del síndrome seco característico u otras manifestaciones sistémicas de la enfermedad. La alteración puede ser problemática durante algunos años. Los datos patológicos son limitados, pero apuntan a una lesión inflamatoria del ganglio o la raíz sensitiva del trigémino. [Spillane y](#)

Wells, hace varios decenios, analizaron la neuropatía aislada del trigémino (denominada también *neuritis trigémina de Spillane*). Cuatro de sus 16 pacientes tuvieron también sinusitis paranasal, pero informes subsecuentes no pudieron comprobar una relación causal entre sinusitis y neuritis craneal. Cabe preguntarse cuántos de estos casos tenían una enfermedad oculta del tejido conjuntivo. Una forma menos común de neuropatía sensitiva idiopática del trigémino, en la cual los autores tienen experiencia limitada, es de inicio más agudo y tiende a resolverse de manera completa o parcial, de modo similar a lo observado en la parálisis de Bell, de la que se acompaña en ocasiones (Blau et al.). La bibliografía odontológica consigna una variedad recurrente de síntomas agudos de origen incierto del trigémino. Los efectos tóxicos de la estilbamidina y el tricloroetileno, aunque raros por el escaso uso de ambos, causan pérdida sensitiva, hormigueo, ardor y prurito exclusivamente en el área sensitiva de ese nervio. Los autores atendieron a dos enfermos cuya insensibilidad facial fue parte del síndrome de disco cervical superior, que se acompañó de insensibilidad del mismo lado del cuerpo; es probable que quedara comprimido el fascículo cervical del quinto par. Por supuesto, la insensibilidad facial aparece en diversos cuadros como la siringomielia que afecta al núcleo espinal del trigémino, pero en esos casos existen signos adicionales de afectación del tronco encefálico o la zona superior de la médula cervical.

La *neuropatía motora trigémina* es una rareza clínica idiopática. Chia describió los casos de cinco pacientes en los que los aspectos principales eran dolor en la mejilla y debilidad unilateral de la masticación. La electromiografía (EMG) mostró cambios de desnervación en los músculos masetero y temporal ipsolaterales. La evolución fue favorable.

La MRI después de usar medio de contraste y con cortes delgados detecta contraste en la zona de entrada de las raíces del trigémino en diversos trastornos inflamatorios, desmielinizantes y neoplásicos. La función del nervio puede estudiarse mediante registro eléctrico de los reflejos de parpadeo. Algunos laboratorios han desarrollado una prueba de potenciales provocados.

## VII par craneal o nervio facial

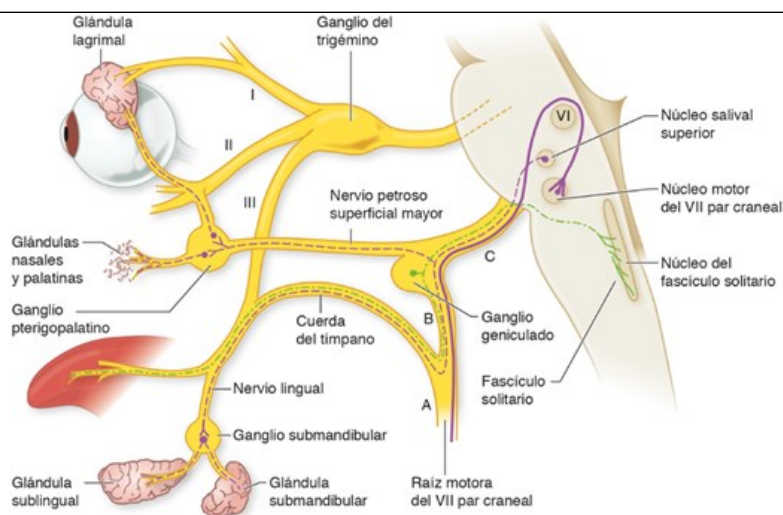
### Generalidades anatómicas

Éste es de manera principal un nervio motor que inerva a todos los músculos relacionados con la expresión facial del lado correspondiente.

El componente sensitivo es pequeño (nervio intermedio de Wrisberg); transporta la sensación gustativa de los dos tercios anteriores de la lengua y, probablemente, los impulsos sensitivos de la pared anterior del conducto auditivo externo. Las fibras del gusto discurren primero por el nervio lingual (rama del nervio mandibular) y a continuación se unen a la cuerda del tímpano, que propaga la sensación de gusto al núcleo del fascículo solitario. Las fibras secretomotoras inervan la glándula lagrimal a través del nervio petroso superficial mayor y las glándulas sublinguales y submandibulares por la cuerda del tímpano y luego forman el nervio lingual (fig. 44-3).

FIGURA 44-3.

Esquema del VII par (nervio facial). Las fibras motoras están representadas por la *línea morada gruesa* que se origina en el núcleo motor de VII; las fibras parasimpáticas por *líneas discontinuas comunes*; las fibras viscerales aferentes especiales (gusto) por *líneas discontinuas punteadas*. A, B y C indican lesiones del nervio facial a la altura del agujero estilomastoideo, distales al ganglio geniculado y proximales en relación con él. En el texto se describen los trastornos que resultan de las lesiones en cada uno de estos sitios. (Con autorización de Carpenter MB, Sutin J: *Human Neuroanatomy*, 8a ed, Baltimore, Williams and Wilkins, 1982.)



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Es necesario señalar algunos aspectos anatómicos. El núcleo motor del nervio facial se encuentra en una situación ventral y lateral en relación con el núcleo del nervio abductor, y las fibras intrapontinas del nervio facial hacen un gancho alrededor del núcleo del abductor y lo sobrepasan en sentido ventrolateral antes de salir del puente, precisamente lateral al fascículo corticoespinal. La impresión que realizan estas fibras curvas del séptimo nervio es visible en el piso del cuarto ventrículo superior como una protuberancia, el *colículo facial*. En esta región de la protuberancia, las lesiones infiltrativas afectan al sexto y séptimo nervios al mismo tiempo.

El nervio facial entra en el meato auditivo interno con el paquete neural vestibulococlear y luego se dobla de manera aguda hacia delante y abajo alrededor de los límites anteriores del vestíbulo del oído interno. En este ángulo (*genu*) se encuentra el ganglio sensitivo (llamado *geniculado* por su proximidad con la rodilla). El nervio continúa su curso por su propio conducto óseo, el conducto facial, dentro del cual, precisamente distal en relación con el ganglio geniculado, provee una rama para el ganglio pterigopalatino, es decir, el nervio petroso superficial mayor, que sale del cráneo a través del conducto vidiano e inerva las glándulas lagrimales, nasales y palatinas. En un punto más distal emite una rama motora pequeña hacia el músculo del estribo y luego se le une la cuerda del tímpano, que se proyecta al ganglio submandibular, y a su vez a las glándulas submandibulares y sublinguales. La raíz motora del nervio facial abandona el cráneo por el agujero estilomastoideo, luego pasa por la glándula parótida y se divide en cinco ramas que inervan los músculos faciales, el músculo estilomastoideo, el platismo y el vientre posterior del músculo digástrico.

La interrupción completa del nervio facial justo en el lugar del agujero estilomastoideo paraliza a todos los músculos de la expresión facial en el mismo lado. Descienden las comisuras de los labios, se borran los pliegues y surcos de la piel, se alisa la frente, se ensancha la comisura palpebral y no se cierran los párpados. Si el paciente intenta cerrar los párpados, los dos ojos giran hacia arriba (fenómeno de Bell), pero el del lado paralizado queda visible, dado que el párpado no lo cubre. El párpado inferior también desciende y el punto lagrimal se desplaza desde la conjuntiva, de tal modo que las lágrimas se deslizan por el carrillo. (En cambio, la parálisis del músculo frontal en individuos asiáticos hace que descienda el párpado y parezca angostada la comisura palpebral.) El alimento y las secreciones se acumulan entre los dientes y la mejilla, y la saliva puede escurrir por la comisura de la boca. El paciente se queja de pesadez o entumecimiento y algunas veces de dolorimiento en la cara, pero casi nunca es posible demostrar la pérdida sensitiva. Sin embargo, el gusto permanece intacto porque la cuerda del tímpano se separa del tronco principal del nervio facial en un sitio proximal al agujero estilomastoideo.

Si la lesión se halla en el conducto facial, por arriba de la unión con la cuerda del tímpano, pero por debajo del ganglio geniculado, ocurren todos los síntomas mencionados; además, se pierde el sentido del gusto sobre los dos tercios anteriores de la lengua en el mismo lado. El nervio dirigido al músculo estapedio (del estribo) a menudo está afectado por una lesión en ese sitio, de tal manera que hay *hiperacusia* (sensibilidad dolorosa a sonidos intensos). En caso de daño del ganglio geniculado o de la raíz motora en sentido proximal a él, puede disminuir la formación de lágrimas y saliva. Las lesiones en este punto también pueden afectar al nervio vestibulococlear adyacente y causar sordera, zumbidos o mareo.

### Parálisis de Bell

La enfermedad más frecuente del nervio facial es la parálisis de Bell (la tasa de incidencia es de 23 por 100 000 personas cada año, según Hauser et al.). Este trastorno afecta a los varones y las mujeres casi por igual y aparece en todas las edades y durante todas las estaciones del año. Existen



controversias en cuanto al aumento de la incidencia en mujeres durante el tercer trimestre del embarazo, en particular durante las dos semanas que preceden al parto y las dos primeras semanas del puerperio; algunos autores informan triplicación, pero otros no identifican un número desproporcionado de casos. Es posible que la parálisis de Bell sea más frecuente en diabéticos y quizá en hipertensos que en la población normal.

En cuanto a la causa de la parálisis de Bell, desde hace mucho tiempo se sospecha la acción de un agente viral, como lo señala Baringer, y se ha establecido un mecanismo para reconocer con grado razonable de certidumbre la mayor parte de esos casos. Burgess et al. identificaron el DNA del virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) en el ganglio geniculado de un varón anciano que murió seis semanas después del inicio de la parálisis de Bell. Murakami et al. (1996), mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), identificaron el HSV del tipo I en el líquido endoneural que rodea al nervio facial en 11 de 14 casos de parálisis de Bell; el líquido se obtuvo durante la descompresión quirúrgica del nervio en los casos graves. Estos mismos investigadores produjeron parálisis facial al inocular el HSV en el oído y la lengua de un ratón; después reconocieron antígenos virales en el nervio facial y el ganglio geniculado. No se detectó el virus de la varicela zóster (VZV, *varicella zoster virus*) en los pacientes, pero se aisló de pacientes con el síndrome de Ramsay Hunt, que se refiere a la parálisis facial relacionada con reactivación de VZV causante de una erupción vesicular en el pabellón auricular, paladar blando o lengua (véase más adelante). Tampoco se identificaron secuencias genéticas del HSV o VZV en los pacientes testigo con fracturas o infecciones del peñasco del temporal. Como cabría esperar, sólo de forma ocasional es posible explorar el nervio facial en la evolución de la parálisis de Bell; se han registrado muy pocos casos de ese tipo y en todos hubo diversos grados de degeneración de las fibras nerviosas. En un paciente se planteó la posibilidad de que tuviera cambios inflamatorios, pero es posible que se tratara de una interpretación errónea (véase Karnes).

El inicio de la parálisis de Bell es agudo; en cerca de la mitad de los casos alcanza el máximo en 48 h y casi todos en tres o cuatro días. El dolor detrás del oído puede preceder a la parálisis por uno o dos días y en algunos pacientes es bastante intenso y persistente. Es frecuente que el paciente señale plétora o insensibilidad de la cara, pero en un escaso número de ellos surge hipoestesia en una o más ramas del trigémino. Se reconoce cierto grado de alteración del gusto en casi todos los pacientes, pero rara vez persiste más allá de la segunda semana de la parálisis. Esto señala que la lesión se extiende en sentido proximal hasta el punto en que la cuerda del tímpano se incorpora al nervio facial. La hiperacusia o la distorsión del sonido en el oído ipsilateral indican parálisis del músculo del estribo. En la parálisis de Bell, el nervio facial genera a menudo una señal anormal en la MRI intensificada con gadolinio, aunque esto puede ser difícil de observar en los cortes axiales si el cambio se localiza en la parte vertical del conducto facial. Aumenta levemente el número de linfocitos y mononucleares en el LCR en unos cuantos pacientes. El realce notable del nervio facial debido al uso de material de contraste conlleva un mal pronóstico (Kress); es probable que el realce indique inflamación en el trayecto del nervio facial.

Hasta 70% de los enfermos se restablece por completo en término de 30 a 60 días, y 85% de ellos alcanza una función facial casi normal, como señaló Gilden en su revisión. La recuperación del gusto antecede a la de la función motora; que aquélla ocurra durante la primera semana es un buen signo del pronóstico; la recuperación de una parte de la función motora durante los primeros cinco a siete días es el signo pronóstico más favorable. La EMG puede ser útil para distinguir entre los defectos de la parálisis de conducción y la interrupción patológica de las fibras nerviosas; puede esperarse un retraso prolongado en el inicio de la recuperación (de meses) si hay evidencia de desnervación después de 10 días. Luego tiene lugar la recuperación mediante la regeneración del nervio, un proceso que puede tomar dos años o más y que muchas veces es parcial.

La parálisis de Bell recurre en 8% de los casos en varias series (van Amstel y Devriese; Pitts et al.), quizá como resultado de la reactivación del virus del herpes. La parálisis reaparece durante una infección, el embarazo o sin ninguna razón aparente. El intervalo entre los episodios es impredecible, pero en promedio es de 10 años. Otras formas recurrentes de parálisis facial se presentan en la enfermedad de Lyme y la sarcoidosis, y en una variedad familiar, como se menciona más adelante.

### Tratamiento

En el tratamiento de la parálisis de Bell se busca proteger los ojos de los pacientes durante el sueño. No hay pruebas de que la descompresión quirúrgica del nervio facial sea eficaz y puede ser nociva. La administración de 40 a 60 mg/día de prednisona, u otro corticoesteroide equivalente, en la primera semana y hasta los 10 días después del inicio del trastorno mostró beneficios en los estudios controlados con placebo y con selección al azar de Sullivan et al. y Engstrom et al. Los glucocorticoides aminoran al parecer la posibilidad de parálisis permanente por inflamación el nervio en el conducto facial estrecho.

El hallazgo de genoma viral en derredor del séptimo par sugirió que los virus pueden ser de utilidad en el tratamiento de la parálisis de Bell, pero la mayor parte de los estudios grandes con grupo testigo y asignación al azar, en particular uno dirigido por Sullivan et al., no pudo documentar el uso de estos fármacos solos o combinados con esteroides. Por otra parte, un estudio de Hato et al. sugirió un beneficio adicional del tratamiento con

valaciclovir y prednisolona, en comparación con esta última sola, en especial en el grupo de pacientes cuyo cuadro inicial fue la parálisis facial completa. Un estudio temprano de [De Diego et al.](#) no confirmó lo anterior.

Bajo circunstancias apropiadas, las pruebas deben indicarse por causas infecciosas que requerirían tratamiento alternativo (p. ej., enfermedad de Lyme, virus de inmunodeficiencia humana [VIH] y tal vez micoplasma) pero éste no se requiere de modo sistemático. El tratamiento de la parálisis facial por VZV (síndrome de Ramsay Hunt) con antivirales se describe más adelante en este capítulo.

### Otras causas de parálisis facial

La enfermedad de Lyme afecta con frecuencia al nervio facial, como se indicó en el [capítulo 31](#). No hay certeza del mecanismo, pero sí existen pruebas de una infección directa por espiroquetas de ese nervio. El diagnóstico es probable cuando se encuentra una mordedura de garrapata con eritema migrante o artritis. Varios de los casos de los autores experimentaron casi al mismo tiempo parálisis facial con polineuropatía sensitiva. La infección por VIH es una causa infrecuente de parálisis facial. La parálisis facial secundaria a las infecciones tanto de Lyme como de VIH se relaciona con pleocitosis del LCR; por tal razón, el estudio serológico y del LCR puede ser útil si se sospecha cualquiera de esos procesos. En casos raros, la varicela en niños puede seguirse en una a dos semanas por parálisis facial. La infección tuberculosa del proceso mastoideo y el oído medio o el peñasco del temporal es una causa de parálisis facial en partes del mundo donde la tuberculosis es común. La parálisis facial puede aparecer durante la mononucleosis infecciosa o posterior a ella y se observa en algunos casos de poliomiелitis. Con frecuencia, el nervio facial se afecta en la lepra. La afectación bilateral del nervio facial se revisa más adelante. A menudo la sarcoidosis afecta al nervio, en cuyo caso es probable que la lesión se halle en las meninges, como se explica en la siguiente sección.

El *síndrome de Ramsay Hunt*, que se debe a herpes zóster del ganglio geniculado, consiste en parálisis facial relacionada con erupción vesicular en el conducto auditivo externo, otras partes de los tegumentos craneales y las membranas mucosas de la bucofaringe. Dicha infección puede ser idéntica en fase inicial al cuadro de la parálisis de Bell porque en algunos estudios quizá no se manifiesten o no aparezcan las vesículas durante días. Muchas veces el nervio vestibulococlear también está afectado, lo que causa náusea, vértigo y sordera. [Murakami et al. \(1998\)](#) mostraron que el virus puede detectarse incluso antes de la aparición de las vesículas típicas, mediante la recolección de exudado de la piel de la oreja en una tira de Schirmer (que se emplea para cuantificar el lagrimeo) y la aplicación de las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). De ese modo, en unas cuantas horas documentaron la infección de VZV en 71% de los pacientes con síndrome de Ramsay Hunt sin vesículas. En la actualidad se recomienda el tratamiento con [aciclovir](#), [valaciclovir](#) o [famciclovir](#). Se recomiendan el estudio con asignación al azar de [Whitley et al.](#), así como la revisión de [Sweeney y Gilden](#).

Los *tumores* de la glándula parótida o los que invaden el hueso temporal (cuerpo carotídeo, colesteatoma y dermoides), así como la granulomatosis, incluida la sarcoidosis ya mencionada, o la paquimeningitis en la base del encéfalo, pueden producir parálisis del nervio facial; el inicio es insidioso y la evolución progresiva. La fractura del peñasco del temporal (casi siempre con lesión del oído medio o interno), la otitis media y las intervenciones quirúrgicas del oído medio son causas infrecuentes. La orientación de la fractura del peñasco determina el pronóstico (véase la revisión en el [cap. 34](#)). Los neuromas del nervio acústico, neurofibromas, tumores glómicos yugulares y dilataciones aneurísmicas de la arteria vertebral o el tronco basilar pueden afectar al nervio facial. Las lesiones del puente, las más de las veces vasculares o neoplásicas, pueden provocar parálisis facial, por lo regular junto con otros signos neurológicos. La debilidad de sólo parte de los músculos faciales, en relación con insensibilidad de la misma región, puede ser consecuencia de la invasión perineural de un tumor de células escamosas u otros cánceres de la piel (véase más adelante “Parálisis de múltiples pares craneales”). [Johnson et al.](#) han descrito un síndrome dominante autosómico de parálisis facial, múltiples manchas de color café con leche en tronco y retraso leve del desarrollo.

[Wilson y Hoxie](#) han destacado la coexistencia frecuente de asimetría facial en adultos con parálisis congénita o de inicio temprano de parálisis del oblicuo superior y una desviación cefálica o tortícolis compensatoria.

### Parálisis facial bilateral

La parálisis de Bell puede ser bilateral, pero rara vez hay afectación simultánea de ambos lados. Con más frecuencia, la aparición simultánea de *parálisis bilateral* (diplejía facial) es manifestación del síndrome de Guillain-Barré (GBS, *Guillain-Barré syndrome*), aunque también puede observarse en la enfermedad de Lyme y, en raras ocasiones, en la infección por virus de la inmunodeficiencia en seres humanos. Se conocen numerosas causas de la parálisis facial bilateral, todas ellas poco frecuentes. [Keane \(1994\)](#) señaló que una variedad idiopática (ahora al parecer particularmente viral), el GBS y la infiltración meníngea por tumor eran las causas más comunes, pero también identificó dos casos de sífilis en 43 enfermos. Se ha publicado

que unos 7 de cada 1 000 pacientes con sarcoidosis tienen este signo, si bien la impresión de los autores es que la frecuencia del trastorno es mayor. Si aparece en forma aguda junto con crecimiento de la glándula parótida por sarcoidosis, se la denomina *fiebre uveoparotídea* o *síndrome de Heerfordt*. En casos típicos de sarcoidosis, la parálisis en una mitad tiende a surgir separada de la otra por semanas o más tiempo. La mononucleosis puede afectar a ambos lados de manera casi simultánea y quizá sea una forma del síndrome de Guillain-Barré. La parálisis bifacial también es un signo del síndrome de Möbius ([cap. 37](#)).

El *síndrome de Melkersson-Rosenthal* es menos común y consiste en la triada de *parálisis facial recurrente*, edema facial (sobre todo labial) y plegamiento de la lengua. Inicia durante la infancia o la adolescencia y puede ser familiar. La biopsia del labio o piel puede revelar inflamación granulomatosa. Se desconoce la causa y, a pesar de la característica cardinal de edema angioneurótico, la concentración de complemento es normal. Se ha informado una serie de casos con biopsias por [Elias et al](#). Las causas de parálisis de Bell recurrente son resumidas por [Pitts et al](#).

El síndrome de Kennedy causa debilidad facial bilateral, además de parálisis bulbar conforme la enfermedad progresa; son características las fasciculaciones faciales precedentes. Como su nombre implica, la distrofia muscular facioescapulohumeral incluye debilidad facial, pero no debe confundirse con la parálisis de Bell ([cap. 45](#)). Esto mismo se observa con la rara forma de amiloidosis que se acompaña de depósito de cristales en la córnea, que de manera típica afecta a ambos nervios faciales.

### Hemiatrofia facial (síndrome de Parry-Romberg)

Se trata de un cuadro poco conocido que afecta en particular a mujeres y se caracteriza por la desaparición de la grasa en los tejidos dérmicos y subcutáneos en uno o ambos lados de la cara, de modo que crea una imagen de paresia facial. Casi siempre inicia en la adolescencia o al principio de la edad adulta y su progresión es lenta. En la forma grave, el lado afectado de la cara está demacrado y la piel es delgada, arrugada y muy oscura; el pelo puede volverse blanco y caerse, y las glándulas sebáceas se tornan atróficas; como regla, no se afectan ni los músculos ni los huesos. El trastorno es una forma de *lipodistrofia*, pero la localización en un miotoma indica la intervención de algún factor neural (quizá factor del crecimiento) de naturaleza aún desconocida. En algunos casos se encuentra una coloración variada del iris y parálisis oculosimpática congénita. En casos raros se conjuntan ciertas anomalías del sistema nervioso central referidas al hemisferio ipsolateral (en especial convulsiones focales, migraña, neuralgia del trigémino y dilatación ventricular) referibles al hemisferio homolateral ([Hosten](#)) cuya importancia en el padecimiento se desconoce. El tratamiento inmunodepresor estabiliza la evolución clínica.

### Efectos aberrantes de la recuperación después de parálisis del nervio facial

Si durante algún tiempo persistió la parálisis facial periférica y comenzó la recuperación de la función motora, pero ha sido incompleta, puede sobrevenir una contractura con actividad miocímica difusa. También se angosta la abertura palpebral y se profundiza el pliegue nasolabial. Pueden surgir espasmos en los músculos faciales y persistir por lapsos indefinidos desencadenados por cualquier movimiento facial. Con el transcurso del tiempo puede haber desplazamiento hacia el lado afectado del ángulo de la boca e incluso la punta de la nariz. La regeneración anómala o atípica de fibras del séptimo par después de parálisis de Bell u otro tipo de lesión puede ocasionar trastornos extraños que representan tipos limitados de sincinesias. Si las fibras en regeneración originalmente conectadas con el orbicular de los párpados lo hicieran con el orbicular de los labios, el cierre de los párpados causaría retracción del ángulo bucal; por el contrario, la regeneración aberrante de fibras puede causar cierre sincinético de los párpados durante la contracción del orbicular de los labios. Si las fibras visceromotoras que invocaban de forma original a las glándulas salivales lo hicieran más tarde a la glándula lagrimal, habría emisión anómala de lágrimas (lágrimas de cocodrilo) cuando el paciente salivara. Un mecanismo similar explicaría la transpiración gustativa del carrillo y el labio superior luego de una lesión de la innervación parasimpática de la parótida (síndrome de Frey). Algunas veces se observa sincinesia congénita inusual entre las fibras motoras del trigémino y ramas del nervio facial. El más común es el fenómeno de “contracción refleja” (llamado también signo de Wartenberg o Marcus-Gunn inverso), en el cual los movimientos de los músculos del maxilar inferior, en particular los laterales (en los que participa el pterigoideo), causan el cierre involuntario del párpado del mismo lado del movimiento.

### Espasmo hemifacial

El espasmo hemifacial consiste en contracciones involuntarias irregulares indoloras en un lado de la cara. El cuadro surge entre la quinta y sexta décadas de la vida, afecta con mayor frecuencia a mujeres y al final es casi siempre efecto de la lesión compresiva del nervio facial, más a menudo por una rama tortuosa del tronco basilar situada en la cara ventral de la protuberancia (puente) y que forma un asa debajo de la porción proximal del nervio. Con menor frecuencia, la compresión se debe a un aneurisma fusiforme del tronco basilar o un schwannoma o meningioma vestibulares. La

esclerosis múltiple es una causa rara.

El espasmo inicia en el músculo orbicular del ojo y, a medida que empeora la alteración, también es posible la contracción en otros músculos de ese lado de la cara, incluido el músculo cutáneo del cuello. Los movimientos voluntarios y reflejos de la cara pueden inducir o agravar el paroxismo.

Se cree que la fisiopatología del espasmo incluye compresión desmielinizante focal en el lado de la compresión de la raíz nerviosa por un vaso. Al parecer, el axón desmielinizado activa fibras nerviosas contiguas por transmisión efáptica (sinapsis “artificial” de [Granit et al.](#)). Otro origen posible del espasmo es la excitación ectópica espontánea que surge en fibras lesionadas.

#### Tratamiento

El tratamiento médico puede ser efectivo en algunos pacientes con espasmo hemifacial. [Alexander y Moses](#) observaron que la [carbamazepina](#), en dosis de 600 a 1 200 mg/día, controla el espasmo en dos terceras partes de los pacientes. El [baclofeno](#) o la [gabapentina](#) pueden probarse si la [carbamazepina](#) falla. Sin embargo, muchos pacientes son intolerantes a estos fármacos, sólo tienen remisiones breves o no responden. Las inyecciones seriadas de toxina botulínica en el músculo orbicular del ojo y otros músculos faciales pueden ser muy efectivas para reducir o eliminar las contracciones involuntarias, sin causar debilidad excesiva; los autores han recurrido a este tratamiento en la fase inicial del trastorno. Algunos pacientes recibieron inyecciones repetidas durante más de cinco años sin efectos adversos manifiestos. Si estas medidas conservadoras resultan ineficaces está indicado el tratamiento quirúrgico.

Los estudios de [Nielsen y Janetta](#) demuestran que la descompresión microquirúrgica de la raíz con la interposición de un pliegue entre el vaso y el nervio alivió el espasmo facial en la mayor parte de los pacientes. [Barker et al.](#) confirmaron estos resultados en una serie de 705 pacientes vigilados durante un lapso promedio de ocho años después de la operación; en 84% se obtuvo un resultado excelente. En series prospectivas se ha obtenido, incluso, una mayor tasa de beneficios por [Illingworth et al.](#), (curación en 81 de 83 pacientes).

La descompresión quirúrgica comprende la exploración de la fosa posterior e implica algunos riesgos. Los músculos faciales pueden debilitarse, en ocasiones de manera permanente. Otra complicación es la sordera que causa la lesión del octavo nervio adyacente. Además, existe un riesgo moderado de recurrencia de los espasmos, por lo general en los dos años posteriores a la intervención ([Piatt y Wilkins](#)). Los buenos resultados operatorios dependen del cierre dural firme para prevenir la fuga de LCR desde la fosa posterior.

#### Otros trastornos del nervio facial

La *miocimia facial* es una actividad ondulante fina de todos los músculos de un lado de la cara, como se mencionó antes y en el [capítulo 46](#). Se desarrolla más a menudo durante la evolución de la esclerosis múltiple o de un glioma del tronco del encéfalo y puede verse en algunos trastornos de la unión neuromuscular (p. ej., neuromiotonía). También se observa en el curso de las enfermedades del nervio facial, por ejemplo, en el síndrome de Guillain-Barré, en el que suele ser bilateral. Los autores observan este trastorno con más frecuencia durante la etapa de recuperación que en la etapa temprana de este síndrome. La naturaleza fibrilar de los movimientos involuntarios y su arritmicidad tienden a distinguirla de los espasmos faciales intermitentes más burdos con contractura, tics, discinesia tardía y convulsiones motoras focales. El tipo EMG es de descarga asincrónica espontánea de las unidades motoras adyacentes, que se manifiestan de manera aislada o en dobletes o tripletes a una tasa que varía de 30 a 70 ciclos por segundo. Como mecanismos causales de la miocimia observada en los músculos faciales se ha sugerido desmielinización de la porción intrapontina del nervio facial y tal vez desinhibición supranuclear del núcleo facial. Sin embargo, la observación de miocimia facial en casos de síndrome de Guillain-Barré indica que el movimiento anormal puede tener su origen en una lesión en cualquier punto a lo largo del nervio.

La única manifestación de una crisis parcial motora quizá sea una contracción clónica o tónica de un lado de la cara. Cuando el foco convulsivo afecta a una zona muy limitada de la corteza motora es posible que no se detecten cambios en el EEG de la piel cabelluda. Algunas veces es difícil extinguir las convulsiones motoras focales o la epilepsia parcial continua, a pesar de múltiples AED, aunque la [carbamazepina](#) puede ser en particular útil.

Un espasmo recurrente involuntario de ambos párpados (*blefaroespasmo*, como se describe en los [cap. 4 y 13](#)) puede ocurrir con distonía, pero es más frecuente en personas ancianas como fenómeno aislado, y puede haber grados variables de espasmo de los otros músculos faciales. Aunque los fármacos relajantes o tranquilizantes tienen poca utilidad en este trastorno, la inyección de toxina botulínica en los músculos orbitales de los párpados ofrece alivio temporal o prolongado. Algunos pacientes de los autores se beneficiaron (de manera paradójica) al recibir L-dopa; asimismo, pueden ser útiles dosis crecientes de [baclofeno](#), [clonazepam](#) y [tetrabenazina](#). En el pasado, tras la falla de esas medidas, se destruían los músculos periorbitarios mediante inyecciones de doxorubicina o miectomía quirúrgica. Con el desarrollo del tratamiento botulínico ya no es necesario recurrir

a medidas quirúrgicas extremas. En algunos casos, el blefaroespasmus cede de manera espontánea. El mioclono unilateral rítmico, similar al mioclono palatino (en realidad un temblor, como se analizó en el [cap. 4](#)), puede restringirse a los músculos faciales, linguales o laríngeos.

La hipersensibilidad del nervio facial aparece en la tetania hipocalcémica; el espasmo de los músculos faciales se desencadena mediante un golpecito por delante de la oreja (signo de Chvostek), pero este fenómeno se reconoce en varios individuos normales.

## IX par craneal o nervio glossofaríngeo

### Generalidades anatómicas

Este nervio se origina en la superficie lateral del bulbo raquídeo, en una serie de pequeñas raíces que se encuentran precisamente rostrales en relación con las del nervio vago. Los pares glossofaríngeo, vago y accesorio abandonan juntos el cráneo a través del agujero yugular y después se distribuyen de manera periférica. El *nervio glossofaríngeo* es sobre todo sensitivo, con sus cuerpos celulares en el ganglio inferior o petroso (las proyecciones centrales entran en el núcleo del fascículo solitario) y el ganglio superior pequeño (las fibras centrales del cual entran en el fascículo trigeminoespinal y el núcleo correspondiente). Dentro de él se encuentran fibras aferentes que provienen de los barorreceptores en la pared del seno carotídeo y de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo; los primeros intervienen en la regulación de la presión arterial y los segundos se encargan de las respuestas ventilatorias a la hipoxia. Las fibras somáticas eferentes del nervio glossofaríngeo se derivan del núcleo ambiguo y las fibras viscerales eferentes (secretorias) del núcleo salival inferior. Estas fibras contribuyen de manera limitada a la inervación motora de la musculatura estriada de la faringe (en especial el músculo estilofaríngeo, que eleva la faringe), la glándula parótida y las glándulas de la mucosa faríngea. En el [capítulo 25](#) se revisa su función en la deglución.

Muchas veces se afirma que este nervio media los impulsos sensitivos desde las amígdalas faríngeas, la pared posterior de la faringe y la parte del paladar blando, lo mismo que una sensación del gusto desde el tercio posterior de la lengua. Sin embargo, la lesión aislada del nervio glossofaríngeo es una rareza y sus efectos no se conocen por completo. En el caso observado por los autores de interrupción quirúrgica bilateral del nervio glossofaríngeo, comprobado en la necropsia, no hubo pérdida demostrable del gusto u otros trastornos sensitivos o motores. Esto sugiere que el nervio puede encargarse de estas funciones, al menos en algunos individuos. En párrafos anteriores se describió la intervención del noveno par en el control reflejo de la tensión arterial y la ventilación, pero son escasas las manifestaciones clínicas atribuibles a la lesión de dicho par, excepto quizá en el síncope, como se indica más adelante.

En ocasiones se observa parálisis del glossofaríngeo, junto con afectación de los pares neumogástrico y espinal, por un tumor en la fosa posterior o un aneurisma, o bien la disección intracraneal de la arteria vertebral o trombosis del seno sigmoideo o vena yugular interna. Los nervios se comprimen a su paso por el agujero yugular. El cuadro clínico incluye disfonía por parálisis de las cuerdas vocales, cierta dificultad para la deglución, desviación del paladar blando hacia el lado no afectado, anestesia de la pared posterior de la faringe y debilidad de la parte superior de los músculos trapecio y esternocleidomastoideo ([cuadro 44-1](#), síndrome del agujero yugular). Los pares craneales IX, X y XI, al salir del cráneo, se hallan junto a la arteria carótida interna, y en ese punto pueden ocasionar disección y dañarla (al parecer por isquemia).

### Neuralgia del glossofaríngeo

Este trastorno, que Weisenburg describió en 1910, se asemeja en muchos aspectos a la neuralgia del trigémino, excepto porque el dolor transictivo unilateral se localiza en un lado de la base de la lengua y la faringe (también se revisa en el [cap. 19](#)). Es mucho menos común que la neuralgia del trigémino. Algunas veces el dolor se sobrepone al área vagal por debajo del ángulo de la mandíbula y el meato auditivo externo; puede desencadenarse por tos, estornudos, deglución y presión sobre el trago auditivo. El bloqueo temporal del dolor mediante anestesia de las fauces amigdalinas y la parte posterior de la faringe con nebulización de *lidocaína* a 10% es diagnóstico. Rara vez el herpes zóster afecta al nervio glossofaríngeo. El desmayo como manifestación de la neuralgia vagoglossofaríngea se describe en el [capítulo 9](#).

Los mismos antiepilépticos y otros fármacos útiles en el tratamiento del tic doloroso se pueden administrar para tratar la neuralgia del glossofaríngeo, aunque en este caso es difícil juzgar su eficacia. En cuanto a la compresión vascular del nervio como una causa de la neuralgia glossofaríngea, [Resnick et al.](#) informaron los resultados de la descompresión microvascular del glossofaríngeo en 40 pacientes: en 32 el alivio de los síntomas fue completo y sostenido durante una vigilancia promedio de cuatro años; tres manifestaron debilidad permanente de las estructuras al parecer inervadas por el nervio glossofaríngeo. Otros investigadores lograron una tasa alta similar de buenos resultados. Si el dolor se acompaña de síncope, cabe esperar que éste desaparezca con la abolición de las crisis dolorosas.

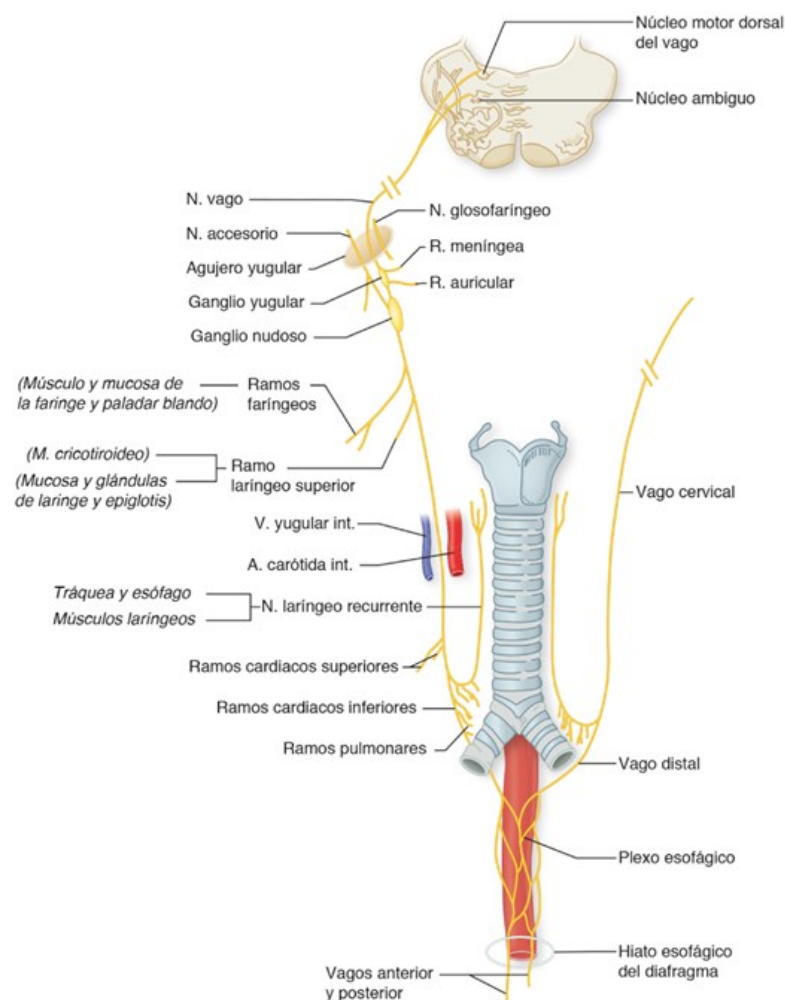
## X par craneal o vago

### Generalidades anatómicas

Este nervio tiene una distribución sensitiva y motora amplia y cumple con importantes funciones autónomas. Posee dos ganglios: el *yugular*, que contiene los cuerpos celulares de los nervios sensitivos somáticos (que inervan la piel de la oreja), y el *nodoso*, que alberga los cuerpos celulares de las fibras aferentes de faringe, laringe, tráquea, esófago y vísceras torácicas y abdominales. Las proyecciones centrales de esos dos ganglios terminan en relación con el núcleo del fascículo trigeminoespinal y el fascículo solitario, respectivamente. Las fibras motoras del vago se derivan de dos núcleos del bulbo raquídeo: el ambiguo y el motor dorsal. El primero aporta fibras motoras somáticas a los músculos estriados de laringe, faringe y paladar; el segundo proporciona fibras motoras viscerales para el corazón y otros órganos torácicos y abdominales. La distribución de las fibras vagales se ilustra en la [figura 44-4](#) y su participación en la deglución se describe en el [capítulo 25](#).

FIGURA 44-4.

Características anatómicas del nervio vago. Nótese las relaciones con los nervios accesorio y glossofaríngeo en el agujero yugular y la larga trayectoria del nervio laríngeo recurrente izquierdo, que es más largo que el derecho, y los ganchos que rodean al cayado aórtico (no se muestran).



Fuente: AJH, Rogge, M.A., Samuels, J.R., Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La interrupción completa de la porción intracraneal de un nervio vago resulta en parálisis característica. El paladar blando cae sobre el lado ipsilateral y no se eleva durante la fonación. La úvula se desvía hacia el lado normal durante la fonación, pero éste no es un signo constante. Hay pérdida del reflejo faríngeo en el lado afectado y del *movimiento de cortina* de la pared lateral de la faringe, por medio del cual los pilares de las fauces se mueven en sentido medial conforme el paladar se eleva cuando se pronuncia “ah”. La voz es áspera, a menudo nasal, y la cuerda vocal correspondiente del



lado afectado se encuentra inmóvil en posición “cadavérica”, es decir, a mitad de la distancia entre la abducción y la aducción. Las lesiones parciales alteran en mayor grado los movimientos de abducción que los de aducción (ley de Semon). También puede haber pérdida de la sensación del meato auditivo externo y la piel de la superficie dorsal en la oreja. Con una lesión unilateral, casi nunca se demuestran cambios en las funciones viscerales, salvo si se usan métodos para valorar de manera especial el sistema autónomo. Si hay afectación de las ramas faríngeas de ambos neumogástricos, como ocurre en la difteria, la voz tiene un timbre nasal y durante la deglución hay regurgitación de líquidos a través de las fosas nasales.

### Enfermedades que afectan al nervio vago

Se dice que la parálisis bilateral completa es incompatible con la vida, lo que tal vez sea cierto si los núcleos del bulbo raquídeo se destruyen a causa de poliomiélitis u otra enfermedad. Sin embargo, en la región cervical ambos nervios vagos se bloquean con [procaína](#) para el tratamiento del asma intratable sin aparición de problemas. [Johnson y Stern](#) informaron un caso de parálisis bilateral de las cuerdas vocales en relación con polineuropatía hipertrofica familiar y [Plott](#) describió los casos de tres hermanos con parálisis abductora laríngea congénita por disgenesia bilateral del núcleo ambiguo. [Bannister y Oppenheimer](#) señalaron los defectos de la fonación y el estridor laríngeo como características tempranas de la deficiencia autónoma en la atrofia de múltiples sistemas ([cap. 38](#)). Los autores han atendido a algunos pacientes de ese tipo en quienes el estridor fue un signo notable de la enfermedad, y en uno de ellos duró un año antes de que se manifestaran otros signos del trastorno.

El nervio vago puede afectarse dentro de las meninges por tumores y procesos infecciosos, neoplásicos e inflamatorios dentro del bulbo raquídeo, por lesiones vasculares (p. ej., síndrome bulbar lateral de Wallenberg, como se describe en el [cap. 33](#)) o enfermedades de neurona motora. El herpes zóster puede lesionar a este nervio de manera aislada o junto con el glossofaríngeo como parte de un síndrome del agujero yugular. El vago se afecta a menudo junto con el nervio glossofaríngeo mediante la disección de la arteria carótida en la base del cráneo, como ya se indicó. Ambos nervios pueden dañarse en el curso de las intervenciones quirúrgicas tiroideas y en los casos de neuropatía alcohólica o diabética avanzada. Por último, el vago se comprime por lesiones del agujero yugular como parte del síndrome de pares craneales múltiples, que se resume en el [cuadro 44-1](#); las causas típicas son tumores metastásicos como los de origen prostático o mamario, así como la trombosis de la vena yugular.

Un hecho de cierta importancia consiste en que el nervio laríngeo recurrente izquierdo, en virtud de su largo trayecto bajo el cayado aórtico, puede lesionarse como resultado de enfermedad intratorácica. No hay disfagia con lesiones en este punto del nervio, puesto que las ramas para la faringe (pero no para la laringe) se emitieron antes. Por ello, un aneurisma del cayado aórtico, incremento de tamaño de la aurícula izquierda, ganglios linfáticos mediastínicos crecidos por carcinoma bronquial y un tumor mediastínico o superior del surco pulmonar son causas mucho más frecuentes de parálisis de una cuerda vocal aislada (izquierda) que las enfermedades intracraneales. Se calcula que en 25% a 33% de todos los casos de parálisis del nervio laríngeo recurrente la causa no puede establecerse, es decir, son idiopáticos. La incidencia más elevada se registra durante el tercer decenio de la vida y los varones son más susceptibles que las mujeres. Cinco de los 21 casos que notificaron [Blau y Kapadia](#) se recuperaron por completo y cinco de manera parcial en unos cuantos meses; ninguna otra enfermedad apareció en los ocho años siguientes. [Berry y Blair](#) describieron una parálisis de los nervios laríngeos superior y recurrente que se presenta como parte de las neuropatías vagas aisladas. Unas cuantas fueron bilaterales y, de nueva cuenta, la mayor parte era idiopática y tenía casi el mismo pronóstico que las parálisis aisladas del nervio laríngeo recurrente.

La neuralgia laríngea es una rara entidad en la que los paroxismos dolorosos se localizan sobre la porción superior del cartílago tiroides o el hueso hioides en uno o ambos lados. La tos, los bostezos, el habla o los estornudos la desencadenan. En el caso que informaron [Brownstone et al.](#), los síntomas desaparecieron con [carbamazepina](#).

### Diagnóstico neurológico de la parálisis de las cuerdas vocales

Los indicios de la anamnesis y la exploración física permiten determinar el sitio de la lesión cuando se enfrenta un caso de parálisis de las cuerdas vocales. Si es intrabulbar, suele haber signos cerebelosos ipsolaterales, pérdida de la sensación de dolor y temperatura sobre la mitad ipsilateral de la cara y el brazo y la pierna contralaterales, así como síndrome de Bernard-Horner ipsilateral ([cuadro 33-3](#)). Si la lesión es extrabulbar pero intracraneal, muchas veces están afectados los nervios glossofaríngeo y espinal accesorio (síndrome del agujero yugular; [cuadro 44-1](#)). Cuando es extracraneal, en el espacio laterocondíleo posterior o retroparotídeo puede observarse una combinación de parálisis de los nervios glossofaríngeo, vago, accesorio e hipogloso junto con síndrome de Horner. Las combinaciones de estas parálisis de los pares craneales más bajos, que tienen múltiples designaciones epónimas ([cuadro 44-1](#)), se deben a diversos tipos de tumores, tanto primarios como metastásicos, o a inflamaciones crónicas o granulomas que afectan a los ganglios linfáticos en la base del cráneo. Si no hay debilidad del paladar ni pérdida de la sensibilidad faríngea o palatina, la lesión se encuentra debajo del origen de las ramas faríngeas, lo que deja al nervio vago alto en la región cervical; por tanto, el sitio habitual de enfermedad es el mediastino.

## XI par craneal o nervio espinal (accesorio)

### Generalidades anatómicas

Es un nervio puramente motor, en realidad más de origen raquídeo que craneal. Sus fibras proceden de las células del asta anterior de los cuatro o cinco primeros segmentos de la médula espinal y entran en el cráneo a través del agujero magno. Dentro del cráneo, el nervio accesorio discurre a corta distancia con la parte del vago que se deriva de las células más caudales del núcleo ambiguo; las dos raíces juntas se conocen como *nervio vagal accesorio* o *raíz craneal del nervio accesorio*. Ambas raíces abandonan el cráneo por el agujero yugular. Las fibras del vago se incorporan de nuevo al tronco principal de ese nervio. Las fibras motoras provenientes de los segmentos cervicales de la médula forman un “ramo externo” y se distribuyen en los músculos esternocleidomastoideo y trapecio del mismo lado. En sentido estricto, sólo las últimas fibras constituyen el nervio accesorio. Sin embargo, en los pacientes con tortícolis, la sección de las raíces motoras cervicales superiores o del nervio accesorio espinal a menudo no elimina por completo la contracción del músculo esternocleidomastoideo. Esto sugiere una inervación más amplia del músculo, quizá por fibras de aparente origen vagal que se unen al nervio accesorio para pasar a través del agujero yugular. La inervación supranuclear de los núcleos del espinal se advierte más bien en un solo lado (el mismo), tal y como se identifica al girar en forma contraria la cabeza durante una convulsión, resultado de la contracción del músculo esternocleidomastoideo ipsolateral; se desconoce si se debe a un fascículo ipsolateral directo o a una doble decusación.

La lesión completa del nervio accesorio causa debilidad del músculo esternocleidomastoideo y la parte superior del trapecio (la parte inferior del trapecio está inervada por las raíces cervicales tercera y cuarta a través del plexo cervical). Se demuestra debilidad del esternocleidomastoideo cuando el paciente vuelve la cabeza de manera forzada contra la mano del examinador. Cuando se halla débil, se genera una fuerza pequeña y el clínico percibe que el músculo esternocleidomastoideo del lado opuesto no se contrae con firmeza por debajo de los dedos. Este músculo puede someterse a una prueba adicional si el paciente presiona la cabeza hacia delante contra resistencia o la levanta de la almohada. La debilidad del trapecio puede demostrarse al pedir al paciente que encoja los hombros: el trapecio afectado es más débil y a menudo se observa atrofia evidente de la parte superior. Con los brazos a los lados del cuerpo, el hombro del lado afectado cae y la escápula se levanta ligeramente; este último defecto se acentúa por los movimientos laterales del brazo (con debilidad del serrato mayor, el levantamiento de la escápula es más notorio y ocurre al elevar el brazo hacia delante).

Enfermedades de neurona motora, poliomielitis, siringomielia y tumores de la médula espinal pueden afectar a las células de origen del nervio espinal accesorio. En su porción intracraneal, el nervio se lesiona a menudo junto con los nervios glosofaríngeo y vago por herpes zóster o lesiones del agujero yugular (tumores glómicos, neurofibromas, carcinoma metastásico, trombosis de la vena yugular). Los tumores del agujero magno también pueden dañarlo. Asimismo, puede lesionarse en el triángulo posterior del cuello durante las intervenciones quirúrgicas y a causa de compresión externa o lesión traumática. Las lesiones que comprimen e invaden este nervio se observan en la CT o MRI del espacio cervical posterior.

Spillane, y Eisen y Bertrand describieron un trastorno benigno del nervio accesorio semejante a la parálisis de Bell; inicia con dolor en la parte baja lateral del cuello que cede en unos cuantos días y va seguido por debilidad y atrofia en la distribución del nervio. Asimismo, se describe una forma recurrente de neuropatía espontánea del nervio accesorio (Chalk e Isaacs). Alrededor de una cuarta a una tercera parte de las lesiones del nervio accesorio son de este tipo idiopático; la mayoría de los pacientes se recupera.

La parálisis bilateral de los músculos esternocleidomastoideo y trapecio, que ocurre con la enfermedad primaria de los músculos (p. ej., polimiositis y distrofia muscular), puede ser difícil de distinguir de la afectación bilateral de los nervios accesorios o de los núcleos motores (parálisis bulbar progresiva).

## XII par craneal o nervio hipogloso

### Generalidades anatómicas

También es un nervio sólo motor que inerva la musculatura somática de la lengua. Surge como una serie de raicillas que salen del bulbo raquídeo, entre la pirámide y el complejo olivar inferior. El nervio deja el cráneo a través del agujero hipogloso e inerva al músculo geniogloso, cuya acción consiste en protruir la lengua; al estilogloso, que retrae y eleva la raíz de ésta, y al hipogloso, que hace que la superficie de la lengua se vuelva convexa. La interrupción completa del nervio produce parálisis de un lado de la lengua. Ésta se curva un poco hacia el lado sano mientras está dentro de la boca, pero durante la protrusión se desvía hacia el lado afectado a causa de la contracción sin resistencia del músculo geniogloso sano. El grado de la debilidad de un lado puede juzgarse al presionar la lengua contra el carrillo. Tampoco la lengua puede desplazarse con facilidad natural y ello dificulta

la masticación y otras maniobras con alimentos dentro de la boca, además de *disartria lingual* moderada o característica. El lado desnervado se contrae y atrofia y aparecen fasciculaciones.

Las lesiones aisladas de las raíces del nervio hipogloso son raras. En ocasiones, una lesión intrabulbar daña las fibras de este nervio en su salida, el fascículo corticoespinal y el lemnisco medial ([cuadro 33-3](#)). El resultado es parálisis y atrofia de un lado de la lengua, junto con parálisis espástica y pérdida de los sentidos de vibración y posición en el brazo y la pierna del lado opuesto. La poliomielitis y las enfermedades del sistema motor pueden destruir los núcleos hipoglosos. Estas últimas son la causa más común de atrofia y fasciculaciones bilaterales de la lengua. Las lesiones de las meninges de la base del cráneo y los huesos occipitales (invasión tumoral, platibasia, invaginación de los cóndilos occipitales y enfermedad de Paget) pueden afectar al nervio en su trayecto extramedular, y algunas veces se lesiona en operaciones del cuello, como la endarterectomía carotídea. [Goodman et al.](#) describieron el caso de un aneurisma disecante de la carótida que comprimió el nervio hipogloso, con debilidad y atrofia resultantes de la lengua. Se han descrito casos raros de arteritis temporal y arteritis de Takayasu que abarcan la arteria carótida y el duodécimo par contiguo. [Lance y Anthony](#) describieron la aparición simultánea de dolor en la nuca y occipital, y adormecimiento ipsolateral de la lengua a causa de un giro repentino y agudo de la cabeza (*síndrome de cuello y lengua*). El fenómeno se atribuye a compresión, en el espacio atlantoaxial, de la segunda raíz cervical, que lleva algunas de las fibras sensitivas desde la lengua, por la vía del nervio hipogloso, hasta el segmento C2 de la médula espinal.

Conviene destacar que la lengua puede estar eritematosa y lisa en algunas hipovitaminosis. La *glosodinia* (síndrome de ardor de la boca, como se describe en el [cap.9](#)), cuadro que aparece con más frecuencia en el anciano, y en forma inexplicable en mujeres jóvenes, se acompaña algunas veces de eritema y sequedad, pero no de debilidad lingual. En ocasiones se vincula con el hábito de sacar repetidamente la lengua y una especie de bruxismo o contracción del maxilar inferior. Atribuir estas anomalías motoras a un mecanismo psicógeno no concuerda con la experiencia de los autores (véase [Quinn](#)).

## SÍNDROME DE PARÁLISIS BULBAR

Este síndrome es el resultado de la debilidad o parálisis de los músculos inervados por núcleos motores de la parte baja del tronco del encéfalo, es decir, los núcleos motores de los pares craneales V, VII y IX a XII. (En sentido estricto, los núcleos motores de los pares V y VII quedan fuera del “bulbo”, que es el nombre antiguo de la médula oblongada). Se afectan los músculos masticadores y faciales; los esternocleidomastoideos y las partes superiores de los trapecios, así como los de la lengua, la faringe y la laringe. Si la debilidad se desarrolla con rapidez, como puede ocurrir en el síndrome de Guillain-Barré, la difteria o la poliomielitis, no hay tiempo para que el músculo se atrofie. En raras ocasiones, la miastenia grave, la miopatía por cuerpos de inclusión y la polimiositis producen un cuadro como el anterior, pero la enfermedad de neurona motora es la causa más frecuente; cuando ésta se circunscribe a los músculos bulbares, recibe el nombre de *parálisis bulbar progresiva*, como se expone en el [capítulo 38](#). Esto puede ser una presentación de la atrofia bulboespinal de Kennedy. Las formas crónicas de la enfermedad de neurona motora y la forma de la infancia de Fazio-Londe causan agotamiento notable y fasciculación de los músculos faciales, linguales, esternocleidomastoideos y trapecios. Estos trastornos deben diferenciarse de la parálisis *seudobulbar* que se revisa en los [capítulos 24 y 25](#).

## PARÁLISIS DE MÚLTIPLES PARES CRANEALES

Es fácil comprender que un solo proceso patológico puede afectar a varios pares craneales. La primera dificultad clínica consiste en establecer si la lesión se halla dentro o fuera del tronco encefálico. Las que se localizan en su superficie, que infiltran las meninges, o en la base del cráneo se caracterizan por afectación de pares contiguos (que algunas veces tienen lugar en sucesión y son dolorosas) y también por daño tardío y leve (si acaso) de las largas vías sensitivas y motoras. Las entidades se describen y listan en el [cuadro 44-1](#) junto con sus epónimos. Lo contrario también es válido en el caso de lesiones intrabulbares, intrapontinas e intramesencefálicas; las lesiones dentro del tronco encefálico que afectan a pares craneales producen casi siempre una parálisis sensitiva o motora cruzada (signos de pares en una mitad del cuerpo y signos de fascículos contralaterales, aspectos históricos de los cuales revisaron [Silverman et al.](#)). Por este mecanismo se originan síndromes distintivos del tronco encefálico, a los que se han agregado los nombres de sus investigadores (epónimos); se incluyen en el [cuadro 33-5](#) porque son consecuencia más bien de un accidente vascular del tronco encefálico. En el [capítulo 13](#) se describen los problemas especiales de las parálisis de múltiples pares craneales de nervios motores oculares.

La afectación de múltiples pares craneales fuera del tronco encefálico puede ser efecto de traumatismo; infecciones localizadas como el herpes zóster (comienzo menos agudo); enfermedad de Lyme, según han señalado [Schmutzhard et al.](#); infección por citomegalovirus (CMV) en un paciente con VIH; granulomatosis de Wegener, sarcoidosis y otros tipos de enfermedad granulomatosa o de compresiones por tumores y aneurismas sacciformes. La

afectación secuencial e indolora de pares contiguos o no contiguos en un lapso de días o semanas es característico, sobre todo de la carcinomatosis y la linfomatosis menínges. En la serie de 79 casos de Keane (2005), el tumor fue por mucho la causa primaria subyacente más común de parálisis de múltiples pares craneales, como schwannomas, metástasis y meningiomas; en orden de frecuencia, después de una neoplasia, se identificaron traumatismos, infecciones y enfermedad vasculares. En las infiltraciones neoplásicas de meninges se afecta por lo regular el octavo par. Entre los tumores sólidos que provocan compresión local de los nervios figuran neurofibromas, schwannomas, meningiomas, colesteatomas, carcinomas, cordomas y condromas. El carcinoma nasofaríngeo (tumor de Schmincke o linfoepitelioma) puede afectar a varios pares en sucesión al invadir la base del cráneo (en particular el quinto y sexto pares, pero también nervios de ubicación más alta; fig. 44-5), al igual que la invaginación basilar y la malformación de Chiari. Varios pares de localización más baja pueden mostrar afectación en un lado debido a disección de la arteria carótida. Recibe el nombre de *síndrome de Garcin* el compromiso sucesivo de todos los pares craneales, llamado también síndrome hemibasal. Se ha notificado en condromas y condrosarcomas de la lámina rectangular del esfenoides (clivus), aunque también puede surgir con carcinomas faríngeos. Es más probable que una lesión extramedular cause erosión ósea, identificada en las radiografías. En el cuadro 44-2 se incluyen las causas principales de la parálisis de múltiples pares craneales de origen extrabulbar.

FIGURA 44-5.

Carcinoma nasofaríngeo que invade la base izquierda anterior del cráneo y nasofaringe y causa parálisis de los pares III y V. CT axial de la base anterior del cráneo.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Cuadro 44-2

**CAUSAS DE PARÁLISIS EXTRABULBARES DE MÚLTIPLES PARES CRANEALES**

<i>Procesos originados en las meninges</i>
Meningitis carcinomatosa y linfomatosa Sarcoidosis y granulomatosis de Wegener
Radiculitis infecciosa (tuberculosa, micótica, sifilítica, de Lyme)
Paquimeningitis idiopática
<i>Lesiones que afectan los nervios en la base del cráneo</i>
Metástasis de tumores sólidos o infiltración linfomatosa
Propagación local de un tumor nasofaríngeo, cordoma, sarcoma
Traumatismo
Oclusión o disección vascular (arteria carótida, trombosis de la vena yugular)
Enfermedad de Paget, invaginación basilar, Arnold-Chiari y otros trastornos óseos
<i>Prolongaciones dentro de los nervios</i>
Invasión perineural de células fusiformes, basales, parotídeas y cáncer de células escamosas
Granulomas y enfermedades infecciosas ( <i>Listeria</i> , sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, difteria, VIH, enfermedad de Lyme, CMV, infección en sida, síndrome de Sjögren, idiopática)
Herpes zóster y otras infecciones virales y lesiones inflamatorias posinfecciosas (síndrome de Guillain-Barré)
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
<i>Idiopáticas</i>
Síndrome similar al de Tolosa-Hunt que afecta a nervios no orbitarios
Posinfecciosas y parainfecciosas

El problema de las *infecciones virales de pares craneales* aparece siempre en casos de neuropatías agudas de los nervios facial, trigémino y vestibulococlear, en especial si la afectación es bilateral, abarca varios troncos o se acompaña de pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. En realidad, los únicos virus causales probados en este grupo de casos son herpes simple y herpes zóster, e infecciones por citomegalovirus. Debido a que la sordera neural, vértigo y otras parálisis de pares craneales se han observado junto con encefalomiелitis posinfecciosas por *Mycoplasma*, varicela, sarampión, rubeola, parotiditis y escarlatina, quizá pueda afirmarse que comparten un mecanismo inmunitario. Las parálisis de pares craneales múltiples o individuales de inicio repentino pueden preceder o acompañar a la mononucleosis infecciosa e incluso a otras enfermedades virales o micoplásmicas. DeSimone y Snyder reunieron una serie con 20 casos con dichas características, dependientes de mononucleosis; el cuadro inicial más común fue la parálisis de ambos lados de la cara y le siguió en frecuencia la neuritis óptica bilateral y en tres pacientes hubo lesión de tres o cuatro pares craneales. El pronóstico es excelente.

Algunos casos que se clasificaron con anterioridad como posinfecciosos podrían ser infecciones reales del nervio. Lo mismo sucede en el caso de parálisis de uno o varios pares craneales algunas veces vinculadas con infecciones por VIH y CMV. El tratamiento de los casos parainfecciosos es sintomático; por fortuna, el pronóstico de la recuperación es excelente. A menudo se reconoce una forma aguda o subaguda de neuropatía craneal múltiple de causa no identificada. Juncos y Beal describieron 14 de esos pacientes en los que incorporaron seis casos bien documentados de síndrome del seno orbitocavernoso de Tolosa-Hunt con parálisis oculomotora. En el primer grupo, el inicio incluyó dolor facial y cefalea (temporofrontal), seguidos en unos días por parálisis del abductor (12 de 14), parálisis oculomotora (6 de 14), parálisis del trigémino (5 de 14), debilidad facial (4 de 14) y, con menos frecuencia, afectación de los pares craneales vestibulococlear, glossofaríngeo y vago (unilateral en la mayor parte de los casos). Varios de ellos experimentaron incremento de las proteínas del LCR y pleocitosis. El alivio inmediato del dolor mediante la administración de esteroides fue similar al obtenido en el síndrome de Tolosa-Hunt. El modo de recuperación, que por lo general ocurre en unos cuantos meses, también fue muy semejante en ambos grupos de pacientes. Juncos y Beal concluyeron que los aspectos clínicos de ambos grupos se sobreponían y que su separación en dos síndromes era arbitraria. Los autores de esta obra también han observado una forma reincidente de la enfermedad en adultos jóvenes, que ha respondido en cada ocasión a los esteroides y que se estabiliza después de varios años. Numerosas pruebas del LCR mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa no revelaron virus. Es posible que algunos de estos casos representen una variante del síndrome de Guillain-Barré, toda vez que pueden estar precedidos por una infección inespecífica y acompañados por arreflexia o parestesias evanescentes y debilidad de las extremidades e incremento de las proteínas en el LCR sin pleocitosis. Otros son probablemente ejemplos de la entidad que describieron Juncos y Beal, que traducen quizá algún proceso granulomatoso de las paquimeninges.

Como un trastorno más crónico, los autores observaron varios casos en los que los pares craneales se afectaron en sucesión durante un lapso de muchos años (*polineuritis craneal múltiple*). Más adelante observaron que dos desarrollaron tuberculosis de los ganglios linfáticos cervicales (al parecer escrófula tuberculosa), y tres sarcoidosis; en el resto no se determinó ninguna causa. Symonds publicó una experiencia similar. En estas circunstancias, por lo general vale la pena solicitar una biopsia de un ganglio linfático cervical agrandado.

El *síndrome de seno cavernoso*, revisado en los capítulos 31 y 33 y en otras partes del libro, consiste en varias combinaciones de parálisis oculomotoras y pérdida sensitiva del trigémino superior, que por lo regular se acompaña de signos de mayor presión o inflamación de los senos venosos. La afectación original de los pares oculomotor, troclear, trigémino y abductor surge primero en un lado, pero cualquiera de los trastornos que infiltren u obstruyan el seno puede propagarse al otro lado. Las causas principales son trombosis séptica o aséptica del seno venoso por traumatismo, estados de hipercoagulabilidad o infecciones en estructuras contiguas, aneurisma de arteria carótida, fístula carótida-cavernosa e infiltración neoplásica. Keane (1996) resumió su experiencia con 151 casos extraordinarios del síndrome de seno cavernoso y advirtió que las causas frecuentes eran traumatismo y métodos operatorios, seguidas por neoplasias (en especial las originadas en la nasofaringe), tumores hipofisarios, metástasis y linfomas; la experiencia de los autores se basa sobre todo en casos de infecciones locales en diabéticos y pacientes en estado de hipercoagulabilidad.

Una causa especial de parálisis de múltiples pares craneales es una infiltración a lo largo de los nervios distales en la piel y los tejidos subcutáneos por carcinomas de células escamosas de la cara, en especial células fusiformes y otras variedades atípicas. Una variante del melanoma maligno, el “lentigo maligno”, puede tener los mismos efectos, pero más bien muestra una tendencia a infiltrar nervios de mayor calibre hasta la base del cráneo y causar áreas más grandes de desaparición de la sensibilidad y el dolor de la cara, además de vértigo y sordera. Este tipo de *propagación perineural* primero provoca parálisis unilateral y pérdida de la sensibilidad relacionada con las ramas superficiales de los pares craneales trigémino y facial en una región de la cara, y luego se extiende a la base del cráneo y la cara ventral del tallo cerebral. De acuerdo con Clouston et al., quienes presentaron cinco casos detallados, los síntomas iniciales son casi siempre dolor y adormecimiento en el área subyacente de la lesión cutánea, y debilidad facial confinada a las mismas regiones de la cara; esta pauta es resultado de la proximidad de las ramas de los nervios trigémino y facial en la piel y los tejidos subcutáneos. Diversas combinaciones de parálisis oculomotora pueden identificarse como resultado de la entrada del tumor en la órbita a través de la rama infraorbitaria del nervio maxilar. Algunas veces no hay dolor. Los autores también observaron una configuración regional similar de la afectación extracraneal de los nervios trigémino y facial, y los tumores infiltrantes de células mixtas de la glándula parótida.

## REFERENCIAS

Alexander GE, Moses H: Carbamazepine for hemifacial spasm. *Neurology* 32:286, 1982. [PubMed: 7199640]

Bannister R, Oppenheimer DR: Degenerative diseases of the nervous system associated with autonomic failure. *Brain* 95:457, 1972. [PubMed: 4655274]



- Baringer JH: Herpes simplex virus and Bell palsy. *Ann Intern Med* 124:63, 1996. [[PubMed: 7503479](#)]
- Barker FG, Jannetta PJ, Bissonette DJ, et al: Microvascular decompression for hemifacial spasm. *J Neurosurg* 82:201, 1995. [[PubMed: 7815147](#)]
- Berry H, Blair RL: Isolated vagus nerve palsy and vagal mononeuritis. *Arch Otolaryngol* 106:333, 1980. [[PubMed: 7378018](#)]
- Blau JN, Harris M, Kennet S: Trigeminal sensory neuropathy. *N Engl J Med* 281:873, 1969. [[PubMed: 4309511](#)]
- Blau JN, Kapadia R: Idiopathic palsy of the recurrent laryngeal nerve: A transient cranial mononeuropathy. *Br Med J* 4:259, 1972. [[PubMed: 5083885](#)]
- Brownstone PK, Ballenger JJ, Vick NA: Bilateral superior laryngeal neuralgia. *Arch Neurol* 37:525, 1980. [[PubMed: 7417047](#)]
- Burgess RC, Michaels L, Bale JF Jr, Smith RJ: Polymerase chain reaction amplification of herpes simplex viral DNA from the geniculate ganglion of a patient with Bell's palsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 103:775, 1994. [[PubMed: 7944168](#)]
- Chalk C, Isaacs H: Recurrent spontaneous accessory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:621, 1990. [[PubMed: 2391530](#)]
- Chia L-G: Pure trigeminal motor neuropathy. *BMJ* 296:609, 1988. [[PubMed: 3349352](#)]
- Clouston PD, Sharpe DM, Corbett AJ, et al: Perineural spread of cutaneous head and neck cancer: Its orbital and central neurologic complications. *Arch Neurol* 47:73, 1990. [[PubMed: 2294896](#)]
- De Diego JI, Prim MP, De Sarria MJ, et al: Idiopathic facial paralysis: A randomized, prospective, and controlled study using single-dose prednisone versus acyclovir three times daily. *Laryngoscope* 108:573, 1998. [[PubMed: 9546272](#)]
- DeSimone PA, Snyder D: Hypoglossal nerve palsy in infectious mononucleosis. *Neurology* 28:844, 1978. [[PubMed: 567303](#)]
- Eisen A, Bertrand G: Isolated accessory nerve palsy of spontaneous origin: A clinical and electromyographic study. *Arch Neurol* 27:496, 1972. [[PubMed: 5083867](#)]
- Elias MK, Mateen FJ, Weller CR, et al: The Melkersson-Rosenthal syndrome: A retrospective series of biopsied cases. *J Neurol* 260:138, 2013. [[PubMed: 22836908](#)]
- Engstrom M, Berg T, et al: Prednisolone and [valaciclovir](#) in Bell's palsy: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 7(11):993-1000, 2008. [[PubMed: 18849193](#)]
- Gilden DH: Bell's palsy. *N Engl J Med* 351:1323, 2004. [[PubMed: 15385659](#)]
- Goodman JM, Zink WL, Cooper DF: Hemilingual paralysis caused by spontaneous carotid artery dissection. *Arch Neurol* 40:653, 1983. [[PubMed: 6615274](#)]
- Granit R, Leskell L, Skogland CR: Fibre interaction in injured or compressed region of nerve. *Brain* 67:125, 1944.
- Hato N, Yamada H, Kohno H: Valacyclovir and prednisolone treatment for Bell's palsy: a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Otol Neurotol* 28(3):408-413, 2007. [[PubMed: 17414047](#)]
- Hauser WA, Karnes WE, Annis J, Kurland LT: Incidence and prognosis of Bell's palsy in the population of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 46:258, 1971. [[PubMed: 5573820](#)]
- Hosten N: MR of brain involvement in progressive facial hemiatrophy (Romberg disease): Reconsideration of a syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 15:145, 1994. [[PubMed: 8141046](#)]

- 
- 
- Hughes RAC: Diseases of the fifth cranial nerve. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 801–817.
- 
- Illingworth RD, Porter DG, Jakubowski J: Hemifacial spasm: A prospective long-term follow up of 83 patients treated by microvascular decompression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:73, 1996.
- 
- Jannetta PJ: Posterior fossa neurovascular compression syndromes other than neuralgias. In: Wilkins RH, Rengachary SS (eds): *Neurosurgery*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 3227–3233.
- 
- Johnson JA, Stern LZ: Bilateral vocal cord paralysis in a patient with familial hypertrophic neuropathy. *Arch Neurol* 38:532, 1981. [[PubMed: 7247794](#)]
- 
- Johnson VP, McMillin JM, Aceto T, Bruins G: A newly recognized neuroectodermal syndrome of familial alopecia, anosmia, deafness, and hypogonadism. *Am J Med Genet* 15:497, 1983. [[PubMed: 6881216](#)]
- 
- Juncos JL, Beal MF: Idiopathic cranial polyneuropathy. *Brain* 110:197, 1987. [[PubMed: 3801850](#)]
- 
- Karnes WE: Diseases of the seventh cranial nerve. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 818–836.
- 
- Katusic S, Beard CM, Bergstralh E, Kurland LT: Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945–1984. *Ann Neurol* 27:89, 1990. [[PubMed: 2301931](#)]
- 
- Keane JR: Bilateral seventh nerve palsy: Analysis of 43 cases and review of the literature. *Neurology* 44:1198, 1994. [[PubMed: 8035915](#)]
- 
- Keane JR: Cavernous sinus syndrome: Analysis of 151 cases. *Arch Neurol* 53:967, 1996. [[PubMed: 8859057](#)]
- 
- Keane JR: Multiple cranial nerve palsies: Analysis of 79 cases. *Arch Neurol* 62:1714, 2005. [[PubMed: 16286545](#)]
- 
- Kress B, Griesbeck F, Stippich C, et al: Bell's palsy: Quantitative analysis of MR imaging data as a method of predicting outcome. *Radiology* 230:504, 2004. [[PubMed: 14699179](#)]
- 
- Lance JW, Anthony M: Neck-tongue syndrome on sudden turning of the head. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43:97, 1980. [[PubMed: 7359159](#)]
- 
- Lecky BRF, Hughes RAC, Murray NMF: Trigeminal sensory neuropathy. *Brain* 110:1463, 1987. [[PubMed: 3427397](#)]
- 
- Love S, Coakham HB: Trigeminal neuralgia. Pathology and pathogenesis. *Brain* 124:2347, 2001. [[PubMed: 11701590](#)]
- 
- Massey EW, Moore J, Schold SC Jr: Mental neuropathy from systemic cancer. *Neurology* 31:1277, 1981. [[PubMed: 6287347](#)]
- 
- Murakami S, Honda N, Mizobuchi M, et al: Rapid diagnosis of varicella zoster virus in acute facial palsy. *Neurology* 51:1202, 1998. [[PubMed: 9781562](#)]
- 
- Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, et al: Bell palsy and herpes simplex virus: Identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern Med* 124:27, 1996. [[PubMed: 7503474](#)]
- 
- Nielsen VK, Jannetta PJ: Pathophysiology of hemifacial spasm: Effects of facial nerve decompression. *Neurology* 34:891, 1984. [[PubMed: 6330612](#)]
- 
- Piatt JH, Wilkins RH: Treatment of tic douloureux and hemifacial spasm by posterior fossa exploration: Therapeutic implications of various neurovascular relationships. *Neurosurgery* 14:462, 1984. [[PubMed: 6728149](#)]
- 
- Pitts DB, Adour KK, Hilsinger RL: Recurrent Bell's palsy analysis of 140 patients. *Laryngoscope* 98:535, 1988. [[PubMed: 3362016](#)]
- 
-

Plott D: Congenital laryngeal-abductor paralysis due to nucleus ambiguus dysgenesis in three brothers. *N Engl J Med* 271:593, 1964. [[PubMed: 14172969](#)]

Quinn JH: Glossodynia. *J Am Dent Assoc* 70:1418, 1965. [[PubMed: 14291549](#)]

Resnick DK, Jannetta PJ, Bissonette D, et al: Microvascular decompression for glossopharyngeal neuralgia. *Neurosurgery* 36:64, 1995. [[PubMed: 7708170](#)]

Schmutzhard E, Stanek G, Pohl P: Polyneuritis cranialis associated with *Borrelia burgdorferi*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:1182, 1985. [[PubMed: 4078585](#)]

Silverman JE, Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL: The crossed paralyses. *Arch Neurol* 52:635, 1995. [[PubMed: 7763214](#)]

Spillane JD: Isolated unilateral spinal accessory nerve palsy of obscure origin. *Br Med J* 2:365, 1949. [[PubMed: 18137197](#)]

Spillane JD, Wells CEC: Isolated trigeminal neuropathy: A report of 16 cases. *Brain* 82:391, 1959. [[PubMed: 13833346](#)]

Sullivan FM, Swan IR, Donnan PR, et al: Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med* 357:1598, 2007. [[PubMed: 17942873](#)]

Sweeney CJ, Gilden DH: Ramsay Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:149, 2001. [[PubMed: 11459884](#)]

Symonds C: Recurrent multiple cranial nerve palsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 21:95, 1958. [[PubMed: 13539650](#)]

van Amstel AD, Devriese PP: Clinical experience with recurrences of Bell's palsy. *Arch Otorhinolaryngol* 245:302, 1998.

Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW, et al: Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster: A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 125:376, 1996. [[PubMed: 8702088](#)]

Wilson ME, Hoxie J: Facial asymmetry in superior oblique muscle palsy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 30:315, 1993. [[PubMed: 8254448](#)]

## CAPÍTULO 45: Enfermedades musculares

### INTRODUCCIÓN

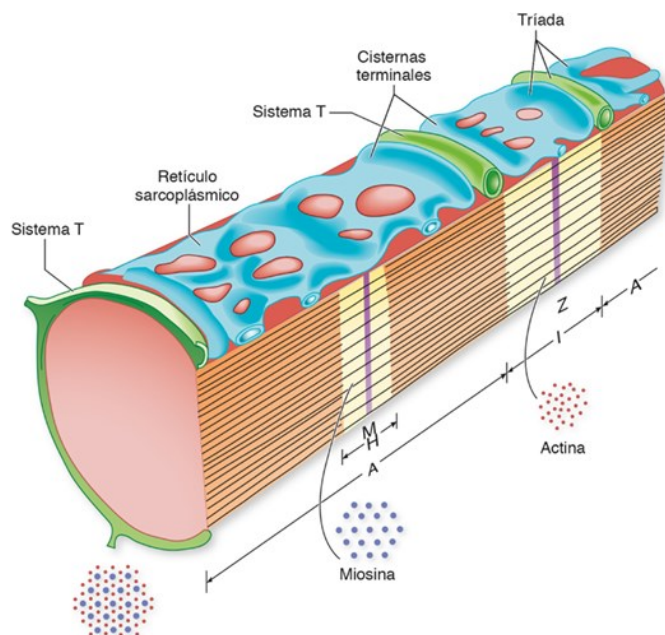
El músculo esquelético o voluntario es el principal órgano de la locomoción, así como un gran reservorio metabólico. Distribuido en más de 600 músculos separados, este tejido constituye hasta 40% del peso del ser humano adulto. Su complejidad estructural y funcional explica sin duda su diversa susceptibilidad a las enfermedades, motivo por el cual se describen las siguientes relaciones anatómicas y fisiológicas como introducción a las enfermedades musculares.

Un solo músculo está compuesto por miles de fibras que se extienden a una distancia variable a lo largo de su eje longitudinal. Cada fibra es una célula multinucleada relativamente grande y compleja cuya longitud varía desde unos cuantos milímetros hasta algunos centímetros (34 cm en el músculo sartorio humano); su diámetro fluctúa entre 10 y 100  $\mu\text{m}$ . Algunas fibras abarcan toda la longitud del músculo; otras están unidas extremo contra extremo por tejido conjuntivo. Cada fibra muscular está envuelta por una membrana plasmática interior (sarcolema) y una membrana basal exterior. Los múltiples núcleos de cada célula, que se encuentran orientados en paralelo con el eje longitudinal de la fibra y que pueden sumar miles, se hallan por debajo de la membrana plasmática (sarcolema), por lo tanto, se denominan *núcleos subsarcolémicos* o sólo *sarcolémicos*.

El citoplasma (sarcoplasma) de la célula es abundante y contiene miofibrillas y diversos organelos como mitocondrias y ribosomas; cada miofibrilla está envuelta por una red membranosa, el retículo sarcoplásmico ([SR, *sarcoplasmic reticulum*]; fig. 45-1). Extensiones de la membrana plasmática hacia el interior de la fibra forman el sistema tubular transversal (túbulos T), que son conductos extracelulares de comunicación con el retículo sarcoplásmico intracelular. El SR y los túbulos T son sistemas de membrana independientes desde el punto de vista anatómico, pero relacionados funcionalmente. La hendidura de unión entre los túbulos T y el SR está ocupada por formaciones proteínicas unidas al SR conocidas como *pies de unión*, que más tarde han sido identificados como receptores de rianodina y se encargan de la liberación de calcio desde el SR, lo cual es un paso crítico en la excitación del músculo (consúltese Franzini-Armstrong).

FIGURA 45-1.

Esquema de los principales componentes subcelulares de una miofibrilla. El sistema transversal (T), que corresponde a una invaginación de la membrana plasmática de la célula, rodea la miofibrilla a la mitad de la distancia entre dos líneas Z y el centro de la banda A; el sistema T se aproxima a los elementos dilatados, pero que en apariencia no tiene continuidad con el retículo sarcoplásmico (cisterna terminal) en cada lado. Así, cada sarcómera (la unidad entre línea Z a línea Z) contiene dos "tríadas", cada una compuesta por un par de cisternas terminales a cada lado del túbulo T (tomado de Peter, con autorización).



Fuente: A.H. Rieger, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad; Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Las miofibrillas se componen de filamentos longitudinalmente orientados e interdigitados (miofilamentos), de proteínas contráctiles (actina y miosina) de proteínas estructurales adicionales (titina y nebulina) y proteínas reguladoras (tropomiosina y troponina). La serie de sucesos bioquímicos por medio de los cuales estas proteínas, bajo la influencia de los iones de calcio, logran la contracción y relajación del músculo se describe en el capítulo 2. Depósitos de grasa almacenada en gotas, glucógeno, diversas

proteínas, muchas enzimas y mioglobina; a esta última se atribuye el color rojo del músculo, se encuentran contenidos dentro del sarcoplasma y sus organelos.

Cada fibra muscular individual esta envuelta por bandas delicadas de tejido conjuntivo (endomisio), que proporcionan apoyo y permiten la unidad de la acción. Dentro del endomisio se encuentran capilares (de los cuales puede haber varios para cada fibra) y fibras nerviosas. Las fibras musculares están unidas en grupos o *fascículos* por hojas de colágeno (perimisio), que también conservan unidos los grupos de fascículos y rodean todo el músculo (epimisio). Asimismo, las últimas capas de tejido conjuntivo están muy vascularizadas; los tipos diversos de músculo presentan distribuciones diferentes de arterias y venas. Las fibras musculares se unen en sus extremos a fibras tendinosas, que a su vez se insertan en el esqueleto. Por este medio la contracción muscular conserva la postura y posibilita el movimiento al cuerpo.

Otras características notables del músculo son su modo natural de contracción: es decir, a través de la innervación, y la necesidad de una innervación intacta para el mantenimiento de su tono y estado trófico normal. Cada fibra muscular recibe una ramificación nerviosa proveniente de una célula nerviosa motora situada en el asta anterior de la médula espinal o en el núcleo de un nervio craneal; la ramificación de fibras nerviosas se conecta con la fibra muscular en una *unión neuromuscular* o *placa motora terminal*. Como se menciona en los [capítulos 2 y 3](#), la *unidad motora* está constituida por grupos de fibras musculares con innervación común proveniente de una sola célula nerviosa en el asta anterior; ésta es la unidad fisiológica básica en toda la actividad refleja, postural y voluntaria.

Incluidos en la membrana superficial se observan algunos tipos de conductos (canales) iónicos encargados de conservar el potencial eléctrico y propagar corrientes de despolarización por la membrana muscular. Las enfermedades de tales conductos se exponen en el [capítulo 46](#). Gran parte de la membrana también esta constituida por una serie de proteínas estructurales de anclaje, cuya naturaleza ha sido dilucidada a fondo en las ultimas decadas. Se les describe en relación con las distrofias musculares.

Además de las terminaciones nerviosas motoras, el músculo contiene varios tipos de terminaciones sensitivas que actúan como mecanorreceptores: las terminaciones nerviosas libres reciben la sensación de la presión profunda y el dolor; los corpúsculos de Ruffini y Pacini son sensores de la presión, y los órganos tendinosos de Golgi y los husos musculares, receptores de la tensión que participan en la conservación del tono muscular y la actividad refleja. Los receptores de Golgi se localizan sobre todo en las uniones musculotendinosas; los corpúsculos de Pacini también se ubican dentro del tendón, pero también se encuentran de manera escasa en el propio músculo. Los husos musculares, que son grupos especializados de pequeñas fibras musculares, regulan la contracción y la relajación muscular, como se describe en el [capítulo 2](#). Todos estos receptores se encuentran en mayor cantidad en los músculos que intervienen en los movimientos finos.

No todos los músculos son igual de susceptibles a las enfermedades, a pesar de la semejanza de su estructura. De hecho, prácticamente ninguna enfermedad afecta a todos los músculos del cuerpo, y cada entidad patológica tiene una topografía característica dentro de la musculatura. Las diferencias topográficas entre las enfermedades ofrecen pruebas incontrovertibles de variantes estructurales o fisiológicas entre los músculos que aún hoy pasan inadvertidas a la observación con el microscopio de luz o electrónico, es decir, se desconocen los factores de los que depende la vulnerabilidad selectiva de ciertos músculos, pero al respecto, se han postulado varias hipótesis. Una se relaciona con el tamaño de las fibras: considérese, por ejemplo, el diámetro y la longitud enormes de las fibras de los músculos glúteos y paravertebrales en comparación con la pequeñez de las fibras musculares oculares. El número de fibras que componen una unidad motora también puede ser relevante: en los músculos oculares, una unidad motora contiene sólo seis a 10 fibras musculares (algunas incluso menos), pero la unidad motora de los gastrocnemios contiene hasta 1 800 fibras. Además, los músculos oculares poseen un metabolismo mucho más alto y un contenido más rico de mitocondrias que los grandes músculos del tronco. Las diferencias en el patrón de aporte vascular podrían permitir que algunos músculos soporten los efectos de la oclusión vascular mejor que otros. Los estudios histoquímicos de los músculos esqueléticos indican que, dentro de cualquier músculo, existen diferencias metabólicas sutiles entre las fibras: algunas (fibras tipo 1) son más ricas en enzimas oxidativas y más pobres en enzimas glucolíticas; en otras (fibras tipo 2) ocurre lo contrario. Además, la distribución de algunas proteínas estructurales puede modificar la topografía de la expresión de la enfermedad; por ejemplo, los músculos extraoculares no contienen distrofina, proteína de submembrana que se muestra deficiente en la distrofia de Duchenne, lo que explica la falta de involucro de esos músculos en esas enfermedades. Además, los fibroblastos endomisiales de músculos extraoculares contienen abundantes glucosaminoglucanos que los vuelven susceptibles a tiroidopatías. En las enfermedades de la unión neuromuscular la debilidad se distribuye en relación con el número de dichas uniones en músculos diferentes. Sin duda aún falta por identificar otras diferencias.

El músculo normal posee una población de mioblastos embrionarios conocidos como células satélite gracias a las cuales tiene una extraordinaria capacidad de regeneración, punto que siempre hay que tener presente. Se estima que es posible generar una cantidad suficiente de nuevo músculo a partir de una pieza de tejido muscular normal del tamaño de un borrador de lápiz, hasta obtener la musculatura normal de un adulto de 70 kg. Sin embargo, esa capacidad de regeneración disminuye de manera considerable si se destruye por completo la fibra muscular. Después de cuadros destructivos de tipo inflamatorio y metabólico, usualmente suele haber restauración casi completa de las células musculares, demostrando que alguna parte de cada fibra ha sobrevivido y las vainas de endomisio no han sido severamente dañadas. Por desgracia, muchos procesos patológicos del músculo son crónicos e implacables. Bajo esas condiciones, cualquier actividad regenerativa no logra mantener el ritmo de la enfermedad y la pérdida de fibras musculares es permanente. La totalidad del músculo se sustituye entonces por grasa y tejido conjuntivo colagenoso, como es característico de las distrofias musculares.

## DESARROLLO Y ENVEJECIMIENTO DE LOS MÚSCULOS

El concepto aceptado de la embriogénesis del músculo es que sus fibras se forman por fusión de los mioblastos poco después de que estos últimos se diferencian a partir de las células mesodérmicas somáticas (véase [cap. 28](#)). El tejido conjuntivo del músculo proviene del mesodermo somatopleural. Después de la fusión de los mioblastos, una serie de fenómenos celulares que incluyen la activación seriada de los factores de transcripción miogénicos culmina en la formación de las miofibrillas. Las fibras recién formadas son tubos finos con núcleos centrales (llamados adecuadamente *miotubos*), en los cuales comienza la producción de los miofilamentos por parte de los polirribosomas. Conforme los miofilamentos se organizan y forman miofibrillas los núcleos de la fibra muscular se desplazan en sentido periférico hasta alcanzar una posición subsarcolémica. Una vez que los núcleos asumen una posición periférica, la miofibra está ya formada del todo. [Rubenstein y Kelly](#) revisaron en detalle los mecanismos por los que los mioblastos se atraen entre sí, la forma en que cada serie de núcleos fusionados contribuye al miotubo, la formación de fibrillas de actina y de miosina, los discos Z, y la diferenciación de un pequeño residuo de células satélite en la superficie de las fibras.

No se conocen en detalle los mecanismos que rigen el número y la disposición de las fibras en cada músculo. Es probable que los propios mioblastos posean la información genética que controla el programa de desarrollo, pero incluso dentro de una especie particular se advierten enormes variaciones individuales que explican las diferencias netas en el tamaño de los músculos y la fuerza con que se contraen.

Es probable que un lactante, al momento de su nacimiento, tenga ya el número de fibras asignadas a cada músculo, y después de esa etapa el crecimiento de los músculos dependa predominantemente del agrandamiento de las fibras. El sistema nervioso y los músculos del cuerpo se desarrollan de manera independiente, pero las fibras musculares siguen creciendo después del nacimiento sólo cuando son activas y reciben la influencia de los nervios. Las mediciones del diámetro de las fibras musculares desde el nacimiento hasta la senectud indican que la curva de crecimiento asciende en forma rápida en los primeros años de vida, y comienza a lentificarse en la adolescencia, hasta alcanzar su punto máximo en la tercer década de la vida. Después de la pubertad, el crecimiento de los músculos es menor en las mujeres que en los varones, diferencias que son mayores en los músculos del brazo, el hombro y la pelvis, en comparación con lo observado en las piernas; el crecimiento de los músculos extraoculares es casi igual en los dos géneros. En cualquier edad, el desuso de los músculos reduce el tamaño de su fibra incluso 30%, y el abuso incrementa en el mismo grado dicho parámetro (hipertrofia laboral). En circunstancias normales, las fibras tipo 1 (con abundantes enzimas oxidativas) tienen un tamaño levemente menor que las de tipo II (con abundantes enzimas fosforiladoras); las proporciones numéricas de los dos tipos de fibras varían en diferentes músculos con arreglo a las funciones naturales de cada uno de ellos. Ejercitar el músculo de un animal joven causa la hipertrofia de las fibras tipo 1 con gran oxidación y aumenta la proporción de las fibras tipo 2 con poca oxidación. El músculo al envejecer pierde dicha capacidad y el ejercicio origina sólo un incremento en la proporción en las fibras de tipo 2 (Silbermann et al.). No se dispone de datos de ese tipo en los humanos, pero la observación en ellos sugiere que con el envejecimiento disminuye la capacidad del músculo para reaccionar al ejercicio intenso y sostenido.

En etapas tardías de la vida adulta disminuye el número de fibras musculares y aumenta la variación del tamaño de ellas, como se menciona en el [capítulo 28](#), que trata del envejecimiento. Las variaciones son de dos tipos: *atrofia grupal* en la cual disminuye el diámetro de cúmulos de 20 a 30 fibras, prácticamente en el mismo grado y la *atrofia monofibrilar aleatoria*. También los miocitos, a semejanza de otras células de tipo posmitótico experimentan cambios con el envejecimiento (acumulación de lipofusina, vacuolación autofágica, pérdida de enzimas) hasta morir. La atrofia grupal que aparece en cierta medida en los gastrocnemios de casi todos los individuos mayores de 60 años representa el efecto de la deservación proveniente de la pérdida senil de las neuronas motoras lumbares y fibras de nervios periféricos. En la investigación de Tomlinson et al., y en el [capítulo 28](#) se comenta sobre los músculos y su envejecimiento.

La denervación de la neurona motora espinal o las neuropatías a cualquier edad ocasionan casi el mismo efecto, es decir, atrofia de las fibras musculares (en primer lugar, en una distribución aleatoria, pero después lo hacen en grupo), y más adelante, la degeneración. La necrosis muscular a cualquier edad induce una respuesta de regeneración a partir de células sarcolémicas y satélites en cualquier parte intacta de las fibras. Si el fenómeno anterior se repite desaparece el potencial o capacidad de regeneración y finalmente la fibra muere, lo cual causa el “despoblamiento” permanente de fibras y como cabría esperar, la aparición de debilidad muscular.

## ATENCIÓN DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD MUSCULAR

El número y la diversidad de enfermedades del músculo estriado exceden por mucho el número de síntomas y signos con los que se expresan desde el punto de vista clínico; en consecuencia, las diferentes enfermedades comparten ciertos signos y síntomas. Para evitar la descripción repetitiva de los padecimientos individuales, en una sección, los autores analizan todas sus manifestaciones clínicas de la enfermedad muscular.

El primer acercamiento del médico a las enfermedades miopáticas se da cuando el paciente refiere debilidad o fatiga muscular, dolor, flacidez o rigidez, espasmo, calambres, fasciculaciones, una tumoración muscular o un cambio del volumen muscular. De todas esas manifestaciones, la debilidad es, desde luego, el síntoma más frecuente y al mismo tiempo el más fugaz. Como se señala en el [capítulo 23](#), cuando habla de debilidad, a menudo lo que el paciente quiere decir es fatiga excesiva y poca resistencia. La fatigabilidad, que constituye una disminución gradual de la potencia a través del uso ininterrumpido del músculo, puede ser una manifestación de miopatías, en particular las que afectan la unión neuromuscular como la miastenia grave, pero más a menudo es un señalamiento de individuos con alguna enfermedad sistémica, o con ansiedad o depresión. Como se señala en el [capítulo 23](#), la fatiga es un síntoma engañoso y es necesario realizar análisis e interpretación. Si no se acompaña de una disminución manifiesta en la potencia muscular, por lo regular proviene de algún factor extramuscular. En los estudios médicos, posiblemente termine por ser una manifestación sistémica de infecciones, trastornos metabólicos o endócrinos, anemia intensa, disminución de la función cardiopulmonar, o neoplasias. Muy a menudo, cuando se expresa por una sensación de menor fortaleza, cansancio y aversión a emprender o conservar actividad física o mental, denota, neurastenia, una manifestación psiquiátrica que es frecuente en estados de ansiedad y depresión crónica. Por otro lado, un ejemplo raro de un trastorno muscular fisiológico que simula la lasitud es la intolerancia al ejercicio de por vida, que suele acompañarse de calambres durante la realización del mismo, se ha atribuido en un escaso número de casos, a mutaciones en el gen del citocromo *b* del DNA mitocondrial (Andrew et al.), pero son casos muy poco comunes. En el [capítulo 23](#) se expone en detalle el tema de la fatiga como fenómeno fisiológico y como signo clínico de muchos trastornos psiquiátricos y médicos, que incluyen los que son predominantemente miopáticos.

### Valoración de la debilidad y parálisis musculares

En lugar de depender de la descripción del paciente y su capacidad para diferenciar entre fatiga y debilidad, se obtienen más datos observándolo durante algunas actividades comunes, como la marcha, el ascenso de escaleras, ponerse de pie después de estar sentado, la genuflexión, la posición de cuclillas o el decúbito o utilizando los brazos sobre la cabeza. Las dificultades para realizar esas tareas indican debilidad más que fatiga. En ocasiones la debilidad de un grupo de músculos se manifiesta sólo después de un periodo de actividad; por ejemplo, los pies y piernas pueden mostrar “arrastre”, es decir, laxitud, únicamente después de que la persona ha caminado un tramo largo. Si el paciente señala tal dato al médico, éste intentará realizar la exploración en las circunstancias en que se desencadenaron las molestias. Desde luego, esos trastornos de la función muscular pueden deberse a una alteración neuropática o del sistema nervioso central más que a una miopatía, pero muchas veces esos trastornos se pueden diferenciar por métodos indicados, que se describen a continuación, lo mismo que en los [capítulos 3 y 23](#).

La reducción en la fuerza de contracción muscular, que se manifiesta como disminución de la potencia de contracciones musculares simples en contra de resistencia (potencia



máxima) y durante la ejecución prolongada o repetitiva de los movimientos (resistencia), es el signo indudable de enfermedad muscular o neuromuscular. En estas pruebas el médico puede encontrar dificultades para la colaboración del paciente. El rendimiento vacilante y dudoso del individuo asténico o sugestionable, o del histérico o simulador supone dificultades que pueden superarse con la experiencia del médico y con las técnicas que se describen en el [capítulo 3](#). En lactantes y niños pequeños, que no pueden obedecer las órdenes, se valora la fuerza muscular por su resistencia a la manipulación pasiva o mediante la observación de su funcionamiento en actividades específicas. El paciente puede resistirse a contraer por completo los músculos en una extremidad dolorosa y, de hecho, el propio dolor puede ocasionar disminución refleja ligera de la fuerza de la contracción (*paresia algésica*). Una manera de resolver esa dificultad es estimar la fuerza de las contracciones isométricas, para las que no es necesario mover la parte dolorosa.

Valorar la extensión y gravedad de la debilidad muscular requiere un examen sistemático de los principales grupos de músculos. Se pide a la persona que contraiga cada grupo con tanta fuerza como pueda, en tanto el examinador se opone al movimiento y aplica una resistencia graduada, según la magnitud de la fuerza residual (contracción isocinética). De manera alternativa, se le solicita que efectúe una contracción máxima y el clínico estima la fuerza necesaria para “romperla” o superarla (contracción isométrica o contracción isométrica voluntaria máxima). Si la debilidad es unilateral, resulta ventajoso poder compararla con la fuerza del lado normal. Si es bilateral, el médico debe tomar como referencia la experiencia que tenga con las pruebas musculares; con la práctica el médico podrá diferenciar entre debilidad real, falta de cooperación, debilidad simulada, un cuadro neurasténico o inhibición del movimiento por el dolor.

Para cuantificar el grado de debilidad se necesita una escala; la más usada es la propuesta por el *Medical Research Council* (MRC) de Gran Bretaña, que identifica los siguientes seis grados de potencia muscular:

- 0: Parálisis completa
- 1: Contracción mínima
- 2: Movimiento activo sin intervención de la fuerza de gravedad
- 3: Movimiento completo contra la fuerza de gravedad, pero no se resiste a la oposición manual de músculos
- 4: Movimiento activo contra la fuerza de gravedad y resistencia, pero puede ser superada por la oposición muscular manual
- 5: Fuerza normal

Es posible añadir cuatro grados que se especifican como 4+ en caso de debilidad apenas detectable y 4- para la que se identifica fácilmente, 3+ y 3- y así sucesivamente.

Los músculos extraoculares, de cara, lengua, faringe, laringe, cuello, hombro, brazo, antebrazo y mano, tronco, pelvis, muslo, pierna y pie se exploran en forma seriada. Para las miopatías es más cómodo estudiar y valorar el mismo músculo en cada lado. Es importante valorar, con la persona en decúbito ventral y dorsal, músculos como los flexores y extensores del cuello, y así utilizar de manera plena y adecuada instrumentos, como la escala MRC, y detectar debilidad leve en ellos. Es posible conocer la importancia anatómica de cada una de las acciones evaluadas, es decir, las que corresponden a las raíces, nervios y músculos afectados ([cuadro 45-1](#)). El médico experto puede investigar la fuerza de estos grupos musculares en plazo de 2 a 3 minutos.

Cuadro 45-1

**DISTROFIAS MUSCULARES DE DUCHENNE/BECKER, EMERY-DREIFUSS, DE CINTURAS ESCAPULAR Y PÉLVICA, Y OTRAS AFINES MAYORES**

TIPO DE HERENCIA	GEN/CROMOSOMA	DÉCADA DE INICIO	INCREMENTO DE CK	REGIONES AFECTADAS
<i>Recesiva ligada a X</i>				
Duchenne/Becker	DMD/Distrofina	1°	10-50 ×	Músculos proximales y después distales Músculo cardíaco
Emery-Dreifuss	EMD y otros/Emerina	2° a 3°	5 ×	Músculos proximales, contracturas articulares; arritmias cardíacas
Escapuloperonea	FHL1 y otros			Escapular-peroneal
<i>Autosómico dominante</i>				
LGMD 1A	Miotilina	3° a 4°	2 ×	Debilidad de músculos distales, mayor que de proximales, cuerdas vocales, faringe; alélica con miopatía miofibrilar
LGMD 1B	LMNA/Laminina A/C	1° a 2°	3-5 ×	Se asemeja a la enfermedad de Emery-Dreifuss Músculos proximales y corazón; contracturas articulares
LGMD 1C	CAV3/Caveolina-3	1	4-25 ×	Músculos proximales
LGMD 1D	6p	3° a 5°	2-4 ×	Músculos proximales; miocardiopatía
LGMD 1E	Desmin	1°	NI	Músculos proximales
<i>Autosómico recesivo</i>				
LGMD 2A	CPN3/Calpaína-3	1° a 2°	3-15 ×	Músculos proximales y distales
LGMD 2B	DYSF/Disferlina	2° a 3°	10-50 ×	Músculos proximales y distales Alélico en relación con miopatía de Miyoshi
LGMD 2C-F	Sarcoglucanos $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , $\delta$	1° a 3°	5-40 ×	Fenotipo de distrofia de Becker
LGMD 2G	Teletonina	2°	3-17 ×	Músculos proximales más que los distales
LGMD 2H	TRIM32	1° a 3°	2-25 ×	Músculos proximales más que los distales
LGMD 2I	FKRP/Fukutin	1° a 3°	10-30 ×	Músculos proximales más que los distales Defectos de FKRP también originan CMD
LGMD 2J	TTN/Titina	1° a 3°	2 ×	Músculos proximales y a veces distales
LGMD 2M	POMGNT1*	Nacimiento		Mutaciones también asociadas con la enfermedad de músculo-ojo-encéfalo

CK, creatina cinasa; CMD, distrofia muscular de la niñez (*childhood muscular dystrophy*); FKRP, proteína relacionada a fukutin; LGMD, distrofia muscular de cinturas escapular y pélvica; N1, normal.

Cabe hacer una advertencia: cuando se aplica resistencia manual a los intentos del paciente por contraer los grandes y poderosos músculos del tronco y las cinturas escapular y pélvica, el médico puede no reconocer los grados ligeros a moderados de debilidad, sobre todo en los individuos que son musculosos. Los grupos musculares mencionados se examinan mejor si se pide a la persona que utilice dichos grupos para fines intencionales: colocarse en cuclillas y genuflexo, y después asumir la postura erecta; alzarse y caminar sobre dedos de pies y talones y alzar un objeto pesado (p. ej., este libro) en la cabeza. La potencia de los músculos de la mano se cuantifica con un dinamómetro; para fines de investigación, se pueden usar en otros grupos musculares dispositivos similares, aunque más complejos (consúltese [Fenichel et al.](#)). A pesar de todo, el clínico no debe

desestimar la queja de debilidad que le hace el paciente, simplemente porque en la exploración no lo puede corroborar.

## Cambios en el fenómeno contráctil

Estos procesos se relacionan con cambios cualitativos en la contracción muscular. En los *síndromes miasténicos* se advierte falla en la contracción de los músculos afectados, durante la actividad sostenida o repetitiva. Por ejemplo, después de que la persona mira durante algunos minutos hacia el techo, poco a poco descienden sus párpados; el cierre de los párpados y el reposo de los músculos elevadores de tales órganos hacen que aminore la ptosis o que desaparezca. En forma similar, conservar los ojos en una posición lateral extrema inducirá diplopia y estrabismo. Los efectos anteriores, en combinación con la recuperación de la fuerza por la administración de *neostigmina* o edrofonio, constituyen los criterios clínicos más útiles para diagnosticar miastenia grave como se describe en el [capítulo 46](#).

El fenómeno contrario al de la miastenia, que es el incremento de la fuerza en una serie de contracciones voluntarias, es un signo del *síndrome miasténico de Lambert-Eaton* que casi en la mitad de los casos, acompaña al carcinoma microcítico pulmonar. El mismo incremento se observa en el botulismo. En ambos casos se advierte aumento en la amplitud de los potenciales compuestos de acción muscular en los estudios de conducción nerviosa que se practican después de ejercicios breves (10 a 15 s), o con altas frecuencias de estimulación repetitiva de nervios (20 a 50 Hz), como se describe en el [capítulo 46](#).

Es posible identificar otras anomalías al observar la rapidez y la eficiencia de contracción y relajación durante alguna acción máxima de un grupo de músculos o una serie de ellos. Por ejemplo, en caso de mixedema puede observarse rigidez y lentitud de la contracción de un músculo como el cuádriceps al cambiar de postura (*mioedema de contracción*); a menudo se acompaña de duración prolongada de los reflejos tendinosos y mioedema, que pueden desencadenarse mediante percusión directa del músculo. La relajación lenta de los músculos es otro aspecto del hipotiroidismo, que explica la queja de tensión molesta de los músculos proximales de las extremidades. El curioso *fenómeno de ondulación* en músculos puede ser consecuencia de algunos fenómenos y aparece con un rasgo que se hereda por un mecanismo autosómico dominante. Después de un periodo de relajación, en los músculos contraídos o distendidos aparecen rigidez y ondulaciones.

Una falla prolongada de relajación después de contracción de un músculo es típica de *miotonía* que caracteriza a ciertas enfermedades, como la miotonía congénita, distrofia miotónica y paramiotonía congénita (junto con el nombre de Eulenburg). Para que surja miotonía verdadera en que hay una descarga duradera de los potenciales de acción de la membrana, se necesita una contracción intensa y es más evidente después de un periodo de relajación y tiende a desaparecer con las contracciones repetidas, como se expone en mayor detalle en relación con los trastornos de conductos iónicos del [capítulo 46](#); dicha persistencia de la contracción se demuestra al percutir el músculo (*miotonia de percusión*), fenómeno que se puede diferenciar fácilmente de la prominencia local sin signos electrográficos (*mioedema*), inducida al percutir el músculo de un sujeto mixedematoso o caquéctico y desde la contracción fascicular breve que es inducida al percutir un músculo con deservación normal o parcial; se conoce al último cuadro como *contracción idiomuscular*. En la paratonía congénita se observa *miotonía paradójica* que denota el incremento del grado de miotonía durante una serie de contracciones (el fenómeno contrario al que se observa en el tipo usual de miotonía).

El efecto del frío en la contracción muscular también puede ser informativo porque desencadena o intensifica paresias o miotonías que duran minutos; tal signo es más notable en la paramiotonía, aunque puede aparecer en algún grado en los demás trastornos miotónicos. Una compresa fría aplicada al párpado ptótico en la miastenia a menudo disminuirá la debilidad.

La miotonía y el mioedema deben distinguirse también del reclutamiento y la diseminación del espasmo involuntario inducido por contracciones intensas y repetidas de los músculos de las extremidades en pacientes con tétanos leve o localizado, con el síndrome del “hombre rígido” o con distonías de diversos tipos. Éstos no son fenómenos musculares primarios sino de origen neural, causados por la abolición de los mecanismos inhibidores y también se revisan en el [capítulo 46](#).

En la práctica, el término *contractura* se aplica (de manera un poco indiscriminada, como se describe antes) a todos los estados de acortamiento muscular fijo. Se pueden reconocer diversos tipos. En la *contractura fisiológica verdadera* pueden quedarse acortados durante muchos minutos los músculos de un grupo después de una serie de contracciones poderosas, a causa de la falla del mecanismo metabólico necesario para la relajación; en este estado de acortamiento, el electromiograma (EMG) se conserva un poco silencioso, a diferencia de las descargas rápidas de alto voltaje que se observan en caso de calambres, tétanos y tetania. La contractura verdadera se observa en la enfermedad de McArdle (deficiencia de fosforilasa), deficiencia de fosfofructocinasa y posiblemente en otro cuadro no definido en que al parecer está presente pero no es funcional. [Karpati et al.](#) han atribuido a una deficiencia autosómica recesiva de la adenosintrifosfatasa cálcica en el retículo sarcoplásmico de las fibras musculares tipo 2 el otro tipo de contractura inducida por ejercicio que descubrió inicialmente Brody. La contractura verdadera debe distinguirse de la miotonía paradójica (véase antes) y los calambres, que en ciertas condiciones (deshidratación, tetania, síndrome de calambres patológicos, esclerosis lateral amiotrófica) pueden ser activados por una serie de contracciones musculares voluntarias potentes.

En este punto conviene comentar lo referente a la *seudocontractura* (*contractura miostática o fibrosa*), cuadro que en la medicina general se conoce como *contractura*; es una forma frecuente de acortamiento de músculo y tendón después de fijación duradera e inactividad de un músculo con inervación normal (como ocurre en la fractura de un extremo de un hueso e inmovilización por un aparato de yeso, o debilidad flácida de la extremidad si se le permite quedar inmóvil). En este caso no existe una base anatómica, fisiológica o bioquímica establecida del acortamiento del músculo y los tendones. Otra causa del acortamiento muscular es la fibrosis, situación que surge después de pérdida de fibras e inmovilidad duradera del músculo. Según sea la posición predominante, ciertos músculos se debilitan y acortan. Un aspecto destacado de la forma de Emery-Dreifuss de la distrofia muscular es la contractura fibrosa de los brazos en flexión, que también explica la rigidez y cifoescoliosis de la columna vertebral frecuentes en las enfermedades miopáticas. Este último estado se distingue de la *anquilosis* por la naturaleza de la resistencia elástica, que coincide con el aumento de la tensión del músculo y el tendón durante los movimientos pasivos, y de la *contractura de Volkmann*, en la que hay fibrosis manifiesta del músculo y los tejidos circundantes a causa de lesión isquémica, por lo general después de una fractura del codo.

La *artrogriposis* es otra forma de contractura fibrosa que se detecta en recién nacidos y que abarca múltiples grupos musculares; surge con algunas enfermedades que poseen dos características en común: comienzo durante la vida intrauterina y alteración del aparato nervioso o muscular que culmina en debilidad muscular. En otras palabras, las

contracturas y la fijación de las extremidades en la artrogriposis son resultado de inmovilidad de las articulaciones en desarrollo que termina por ocasionar debilidad muscular en la vida fetal. Muy a menudo la causa es la desaparición o la falta de desarrollo de las neuronas del asta anterior, como en el caso de la enfermedad de Werdnig-Hoffman, pero la anomalía puede localizarse en las raíces, los nervios periféricos o la placa terminal, o en el mismo músculo. Otra forma de contractura fibrosa es el llamado *síndrome de espina rígida* en niños, quizá originado por alguna distrofia axial muscular poco común.

De manera notable, son pocas las enfermedades musculares primarias dolorosas. Cuando el dolor es intenso y continuo durante el reposo y la actividad, casi siempre hay pruebas de una afección de los nervios periféricos, como neuropatía alcohólica nutricional, o de las articulaciones y ligamentos adyacentes (artritis reumatoide, polimialgia reumática). El dolor localizado en un grupo de músculos es un signo de tortícolis y distonías. La molestia no tiende a ser sobresaliente en la polimiositis ni en la dermatomiositis, pero existen excepciones, como se revisa adelante. El dolor tiende a ser más definido en la polineuritis, poliomiélitis y poliarteritis nudosa que en la polimiositis, en varias formas de distrofia y otras miopatías. El dolor de la polimiositis indica afección coincidente de los tejidos conjuntivos y los elementos articulares. El hipotiroidismo, hipofosfatemia e hiperparatiroidismo son otras causas de miopatía miálgica. Algunos fármacos generan dolores musculares en los sujetos susceptibles, por ejemplo, los hipolipemiantes del tipo de las “estatinas”, clofibrato, captopril, litio, colchicina, fármacos antagonistas  $\beta$  adrenérgicos, penicilamina, cimetidina, suxametonio y otros más (consulte el cuadro de la revisión de Mastaglia y Laing).

Es probable que sean varios los mecanismos del dolor muscular. La contracción prolongada y sostenida causa sensación dolorosa profunda. Induce dolor la contracción bajo condiciones isquémicas, como en los casos en que se ocluye la circulación mediante el torniquete o por enfermedad arterioesclerosa; se presume que el dolor de la claudicación intermitente es de este tipo y no se acompaña de calambres. Se planteó que en los músculos se acumulan ácido láctico y otros metabolitos y activan receptores de dolor, pero hay pruebas en sentido contrario. El dolor, tumefacción e hipersensibilidad retrasados que aparecen después del ejercicio sostenido de los músculos no condicionados se deben, evidentemente, a necrosis de las fibras (Armstrong).

Pocas veces la biopsia de músculo identifica la causa de estos síndromes dolorosos, pero se la puede practicar en casos en que se sospechen miopatías metabólicas o distróficas. Filosto et al., en su serie retrospectiva, valoraron que se podían obtener más beneficios de la biopsia si surgían mialgias inducidas por el ejercicio y de aumentar enormemente la concentración de creatina cinasa (CK, *creatine kinase*); incluso en tales situaciones, 66% de los pacientes de todo su grupo mostró signos normales o inespecíficos en la biopsia.

Con base en su práctica, los médicos, después de identificar todas estas causas de dolor proximal, están conscientes de que los trastornos artríticos y musculoesqueléticos corrientes son el origen más común de las molestias.

Las *fasciculaciones benignas* son un signo frecuente en personas por lo demás normales; se identifican porque no hay debilidad ni atrofia musculares, por la pequeñez del fascículo muscular afectado y por la aparición repetitiva sólo en una región. Se conoce como “carne viva” o mioquimia a las contracciones recurrentes de párpados o músculos del pulgar que presentan muchas personas normales, pero en realidad se trata de fasciculaciones benignas de ese tipo. Los individuos con fasciculaciones benignas verdaderas muestran trazos EMG normales (es decir, no presentan fibrilaciones), como se demuestra en una gran serie de esos pacientes estudiados y vigilados por Blexrud et al. durante muchos años. La *mioquimia* es un cuadro menos frecuente, y en ella se observan contracciones repetitivas y ondulaciones del músculo en reposo.

Los *calambres musculares*, a pesar de su presentación frecuente, son un fenómeno poco aclarado. Tienen lugar en reposo o con los movimientos (calambres de acción) y suelen informarse en caso de enfermedad de sistemas motores, tetania, deshidratación después de sudoración excesiva con pérdida de sal, trastornos metabólicos (uremia y hemodiálisis, hipocalcemia, hipotiroidismo e hipomagnesemia) y en ciertas afecciones musculares (p. ej., casos raros de distrofia muscular de Becker y miopatías congénitas). Gospe et al. han informado un tipo familiar de mialgia con calambres (recesiva ligada al cromosoma X) que se acompaña de supresión del primer tercio del gen de distrofina, el que falta en la distrofia de Duchenne; es extraño que no se encontraran debilidad ni pruebas de distrofia. En algunas familias también se han observado calambres graves de tipo indeterminado que duran toda la vida. El síndrome de Satoyoshi, que es impresionante, se caracteriza por calambres continuos y dolorosos de extremidades pélvicas y alopecia universal y diarrea y se describe más adelante.

Mucho más frecuente que todos estos tipos de calambres y experimentada en un momento u otro por la mayoría de las personas normales, es la forma benigna (*síndrome de calambre idiopático*), en la que no es posible encontrar algún otro trastorno neuromuscular. Los calambres más benignos por lo general se producen por la noche y afectan los músculos de la pantorrilla y el pie, pero pueden suceder en cualquier momento y precipitarse en cualquier grupo muscular. Algunos pacientes señalan que los calambres son más frecuentes cuando están frías las piernas y ha sido excesiva la actividad del día. En otros, los calambres son provocados por el estiramiento repentino de los músculos, son muy dolorosos y tienden a aumentar y disminuir antes de desaparecer. La EMG registra una descarga de alta frecuencia. Aunque sin importancia patológica, en los casos extremos los calambres son tan persistentes y se inducen con tanta facilidad con movimientos inocuos, que resultan incapacitantes. Es necesario distinguir los calambres de todos los tipos de las *sensaciones de calambres* sin espasmo muscular; este último es un fenómeno disestésico en algunas polineuropatías. Los trastornos que simulan a los calambres, como el síndrome del hombre rígido y otras formas de actividad continua de fibras musculares que tienen diversos orígenes, se exponen en el cap. 46.

A diferencia de los calambres, es una contractura fisiológica (que se describió antes), observada en la enfermedad de McArdle, y miopatías metabólicas afines en las cuales durante la actividad muscular el músculo se acorta cada vez más y surge dolor. En esta anomalía los calambres no se producen en reposo, el dolor es menos intenso y el EMG del músculo contracturado es relativamente silencioso. El espasmo continuo, intensificado por la acción de los músculos y sin un trastorno muscular demostrable, es una manifestación frecuente del tétanos localizado y ocurre también después de la picadura de la araña viuda negra. Asimismo, es difícil establecer la diferencia entre calambres y espasmos al inicio de una enfermedad distónica.

La estructura y función alteradas del músculo no se pueden identificar de manera precisa mediante palpación. Desde luego, la diferencia entre el músculo hipertrófico firme de un deportista con buena condición y el músculo laxo de la persona sedentaria son manifiestos al tacto, lo mismo que a la vista, como sucede también con la contracción persistente de tétanos, calambres, contracturas, fibrosis y rigidez extrapiramidal. Se dice que los músculos de la distrofia tienen consistencia “pastosa” o “elástica”, pero los

autores consideran difícil juzgar esta impresión. En el tipo de Pompe de la enfermedad por almacenamiento de glucógeno, la atención puede centrarse en la musculatura a causa de una firmeza poco natural y aumento del tamaño muscular. Los músculos tumefactos, edematosos y débiles de la rabdomiólisis con mioglobulinuria o de la polimiositis grave pueden sentirse tensos y firmes, pero por lo general no son hipersensibles. Las áreas de hipersensibilidad en los músculos que funcionan por lo demás de manera normal (estado llamado miogelosis) se atribuyen a fibrositis o fibromiositis, aunque no se ha aclarado su naturaleza mediante biopsia.

## Topografía o tipos de la debilidad miopática

En casi todas las enfermedades sujetas a consideración, algunos músculos están afectados y otros indemnes, por lo que cada enfermedad presenta su propia configuración. En otras palabras, el aspecto topográfico o la distribución de la debilidad tiende a ser muy similar en todos los pacientes de la misma enfermedad. Las características de la debilidad constituyen un atributo diagnóstico importante de la miopatía y también de algunas enfermedades del sistema nervioso periférico expuestas en el [capítulo 43](#), pero las configuraciones muestran diferencias en algunos aspectos importantes. *Por norma general, las miopatías se identifican por debilidad predominantemente proximal, que es simétrica.*

Los perfiles siguientes de ataque muscular constituyen la base de los conocimientos esenciales en nuestro campo. En cada categoría, a partir de causas más agudas, se diferencia una evolución subaguda y crónica de la debilidad.

### Parálisis de músculos extraoculares cuyo cuadro inicial es de ptosis, diplopía y estrabismo

Las enfermedades primarias de los músculos no afectan a la pupila, y en muchos casos sus efectos son bilaterales. En lesiones del III, IV o VI par craneal se identifica el origen nervioso por las características de las parálisis de músculos extraoculares, anomalías de la pupila o ambos. Si la debilidad del orbicular de los párpados (músculo para cerrar los ojos) se agrega a la debilidad para abrirlos (músculo elevador de los párpados; ptosis), ello casi siempre denota miastenia grave. La miopatía primaria rara (oftalmoplejía externa progresiva) por lo general es simétrica y no produce diplopía. Otras causas de desarrollo *subagudo y crónico* de la debilidad *relativamente pura* de los músculos de los movimientos oculares son la distrofia oculofaríngea y la oftalmopatía exoftálmica (hipertiroides). En la oftalmoplejía externa progresiva se paralizan de manera casi simétrica en un lapso de años los músculos, incluido el elevador de los párpados; se ha demostrado en muchos casos una forma de miopatía mitocondrial. La distrofia oculofaríngea afecta sobre todo los músculos elevadores de los párpados y en menor grado otros músculos oculares y estriados faríngeos y de la parte alta del esófago. Se inicia durante la madurez o la parte tardía de la vida adulta, y años más tarde, al igual que la oftalmoplejía externa progresiva, tiende a afectar los músculos de las cinturas escapular y pélvica y proximales de las extremidades.

Existen otras miopatías crónicas menos comunes en las cuales la oftalmoplejía externa se acompaña de afección de otros músculos u órganos: oftalmoplejía congénita del síndrome de Goldenhar-Gorlin (consúltese [Aleksic et al.](#)), síndrome de Kearns-Sayre (retinitis pigmentosa, bloqueo cardíaco, estatura corta, debilidad generalizada e hipoplasia ovárica), otras miopatías miotubulares y mitocondriales congénitas, oftalmoplejía nuclear acompañada de debilidad bifacial (síndrome de Möbius). En contadas ocasiones la debilidad de músculos extraoculares puede surgir en una etapa tardía de otras distrofias y ptosis, y tiene una amplitud diagnóstica mayor, que incluye a la distrofia miotónica. La oftalmoparesia puede observarse en el síndrome miasténico de Lambert-Eaton, aunque no constituye un signo constante de la enfermedad.

La *ptosis* es variable en todos los cuadros mencionados. Si aparece en la enfermedad miopática infantil, suele denotar la presencia de síndromes miasténicos congénitos. La triquinosia es una causa rara y también se acompaña de edema periorbitario.

### Parálisis bifacial que se presenta como incapacidad para sonreír, exponer los dientes y cerrar los ojos

En caso de miastenia grave, se observan grados variables de debilidad bifacial, por lo regular acompañada de ptosis y parálisis oculares. De forma ocasional, la debilidad de los músculos faciales se puede combinar con debilidad miasténica de los maseteros y otros músculos bulbares, sin afección de los músculos oculares. La debilidad facial y la ptosis son signos propios de la distrofia miotónica. En la distrofia facioescapulohumeral hay parálisis facial más intensa o completa, a veces años antes de que se debiliten los músculos de la cintura escapular. La debilidad bifacial es también manifestación de algunas miopatías congénitas (centronuclear por nemalina); el tipo Kennedy de enfermedad de neurona motora bulborraquídea y el síndrome de Möbius de ausencia de los núcleos del faciales (en combinación con la parálisis del motor ocular externo).

La esclerodermia avanzada, la enfermedad de Parkinson o un estado pseudobulbar inmovilizan la cara, hasta el grado de simular parálisis miopática o neuropática, pero siempre dentro del contexto que permite identificar fácilmente la causa.

### Parálisis bulbar (orofaríngea) que se manifiesta inicialmente por disfonía, disartria y disfagia con debilidad de los músculos del maxilar inferior de la cara o sin ese signo

La miastenia grave es la causa más frecuente del síndrome mencionado y hay que pensar también en ella siempre que la persona acuda al médico por primera vez, con el signo solitario de laxitud de los músculos del maxilar inferior o fatiga de los mismos mientras come o habla; por lo común, no obstante, hay coexistencia de la ptosis ocular y la parálisis ocular. La disfagia y la disfonía pueden ser los signos tempranos y sobresalientes de la polimiositis y también de la miositis de cuerpos de inclusión (IBM, *inclusion body myositis*) y puede aparecer en sujetos con distrofia miotónica causada por atonía de la mitad superior del esófago.

Las combinaciones de las parálisis mencionadas no son signos típicos de origen muscular o neuromuscular, pero a pesar de ello, se observa en la forma del síndrome *agudo* en el botulismo, en el síndrome de apoplejía del tronco del encéfalo y el comienzo del síndrome de Guillain-Barré. La difteria y la poliomielitis bulbar son ahora enfermedades muy raras que pueden presentarse de esta manera. La parálisis bulbar progresiva (enfermedad de neurona motora) también puede ser la base de este síndrome ([cap. 38](#)); el último de los diagnósticos es más claro cuando la lengua tiene aspecto atrofiado y experimenta fasciculaciones. La siringobulbia, invaginación basilar del cráneo y ciertos tipos de malformación de Chiari pueden originar algunos de los datos de la parálisis bulbar al afectar los nervios craneales inferiores. Otra causa rara de afonía progresiva hereditaria se encuentra en el síndrome de Kennedy, con herencia ligada al cromosoma X caracterizada por atrofia bulboespinal.

**Parálisis cervical cuya manifestación inicial es la imposibilidad de conservar erecta la cabeza o levantarla de la almohada (síndrome de “cabeza colgante”, “camptocormia”)**

Este cuadro es causado por debilidad de los músculos posteriores del cuello, del esternocleidomastoideo y otros músculos de la mitad anterior de esa zona. En formas avanzadas del síndrome, la cabeza puede apoyarse con el mentón sobre el cuello, salvo que el individuo la sostenga con sus manos. A veces es difícil diferenciar este trastorno de una anterocolisdistónica, en la que hay un espasmo tónico palpable de los músculos esternocleidomastoideo y posteriores del cuello. También se observa en la fase avanzada de la enfermedad de Parkinson, debilidad de los extensores del cuello y de la columna. Un error frecuente en todos estos casos es atribuir el problema a alguna enfermedad estructural de la columna cervical.

Dicho perfil topográfico se observa más a menudo en la polimiositis idiopática y la miositis por cuerpos de inclusión, en las que el problema por lo general se combina con disfagia leve, disfonía y debilidad de los músculos de la cintura escapular. El mismo signo puede ser manifestación de enfermedad de neurona motora y pocas veces constituye el signo inicial de este proceso. Los enfermos de miastenia suelen quejarse de que no pueden sostener la cabeza en las últimas horas del día; se advierte debilidad en flexores y extensores del cuello. En ocasiones, dicho perfil de debilidad se observa en individuos con miopatía por cilindros de nemalina. Han surgido muchos casos de cabeza péndula años después de la radiación local del cuello y el tórax contra enfermedad de Hodgkin, como han descrito [Rowin et al.](#), y en casos de siringomielia ([Nalini y Ravishankar](#)).

Se conoce además un cuadro miopático aislado local poco preciso de músculos de la porción pararraquídea cervical que no poseen signos histopatológicos o histoquímicos definitorios y que explica muchos de los casos de debilidad de extensores del cuello atendidos por los autores. El trastorno se observa en ancianos y en algunas series, predominantemente en varones, la experiencia de los autores incluye a un número igual de mujeres. Se observa debilidad intensa pero relativamente no progresiva de los músculos extensores del cuello, y sólo debilidad leve de la cintura escapular y músculos proximales del brazo. [Katz et al.](#) han sugerido el término “miopatía aislada de extensores del cuello” en vez del síndrome de atonía cefálica. Es probable que el trastorno conocido como “síndrome de flexión vertebral” (respecto al cual también se ha utilizado el término *camptocormia*) constituya la misma entidad y pueda ocurrir después de años de presentar el trastorno que afecte el cuello o quizá aflore de manera independiente. Los cuadros de debilidad cervical han sido revisados por [Umapathi et al.](#), y [Azher y Jankovic](#). Los datos de algunas series recientes han sugerido que las mutaciones de RYR1 que codifican el receptor de rianodina pudieran ser la causa común de la miopatía axil de comienzo tardío y el síndrome de flexión vertebral-debilidad de extensores del cuello ([Løseth et al.](#)). Las mutaciones de RYR1 aparecen más a menudo junto con la miopatía congénita de corpúsculos centrales o la hipertermia maligna, como se revisa en una sección ulterior “Miopatía del núcleo central” (mutación de RYR1).

Los tipos principales de distrofia muscular progresiva, si llegan a una etapa avanzada, por lo general afectan gravemente los músculos de la cara anterior del cuello. Esos músculos pueden mostrar parálisis, en forma característica y propia, en cuadros como siringomielia, neuropatía del nervio espinal, algunas formas de meningorradiculitis y la pérdida de las neuronas del asta anterior, junto con un linfoma o carcinoma sistémico.

**Debilidad de los músculos respiratorios y troncales**

Por lo regular, el diafragma y los músculos de tórax y cuello se ven afectados junto con los músculos de la cintura escapular y proximales del brazo, pero algunas veces la debilidad de los músculos respiratorios es la manifestación inicial o dominante de la enfermedad. La disnea y la disminución de la capacidad vital son las alteraciones que obligan al paciente a acudir a una clínica neumológica. Las causas principales son la enfermedad de neurona motora, miastenia grave y con menor frecuencia por su rareza, la enfermedad por depósito de glucógeno (deficiencia de maltasa ácida; enfermedad de Pompe), miopatías mitocondriales, y miopatía por nemalina. La polimiositis puede originar debilidad de músculos de la respiración, pero la dificultad pulmonar más a menudo es consecuencia de un cuadro intersticial de pulmones. La parálisis unilateral del diafragma puede ser efecto de la compresión del nervio frénico en el tórax por algún tumor o aneurisma de la aorta; existe una variedad idiopática o posinfecciosa relacionada con plexitis braquial ([cap. 43](#)). En algunos tipos de distrofias musculares puede haber afectación profunda del diafragma y músculos accesorios, pero por lo común surge junto con debilidad de músculos pelvitrunculares y del hombro. Pueden presentarse disnea nocturna, apnea del sueño y paro respiratorio, sobre todo en pacientes con miastenia o miopatía por depósito de glucógeno, además, desde luego la insuficiencia respiratoria pone en peligro la vida en caso de miastenia grave y síndrome de Guillain-Barré, así como en poliomielititis.

Como regla general, en las parálisis neuromusculares agudas los músculos cervicales y del hombro, así como los diafragmáticos (que comparten la misma inervación) muestran un mismo grado de debilidad. Solicitarle a la persona que cuente en voz alta durante una respiración máxima es útil para detectar debilidad del diafragma (contar hasta 20 equivale a una capacidad vital de 2 L, aproximadamente). El hundimiento del abdomen con la inspiración es otro signo de debilidad diafragmática. Los trastornos de la respiración y la ventilación se exponen en el [capítulo 25](#), donde se analiza el control respiratorio y en el [capítulo 43](#) en relación con su presentación más dramática en el síndrome de Guillain-Barré.

**Parálisis bibraquial y síndrome del brazo colgante (brazo flácido)**

Debilidad, atrofia y fasciculaciones de manos, brazos y hombros caracterizan la forma común de la enfermedad de neurona motora, en particular la esclerosis lateral amiotrófica. Las enfermedades primarias de músculo rara vez debilitan de manera desproporcionada tales partes, si es que llegan a hacerlo. En las etapas iniciales del síndrome de Guillain-Barré, en la neuropatía paraneoplásica y en algunas polineuropatías como la causada por amiloide, en formas especiales de la paraproteínica vinculada con inmunoglobulina (Ig) M o en la inflamatoria (como la neuritis braquial), y la porfírica, puede observarse debilidad difusa de los músculos de ambos brazos y del hombro. La lesión que afecta la zona central (ependimaria) de la médula espinal en la región cervical produce el mismo perfil, pero en este caso se acompaña de pérdida de la sensación de dolor y térmica en extremidades escapulares y hombros, problema que descarta la presencia de una miopatía.

**Parálisis de la porción proximal de la extremidad, cuyo cuadro inicial es la imposibilidad de levantar los brazos o ponerse de pie desde una posición de cuclillas, genuflexión o sedente**

Constituye los componentes frecuentes de diversas miopatías. Muy a menudo esas características corresponden a cuadros como polimiositis, miositis de cuerpos de inclusión,



dermatomiositis y distrofias musculares; otras causas comunes son miopatías endocrinas y metabólicas adquiridas (como enfermedad de Cushing, hipertiroidismo y administración de corticoesteroides o estatinas). La debilidad de la porción proximal de extremidades es un signo frecuente de miastenia, pero por lo general aparece después de la afección de los músculos extraoculares o faríngeos. Los tipos de distrofias de la niñez, de Duchenne, de Becker y de cinturas pélvica y escapular tienden a afectar primero los músculos de la cintura pélvica, la región glútea y los muslos, de lo que surge lordosis lumbar y abdomen protuberante, marcha contoneante (de pato) y dificultad para levantarse desde el suelo y subir escaleras sin el auxilio de los brazos. Un signo muy característico de las distrofias es levantar el cuerpo, y para ello apoyarse con las manos en los muslos (signo de Gower). La distrofia facioescapulohumeral afecta sobre todo los músculos de la cara y las cinturas escapulares, y se manifiesta por cierre incompleto de los párpados, imposibilidad de silbar y elevar los brazos por arriba de la cabeza, de que sobresalgan las escápulas al llevar los brazos hacia adelante y el centro, y menor volumen del brazo pero conservación de la masa muscular del antebrazo (efecto de "Popeye"). Algunas formas tempranas o leves de distrofia a veces afectan de manera selectiva sólo los músculos peroneos y escapulares. En las formas más leves de polimiositis, la debilidad se puede limitar a músculos del cuello o a la cintura escapular o pélvica.

Otras miopatías pueden expresarse intrínsecamente por debilidad demasiado intensa de los músculos de la cintura pélvica o escapular o proximales de extremidades. Las regiones mencionadas pueden ser afectadas de manera exclusiva por alguna miopatía metabólica intrínseca, como la forma de la deficiencia de maltasa ácida, del adulto, y los tipos familiares de parálisis periódica. Las miopatías congénitas (de la zona central, la causada por nemalina y la miotubular) originan debilidad relativamente no progresiva de los músculos de las dos cinturas mencionadas, en grado mayor que en músculos distales. A veces quedan afectados músculos proximales en la atrofia muscular espinal o en el tipo de inicio tardío y en la atrofia bulboespinal de Kennedy.

#### **Parálisis bicrural cuyo cuadro inicial es de debilidad de miembro pélvico con incapacidad de la locomoción sobre talones o dedos o parálisis de todos los músculos de la pierna**

Con la excepción de algunos tipos característicos distales de distrofias musculares, este perfil, causado más bien por debilidad de músculos peroneo, tibial anterior y del muslo, por lo común no es consecuencia de miopatía. La debilidad simétrica de las piernas más a menudo proviene de una polineuropatía. En caso de debilidad total de la pierna y el muslo, en primer lugar, habrá que considerar alguna enfermedad de la médula espinal. La enfermedad de neurona motora puede comenzar en las piernas, por norma, de manera asimétrica y distal y afectarlas de un modo que no guarda proporción con las demás partes del cuerpo. Así, en el diagnóstico diferencial de debilidad distal o generalizada de las piernas, se incluyen más entidades patológicas que las que intervienen en las parálisis circunscritas de otras zonas corporales.

#### **Debilidad aislada del cuádriceps crural**

La *debilidad del grupo muscular mencionado*, puede ser expresión de algunas enfermedades. En los adultos la causa más frecuente es la miositis por cuerpos de inclusión (donde puede ser unilateral o asimétrica), o en una forma circunscrita de distrofia muscular de Becker. En las miopatías tirotóxica y por esteroides, los efectos principales se producen sobre los músculos cuádriceps. Si es unilateral o bilateral con pérdida del reflejo rotuliano y la sensibilidad sobre la cara interna de la pierna, se debe con más frecuencia a neuropatía crural (como la de la diabetes) o a una lesión de la parte alta del plexo lumbosacro. Las lesiones de cadera y rodilla ocasionan atrofia rápida por desuso de los músculos cuádriceps. Se observa una condición dolorosa de infarto muscular en un lado en pacientes con diabetes.

#### **Parálisis bilaterales de las porciones distales de las extremidades, que suelen presentarse como caídas del pie con marcha en estepaje (con o sin pie cavo), debilidad de todos los músculos de la parte inferior de la pierna y más tarde caída de la muñeca y debilidad de las manos**

La causa principal de este síndrome es la polineuropatía familiar, principalmente del tipo de Charcot-Marie-Tooth ([cap. 43](#)); evoluciona durante décadas. Con las mismas características pueden surgir polineuropatías crónicas no familiares, en particular las paraproteínémicas y las inflamatorias con o sin bloqueo de conducción motora, y de manera excepcional, algunas formas de atrofia muscular progresiva de tipo familiar y las variantes distales de la distrofia muscular progresiva y la miopatía por sarcoides. En la distrofia miotónica puede haber debilidad de los músculos de las piernas, lo mismo que de los del antebrazo, esternocleidomastoideos, faciales y oculares. Con esas excepciones, tiene utilidad clínica la generalización de que *la debilidad de las cinturas escapular y pélvica, sin cambios en la sensibilidad, indica miopatía, y la debilidad distal, neuropatía*.

#### **Parálisis generalizada o universal: músculos de las extremidades (pero casi nunca craneales) afectados en ataques o como parte de un deterioro progresivo persistente**

Cuando el síndrome tiene un inicio agudo con crisis, suele ser manifestación de parálisis periódica hipopotasémica o hiperpotasémica familiar o adquirido (véase también [cap. 46](#)). Una variedad del tipo hipopotasémico se acompaña de hipertiroidismo y otra de hiperaldosteronismo. Los ataques de la neuropatía porfírica y los de la enfermedad de Refsum con debilidad generalizada, muestran naturaleza episódica. La paresia generalizada (más que parálisis) de inicio agudo y duración de muchas semanas, en ocasiones es una característica de una forma grave de polimiositis idiopática o parasitaria (triquinosis) y rara vez de la consecutiva a agentes farmacológicos, en particular los empleados para reducir la hipercolesterolemia. La polimiositis idiopática, y de modo infrecuente la miositis por cuerpos de inclusión puede lesionar todos los músculos de las extremidades y el tronco, pero suele dejar indemnes los músculos faciales y oculares, en tanto que la debilidad de la triquinosis ocurre sobre todo en los músculos oculares y linguales. En lactantes y niños pequeños, la debilidad generalizada crónica y persistente de todos los músculos, salvo los de los ojos, representa siempre la posibilidad de atrofia muscular espinal de Werdnig-Hoffman o, si es de grado leve y relativamente estable, de miopatía o polineuropatía congénita. En estas enfermedades de la lactancia, la lentitud de los movimientos, hipotonía y retraso del desarrollo motor pueden ser más francos que la debilidad y la artrogriposis puede aparecer desde el nacimiento.

#### **Parálisis de músculos únicos o grupos musculares**

Las más de las veces es neuropática y menos a menudo espinal o miopática. No es necesario pensar en la enfermedad muscular, excepto en ciertos casos de necrosis muscular por presión e isquemia o infarto y en la llamada miopatía alcohólica monopléjica o en el infarto muscular diabético. La debilidad que surge con la miositis por cuerpos de inclusión muestra preferencia por algunos sitios, en particular zonas del cuádriceps o de los músculos del antebrazo, en especial los flexores digitales finos (flexor común digital profundo), y por ello quedan bajo la consideración del clínico.

A partir de esta exposición de los aspectos topográficos de la debilidad es posible percatarse de que cada enfermedad neuromuscular evidencia predilección por grupos particulares de músculos. Además de estos perfiles, que sugieren posibilidades de alguna enfermedad y descartan otras, el diagnóstico depende de la edad del sujeto en el momento de comienzo del cuadro, ritmo de evolución y coexistencia de otros trastornos médicos; algunos datos de estudios de laboratorio (concentraciones séricas de enzimas musculares, trazos de EMG y signos de biopsia) y los determinantes genéticos.

En este capítulo se revisan los síntomas y los signos más bien en relación con la edad del paciente, desde el punto de aparición del cuadro, su forma de evolución y la presencia o ausencia de ataque familiar. Como muchas enfermedades del músculo son hereditarias, es importante obtener un historial familiar cuidadoso. El patrón de herencia tiene importancia diagnóstica y si el consejo genético o el diagnóstico prenatal son asuntos de peso, es esencial realizar un árbol genealógico detallado. Pueden ser insuficientes los datos de la historia clínica, por lo que resulta necesario examinar también a los hermanos y los padres del enfermo. La genética molecular y otros aspectos genéticos de las enfermedades musculares hereditarias, tema de gran interés durante los últimos años, se trata en los sitios apropiados en este capítulo.

En resumen, el reconocimiento clínico de las enfermedades miopáticas se facilita con los conocimientos previos de unos cuantos síndromes topográficos, la edad de inicio de la anomalía, la presencia de la misma enfermedad u otra similar en la familia del paciente y del entorno médico en el que evoluciona la debilidad. La precisión diagnóstica mejora con el empleo inteligente de los estudios de laboratorio descritos en el [capítulo 2](#), sobre todo enzimas de músculos, EMG y biopsia de músculo.

## MIOPATÍAS INFECCIOSAS

A medida que se desarrolló la microbiología, resultó evidente que había infecciones que afectaban sólo el músculo esquelético estriado y cardíaco, lo cual llamó la atención de varios clínicos famosos, entre ellos Osler. Al conocer mejor esas enfermedades se detectaron otros procesos inflamatorios de los músculos que no son de origen infeccioso. Después se propuso que la causa podía ser algún mecanismo autoinmunitario, pero hasta la fecha no se tienen pruebas de ello para todos los casos. Este grupo de miopatías inflamatorias idiopáticas se destaca tanto en la miología clínica que se ha dedicado una sección separada a este tema. Primero, se describen las enfermedades musculares de origen infeccioso.

### Miositis por parásitos

Se incluyen aquí la triquinosis, toxoplasmosis e infecciones por hongos, parásitos y diversos virus. Al final del capítulo se expone la miopatía por sarcoide, entidad afín pero inclasificable en “Miopatía sarcoidea, miositis granulomatosa y miositis nodular localizada”.

#### Triquinosis

Esta afección parasitaria es secundaria al nematodo *Trichinella spiralis*. En el [capítulo 31](#) se habló de sus aspectos generales. El aspecto miopático, para los autores es digno de destacar la debilidad de los músculos oculares, que ocasiona estrabismo y diplopía; la debilidad de la lengua, que causa disartria, y la debilidad de los músculos maseteros y faríngeos, que interfiere con la masticación y la deglución. Por lo regular, cualquier debilidad de músculos de extremidades es leve y más intensa en sentido proximal que en sentido distal. Sin embargo, puede haber afección del diafragma y el miocardio. Los músculos afectados están ligeramente tumefactos e hipersensibles durante la etapa aguda del trastorno. A menudo hay edema de la conjuntiva, orbitario y facial, acompañado en ocasiones por hemorragias subconjuntivales y subungueales. Conforme se enquistan las triquinas (durante un periodo de unas cuantas semanas), los síntomas ceden y la recuperación es completa. Muchos de los pacientes infectados, quizá la mayoría, son asintomáticos durante el periodo invasor; según estudios de necropsia, hasta 1% a 3% de la población de ciertas regiones de Estados Unidos resultan portadores de quistes calcificados en los músculos, sin antecedentes de enfermedad parasitaria. En raras ocasiones las infestaciones graves causan la muerte, por lo general como consecuencia de afección cardíaca y diafragmática; en estas infecciones masivas también puede estar dañado el encéfalo, quizá por émbolos que se originan en el corazón a causa de la miocarditis acompañante.

#### Diagnóstico

Desde el punto de vista clínico, debe sospecharse la enfermedad en el paciente que presenta una cara hinchada con músculos hipersensibles. La eosinofilia en sangre periférica ( $>700$  células/mm<sup>3</sup>) se presenta en casi todos los casos, aunque la velocidad de sedimentación globular casi siempre es normal. Es posible que la concentración de CK esté un poco elevada. Se dispone de una prueba cutánea con antígeno de *Trichinella*, pero no es confiable. El enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) es más fidedigno, pero se vuelve positivo sólo después de una o dos semanas de evolución del padecimiento. La biopsia de casi cualquier músculo (las más de las veces deltoides o gemelos), sin importar si está doloroso o hipersensible, es la prueba confirmatoria más confiable. Se pueden requerir más de 500 mg de músculo para demostrar la presencia de las larvas, pero los ejemplares más pequeños pueden revelar miopatía inflamatoria. Las fibras musculares experimentan necrosis segmentaria y los infiltrados inflamatorios intersticiales contienen predominio de eosinófilos. Esto explica el edema, dolor e hipersensibilidad de los músculos muy infestados. Las cápsulas de las larvas aumentan su grosor de manera gradual durante el primer mes de la infección y después se calcifican. El EMG puede mostrar potenciales de fibrilación profusos, fenómeno atribuible teóricamente a la desconexión de segmentos de las fibras musculares de sus placas terminales ([Gross y Ochoa](#)).

#### Tratamiento

En la mayor parte de los casos no se requiere tratamiento. En los pacientes con debilidad y dolor graves se recomienda una combinación de 25 a 50 mg/kg al día de [tiabendazol](#) divididos durante cinco a 10 días más 40 a 60 mg/día de [prednisona](#). El [albendazol](#), en una sola dosis oral de 400 mg/ día, o el [mebendazol](#), son igualmente efectivos pero son bastante caros en los Estados Unidos. Como se mencionó, la recuperación suele ser completa, excepto en casos raros de infarto cerebral. En el [capítulo 31](#) se exponen otros aspectos de la infestación por parásitos.

## Toxoplasmosis

Es una infección general aguda o subaguda causada por el encefalitozoo *Toxoplasma gondii*. Casi todas las infecciones por *Toxoplasma* en pacientes con deterioro inmunitario, que ocurren en 10% a 30% de la población, son asintomáticas, pero otras se manifiestan con fiebre y grados variables de afección de piel, ganglios linfáticos, retina, miocardio, hígado, encéfalo y músculos. En un caso de este tipo, estudiado por neurólogos, se encontraron microorganismos de *Toxoplasma* y pseudoquistes en el músculo esquelético (Kass et al.); se desarrolló inflamación focal en todos los casos en que se habían roto los quistes. Algunas fibras musculares experimentan necrosis segmentaria, pero ésta no es importante (una contenía el microorganismo), lo que explica la relativa escasez de síntomas musculares. Con el advenimiento del VIH se observaron más infecciones toxoplásmicas del encéfalo, además de las del músculo esquelético (Gherardi et al.). Sin embargo, médicos que atienden a muchos de esos pacientes con VIH señalan que es más común una miopatía primaria por tal enfermedad, y trastornos musculares vinculados con el tratamiento (véase adelante en la sección “[Miositis por VIH y virus linfotrópico T humano tipo I](#)”). De nueva cuenta en esta población muchas veces es más frecuente la infestación por *Toxoplasma* en encéfalo que la miositis. El tema del VIH se discute en el [capítulo 31](#) y la infección por toxoplasma se analizan con más detalle en el [capítulo 32](#).

La miopatía, que por lo general se acompaña de fiebre variable, linfopenia e insuficiencia de diversos órganos, se caracteriza por debilidad, atrofia, mialgias y aumento de las concentraciones de CK. En teoría, el paciente con trastornos de las defensas es incapaz de responder a las infecciones por el protozoo, permitiendo que en él se reactiven las infecciones latentes. La administración de [sulfadiazina](#) en combinación con [pirimetamina](#) o trisulfapirimidina, que actúan de manera sinérgica contra los trofozoítos toxoplásmicos, mejora los síntomas musculares y reduce la concentración sérica de CK. Puede añadirse ácido fólico al tratamiento.

## Otras infecciones parasitarias y micóticas del músculo

Se sabe que en ocasiones el músculo esquelético es atacado por infecciones como equinococosis, cisticercosis, tripanosomosis (enfermedad de Chagas), esparganosis, toxocarosis y actinomycosis, pero los síntomas principales de esos trastornos se relacionan más con la afección de otros órganos. Sólo la cisticercosis puede llamar la atención del miólogo clínico a causa de la impresionante pseudohipertrofia de los músculos de muslo y pantorrillas. Las hidátides infestan los músculos paravertebrales y de la cintura pélvica en 5% de los casos y pueden causar su crecimiento. La cenurosis y esparganosis son causas de tumoraciones móviles en los músculos del recto abdominal, muslo, pantorrilla y pectorales. Las infecciones del músculo por protozoarios (microsporidiosis, tripanosomosis africana y americana), que ocurrían muy rara vez hasta hace un decenio, se observan en la actualidad en individuos con supresión de las defensas (infectadas por VIH) que habitan en áreas endémicas. El lector que requiera más detalles puede consultar el capítulo de miositis parasitaria de [Banker \(2004\)](#).

## Infecciones virales del músculo

### VIH y miositis por virus linfotrópico T humano tipo I (HTLV-I)

Los virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el linfotrópico T (o leucémico) humano tipo I (HTLV-I, *human T-lymphotropic virus type I*) son causas cada vez más frecuentes de miositis viral ([Engel y Emslie-Smith](#)). Aun más, como se revisa más adelante, la propia [zidovudina](#) (ZVD), un fármaco incluido en muchos regímenes para tratar infecciones por VIH, puede inducir una miopatía con mialgias y debilidad, que en ocasiones es idéntica a la miopatía por VIH ([Dalakas et al.](#)).

En el comienzo de la evolución de la infección por VIH puede surgir una miopatía inflamatoria supuestamente infecciosa que rara vez constituye la manifestación inicial. La configuración es parecida a la de la polimiositis idiopática, con debilidad indolora de los músculos de las cinturas escapular y pélvica y proximales de las extremidades. En la mayoría de los casos están disminuidos los reflejos, pero esto es difícil de interpretar en vista de la elevada incidencia de polineuropatía concomitante. Están incrementadas las concentraciones séricas de CK y el EMG pone de manifiesto una actividad miopática con fibrilaciones, unidades motoras polifásicas breves y descargas complejas repetitivas.

Los cambios miopatológicos en el sida también se parecen a los de la polimiositis idiopática descrita más adelante. Por añadidura, en algunos casos la microscopia electrónica descubre la presencia de cuerpos de nemalina (bastoncillos) dentro de las fibras del tipo 1, semejantes a los observados en la forma congénita de la miopatía nemalínica, los cuales se revisan más adelante. Como se indicó, no se ha definido con firmeza la patogenia de la miopatía por VIH porque son escasas las pruebas de una infección viral directa de las fibras musculares. Se ha sugerido un mecanismo inmunitario, dada la respuesta que muestra el cuadro a la administración de corticoesteroides, plasmaféresis y concentrado de globulina *gamma*, similar a los efectos beneficiosos obtenidos en la variedad idiopática de polimiositis. Se ha dicho que los corticoesteroides en dosis similares a las usadas en el tratamiento de la polimiositis idiopática son eficaces para disminuir la debilidad, pero conllevan riesgos particulares en sujetos inmunodeficientes.

Las características clínicas atribuidas a la miopatía inducida por ZVD son las mismas que las de la miopatía por VIH, excepto la presencia del dolor de moderada intensidad, que se considera característico de la variedad medicamentosa. Se piensa que la miopatía se debe al efecto tóxico mitocondrial ejercido por el fármaco, lo que explicaría la presencia de fibras “rojas rasgadas” en las muestras de biopsia. Al parecer, el inicio de los síntomas se relaciona con la administración sostenida de dosis elevadas del fármaco (1 200 mg/día durante un año o más). La suspensión o disminución de esa dosis reduce las molestias en cuestión de semanas, pero la recuperación de la fuerza muscular es más lenta.

Un factor que la distingue de las miopatías inflamatorias vinculadas con el VIH y la miopatía por ZVD es el agotamiento muscular generalizado grave que caracteriza a los pacientes con sida avanzado. Las enzimas musculares son normales y la fuerza se altera muy poco, si se considera la pérdida de volumen muscular. Desde el punto de vista histológico, hay atrofia de las fibras de tipo 2. No se ha definido con precisión la patogenia de este síndrome caquético; algunos lo atribuyen a múltiples factores generales, en que se cuentan citocinas catabólicas circulantes, precisamente como en otros síndromes de agotamiento, como los del cáncer.

Una miopatía producida por la infección por HTLV-I también semeja polimiositis en cuanto a sus características clínicas e histológicas. La enfermedad ocurre más a menudo en zonas endémicas, pero es menos frecuente que la miopatía asociada con el virus.

## Otras miopatías virales

En la mayoría de los pacientes con pleurodinia (mialgia epidémica, enfermedad de Bornholm), las biopsias musculares no descubren anomalías y no hay una explicación clara del dolor. Sin embargo, se ha aislado el virus coxsackie del grupo B del músculo estriado de individuos con este trastorno. Se ha encontrado miositis necrosante en diversos sujetos con influenza y, mediante el microscopio electrónico, fibras musculares raras que contienen estructuras cuyas características semejan viriones de la influenza. Se han informado como manifestaciones clínicas malestar, mialgias y debilidad y rigidez ligeras. A causa de la mialgia, es difícil saber qué grado de la debilidad es sólo aparente. La recuperación se completa en unas cuantas semanas. En un paciente con mialgias generalizadas y mioglobulinuria se aisló del músculo el virus de la influenza (Gamboa et al.). Estas observaciones sugieren que el dolor muscular intenso en ciertas afecciones virales puede deberse a infección viral directa del músculo. Sin embargo, hay muchos casos de mialgia de la influenza, sobre todo de pantorrillas y muslos como los informados por Lundberg y por Antony et al., en los que no fue posible establecer una causa del trastorno muscular. En el padecimiento descrito como *neuromiastenia epidémica* (encefalomielitis miálgica benigna, enfermedad de Islandia), en la cual se combinan los síntomas del tipo de la influenza con dolor y debilidad intensos de los músculos, se postuló una causa viral, aunque nunca pudo aislarse un virus. La enfermedad ha sido incorporada a una gran categoría indeterminada de síndrome de fatiga crónica (cap. 23).

A pesar de estas ambigüedades, la miositis viral es una entidad establecida en la miopatología. Mastaglia y Ojeda y otros han referido los virus Echo 9, adenovirus 21, herpes simple, Epstein-Barr, coxsackievirus y *Mycoplasma pneumoniae* como causas de miositis con rabdomiólisis. En estas infecciones por lo general predominan los aspectos no miopáticos de la enfermedad; en algunas de ellas no ha podido comprobarse la invasión del músculo dado que, en muchos casos, los datos musculares se explican por una degeneración inespecífica (del tipo de Zenker). Tampoco se ha comprobado la existencia de una polimiositis posinfecciosa.

## MIOPATÍAS INMUNITARIAS-INFLAMATORIAS

Éstas son enfermedades relativamente frecuentes que afectan sobre todo el músculo estriado y la piel, y en ocasiones también el tejido conjuntivo. El término empleado varía con los tejidos afectados; si los cambios inflamatorios se restringen clínicamente a los músculos estriados, la enfermedad se denomina *polimiositis* (PM); si además está afectada la piel, se conoce como *dermatomiositis* (DM), aunque se sabe que las dos enfermedades tienen diferente inmunopatología y algunos autores cuestionan la existencia o al menos la frecuencia de una polimiositis idiopática independiente. Cualquiera de estos dos trastornos puede estar relacionado con un padecimiento del tejido conjuntivo, en cuyo caso, la designación adecuada es PM o DM con artritis reumatoide, fiebre reumática, lupus eritematoso, esclerodermia, síndrome de Sjögren o enfermedad mixta del tejido conjuntivo, según sea el caso. También existe una relación importante poco consistente con el carcinoma sistémico, como se menciona más adelante. Dalakas (2015) ha proporcionado una revisión exhaustiva del tema.

Estas anomalías se conocen desde el siglo XIX. Wagner describió la polimiositis por primera vez en 1863 y 1887, y Unverricht estableció la dermatomiositis como entidad en una serie de artículos escritos entre 1887 y 1891. La clasificación moderna introducida en la monografía de Walton y Adams incluyó categorías vinculadas con neoplasias y conjuntivopatías. En la monografía de Kakulas y Adams y los capítulos sobre los síndromes de PM y DM, realizados por Engel et al., se hace referencia a los artículos originales y a la investigación bibliográfica.

Se insiste todavía más en que hay discordancia respecto a la frecuencia de PM como entidad independiente. Amato y Griggs han expresado la opinión de que en muchos casos clasificados de esa manera son resultado de DM, una miopatía necrosante inmunitaria que se describe más adelante o miositis con cuerpos de inclusión (IBM, *inclusión body myositis*), o guardan relación con una conjuntivopatía primaria. Incluso otros casos son ejemplos de distrofia muscular con cambios inflamatorios secundarios. El principal punto de controversia ha sido el planteamiento por el cual se inclinan, es decir, que PM aislado es raro y sobrediagnosticado (consúltese el trabajo de van der Muelen et al.).

La miopatía inflamatoria coexiste con innumerables cuadros sistémicos, como se revisa en apartados anteriores, y algunos autores la consideran un síndrome y no una enfermedad. Los actuales autores siguen identificando unos cuantos casos de PM (clásicos) estudiados en detalle y documentados convincentemente sin coexistencia con otras enfermedades.

En fecha reciente, agregado al grupo tradicional de miopatías inflamatorias, se observa un cuadro identificado con frecuencia cada vez mayor de *miopatía necrosante mediada por mecanismos inmunitarios* (IMNM, *immune-mediated necrotizing myopathy*); en la actualidad algunos casos de miopatía clasificados en épocas pasadas como dermatomiositis o polimiositis, han sido reconocidos como consecuencia de la aparición de anticuerpos contra una partícula contra el reconocimiento de señales (SRP, *anti-signal recognition particle*), y algunos casos de miopatía necrosante causados por estatínicos, en forma semejante, han sido consecuencia de la intervención de anticuerpos dirigidos contra HMGCoA reductasa y no por un efecto tóxico directo del fármaco. El proceso anterior destaca que los médicos deben realizar una valoración cuidadosa antes de concluir que el paciente tiene polimiositis idiopática.

### Dermatomiositis

Éste es el ejemplo representativo de la miopatía inflamatoria. El inicio suele ser insidioso y la evolución progresiva durante varias semanas o meses. La enfermedad puede desarrollarse casi a cualquier edad y en ambos sexos; sin embargo, la mayoría de los pacientes tiene 30 a 60 años de edad y en un grupo más pequeño ocurre una incidencia máxima a los 15 años. Predominan las mujeres en todos los grupos de edad. Una enfermedad febril o infección benigna puede anteceder a la debilidad muscular, pero en casi todos los casos los primeros síntomas se desarrollan en ausencia de éstos u otros sucesos primarios.

La forma de comienzo más frecuente es la de debilidad indolora de músculos de la zona proximal de extremidades, en especial de caderas y muslos y en menor magnitud de cintura escapular y cuello. En general, la persona es incapaz de definir la fecha del inicio de la debilidad. Ciertas acciones se vuelven cada vez más difíciles, como levantarse de una silla muy baja o desde las posiciones de cuclillas o rodillas, subir o bajar escaleras, caminar, poner un objeto en un anaquel alto o peinarse. Cerca de 15% de los sujetos experimenta dolor sordo en regiones glúteas, pantorrillas y hombros, y a menudo su aparición indica una combinación de polimiositis y artritis reumatoide, tendinitis u otro trastorno del tejido conjuntivo.

Cuando se examina por primera vez al paciente, con frecuencia muchos de los músculos de tronco, hombros, cadera, brazos y muslos están afectados. También pueden estar dañados los músculos posteriores y anteriores del cuello (la cabeza se bambolea), así como los faríngeos, esofágicos estriados y laríngeos (disfagia y disfonía). En variantes limitadas de la enfermedad, es posible que sólo el cuello o los músculos paraespinales (camptocormia) se encuentren afectados. Sufren poca afectación los músculos oculares, salvo en los raros casos de polimiositis y miastenia grave; rara vez se afectan los músculos faciales, linguales y maxilares, y en 75% de los casos están indemnes los del antebrazo, mano, pierna y pie. Los músculos respiratorios se debilitan en grado menor, pero en contadas ocasiones puede haber disnea, cuya causa se revela sólo en la biopsia de músculo intercostal (Thomas y Lancaster). Algunas veces los síntomas incipientes predominan en una extremidad antes de generalizarse. Como se enfatiza más adelante, el inicio posterior a los 50 años de edad, la concentración normal de CK o las pautas aberrantes de debilidad, como afectación temprana de la muñeca o de los flexores de los dedos de las manos, el cuádriceps o el dorsiflexor del pie, son indicativos de miositis con cuerpos de inclusión (véase más adelante).

Los músculos no suelen estar débiles y aunque hay atrofia y reducción de los reflejos tendinosos, éstos son mucho menos intensos que en los individuos con atrofia por deservación crónica, miositis de cuerpos de inclusión o síndrome miasténico de Lambert-Eaton (este último se revisa en el capítulo 46). La debilidad y la atrofia muscular progresan conforme pasan las semanas y los meses, a menos que se inicie el tratamiento. Sin fisioterapia, acaba por desarrollarse contractura fibrosa en los músculos. Algunos adultos mayores con una forma particularmente crónica de la enfermedad pueden manifestar atrofia grave y fibrosis de los músculos; en estos casos la reacción al tratamiento es mala.

La presentación de debilidad muscular es semejante al de la polimiositis, pero el signo característico es un eritema o erupción. Más a menudo, los cambios en la piel anteceden al síndrome muscular y asumen la forma de eritema localizado o difuso, erupción maculopapular, dermatitis eccematoide escamosa o dermatitis exfoliativa. En ocasiones los cambios de la piel y los músculos evolucionan juntos en un lapso de dos o tres semanas o menos. Otra forma característica de lesiones cutáneas consiste en zonas de aspereza exfoliativa sobre las caras extensoras de articulaciones (codos, nudillos y rodillas) con grados variables de manchas de color rosa-púrpura. A veces aparecen pápulas sobresalientes y enrojecidas en zonas descubiertas como codos, nudillos y articulaciones interfalángicas distales y proximales (las pápulas de Gottron: aplicadas en algunos escritos a todos los cambios en la piel sobre los nudillos y las prominencias del extensor); éstas son muy notorias en la dermatomiositis de niños. Otro signo típico es la aparición del color heliotropo en la piel sobre los párpados, sobre el puente de la nariz, los carrillos y la frente; puede tener un componente exfoliativo. El prurito puede ser un síntoma molesto en regiones con otras erupciones cutáneas. El predominio de la erupción es en el cuello y porción superior de hombros, llamada *signo en V*, en tanto que la erupción en hombros y brazos recibe el nombre de *signo de la pañoleta*. Esa distribución sugiere que los cambios en la piel traducen máxima fotosensibilidad, una característica que también se observa con la pelagra. El edema periorbitario y peribucal constituye un dato adicional frecuente, sobre todo en casos fulminantes. Los cambios cutáneos pueden ser transitorios, y en algunos casos se limitan a una o más zonas de dermatitis en parche; son difíciles de detectar en individuos con piel oscura. Se enfatizan estas manifestaciones cutáneas evanescentes y restringidas, porque con frecuencia se pasan por alto y pueden aportar datos significativos para el diagnóstico. En etapa de regeneración las lesiones dejan cicatrices atróficas blanquecinas con una base plana exfoliativa. Se pueden observar bucles capilares dilatados en los lechos ungueales, pero son más características del tipo infantil que se revisa más adelante.

A diferencia de la PM, la DM ataca a niños y adultos casi por igual. En estos últimos, la DM es más frecuente en mujeres, mientras que en los niños afecta por igual a ambos géneros.

Otros signos físicos incluyen calcificaciones periarticulares y subcutáneas que son frecuentes en la forma infantil. Los signos de alguna conjuntivopatía coexistente son más frecuentes que en PM pura (véase más adelante). Se ha señalado la aparición del fenómeno de Raynaud en casi 33% de los pacientes y otra cifra similar muestra dilatación o trombosis de capilares de pliegues ungueales. No se ha aclarado si esto denota la presencia de alguna enfermedad sistémica del tejido autoinmune. Otros pacientes muestran poco después una forma leve de esclerodermia e incluso en 30% de todos ellos se puede identificar debilidad esofágica acompañante mediante fluoroscopia. En esta situación, hay ataque de los constrictores superiores de la faringe, pero para demostrar tal anomalía a veces se necesita cinefluorografía.

## Polimiositis

En el sentido estricto es una debilidad idiopática simétrica subaguda o crónica de los músculos proximales de las extremidades y el tronco, sin dermatitis. El patrón de debilidad es similar y la mayoría de los comentarios concernientes a DM mas arriba aplican también a PM. La diferencia es el rash y los cambios cutáneos asociados, que por definición son ausentes en esta enfermedad. Ésta en duda la frecuencia de esta enfermedad como una entidad independiente, incluso algunos autores cuestionan su existencia.

En la PM y en la DM puede haber afectación de otros órganos además de los músculos. En un número sorprendente de casos de PM (y DM) los autores han observado anomalías cardíacas y, en una pequeña fracción de ellas, muerte repentina e inesperada. Las manifestaciones cardíacas asumen la forma de cambios electrocardiográficos relativamente insignificantes, pero algunos pacientes muestran arritmias que implican consecuencias clínicas. Entre los casos letales, en promedio la mitad presenta necrosis de fibras del miocardio en la necropsia, por lo común sólo con cambios inflamatorios pequeños. Otro vínculo identificado en unos casos es la neumopatía intersticial; su frecuencia varía de 10% a 47% en series diferentes y hasta 70% en un subtipo con anticuerpos anti-Jo (véase el apartado “Diagnóstico de laboratorio en PM y DM”), aunque es probable que la cifra menor sea la correcta. En muy raras ocasiones hay febrícula, sobre todo si coexiste con artralgias.

### Carcinoma con polimiositis o dermatomiositis en adultos

En alguna época éste fue un tema controvertido, y en ciertos sentidos sigue siéndolo debido a la gran variabilidad de la frecuencia con que coexisten la enfermedad maligna sistémica con la PM y la DM (consúltense Engel et al., y Buchbinder y Hill). En la serie grande de Sigurgeirsson et al. se encontró que 9% de 396 pacientes con PM presentaba carcinoma, ya sea en el momento del diagnóstico de la enfermedad muscular o en un plazo de cinco años. De Vere y Bradley notificaron que 29% del grupo total de los casos de DM poseía un carcinoma concomitante; esta tasa aumentaba a 40% si el paciente era mayor de 40 años de edad y hasta 66% si era varón y mayor de 40 años. Esta incidencia es mucho más elevada que la informada en la mayor parte de las otras series. No se ha identificado relación alguna entre la miositis y el cáncer; sin embargo, el vínculo al parecer es válido, aunque la frecuencia es incierta.



El síndrome neoplásico ligado con miositis se relaciona más a menudo con carcinomas del pulmón y el colon en los varones; y de mama y ovarios en las mujeres. Sin embargo, se reportan tumores en casi todos los órganos del cuerpo. En casi la mitad de los casos aparece miositis uno o dos años (o más) antes que las manifestaciones clínicas de algún cáncer, lapso que arroja dudas de varios autores sobre tal vínculo. La morbilidad y mortalidad de esta combinación suelen depender de la naturaleza del tumor subyacente y su respuesta al tratamiento. Algunas veces la resección del tumor induce remisión de la miositis pero la información sobre este aspecto procede en gran medida de informes aislados.

## Dermatomiositis de la infancia

La miositis idiopática afecta a niños, pero con menos frecuencia que a adultos. Algunos casos tienden a ser relativamente benignos, pero no difieren en otros sentidos del síndrome del adulto. Es más frecuente que exista una enfermedad bien definida, descrita por [Banker y Victor](#), que difiere en ciertos sentidos de la variante usual del adulto. En estos niños y adolescentes existe afectación más intensa de los vasos sanguíneos en el tejido conjuntivo de varios órganos, así como en la piel y el músculo. Esta variante de la niñez de la DM inicia regularmente con cambios cutáneos característicos, que se acompañan de anorexia y fatiga. Un signo inicial característico es la coloración eritematosa de los párpados superiores (exantema heliotrópico ya advertido), a menudo con edema facial. El eritema se extiende para afectar las regiones periorbitarias, nariz, regiones malares y labio superior, lo mismo que la piel sobre nudillos, codos y rodillas. Otros datos frecuentes son proliferación cuticular, telangiectasia subungueal y ulceración de las puntas de los dedos. Según diversas opiniones, la ingurgitación capilar de lechos ungueales y regiones vasculares de la cutícula son signos característicos, pero hay que buscarlos con una lupa o un oftalmoscopio (dichos signos también se identifican en la forma de esclerodermia llamada “CREST” [calcinosis, fenómeno de Raynaud, ataque de esófago, esclerodactilia y telangiectasia]).

Por lo general, después aparecen síntomas de debilidad, rigidez y dolor en los músculos, pero pueden precederlas manifestaciones cutáneas. La debilidad es generalizada, pero siempre es más grave en los músculos de los hombros, caderas y porciones proximales de las extremidades. Una anomalía habitual también es la marcha sobre las puntas de los pies, resultado de las contracturas fibrosas de los flexores del tobillo. Los reflejos tendinosos están deprimidos o abolidos, pero son proporcionales al grado de debilidad muscular. Otros síntomas frecuentes son fiebre intermitente de grado bajo, dolor subesternal y abdominal (parecido al de la úlcera péptica), melena y hematemesis por infarto del intestino (efecto de una vasculitis general acompañante).

Al igual que la forma del adulto, el modo de progreso de la DM de la infancia es variable. En casos fulminantes la debilidad aparece con rapidez y afecta todos los músculos, incluso los de masticación, deglución, habla y respiración, lo que da por resultado incapacidad total. La causa inmediata de muerte, como ocurrió en dos de los pacientes de los autores, fue la perforación del tubo digestivo por infarto intestinal. En otros casos se advirtió la evolución lenta o la detención de la enfermedad, y en un corto número, remisión de la enfermedad. Manifestaciones de las etapas tardías de la enfermedad no tratadas son las contracturas en flexión de codo, caderas, rodillas y tobillos, y la calcificación subcutánea y las úlceras de la piel subyacente con la extrusión de restos calcificados.

## Enfermedades autoinmunitarias sistémicas (conjuntivopatías) que se acompañan de polimiositis y dermatomiositis

En PM y DM los cambios inflamatorios por lo común no se circunscriben al músculo, pero acompañan a enfermedades autoinmunitarias sistémicas como la artritis reumatoide, la esclerodermia, el lupus eritematoso o combinaciones de ellas (enfermedad mixta de tejido conjuntivo); los mismos cambios musculares coexisten con menor frecuencia con el síndrome de Sjögren. Por el contrario, las enfermedades inmunitarias mencionadas surgen a menudo con cambios inflamatorios de músculos, pero sólo en un número pequeño de ellos, y a menudo no generan síntomas. Es imposible precisar con exactitud la incidencia de tales casos “cruzados” o con “superposición”. Incluso en 8% de los casos de lupus eritematoso (una cifra mayor que la observada en la experiencia de los autores) y en una proporción todavía menor de casos de esclerosis sistémica, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren, se ha señalado una miopatía inflamatoria-necrosante verdadera. El tratamiento de la artritis reumatoide con D-penicilamina intensifica la incidencia de miositis, y tal vez la desencadena, de manera independiente.

Otro dato notable es la coexistencia esporádica de miositis con otras enfermedades autoinmunitarias como la miastenia grave y la tiroiditis de Hashimoto y con frecuencia menor, con la aparición de una paraproteína monoclonal en la sangre; no se ha dilucidado si los fenómenos mencionados son coincidentes, pero es probable que reflejen una propensión genética básica a la aparición de enfermedades autoinmunitarias.

En los síndromes por superposición que incorporan alguna enfermedad autoinmunitaria y miositis, se advierte debilidad y atrofia musculares más intensas que las que podrían ser explicadas por los cambios musculares solos.

En vista de que la artritis o la inflamación periarticular limita el movimiento debido al dolor se produce atrofia por desuso y también en ocasiones una polineuropatía vascular; es difícil interpretar la disminución de la fuerza en esta enfermedad. El malestar, los dolores y las molestias son comunes y atribuibles principalmente a la enfermedad sistémica. Algunas veces el diagnóstico depende de la biopsia muscular, los datos EMG y las mediciones de las enzimas musculares en suero. En esos casos complicados, la miositis puede acompañar a la enfermedad del tejido conjuntivo o aparecer muchos años después.

Conviene comentar que la PM puede aparecer durante el embarazo y en raras ocasiones afecta al feto (muy a menudo el feto y el neonato son normales); meses después del parto hay incremento de las concentraciones de CK ([Messina et al.](#)).

## Diagnóstico de laboratorio en PM y DM

En la mayoría de los pacientes, están elevadas las concentraciones séricas de CK y otras enzimas musculares, como la aldolasa. Las cifras séricas de CK tienden a ser mayores en la PM que en la DM por la amplia necrosis monofibrilar en la primera (que se describe en la sección siguiente, sobre cambios histopatológicos). Sin embargo, en la DM, si hay infartos en el músculo, también hay incremento moderado en las concentraciones de dicha enzima. La tasa de eritrosedimentación puede ser normal o un poco mayor en las



dos enfermedades.

Se ha observado que muchos casos de PM y DM se acompañan de autoanticuerpos en la sangre. Algunos de éstos son sin duda marcadores inespecíficos de una condición autoinmunitaria o inflamatoria (véase [Brouwer et al](#)), pero otros podrían tener relevancia patogénica o corresponder a marcadores de síndromes con daño multiorgánico que no se limita al músculo. En menos de la mitad de los casos son positivas las pruebas para identificar factor reumatoide circulante o anticuerpos antinucleares. El título alto de anticuerpo antinuclear (ANA, *antinuclear antibody*), junto con el aumento de la concentración de anticuerpos antirribonucleares, sugiere la coexistencia de lupus sistémico o alguna enfermedad mixta del tejido conjuntivo. Sin embargo, hay que destacar que la ausencia o el título pequeño de ANA y la velocidad normal de eritrosedimentación no descarta el diagnóstico de PM, hecho que restringe su utilidad diagnóstica. Se identifican otros anticuerpos en ocasiones, dirigidos contra los constituyentes del complejo proteínico nucleolar (PM-Scl) y ribonucleoproteínas (Ro/SS-A y La/SS-B).

De mayor interés son los datos de que posiblemente 20% a 30% de personas con DM tienen anticuerpos contra diversos componentes celulares de músculo y en particular los dirigidos contra las sintetasas de ácido ribonucleico de transferencia citoplásmica (tRNA) (anti-Jo1), o contra el propio tRNA. Los anticuerpos aparecen cuando la miositis se acompaña de enfermedades expandidas que afectan a otros órganos o tejidos conjuntivos. Los trastornos clínicos en que aparecen tales anticuerpos por lo común combinan la miositis con otras entidades: 1) neumopatía intersticial, pero también con 2) artritis 3) síndrome de Raynaud y 4) engrosamiento de la piel de las manos (“manos de mecánico”). Como consecuencia de la designación del tipo principal de anticuerpos, han sido denominados *síndromes de sintetasa*.

Una proporción de casos de miositis inflamatoria necrotizante grave presentan anticuerpos específicos contra miositis dirigidos contra el complejo de ribonucleoproteína citoplásmica (SRP) o contra un complejo proteínico que es una helicasa nuclear (Mi-2). Éstas ahora se clasifican como entidades separadas de DM y en algunas series, conllevan un riesgo mucho mayor de miocardiopatía inflamatoria. De manera similar, en la categoría de miositis inflamatoria necrotizante, una proporción de pacientes muestra anticuerpos contra HMGR, el objetivo de los medicamentos con estatinas, pero también puede estar presente sin exposición a estos medicamentos. A pesar de que estos autoanticuerpos, con la posible excepción de anti-Jo1, no son en especial útiles como instrumentos de diagnóstico primario, han tenido alguna utilidad para refinar el diagnóstico. Por ejemplo, la presencia de un anticuerpo Jo1, a pesar de que es poco común como para utilizarla como un método de detección sistemática, anula el diagnóstico de miopatía por cuerpos de inclusión (que se ha vinculado con un conjunto diferente de autoanticuerpos, como se revisa más adelante), y su presencia despierta preocupación en cuanto a la aparición anterior de neumopatía intersticial. La presencia de dichos anticuerpos también destaca la participación del sistema inmunitario humoral en la patogenia de PM, y plantea oportunidades para la investigación, mismas que se revisan.

Es posible detectar mioglobulinuria en la mayor parte de los pacientes con muchas de las formas de miositis, particularmente la forma necrosante, a condición de que se utilice un método de inmunoidentificación sensible, aunque dicha prueba no se practique sistemáticamente en el trabajo diario.

El EMG es muy útil para el diagnóstico, pero en una proporción menor de los casos estudiados por los autores ha generado resultados normales, incluso con muestras de muchos músculos. Permite identificar un típico “perfil miopático”, es decir, muchos potenciales de acción anormalmente breves y de bajo voltaje, además de innumerables potenciales de fibrilación, trenes (series) de ondas acuminadas positivas, unidades polifásicas ocasionales y actividad miotónica: todas, salvo potenciales breves que posiblemente reflejan irritabilidad de las membranas musculares (véase [cap. 46](#)). Estos signos se advierten con mayor nitidez en músculos débiles y casi siempre aparecen cuando la debilidad proximal está perfectamente desarrollada, se les identifica en zonas clínicamente indemnes. Los casos indolores y crónicos en que han surgido fibrosis de músculo y su consunción, pueden mostrar unidades polifásicas similares a cambios de desnervación-reinervación, junto con las unidades motoras miopáticas. La EMG también es útil para elegir un músculo para la toma de biopsia, pero es necesario tener cuidado de no extraer tejido a partir del mismo sitio en que se insertó en fecha reciente una aguja para el registro de la EMG, puesto que esta región podría mostrar cambios histopatológicos espurios de daño muscular (véase más adelante). La estrategia de los autores es llevar a cabo la exploración mediante EMG en un lado del cuerpo, y tomar las biopsias del lado contrario.

Como se comentó, los trazos electrocardiográficos de algunos de los pacientes atendidos por los autores son anormales, dato que puede sugerir la necesidad de vigilancia en busca de síntomas cardíacos y arritmias.

Los resultados de la aplicación de la MRI en imágenes en el músculo han sido interesantes y pueden ser útiles respecto al hecho de que para el clínico las anomalías en la intensidad de señales en T1, T2 y STIR definen regiones con mayor contenido de agua e inflamación, y los estudios espectroscópicos demuestran déficits regionales en la producción de energía. Si bien hoy es imposible que los procedimientos de MRI sustituyan a la biopsia como método de diagnóstico, aun así, es una herramienta útil para definir la distribución de la lesión, con lo cual facilita la selección del lugar para extraer el fragmento para biopsia y sirve como un índice útil de la eficacia de la farmacoterapia. En algunos casos, la MRI puede distinguir una IBM ya sea de la PM o de una miopatía metabólica (consúltense [Lodi et al.](#) y [Dion et al.](#)).

### Cambios patológicos en PM y DM

Ante la distribución dispersa de las lesiones inflamatorias y los cambios destructivos, en cualquier muestra de biopsia sólo puede conocerse parte (o nada) del complejo de cambios patológicos. Ante tal limitación, en algunos casos se recomienda obtener fragmentos de varios sitios o múltiples muestras por una incisión.

En el caso de DM, se identifican algunos cambios histológicos característicos adicionales. A diferencia de la necrosis manifiesta y fibras aisladas de la PM, la DM se caracteriza por atrofia perifascicular de fibras musculares (lo que denota los cambios en la periferia de un fascículo, por las razones que se exponen más adelante). Además, los infiltrados inflamatorios en DM predominan en el tejido conjuntivo perimisial, en tanto que en PM están dispersos en todo el músculo y son más notorios en la membrana de la fibra muscular y el endomisio. En niños las lesiones musculares de la dermatomiositis son semejantes a las del adulto, sólo que mucho más intensas. En una muestra de biopsia es posible deducir el diagnóstico a partir de la degeneración perifascicular y la atrofia de fibras musculares.

Los cambios principales en PM idiopática comprenden la destrucción amplia de segmentos de fibras musculares con una reacción inflamatoria, es decir, fagocitosis de fibras por parte de mononucleares e infiltración con un número variable de linfocitos y una cifra menor de otros mononucleares y plasmacitos. En las regiones lesionadas se advierten

signos de actividad de regeneración del músculo, sobre todo en la forma de proliferación de núcleos sarcolémicos, sarcoplasma basófilo (con abundante RNA) y fibrillas nuevas. Muchas de las fibras musculares residuales son pequeñas y presentan incremento de los núcleos de sarcolema. Algunas de las fibras pequeñas se encuentran en agregados, lo que resulta de la división de las fibras que se regeneran. En cualquier ejemplar determinado de biopsia pueden predominar la degeneración de las fibras musculares o los infiltrados de células inflamatorias, aunque durante la necropsia se identifican ambos tipos de cambios.

A veces en un corte de una muestra de biopsia sólo se advierte necrosis y fagocitosis de fibras individuales, sin infiltrados de células inflamatorias, o lo contrario. Sin embargo, en los cortes seriados casi siempre se manifiesta necrosis muscular en la proximidad de los infiltrados inflamatorios. Los ataques repetidos de miositis necrosante parecen agotar el potencial regenerativo de los músculos de modo que la pérdida de fibras, fibrosis y fibras residuales delgadas y grandes en una distribución aleatoria confieren un aspecto distrófico a las lesiones. Por todos estos motivos, sólo es posible interpretar correctamente el cuadro patológico en relación con los datos clínicos y de laboratorio. En la revisión de [Dalakas y Hohlfeld](#) se incluyen guías para la interpretación de las biopsias de músculo que reflejan tales comentarios, un elemento crítico para el diagnóstico correcto de las miopatías inflamatorias.

Incluso más característicos de la DM son los cambios microvasculares en el músculo. Es posible observar alteraciones del endotelio (acumulaciones de túbulos en el citoplasma de la célula endotelial) y oclusión vascular por trombos de fibrina, con regiones de infarto relacionadas. De existir, estos mismos cambios vasculares subyacen a las lesiones del tejido conjuntivo de la piel, el tejido subcutáneo y el tubo digestivo. La atrofia de las fibras musculares perifasciculares era atribuida antes a un proceso isquémico desencadenado por la oclusión capilar, pero la evidencia reciente sugiere que esto no es así (consúltese [Greenberg y Amato](#)).

### Etiología y patogenia

Todos los intentos para aislar un agente infeccioso han fracasado. Diversos microscopistas electrónicos han observado partículas de tipo viral en las fibras musculares, pero no se ha comprobado su función causal. En animales no se ha inducido enfermedad polimiosítica mediante la inyección de músculo afectado, como lo ha sido en modelos para el estudio de otras condiciones neurológicas inflamatorias. A pesar de todo, la idea de que interviene un mecanismo autoinmunitario en PM y DM se refuerza por el vínculo que tienen tales trastornos con diversas enfermedades autoinmunitarias más definidas referidas al principio del capítulo. Otra prueba de que se trata de un trastorno autoinmunitario la determina la presencia de autoanticuerpos específicos en casi la mitad de los pacientes, como ya se describió.

Los estudios inmunopatológicos respaldan en parte un mecanismo autoinmunitario y señalan que es posible distinguir PM, DM, y miositis necrotizante el uno del otro con base en las características inmunopatológicas. En la DM se depositan complejos inmunitarios, inmunoglobulina (Ig) G, IgM, complemento (C3) y complejos de ataque a la membrana en las paredes de las vénulas y arteriolas, lo que sugiere que la reacción inmunitaria se dirige sobre todo contra los vasos sanguíneos intramusculares ([Whitaker y Engel, Kissel et al.](#)). Este tipo de reacción no se observa en la PM (ni en la IBM, como se expone más adelante). Además, [Engel y Arahata](#) demostraron una diferencia entre ambos trastornos con base en la localización y cuantificación de los subgrupos de linfocitos que constituyen a los agregados inflamatorios intramusculares. Sin embargo, el depósito de estos complejos podría ser un fenómeno secundario, como lo proponen [Greenberg y Amato](#). En PM hay un exudado inflamatorio endomisial con gran número de células T activadas, sobre todo de la clase CD8, en tanto que son escasas los linfocitos B; también hay linfocitos T acompañados de macrófagos que encierran e invaden las fibras musculares no necróticas; en cambio, en DM están afectadas de manera semejante muy pocas fibras y el porcentaje de células B en todos los sitios es mucho más elevado en PM. [Engel y Arahata](#) interpretan esas diferencias como indicadores de que la reacción efectora en caso de DM es de predominio humoral, en tanto que en PM se encuentra mediada por células T citotóxicas, clones de las cuales se han sensibilizado a un antígeno de superficie sobre la fibra muscular. La comprensión actual de la inmunopatogénesis se resume en la revisión de [Dalakas \(2015\)](#).

### Tratamiento

La mayoría de los médicos aceptan que la primera línea de tratamiento contra PM y DM son los corticoesteroides ([prednisona](#) 1 mg/kg de peso en una sola dosis diaria por vía oral o intravenosa). La respuesta se vigila con la valoración cuidadosa de la potencia muscular y mediciones de CK (no por medición seriada de la tasa de eritrosedimentación [ESR, *erythrocyte sedimentation rate*]). En pacientes que responden de manera clínica, las tasas séricas de CK disminuyen antes de que la debilidad disminuya; con la recaída, la concentración de CK aumenta antes de que reaparezca la debilidad. Una vez que la concentración de CK se normaliza y la fuerza mejora, de forma característica tras algunas semanas o más, la dosificación puede reducirse de manera gradual (no más de 5 mg cada dos semanas) hasta 20 mg/día. Para entonces se recomienda intentar controlar la enfermedad con un plan posológico de días alternos que dupliquen la dosis (p. ej., 40 mg de [prednisona](#) cada tercer día) de manera que se reduzcan los efectos secundarios del esteroide. Después de reducir con cautela la dosis de [prednisona](#) en un lapso de seis meses, un año o más, es posible entrar a la fase de mantenimiento con dosis de 7.5 a 20 mg/día, con el objeto de suspender finalmente el uso del producto. Es importante no interrumpir de manera prematura el empleo del corticoesteroide porque la recidiva es mucho más difícil de combatir que la enfermedad original. Algunos médicos prefieren agregar un agente inmunosupresor en este momento el lugar de esperar el fracaso de los glucocorticoides o como un medio para reducir la dependencia de los esteroides, como se analiza a continuación.

*En casos agudos y particularmente graves*, el tratamiento se puede facilitar con el empleo inicial de [metilprednisolona](#) en altas dosis (1 g/día intravenoso por día durante tres a cinco días). Hay que considerar tal tratamiento como una medida temporal hasta que comience a actuar y sea eficaz la [prednisona](#) oral o de acción más rápida.

Otra posibilidad, y a veces en tándem con la primera, es el uso de un concentrado de inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis. En personas con DM que casi no reaccionan a los corticoesteroides y otros inmunosupresores o que desde fechas tempranas muestran afección grave, la adición del concentrado de inmunoglobulina intravenosa (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) en venoclisis puede ser útil, aunque en ocasiones se necesitan varios ciclos de tratamiento a intervalos mensuales para obtener mejoría sostenida. Según algunos estudios comparativos realizados con cantidades pequeñas de individuos con DM, casi todos presentaron mejoría de la potencia muscular y de los cambios de la piel, así como disminución de la concentración sérica de CK (consúltese [Dalakas; Mastaglia et al.](#)). También se ha señalado que la PM reacciona bien a la administración de IVIg, aunque las pruebas son menos certeras. Se necesitan más estudios comparativos para corroborar tales informes y para definir en PM y DM las dosis y vías óptimas de administración. Con base en la experiencia de los autores, conviene destacar que IVIg rara vez ha sido eficaz en PM o DM si se utiliza sola o como terapia inicial.

Estas opciones se discuten en la revisión de [Dalakas \(2015\)](#). El uso apropiado de estos tratamientos en la enfermedad del tejido conjuntivo no ha podido establecerse mediante el estudio de casos cruzados.

Algunos enfermos que no toleran o son resistentes al tratamiento con [prednisona](#) pueden responder bien a la [azatioprina](#) oral; debe tenerse el cuidado para evitar una leucopenia grave. Muchos grupos de terapeutas se inclinan por el uso de [metotrexato](#) y no por [azatioprina](#) como complemento de los corticoesteroides (5 a 10 mg orales/semana en tres fracciones) cifra que se aumenta 2.5 mg cada semana hasta llegar a una dosis semanal total de 20 mg. En términos generales, se administra metotrexato o [azatioprina](#) junto con las dosis eficaces mínimas (15 a 25 mg) de [prednisona](#). En un estudio no se demostró eficacia ([Oddis et al.](#)) en casos que habían sido resistentes a los corticoesteroides y el metotrexato, pero los autores de este trabajo y sus colegas han obtenido buenos resultados con el [rituximab](#) intravenoso a razón de 750 mg/m<sup>2</sup>, que se repetirá en un plazo de dos semanas, y que a veces se requiere cada seis a 18 meses. Desde el comienzo, algunos médicos se inclinan por una combinación de dosis bajas de [prednisona](#) y algunos de los inmunosupresores mencionados, esquema que por lo general es necesario cuando junto con DM coexiste la miocarditis o la neumonitis intersticial. Se sospecha que los pacientes con anticuerpos anti-Jo u otros pueden responder de manera más favorable. Se ha introducido el micofenolato mofetil y su uso ha permitido disminuir la dosis de corticoesteroides en término de meses, en casos de PM y en DM, según diversos informes ocasionales, pero no ha sido claramente eficaz tal recurso, en una investigación con distribución al azar. Se han comentado en forma activa las razones de tal ineficacia, pero los autores no han dejado de usar tal fármaco. La [ciclosporina](#) también ha sido usada en enfermos resistentes al tratamiento; ofrece pocas ventajas en relación con otros inmunosupresores y causa diversas reacciones adversas que pueden ser graves como la nefrotoxicidad. La [ciclofosfamida](#) que es un producto útil en el tratamiento de la granulomatosis de Wegener, la poliarteritis, y otras vasculitis, según algunos autores, tienen menor utilidad en PM, pero puede ser útil en casos resistentes, y posiblemente posea la máxima toxicidad entre los inmunodepresores que se utilizan contra las miopatías inflamatorias; los autores no la utilizan con regularidad.

### Pronóstico

Salvo en personas con cáncer, el pronóstico en la forma adulta de PM y DM es favorable. Sólo una fracción pequeña de personas con PM muere, lo que en general ocurre por alguna complicación pulmonar o miocarditis, como ya se dijo. Algunos de los pacientes de los autores manifestaron neumonitis grave por broncoaspiración como consecuencia de la disfagia. El periodo de actividad de la enfermedad varía mucho, pero suele ser típicamente de dos a tres años en niños y adultos. Como se mencionó, la mayor parte de los casos mejora con corticoesteroides, pero en muchos permanecen grados variables de debilidad de hombros y caderas. En promedio, 20% de los pacientes de los autores se recuperó por completo después de recibir la combinación de corticoesteroides y otros fármacos, y en un número igual se lograron remisiones a largo plazo después de retirar la medicación en aproximadamente un número igual. La magnitud de la recuperación es bastante proporcional al carácter agudo y grave de la enfermedad y la duración de los síntomas antes de instituir el tratamiento. Las personas con PM aguda o subaguda en quienes se inicia el tratamiento poco después de comenzar los síntomas son las que tienen el mejor pronóstico. En las series obtenidas por [DeVere y Bradley](#), en las que se emprendió un tratamiento temprano, se obtuvo remisión en más de 50% de los casos; por su parte, en la serie de [Riddoch y Morgan-Hughes](#), en la que el tratamiento se inició dos años después del comienzo del mal, reportaron una tasa baja de recuperación. Estos pacientes que solicitan atención después de un periodo largo de debilidad proximal y con notable atrofia muscular, no se recuperan completamente, aunque cabe esperar mejoría moderada en el curso de algunos años.

Incluso en sujetos que presentan algún tipo de cáncer, la debilidad muscular y las concentraciones de enzimas séricas pueden disminuir frente a la corticoterapia, pero después de meses reaparece la debilidad, que puede resistir nuevos tratamientos. Como se mencionó, si se extirpa satisfactoriamente la neoplasia, puede haber remisión de los síntomas de músculos, aunque esa experiencia no ha sido uniforme.

En el pasado, la mortalidad global después de varios años de tener la enfermedad era de casi 15%, con tasas mayores en caso de niños con DM, en la PM junto con conjuntivopatías y, por supuesto, cuando se detectaba algún cáncer. Las tasas recientes permiten albergar resultados más optimistas.

### Miositis de cuerpos de inclusión

La IBM constituye la tercera forma importante de miopatías inflamatorias, y según la minuciosidad del diagnóstico histológico, es la miopatía inflamatoria más común en personas mayores de 50 años. A menudo puede identificarse por ciertas características topográficas de la debilidad, descrita más adelante. Hay consenso de que la enfermedad es mediada por mecanismos inmunitarios, incluso cuando el componente inflamatorio no es prominente en el material de biopsia. Un punto que origina confusión ha sido la entidad totalmente independiente de *miopatía de cuerpos de inclusión*, un cuadro oligoinflamatorio en gran medida hereditario, que tiene un perfil diferente de debilidad por IBM. Su cuadro definitorio que son las inclusiones intracitoplásmicas e intranucleares fue descrito originalmente en 1965 por [R.D. Adams et al.](#), y también orientaron la atención a otros atributos clínicos que se consideran actualmente como característicos. En 1994 fueron registrados únicamente 244 casos esporádicos en las publicaciones médicas ([Mikol y Engel](#)), pero en la actualidad el diagnóstico se hace con tanta frecuencia, que esta cifra pequeña casi siempre refleja la identificación errónea de IBM por PM, en lo pasado. [Garlepp y Mastaglia](#) concluyeron más tarde que 33% de los casos de miopatía inflamatoria, en particular en varones, eran de IBM. Aún más, la mayor parte de las miopatías en personas mayores de 50 años no atribuibles a efectos tóxicos de fármacos, son causadas por IBM. [Griggs et al.](#), han planteado un conjunto diagnóstico de índole histopatológica y clínica para definir la enfermedad que es útil con fines de investigación.

La miositis, que se califica de temprana, predomina en varones (una proporción de 3:1) y comienza en la etapa media o tardía de la vida adulta. En casi 20%, de los casos esporádicos de IBM, coexiste con diabetes, con cualquiera de las diversas enfermedades autoinmunitarias, y con una polineuropatía relativamente benigna, pero no se han definido la “coexistencia” de neoplasias o enfermedades autoinmunitarias sistémicas.

### Manifestaciones clínicas

La enfermedad es más variable, pero su aparición por lo común es más focalizada, en comparación con PM y DM. Se caracteriza por debilidad muscular sin dolor, progresiva, y atrofia leve, que por lo común es distal en los brazos; y es proximal y distal en los miembros pélvicos. En casi 20% de los casos la afección se inicia con debilidad focal del

cuádriceps, los flexores de los dedos o la muñeca o los músculos de la parte baja de la pierna en uno o ambos lados, con extensión gradual hacia otros grupos musculares sólo después de meses o años. Una pauta característica de afectación es la debilidad selectiva del flexor largo del pulgar, y también la debilidad aislada del cuádriceps o los extensores del cuello debe sugerir esta posibilidad diagnóstica, no obstante, la IBM no es una enfermedad que excluya esta pauta. En la mayor parte de los pacientes, los deltoides se respetan y los flexores del pulgar presentan debilidad, patrón opuesto a la PM y la DM. Los reflejos tendinosos son normales al inicio, pero disminuyen en casi la mitad de los pacientes, en especial en las rodillas al evolucionar la enfermedad. Es interesante que los reflejos rotulianos se encuentran deprimidos o abatidos incluso sin que exista gran debilidad del cuádriceps; esto no es así en la PM, en la que los reflejos se conservan hasta que la debilidad muscular es extrema. Estas características clínicas se analizan en forma apropiada en la serie publicada por [Amato et al.](#) La disfagia es común ([Wintzen et al.](#)). La existencia de afectación selectiva o asimétrica de los músculos distales puede sugerir de forma errónea el diagnóstico de enfermedad de la neurona motora (sin embargo, los reflejos no se encuentran aumentados como en la esclerosis lateral amiotrófica [ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*]).

### Datos de estudios de laboratorio y signos en la biopsia de músculo

La concentración de CK es normal o un poco elevada, lo cual denota cifras menores que en casos de PM con grados similares de debilidad. Las anomalías EMG son muy parecidas a las observadas en PM (véase antes). Además, una fracción pequeña de pacientes con IBM muestra una pauta neuropática, de forma más típica en la EMG de los músculos distales de las extremidades, sobre todo con potenciales polifásicos prolongados, debido a la calidad crónica de la enfermedad. A pesar de esto, los cambios en la EMG tienden a restringirse a los músculos debilitados, lo que la distingue de la esclerosis lateral amiotrófica.

En definitiva, el diagnóstico depende de los signos confirmatorios en la biopsia de músculo. Se advierten anomalías estructurales de fibras musculares y alteraciones inflamatorias; estas últimas son idénticas, aunque de menor intensidad, a las observadas en PM idiopática. (En general, las células que infiltran son linfocitos T del tipo CD8.) El signo predominante es el de las vacuolas subsarcolémicas intracitoplásmicas e inclusiones eosinófilas en citoplasma y núcleos de fibras musculares en degeneración. Las vacuolas contienen y están rodeadas de material granular basófilo (“vacuolas concéntricas”). Para identificar las inclusiones se necesitan tinciones especiales, en particular la tricrómica de Gomori en las secciones congeladas, y revisiones minuciosas de las piezas de biopsia, porque las vacuolas concéntricas son poco frecuentes, muy dispersas y pasan inadvertidas con mucha facilidad. Las inclusiones pueden ser congófilas y la tinción correspondería a TDP-43, p62, SM1-31, y en particular al beta amiloide. Como se revisa adelante, se identifican inclusiones similares en otras miopatías, y su aparición por sí misma no confirma el diagnóstico, en particular, si no se detectan los cambios destructivos levemente inflamatorios de IBM. Incluso, el contexto clínico de estas otras enfermedades ocasiona poca dificultad para identificar las inclusiones como anomalías complementarias y pequeñas en la biopsia.

Un hecho de utilidad clínica ha sido la introducción reciente de pruebas para identificar los anticuerpos anticitosólicos que ya se mencionaron (anti-cN1, NT5C1A) y aparecen en 66% de las personas con IBM. Al parecer son específicos y auxilian en particular al permitir la diferenciación de esta enfermedad de otras miopatías inflamatorias, y su detección, cuando surge un perfil poco usual de debilidad que no es típicamente una miopatía inflamatoria. Probablemente sea útil identificar otros anticuerpos como anti-Jo, para confirmar los casos que poseen los elementos de un síndrome de mayor magnitud que incluya, por ejemplo, neumopatía intersticial.

Los estudios ultraestructurales indican que las inclusiones proteínicas se acumulan en los focos de estructuras tubulofilamentosas anormales, o cerca de ellas, en los núcleos y el citoplasma. No hay certeza de la índole de estos cambios directos. Las inclusiones tubulofilamentosas sugirieron a los primeros investigadores un origen viral, pero nunca se ha aislado agente alguno y en los estudios serológicos no se han obtenido pruebas que corroboren un origen infeccioso.

### Tratamiento

La miositis por cuerpos de inclusión no mejora de manera constante con la corticoterapia o el uso de otros inmunodepresores. Por tal razón, hay que pensar que tal enfermedad existe en casos resistentes de PM o DM aparente. Las concentraciones de CK y el grado de infiltración de leucocitos en los músculos suelen disminuir con la corticoterapia, a pesar de que la persona no mejora clínicamente. Sobre tales bases, [Barohn et al.](#) sugieren, que la respuesta inflamatoria no es la causa primaria de la destrucción muscular. En unos cuantos casos se ha logrado mejoría breve con el uso de IVIg, sobre todo en músculos debilitados que intervienen en la deglución, pero los beneficios inconstantes, hechos en estudios histopatológicos seriados no han detectado cambios. Dos estudios clínicos controlados no pudieron mostrar algún beneficio con la inmunoglobulina intravenosa. Se han probado la plasmaféresis y la leucocitoféresis, aunque con resultados desalentadores en términos generales. En una prueba preliminar de bimagrumab, un anticuerpo dirigido a la señalización del receptor de TGF- $\beta$ , se ha observado cierta mejoría de la masa muscular, pero no se ha presentado una demostración clínica definitiva del efecto. ([Amato et al, 2014](#))

La evolución de la enfermedad en muchos pacientes es inexorable con el transcurso de años, a veces es muy lenta, y ningún tratamiento ha modificado el pronóstico a largo plazo. A veces el trastorno queda bastante circunscrito y no rebasa los 10 años, con lo que genera menos discapacidad que los casos en que hay generalización.

### Problemas en el diagnóstico de las miopatías inflamatorias

El problema principal en este caso es diferenciar algún cuadro, de la miopatía por cuerpos de inclusión. El dilema específico de decidir cuáles pacientes de DM o PM deben ser sometidos a una valoración extensa para buscar un cáncer sistémico y alguna conjuntivopatía, se ha resuelto en forma parcial. Los autores realizan la revisión cuidadosa de radiografías de tórax, la práctica sistemática de estudios hematológicos y la exploración de las heces en busca de sangre, en todos los pacientes, y una valoración más extensa en personas mayores de 55 años y en fumadores de cualquier edad. La valoración de los dos tipos de pacientes mencionados incluye CT de tórax y abdomen, colonoscopia, ecografía pélvica, detección del antígeno oncológico (CA)-125, del antígeno carcinoembrionario (CEA; *carcinoembryonic antigen*), así como la práctica de otros estudios. En personas que en fecha reciente perdieron peso, que tienen anorexia u otras manifestaciones que sugieren algún cáncer, los autores también solicitan endoscopia de la porción superior del tubo digestivo y tomografía por emisión de positrones de todo el cuerpo.

Además de estos problemas importantes para diferenciar entre PM y DM, de IBM, facilitado por los métodos de detección de anticuerpos en esta última entidad, se hace una llamada de la atención hacia los problemas recientes con los que se han topado en relación con el diagnóstico:

1. *En el paciente con debilidad muscular proximal se establece de forma errónea el diagnóstico de distrofia muscular progresiva (en realidad, lo contrario ocurre con más frecuencia).* Los hallazgos que favorecen el diagnóstico de miositis son: 1) antecedentes familiares negativos (no obstante muchas distrofias se heredan de manera recesiva), 2) edad más avanzada al inicio de la enfermedad, 3) evolución rápida de la debilidad, 4) presencia o antecedente de evidencia de otras enfermedades del tejido conjuntivo, 5) concentración sérica alta de CK (de nuevo, puede elevarse en ciertas distrofias), 6) degeneración notoria y regeneración en la biopsia del músculo y, por último, si aún existe duda, 7) mejoría inconfundible con el tratamiento con corticoesteroides.
2. *Pacientes con enfermedad autoinmunitaria sistémica (artritis reumatoide, esclerodermia, lupus eritematoso, síndrome de Sjögren) en los que además se sospecha polimiositis.* El dolor en estas condiciones impide los esfuerzos intensos (seudoparesia algésica). Argumentos en contra de la coexistencia de miositis: 1) imposibilidad de corroborar debilidad que no guarda proporción con la atrofia muscular y la presencia de dolor ante movimientos pasivos de las extremidades; 2) trazos EMG normales; 3) concentraciones séricas normales de CK, y 4) datos normales en la biopsia de músculo, excepto, tal vez, en áreas de infiltración con células de inflamación crónica en el tejido conjuntivo de endomisio y perimisio (miositis intersticial).
3. *Si la mialgia es un signo notable, hay que confirmar la presencia de polimialgia reumática.* Este último síndrome se caracteriza por dolor, así como rigidez en músculos de cuello, hombros, brazos y a veces caderas y muslos; incluso el movimiento pasivo de las extremidades desencadena dolor porque el trastorno se localiza en zonas periarticulares. Un signo diagnóstico es aumento en la tasa de eritrosedimentación, que por lo común rebasa 65 mm/h, aunque suele ser de 100 mm/h (cifras mayores que las observadas en la miositis). Los datos de la biopsia de la arteria temporal a menudo indican alguna arteritis de células gigantes. Las concentraciones de CK (y por supuesto la biopsia de músculo) son normales. El diagnóstico de polimialgia reumática también se corrobora por la desaparición rápida del dolor después de administrar dosis pequeñas de [prednisona](#) (cap. 9).
4. *Pacientes con debilidad muscular circunscrita.* La debilidad o parálisis de los músculos de la mitad posterior del cuello con imposibilidad de sostener la cabeza, debilidad de ambos cuádriceps (circunscrita) y otras parálisis pelvico-cruales limitadas son ejemplos de tal entidad. Más a menudo resulta que el síndrome de cabeza colgante es causado por PM, mientras que los otros síndromes son un resultado de las formas circunscritas de distrofia o de enfermedad de neurona motora. Otra posibilidad que debe considerarse en casos de debilidad de cuello o cuádriceps es la miositis de cuerpos de inclusión, sobre todo si la debilidad es asimétrica. Las cifras de enzimas musculares en el suero son normales o un poco más elevadas. En el diagnóstico son útiles los datos de electromiografía y biopsia.
5. *Paciente con mialgia difusa y fatigabilidad.* Casi todos ellos presentan depresión, y rara vez alguna miopatía. A veces se identifican algunos casos originados por miopatía tóxica, en particular por algunas de las estatinas. Es necesario recurrir a estudios apropiados para descartar entidades como hipotiroidismo, enfermedad de McArdle, hiperparatiroidismo, miopatía por corticoesteroides, insuficiencia suprarrenal, y el comienzo de artritis reumatoide. Entre los signos que casi descartan la miositis están: 1) ausencia de la menor capacidad de contracción y 2) trazos EMG, niveles de enzimas séricas y signos de biopsia de músculo normales.
6. *Triquinosis, toxoplasmosis, VIH y otras causas infecciosas de miositis* pueden simular una miositis inmunitaria aguda, como se describe en las primeras secciones de este capítulo. En ocasiones, el diagnóstico de sarcoidosis se establece a partir de la biopsia muscular, pero las características miopáticas (debilidad y dolor) tienden a ser menores.

## Otras miopatías inflamatorias

Hay un gran número de miositis no afines y formas raras de miositis focales, así como cambios relativamente menores en músculos, que surgen en la evolución de enfermedades inflamatorias de vasos sanguíneos o infecciones sistémicas y curiosamente con ciertos tumores como los timomas. Muchas de éstas no ameritan una descripción amplia, pero se les describe con más detalle en monografías dedicadas a miopatías (consulte Banker). Se desconoce, por parte de los autores, cómo incorporar una entidad de miositis indudablemente rara y de descripción reciente, caracterizada por abundante infiltración con macrófagos y depósitos cristalinos de hidróxido de aluminio; también se caracteriza por un tipo de fascitis que responde a la infiltración notable de macrófagos y que ha sido vinculada con vacunaciones que contienen aluminio, pero las miositis no se han relacionado con esa entidad (consulte [Bassez et al.](#)).

Sin embargo, tres enfermedades miopáticas inflamatorias son muy características y deben ser del interés de los neurólogos: 1) miositis eosinófila, fascitis y síndrome de mialgia; 2) miositis orbitaria, y 3) sarcoidosis muscular.

### Miositis eosinófila y fascitis

Este término se ha aplicado a cuatro entidades clínicas que pueden diferenciarse, pero al parecer sobrepuestas: 1) fascitis eosinófila, 2) monomiositis eosinófila (en ocasiones múltiple), 3) polimiositis eosinófila y 4) síndrome de eosinofilia y mialgia.

#### Fascitis eosinófila

[Shulman](#), en 1974, fue el primero en informar este trastorno, que con facilidad se confunde con polimiositis. Describió los casos de dos varones con aspecto cutáneo parecido al de la esclerodermia y contracturas en flexión a la altura de las rodillas y los codos acompañadas de hiperglobulinemia, aceleración de la sedimentación eritrocítica y eosinofilia. La biopsia reveló fascia engrosada, que se extendía desde el tejido subcutáneo hasta el músculo y estaba infiltrada con células plasmáticas, linfocitos y eosinófilos; el propio músculo tenía aspecto normal y la piel carecía de los cambios histológicos característicos de la esclerodermia. Uno de los pacientes de Shulman se recuperó gracias a la administración de [prednisona](#).



Los múltiples informes subsiguientes respaldaron y amplificaron la descripción original de Shulman. La enfermedad predomina en varones en una proporción de 2:1. En la mayoría de los casos los síntomas aparecen entre los 30 y 60 años de edad y suele precipitarlos el ejercicio intenso (Michet et al.). Puede haber fiebre de grado bajo y mialgias, a lo que sigue el desarrollo subagudo de engrosamiento cutáneo difuso y limitación de los movimientos de las pequeñas y grandes articulaciones. En algunos individuos se puede demostrar debilidad de los músculos proximales e infiltración eosinófila de éstos (Michet et al.). Los exámenes repetidos de sangre descubren eosinofilia en la mayoría de los pacientes, pero no en todos. La enfermedad experimenta remisión espontánea o reacciona bien a los corticosteroides. Un número pequeño de pacientes recae y no responde al tratamiento, y algunos desarrollan anemia aplásica y una forma de enfermedad linfoproliferativa o mieloproliferativa.

#### Monomiositis eosinófila

La característica principal de este trastorno es la tumefacción dolorosa de un músculo de la pantorrilla o, menos a menudo, algún otro músculo. La biopsia descubre necrosis inflamatoria y edema de los tejidos intersticiales; los infiltrados contienen números variables de eosinófilos. El trastorno era tipificado como uno de los casos de los autores, una mujer joven que desarrolló esta tumefacción inflamatoria primero en una pantorrilla y tres meses después en la otra. La reacción de la paciente a la prednisona fue notable; la tumefacción y el dolor desaparecieron en dos a tres semanas y a continuación se observó que la fuerza de la contracción era normal. Cuando se dañan el tejido conjuntivo y el músculo puede sobrevenir una regeneración caótica de los fibroblastos y miofiblastos, con formación de una pseudotumoración que puede persistir por tiempo indefinido.

#### Polimiositis eosinófila

Layzer et al. describieron una tercera forma de este trastorno que clasificaron como “polimiositis subaguda” verdadera. Sus pacientes eran adultos y en ellos la debilidad de predominio proximal de los músculos había evolucionado durante varias semanas. Los signos de un trastorno muscular también eran típicos de PM, excepto que la infiltración inflamatoria predominante fue eosinófila y los músculos estuvieron hinchados y dolorosos. Además, el trastorno muscular era parte de una enfermedad general grave y diseminada típica del síndrome hipereosinófilo. Las manifestaciones generales consistieron en eosinofilia notable (20% a 55% de los leucocitos), afección cardíaca (trastornos de la conducción e insuficiencia congestiva), trastornos vasculares (fenómeno de Raynaud, hemorragias subungueales), infiltrados pulmonares, infarto cerebral, anemia, neuropatía e hipergammaglobulinemia. En dos pacientes fue favorable la reacción a los corticosteroides, aunque uno más falleció a los nueve meses. Layzer et al. observaron que la ausencia de arteritis necrosante era un signo que diferenciaba dicho proceso de la poliarteritis nudosa y del síndrome de Churg-Strauss. No pudo aislarse un agente infeccioso. Es probable que la causa de las lesiones sea un mecanismo alérgico, y en la opinión de los autores no se puede excluir una angitis como causa de todas las lesiones musculares.

Los últimos dos síndromes (monomiositis eosinófila y polimiositis) comparten algunos aspectos, como lo ilustran los casos de Stark, en los cuales la monomiositis se acompañaba de varias de las características generales descritas por Layzer et al. Una proporción imprecisa de casos se atribuyen a mutaciones de CAPN3, el gen de calpaina-3 (Krahn et al.). Aún más, algunos casos de polimiositis eosinófila sin manifestaciones sistémicas al final han resultado ser distrofia 2A muscular de cinturas escapulares y también fueron causadas por una mutación de la calpaina (p. ej., se consideran que ambas son “calpainopatías”). Las personas con el cuadro distrófico, que también muestran eosinofilia periférica, probablemente tienen miositis eosinófila.

#### Síndrome de eosinofilia y mialgia

A partir de 1980, una cantidad de informes esporádicos comprobó la presencia de una enfermedad generalizada tardía caracterizada por mialgias generalizadas graves y eosinofilia de la sangre periférica después del consumo contaminado de L-triptófano. Para finales de 1989 y hasta principios de 1990 ocurrió un brote masivo del síndrome de eosinofilia-mialgia con base en el cual se acuñó el nombre del síndrome. En Estados Unidos se han notificado más de 1 200 casos en los Centers for Disease Control and Prevention (Medsger), varios de ellos examinados por los autores. El origen del brote pudo seguirse hasta el uso de tabletas de L-triptófano de venta sin receta, que se utilizaban como un auxiliar para dormir distribuido por un solo fabricante, y que se encontraban contaminadas con etilidenobis-triptófano y ácido metil-tetrahidro-*b*-carbolino-carboxílico, ambos parientes cercanos químicos del L-triptófano (Mayeno et al., 1990, 1992).

El inicio fue relativamente agudo, con fatiga, fiebre de grado bajo y eosinofilia ( $>1\,000$  células/mm<sup>3</sup>). Las manifestaciones clínicas principales fueron dolor e hipersensibilidad musculares, calambres, debilidad, parestesias entre las extremidades e induración de la piel. En algunos casos se identificó una neuropatía axónica grave con recuperación lenta e incompleta. Las biopsias de piel, fascia, músculos y nervios periféricos descubrieron microangiopatía y reacción inflamatoria en los elementos del tejido conjuntivo, cambios semejantes a los observados en caso de esclerodermia, fascitis eosinófila y síndrome por aceite tóxico. El último síndrome se presentó como un brote en 1981 en España, inducido por el consumo de aceite de nabo silvestre (colza), y dio origen a una constelación de cambios clínicos y patológicos que en esencia eran idénticos a los producidos por el L-triptófano contaminado (Ricoy et al.; véase también el cap. 41). Las dos toxinas también tenían un vínculo químico estrecho, y han existido otros brotes más limitados de la neuropatía tóxica, por lo general desencadenados por aceite adulterado, para cocinar.

Las lesiones cutáneas y la eosinofilia de este síndrome responden al tratamiento con prednisona y otros fármacos inmunodepresores, pero otros síntomas persistieron. La neuropatía axónica intensa en los pacientes de los autores mejoró de modo incompleto en el curso de años, y uno de los pacientes terminó en discapacidad severa (confinado a silla de ruedas), con debilidad atrofica distal intensa después de 15 años. A pesar de que ha dejado de ser un problema que posiblemente atiendan los médicos, ha servido como modelo de futuros síndromes miopáticos peculiares causados por fármacos adulterados, que en otras circunstancias serían inocuos.

#### Miositis orbitaria aguda

Entre los diversos casos de afección inflamatoria orbitaria idiopática (seudotumor de la órbita y síndrome de Tolosa-Hunt, se describen en el cap. 13), existe un pequeño grupo en el que el proceso inflamatorio parece estar localizado en los músculos extraoculares. A este último grupo se aplica el término *miositis orbitaria aguda*. El inicio abrupto de dolor orbitario que se intensifica con los movimientos oculares, eritema conjuntival en sitios adyacentes a la inserción de los músculos, diplopía inducida por la restricción para



los movimientos oculares, edema palpebral y proptosis leve, constituye la característica clínica principal, pero se admite que no queda clara su diferencia del seudotumor orbitario. Puede extenderse desde una órbita hasta la otra. La sedimentación eritrocítica suele estar elevada y el paciente sufre malestar general, aunque sólo rara vez el trastorno ocular puede relacionarse con una enfermedad autoinmunitaria sistémica o cualquier otra anomalía general específica. La CT y la MRI han resultado de utilidad particular para demostrar tumefacción de los músculos oculares y distinguir entre miositis orbitaria y otros trastornos orbitarios y retroorbitarios inflamatorios remitentes (Dua et al.). Como regla, la miositis orbitaria aguda se resuelve de manera espontánea en cuestión de unas cuantas semanas, aunque puede reaparecer en el mismo ojo o en el opuesto. Al parecer, la administración de esteroides acelera la recuperación.

### Miopatía sarcoide, miositis granulomatosa y miositis nodular localizada

Hay ejemplos indudables de afección muscular en pacientes que experimentan sarcoidosis; según los autores ésta es menos frecuente y segura de lo que podría suponerse a partir de lo publicado. En algunos casos, la miopatía por sarcoide se manifiesta como una debilidad proximal indolora de progreso lento y algunas veces fulminante. Están elevadas las concentraciones séricas de CK. La biopsia muscular descubre la presencia de numerosos granulomas no caseosos. Sin embargo, estas lesiones también pueden encontrarse en pacientes de sarcoidosis que no padecen debilidad. Por lo común, las dosis moderadas de corticoesteroides (25 a 50 mg/día de prednisona) son eficaces en casos sintomáticos, pero se necesita agregar un inmunosupresor como la ciclosporina si en cuestión de semanas no hay mejoría manifiesta.

Han sido mucho más desconcertantes los casos de miopatía que presentan aspectos clínicos de la polimiositis idiopática y granulomas no caseosos en la biopsia muscular, pero sin pruebas de sarcoidosis del sistema nervioso, pulmones, huesos, piel o ganglios linfáticos. Estos casos ponen en duda la validez del granuloma muscular como criterio de sarcoidosis, pero el asunto no podrá resolverse mientras no se cuente con mejores definiciones y comprensión de su causa. Estos casos se clasifican hoy día como *miositis granulomatosa* y, si se limitan a un músculo o un grupo pequeño de músculos, *miositis nodular localizada* (Cumming et al.). En un síndrome, descrito por Namba et al., este tipo de miositis se combina con miastenia grave, miocarditis y tiroiditis. La enfermedad muscular ha sido vinculada con enfermedad de Crohn en pocas ocasiones. En algunos casos la microscopia electrónica reconoce invasión de las fibras musculares por linfocitos, lo que sugiere una reacción inmunológica mediada por células. Muy rara vez se identifica una miositis granulomatosa que complica la tuberculosis o la sífilis.

## DISTROFIAS MUSCULARES

Las distrofias musculares son un grupo de enfermedades degenerativas hereditarias y progresivas de músculo estriado (Cuadros 45-1, 45-2, 45-3). La intensidad de los cambios degenerativos en los músculos y la respuesta celular y la naturaleza de los fenómenos de regeneración diferencian a las distrofias, en su aspecto histológico, de otras miopatías y también tienen repercusiones respecto a su patogenia. La categoría de miopatías más benignas y relativamente no progresivas (cada una clasificada con arreglo a su imagen histopatológica especial como la de corpúsculos centrales, por nemalina, mitocondrial y enfermedades centronucleares) entraña mayores dificultades en su clasificación. A semejanza de las distrofias, existen trastornos predominantemente de músculos, de naturaleza hereditaria frecuente, que se sitúan en la categoría independiente, por su evolución no progresiva o lenta y sus características histoquímicas y ultraestructurales peculiares.

Cuadro 45-2

**DISTROFIAS MUSCULARES ESCOGIDAS<sup>a</sup>**

TIPO	VARIANTE GENÉTICA	DÉCADA DE INICIO	INCREMENTO DE CK	AFECCIONES
Distrofia miotónica (DM1)	Expansión de la repetición CTG intrónica en la miotonina cinasa	1° a 2°	1-2 ×	Debilidad distal, miotonía, cataratas, atrofia testicular, calvicie, arritmias
Miopatía miotónica proximal (DM2)	Expansión de la repetición de CCTG intrónica en la "proteína de dedos de cinc"	1° a 2°	1-2 ×	Se asemeja a la distrofia miotónica, con debilidad de músculos proximales, como dato sobresaliente, pero no comienza en la lactancia; hay debilidad facial con menor frecuencia.
Distrofia facioescapulohumeral	Disregulación multigénica en el telómero 4q	1°-4°	1-2 ×	Músculos de la cara, escapulares y tibial anterior.
Distrofia oculofaríngea	Expansión exónica de GCG (alanina) en la proteína de unión con poli-A	6°-7°	1-2 ×	Músculos orofaríngeos y elevador de los párpados
Miopatía de Bethlem	Colágeno VI, subunidades α1-3	1°-3°	1-4 ×	Debilidad proximal. Contracturas en dedo de mano, codo y rodillas. Puede aparecer en la forma de CMD.
Miopatía microfibrilar	Miotilina, desmina y αβ-cristalina	2° a 4°	1-5 ×	Alélica con LGMD-1 A

<sup>a</sup> La herencia en todas sigue un perfil autosómico dominante.

**Abreviaturas:** CCTG, citocina, citocina, timina, guanidina; CMD, distrofia muscular de niños; CTG, citocina, timina, guanidina; GCG, guanidina, citocina, guanidina; LGMD, distrofia muscular de cinturas de extremidades

Cuadro 45-3

**DISTROFIAS MUSCULARES DISTALES**

TRASTORNO HEREDITARIO	GEN	DÉCADA DE INICIO	INCREMENTO DE CK	AFECCIÓN
<i>Autosómico recesivo</i>				
Miopatía de Miyoshi (LGMD 2B)	Disferlina	2° a 3°	10-50 ×	Comienza en los músculos gemelos y en contadas ocasiones en el tibial anterior. Efectos genéticos idénticos pueden causar LGMD-2B. Afecta múltiples grupos musculares, pero no el corazón.
Miopatía Nonaka con vacuolas con reborde (IBM familiar)	GNE cinasa-epimerasa. UDP-N-acetilglucosamina-2-epimerasa/N-manosamina cinasa	2° a 3°	3-10 ×	Debilidad más distal que proximal. No hay afectación del cuádriceps. No hay afectación del corazón.
<i>Autosómico dominante</i>				
Distrofia distal de Welander	TIA1	4° a 5°	2-3 ×	La debilidad comienza en las manos. Evolución lenta. No afecta el músculo cardíaco.
Distrofia muscular tibial	TTN/Titina	4° a 8°	2-4 ×	Comienza con distribución tibial. No hay afectación del corazón.
Distrofia escapuloperonea	Ligada al cromosoma X (véase el <a href="#">cuadro 45-1</a> )	3° a 6°	2-10 ×	Debilidad escapuloperonea. Cuerpos hialinos en músculos. Pie péndulo de comienzo temprano.
Miopatía por desmina	Desmina/ αβ cristalino	3° a 4°	2-3 ×	Debilidad distal de comienzo y evolución lenta. Arritmias cardíacas (en algunas ocasiones fatales).
Gower-Laing	MYHC-1 (MYH7)	2° a 3°	3 ×	Tibial anterior (pie péndulo temprano)
Markersbery-Griggs	ZASP	2° a 2°	2 ×	Tibial anterior. Es común la miocardiopatía

*Abreviaturas:* IBM, miopatía con cuerpos de inclusión

La clasificación clínica actual de las distrofias musculares se basa predominantemente en la distribución de la debilidad de músculos dominantes y la mutación responsable; sin embargo, algunos de los tipos clásicos han conservado sus epónimos: Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Landouzy-Dejerine, Miyoshi, Welander, Fazio-Londe y Bethlem, constituyen algunos que todavía son útiles en resúmenes. A las entidades anteriores se agregan la distrofia miotónica y un grupo de las distrofias musculares congénitas por lo común graves.

El cúmulo extraordinario de información en cuanto a la naturaleza molecular de las distrofias constituye uno de los avances más satisfactorios de las ciencias neurológicas modernas. La mayor parte de las distrofias proviene de cambios en los elementos estructurales del miocito, principalmente en su membrana, pero también se han identificado otros mecanismos importantes. En concordancia con las opiniones expresadas en esta obra, los autores aceptan la orientación clínica para describir las distrofias musculares, que brinde la oportunidad de identificar en el futuro el tratamiento con base en el conocimiento de mecanismos moleculares, y se describe con arreglo a tal esquema cada una de las distrofias musculares.

La diferencia entre las enfermedades distróficas de músculos y las que son consecuencia de degeneración neuronal, fue un logro de los neurólogos en la segunda mitad del siglo XIX. En fechas anteriores se habían descrito casos aislados de distrofia muscular, pero no se diferenció entre enfermedades neuropáticas y miopáticas. En 1855, Duchenne, neurólogo francés, describió la atrofia muscular progresiva de niños que todavía tiene su nombre. Sin embargo, hasta la segunda edición de su monografía en 1861, se reconoció como un síndrome propio el de “paraplejía hipertrófica de la lactancia”. En 1868 dicho científico pudo hacer una descripción global y detallada de 13 casos y reconoció que la enfermedad tenía origen muscular y se circunscribía a varones. [Gowers en 1879](#) hizo una descripción ejemplar de 21 casos que observó personalmente y llamó la atención hacia la forma característica por medio de la cual dichos pacientes se levantaban desde el suelo (signo de Gowers). Erb en 1891 materializó el concepto clínico e histológico de un grupo de enfermedades causadas por degeneración primaria de músculos, que denominó *distrofias musculares*. Landouzy y Déjerine en 1894 publicaron las primeras descripciones de la distrofia facioescapulohumeral; Fuchs en 1890, hizo lo propio con la miopatía ocular progresiva; [Steinert, Batten y Gibb en 1909](#), describieron la distrofia miotónica; Gowers en 1888, detalló lo referente a la distrofia distal, tema que trataron [Milhorat y Wolff en 1943](#), [Welander en 1951](#) y [Miyoshi et al., en 1986](#); [Victor et al., en 1962](#) detallaron las características de la distrofia oculofaríngea. Referencias a los trabajos mencionados y de otras de importancia histórica se incluyen en las investigaciones

de Kakulas y Adams, de Walton et al., de Engel y Franzini-Armstrong, y en fecha reciente, las de Amato y Russell.

En una historia más reciente de las distrofias, el hecho más notable fue el descubrimiento por parte de Kunkel en 1986, del gen de distrofina y su producto proteínico. Desde esa fecha se han acumulado extraordinariamente datos moleculares-genéticos, ultraestructurales y bioquímicos respecto a las distrofias musculares, que han ampliado enormemente los conocimientos de sus mecanismos. También se han esclarecido puntos inciertos en cuanto a su cuadro clínico inicial lo cual obligó a revisar las clasificaciones anteriores.

### Distrofia muscular de Duchenne (Mutación DMD)

De las distrofias musculares de comienzo temprano es la más frecuente y mejor conocida; en los inicios de la niñez sigue una evolución progresiva relativamente rápida. Su incidencia se sitúa entre el 13 y 33 x 100 000 personas cada año, o en promedio, uno en cada 3 300 recién nacidos varones vivos. Se advierte una predilección familiar intensa, ya que la enfermedad es transmitida por un rasgo recesivo del cromosoma X que aparece casi exclusivamente en los varones, y que involucra el gen DMD y la proteína distrofina. Sin embargo, la revisión cuidadosa de la madre de estos niños afectados indica una menor afectación muscular incluso en la mitad de ellas, datos que destacaron Roses et al., (frecuencia mayor que la acumulada en la experiencia escasa de los autores). En promedio, 30% de los pacientes no tienen el antecedente familiar de la enfermedad, y son ejemplo de mutaciones espontáneas.

En contadas ocasiones en niñas de corta edad aparece una distrofia muscular de tipo Duchenne proximal e intensa. Su aparición puede tener varias explicaciones. Las mujeres pueden tener únicamente un cromosoma X, como ocurre en el síndrome de Turner (XO), cromosoma que porta el gen de Duchenne o puede operar el principio de Lyon, es decir, hay inactivación del cromosoma X indemne del padre que permite la expresión de la proteína Duchenne mutada, proveniente del cromosoma materno en una gran proporción de células embrionarias (mosaicismo). También se observa que gran parte de las distrofias infantiles en niñas resultan tener un tipo totalmente diferente causado por una mutación recesiva autosómica que originó una distrofia de cinturas escapulares que se expone en párrafos siguientes.

### Manifestaciones clínicas

La distrofia muscular de Duchenne por lo común se identifica hacia el tercer año de vida y casi siempre se le detecta antes del sexto año. Prácticamente la mitad de los niños tienen manifestaciones de la enfermedad antes de comenzar a caminar. Muchos de ellos muestran una desviación levemente retrógrada en otras formas (como alteraciones cognitivas leves) y en primer término, a veces no se identifica la debilidad muscular. Una de las pistas puede ser el incremento extraordinario en el nivel de CK. En otro grupo de niños de corta edad, la poca disposición del pequeño para caminar o correr normalmente para la fecha esperada, hace que sus padres lo lleven al médico o después de haber alcanzado tales “puntos motores definitorios” tienen un aspecto menos activo del esperado y fácilmente se caen. Conforme transcurre el tiempo se tornan manifiestos otros signos como dificultad cada vez mayor para caminar, correr y subir escaleras, y aparición de lordosis lumbar excesiva y marcha de ánade. Después de haber afectación inicial de los músculos psoasiliaco, cuádriceps y glúteos, aparece la debilidad de los músculos pretibiales (pie péndulo y marcha en puntillas). Los músculos de la cintura pectoral y miembros escapulares muestran afectación después de los pelvicultrales y se advierte ataque de los serratos, los segmentos anteriores de los pectorales, el dorsal ancho, el bíceps y el supinador largo, más o menos en el orden anterior.

El agrandamiento de las pantorrillas y de otros músculos es progresivo en las etapas iniciales, pero muchos de ellos, incluso los que originalmente mostraban agrandamiento, terminan por disminuir de volumen; solamente los gastrocnemios y en menor magnitud los vastos externos y los deltoides siempre conservan su gran volumen, peculiaridad que a veces atrae la atención antes de que se manifieste la debilidad. Los músculos agrandados tienen una consistencia firme “gomosa” y son un poco más débiles y más hipotónicos que los sanos. El agrandamiento muscular es una pseudohipertrofia. En raras ocasiones todos los músculos son grandes y fuertes al principio, incluso los de la cara, como se observó en uno de los casos de síndrome de Duchenne que atendieron los autores (el término fue tomado de la estatua de mármol, el Hércules Farnese); histológicamente existe una hipertrofia muscular verdadera.

Los músculos de la cintura pélvica, la columna lumbosacra y los hombros se tornan débiles y tienen menor tamaño, y ello explica algunas peculiaridades clínicas. La debilidad de los músculos del abdomen y masa paravertebral es la explicación de la postura lordótica y el abdomen protuberante cuando el niño está de pie y laseudocifosis o redondeamiento dorsal cuando está sentado. La debilidad de los extensores de la rodilla y de las caderas interfiere en el equilibrio y en actividades como el ascenso de escaleras o levantarse de una silla, o adopción de una postura agachadiza o de hombros encogidos. En la posición erecta y durante la marcha el paciente separa ampliamente sus pies para aumentar la base de sustentación. Para levantarse desde una posición sedente la persona en primer lugar flexiona el tronco y las caderas, coloca las manos en las rodillas e impulsa el tronco hacia arriba al utilizar las manos y ascender por los muslos. Al levantarse del suelo en primer lugar asume una posición de cuatro puntos (cuadrúpeda) al extender los brazos y las piernas al máximo posible y después se las arregla con cada mano de manera alternada, con el muslo correspondiente (el signo atribuido por costumbre a Gowers); al levantarse desde el decúbito la persona gira su cabeza y tronco y se impulsa hacia los lados hasta llegar a la posición sedente. S.A.K. Wilson utilizó una frase alternativa para describir las anomalías características y definir la bipedación y la marcha: el paciente “se coloca a horcajadas cuando está de pie, y camina como pato”. La marcha en ánade o de pato es el resultado de la debilidad bilateral del glúteo mediano. Muchos de los niños afectados muestran una tendencia a caminar sobre los dedos de sus pies como consecuencia de contracturas en los músculos gemelos. Es frecuente el dolor en la pantorrilla. El debilitamiento en los músculos que fijan el omóplato al tórax (serrato mayor, trapecio en su segmento inferior y romboide) hace que sobresalgan los omóplatos (escápula alada), en la que se detectan los ángulos escapulares por arriba de los hombros cuando el médico ve frente a frente al paciente.

Más adelante, la debilidad y la atrofia se propagan a los músculos de las piernas y los antebrazos. Entre los afectados preferentemente están los flexores del cuello, los extensores del carpo, el supinador largo, la porción costal del pectoral mayor, el dorsal ancho, el bíceps, el tríceps y el tibial anterior y los peroneos. Por lo común quedan indemnes los músculos extraoculares, los de la cara, los bulbares y los de la mano, aunque en etapas posteriores de la enfermedad surge debilidad de los músculos de la cara y los esternocleidomastoideos y el diafragma. Conforme muestran atrofia los músculos del tronco, sobresalen los huesos del esqueleto. El espacio entre las costillas inferiores y las crestas ilíacas se acorta con la atrofia y la debilidad de los músculos abdominales.

Los miembros por lo común están laxos y “deslizantes”, pero, conforme evoluciona la discapacidad, aparecen contracturas fibrosas como consecuencia de que las extremidades persistan en una sola posición y por el desequilibrio entre agonistas y antagonistas. En los comienzos de la fase ambulatoria de la enfermedad los pies asumen una posición equinovaro, por acortamiento de los músculos posteriores de la pantorrilla y por desaparición de la oposición normal de los músculos pretibiales y peroneos. Más adelante, aparece acortamiento permanente de los músculos isquiotibiales porque no tienen la oposición de los cuádriceps más débiles. En forma semejante, aparecen contracturas en los flexores de la cadera por la debilidad relativamente mayor de los extensores de ese órgano y los músculos abdominales; lo anterior ocasiona “basculación” pélvica y lordosis compensadora para conservar el equilibrio en la posición de bipediación. Las consecuencias de las contracturas mencionadas explican la posición habitual del paciente de distrofia de Duchenne: lordosis lumbar, flexión y abducción de la cadera, y flexión de rodillas y plantas. Las contracturas anteriores, conforme se intensifican, contribuyen importantemente a la imposibilidad final de la marcha. Aparece escoliosis como consecuencia del debilitamiento desigual de los músculos paravertebrales y de las contracturas en flexión de los antebrazos una vez que el niño no puede caminar.

Hay disminución de los reflejos tendinosos que terminan por desaparecer conforme lo hacen las fibras musculares, y los reflejos aquileos son los últimos en desaparecer. Los huesos se adelgazan y desmineralizan y tardan en aparecer los centros de osificación. El músculo liso queda indemne, pero el corazón es afectado con diversos tipos de arritmias. En los trazos ECG se advierten ondas R sobresalientes en las derivaciones precordiales derechas, y ondas Q profundas en las derivaciones precordiales izquierdas y de extremidades, como consecuencia de la desaparición de fibras miocárdicas y la fibrosis que sustituye a la porción basal de la pared del ventrículo izquierdo (Perloff et al.).

El paciente muere como consecuencia de infecciones e insuficiencia respiratoria, y en ocasiones por descompensación cardíaca. Los niños con distrofia de Duchenne por lo común viven y llegan a finales de la adolescencia, pero una tasa no mayor de 20% a 25%, rebasan los 25 años de edad. Los pacientes pasan los últimos años de su vida en silla de ruedas, y por último, solamente en reposo permanente en la cama.

En muchos casos se observan grados leves de retraso en el desarrollo que no es progresivo. El coeficiente intelectual, en promedio, es de 85 y casi 25% de los pacientes tiene ese coeficiente en un nivel menor de 70, pero los límites han sido 40 a 130 puntos.

Como se mencionó, se estudiaron a las mujeres portadoras de la enfermedad (es decir madres de niños afectados) y describieron debilidad y agrandamiento moderados de la pantorrilla, así como incremento de las cifras de CK y anomalías del EMG y en la biopsia muscular, todos en grado pequeño, en más de la mitad de los sujetos; como se mencionaba antes, los fenómenos anteriores son mucho más frecuentes que en los pacientes atendidos por los autores, y en los que forman parte de la experiencia de colegas. Un corto número de mujeres portadoras manifiestan una miopatía moderada que simula a la distrofia de cinturas de extremidades (véase más adelante). Las fibras musculares de tales pacientes (mujeres conocidas como portadoras *manifiestas o sintomáticas*) muestran un mosaico de inmunotinción que se menciona en apartados anteriores, en el cual algunas fibras tienen distrofina y otras no la tienen (Hoffman et al., 1988). Dicha información diagnóstica es en particular útil en el consejo genético.

Las concentraciones séricas de CK son 25 a 200 veces mayores de lo normal, lo cual, junto con los trazos de EMG y los signos de biopsia de músculo permiten descartar la atrofia muscular espinal. En el EMG se advierten fibrilaciones, ondas positivas, o potenciales de unidad motora polifásicos breves y de baja amplitud, y en ocasiones descargas de alta frecuencia. La mujer portadora puede presentar las mismas anomalías, aunque con intensidad mucho menor. En apartados siguientes se revisan las bases moleculares y genéticas de la enfermedad.

## Distrofia muscular de Becker

La distrofia mencionada, de menor intensidad, guarda semejanza clínica con la de tipo Duchenne y también en sus mecanismos genéticos y ultraestructurales que involucran el mismo gen DMD que en el tipo Duchenne. Desde hace mucho se observó que existían mezclas con el grupo de Duchenne en algunos casos de tipo benigno. En 1955, Beckery Keiner declararon que esta última podría ser separada como una entidad propia, la cual desde entonces recibió el nombre de distrofia muscular de Becker. Es difícil conocer su incidencia, pero se ha calculado que es de tres a seis casos por cada 100 000 varones recién nacidos vivos. A semejanza de la forma de Duchenne, es un trastorno ligado al cromosoma X limitado prácticamente a varones y transmitido por mujeres. Causa debilidad e hipertrofia de los mismos músculos afectados en la distrofia de Duchenne, pero aparece en etapa ulterior (media de edad: 12 años; límite: cinco a 45 años). Los varones con distrofia de Duchenne terminan por depender de una silla de ruedas en los comienzos del segundo decenio de la vida, pero es común que los pacientes de distrofia de Becker caminen perfectamente incluso en la etapa adulta de la vida. En comparación con la distrofia de Duchenne, los que tienen los tipos de Becker e intermedios conservan su capacidad de levantar la cabeza de la cama. Los autores, por ejemplo, han atendido pacientes que cumplieron con el servicio militar, sin que se detectara su enfermedad. El diagnóstico es relativamente fácil en caso de haber afectación de tíos maternos, y si el paciente todavía camina. Las funciones psíquicas por lo general son normales y la afectación del corazón es menos frecuente de lo observado en la distrofia de Duchenne, pero existen casos cuya manifestación inicial es la de una miocardiopatía, y se sabe del caso de dos hermanos en los cuales se hizo trasplante cardíaco antes de que se detectara la enfermedad. Kuhn et al., han señalado el árbol genealógico en que hubo tempranamente afectación del miocardio y mialgias con calambres, como signos sobresalientes. La base molecular-genética de esta forma se discute a continuación.

## Patología de las distrofias de Duchenne y Becker

En las fases incipientes de la distrofia de Duchenne los signos más característicos son la notable degeneración segmentaria y la fagocitosis de fibras musculares aisladas o en grupos, así como signos de actividad degenerativa (basofilia de sarcoplasma, hiperplasia y nucleación de núcleos sarcolémicos y la presencia de miotubos y miocitos). La distrofia induce un proceso regenerador y restaurador, lo cual explica el aspecto de las fibras en “horquilla” (utensilio agrícola), y el agrupamiento de fibras finas con núcleos sobresalientes. El sarcoplasma y el sarcolema necrótico son eliminados por mononucleares fagocitos (macrófagos). También se observa en la región, escasos linfocitos T, lo cual sugiere inflamación. Se observa hialinización del sarcoplasma en muchas fibras en degeneración y sin ella. En los cortes longitudinales se les identifica en la forma de bandas de contracción, que expresan la irritabilidad del músculo distrófico. El fenómeno anterior puede surgir antes de que aparezca degeneración en grado importante, y es un signo más extenso en el trastorno de tipo Duchenne, que en otras distrofias. Finalmente se perciben cambios histológicos que son comunes en todos los tipos de distrofias musculares avanzadas: desaparición de fibras musculares, fibras residuales de calibre menor y mayor de lo normal todas en disposición desordenada y la reacción secundaria

de incremento de lipocitos y fibrosis.

Al parecer, la hipertrofia muscular es consecuencia del agrandamiento de las fibras restantes indemnes, inducido por la acción o trabajo, al haber lesión de fibras vecinas. Sin embargo, también surgen ejemplos de hipertrofia verdadera de los músculos en su totalidad, antes de que aparezca el primer signo de debilidad, y es una situación difícil de explicar. En esos casos puede haber fibras gruesas, cuando en la mejor de las situaciones aparecen únicamente unas cuantas fibras en degeneración. El signo más común de la pseudohipertrofia es consecuencia de la sustitución de miocitos degenerados por lipocitos, pero en etapas tempranas, la presencia de muchas fibras engrosadas puede contribuir al agrandamiento del músculo. Por todo lo expuesto, la hipertrofia verdadera al parecer cede para que surja pseudohipertrofia. En la etapa tardía del cuadro distrofico persisten sólo unas cuantas fibras musculares dispersas, prácticamente pérdidas en un mar de lipocitos. Es un hecho notable que la fase tardía o de “desgaste total” la poliomiositis crónica se asemeje a la distrofia muscular, y signos como depleción de la población de fibras, con el hecho de que las fibras residuales tengan calibre variable y aumenten el número de lipocitos y tejido fibroso de endomisio; solamente faltan las fibras hipertróficas de la distrofia. Este cuadro similar confirma que muchos de los cuadros típicos de la distrofia muscular son inespecíficos y reflejan predominantemente el carácter crónico del proceso miopático.

### Biología molecular de las distrofias de Duchenne y Becker

El progreso de mayor trascendencia en el terreno de las distrofias musculares de Duchenne y Becker fue el descubrimiento de la mutación del cromosoma X, por parte de Kunkel en lo que después se denominó DMD y de su producto génico *distrofina* (Hoffman et al., 1987). Esta proteína es expresada en músculo liso y de fibra estriada, el miocardio y también en el cerebro. Hasta la fecha el gen de distrofina es el de mayor tamaño identificado en humanos y abarca más de 2 Mb de DNA; ello explica parcialmente el dato de que 33% de los varones afectados tiene una mutación espontánea de dicho gen. La mayor parte de las mutaciones son deleciones y, combinadas con las duplicaciones menos frecuentes, representan más de dos tercios de los casos.

La cuantificación bioquímica de la distrofina y su demostración histoquímica cerca del sarcolema permitió el diagnóstico preciso de los fenotipos de Duchenne y Becker a partir de material de biopsia y esclareció la relación entre los dos cuadros patológicos mencionados. La distrofina no aparece en personas con el fenotipo Duchenne, pero sí está presente aunque con estructura anormal, en la de tipo Becker. Aún más, existen fenotipos intermedios entre las formas clásicas de Duchenne y Becker, y se caracterizan por una cantidad de distrofina menor de lo normal. Las distrofias de Duchenne y Becker y sus formas intermedias reciben el nombre de *distrofinopatías*.

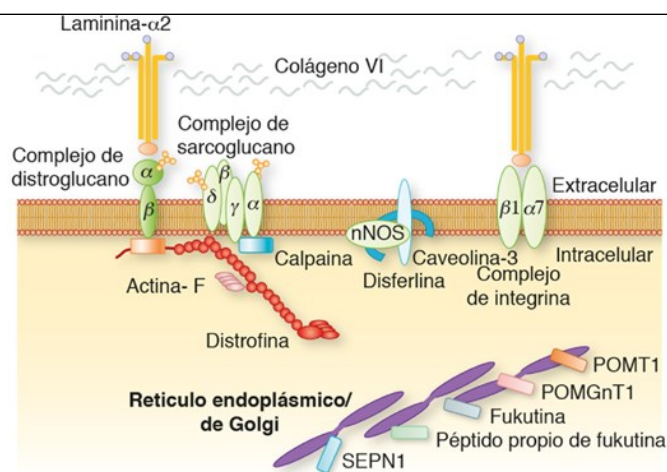
En las neuronas del encéfalo y el tronco del encéfalo, y en astrocitos, células de Purkinje y Schwann y en nódulos de Ranvier (Harris y Cullen) se identifica una forma levemente distinta de la distrofina que se origina en un segmento diferente del gen. La deficiencia de distrofina cerebral, en una forma por lo demás no explicada, pudiera originar el retraso leve del desarrollo cognitivo. Será interesante saber la forma en que tal deficiencia entorpecería el desarrollo encefálico y si existe alguna conexión con algunos casos de coeficiente intelectual bajo, sin distrofia muscular.

La figura 45-2 representa esquemáticamente las bases estructurales de las distrofinopatías y algunas de las distrofias y estructuras de extremidades y congénitas que se definen más adelante. En el músculo estriado y miocardio normales, las distrofinas se localizan en la superficie citoplásmica del sarcolema, sitio en que interactúa con la actina F del citoesqueleto (la estructura filamentosa de refuerzo del miocito). La distrofina está ávidamente unida a un complejo de proteínas sarcolémicas conocidas como propias de la distrofina (DAP, *dystrophin-associated proteins*) y las glucoproteínas propias de la distrofina (DAG, *dystrophin-associated glycoprotein*). Tienen importancia biológica especial en dicho complejo tales proteínas y las glucoproteínas de 156-kDa llamadas *distroglucano*; este último en realidad está fuera del miocito y vincula a la membrana sarcolémica con la matriz extracelular (el segmento interno de la membrana basal) al unirse con la merosina, subunidad de la laminina. El complejo de distrofina-glucoproteína actúa en este esquema como un vínculo estructural transsarcolémico entre el citoesqueleto subsarcolémico y la matriz extracelular. Aún más, cada una de las proteínas unidas a la membrana (adhalina, merosina y laminina) interviene en distrofias musculares específicas, como se describe más adelante.

FIGURA 45-2.

**Organización molecular del complejo de distrofina-glucoproteína en la membrana, y el sarcolema del aparato reticuloendoplásmico-Golgi.** Dichas proteínas están vinculadas con distrofias de Duchenne, de cinturas de extremidades, de Miyoshi y otras de tipo congénito. Consultar los detalles en el texto.





Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.R. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11ª. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La falta de distrofina causa una pérdida correspondiente de DAP y disociación del complejo de distroglicano-proteína; los cambios anteriores tornan al sarcolema susceptible de mostrar roturas y desgarros durante la contracción muscular, hipótesis que Mokri y Engel plantearon originalmente que es compatible del todo con las anomalías ultraestructurales que caracterizan a la distrofia de Duchenne. Estos autores detectaron defectos de la membrana plasmática (sarcolema) en una gran proporción de fibras musculares hialinizadas no necróticas, que permitía la penetración de líquido y calcio extracelulares. Se ha planteado que la penetración de calcio activa proteasas e intensifica la degradación de proteínas. Los defectos de la membrana y las alteraciones acompañantes en la región subyacente de la fibra constituyen uno de los primeros cambios patológicos de mayor trascendencia en la distrofia muscular y explican la fuga de CK y otras enzimas musculares, al suero.

### Diagnóstico de las distrofias de Duchenne y Becker

El análisis del gen de distrofina en el DNA obtenido de leucocitos o de 50 mg de músculo de fibra estriada permite identificar las mutaciones génicas en los pacientes de Duchenne y Becker y diferenciar entre ambos cuadros patológicos. También por medio de la inmunotinción de músculo para identificar distrofina se ha diferenciado entre los trastornos de Duchenne y Becker y el estado de portador, así como otras miopatías. En otro método alternativo creado por Byers et al., se usa ELISA para medir las concentraciones de distrofina de muestras de músculos para biopsia. El estudio anterior constituye una técnica rápida relativamente barata para corroborar el diagnóstico de distrofias musculares de Duchenne y Becker y diferenciarlas de cuadros no similares a ellas.

### Otras distrofinopatías menos comunes

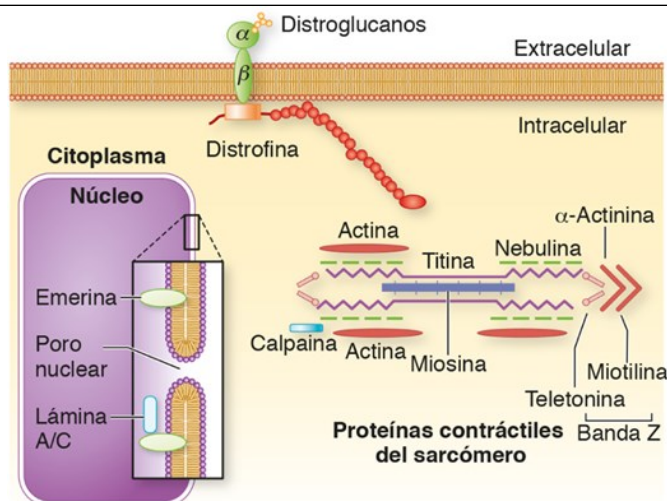
La identificación de la proteína distrofina ha permitido esclarecer tipos más raros de anomalías de esta sustancia. Uno, descrito por Gospe et al., asume la forma de un *síndrome de mialgias-calambres-mioglobunuria* familiar ligada al cromosoma X que es consecuencia de la delección del primer tercio del gen de distrofina. Los cambios musculares son poco intensos y no progresivos, relativamente. Otra distrofinopatía asume la forma de *miocardiopatía ligada al cromosoma X* que se caracteriza por insuficiencia cardíaca progresiva en personas jóvenes sin manifestaciones clínicas de debilidad de músculo estriado; en la biopsia de dicho tipo de músculo se advierte menor inmunorreactividad a la distrofina (Jones y de la Monte). En otro tipo más, la deficiencia de glicerol-cinasa, se acompaña de grados diversos de hipoplasia suprarrenal, deficiencias cognitivas y miopatía.

### Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (EMD y otras mutaciones)

Se trata de un grupo muy heterogéneo de trastornos que abarca como mínimo seis tipos genéticos diferentes y el más común probablemente sea la distrofia muscular ligada al X, que se caracteriza por el signo especial de contracturas musculares. El trastorno es relativamente benigno en comparación con el observado en la distrofia de Duchenne, al menos en la medida en que las personas más afectadas viven hasta la edad adulta. Fue descrito por primera vez por Emery-Dreifuss y más tarde por Hopkins y Merlini et al. El defecto génico primario es una deficiencia de la proteína emerina, constituyente de la membrana nuclear, codificada por EMD en el cromosoma X (fig. 45-3). Sin embargo, también se han descrito formas dominantes autosómicas con mutaciones del gen de laminina A/C (denominado LGMD 1B que afecta obviamente a niños y niñas), una forma adicional ligada a X causada por mutaciones en FHL-1, así como mutaciones esporádicas y dominantes de los demás genes que codifican proteínas totalmente diferentes. Un dato que ha complicado los conocimientos completos de dicho síndrome es la apreciación reciente que en dichos casos no se observan las mutaciones mencionadas.

FIGURA 45-3.

Esquema de proteínas nucleares y contráctiles del músculo. Estas proteínas se refieren a la distrofia de Emery-Dreifuss y a varias distrofias distales y congénitas, así como a varias distrofias de los cinturones de las extremidades. Detalles en el texto.



Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de neurología, 11e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

La edad de inicio va de la niñez a finales de la adolescencia o la vida adulta. La debilidad afecta en primer lugar a los músculos del brazo y la cintura pectoral y más tarde la cintura pélvica y músculos distales de las extremidades inferiores. El signo característico de la enfermedad es la aparición temprana de contracturas en los flexores del codo, extensores del cuello y posteriores de la pantorrilla. En ocasiones hay afectación de los músculos de la cara. No se observa hipertrofia ni pseudohipertrofia ni hay alteraciones de las funciones cognitivas. Sin embargo, un acompañamiento frecuente es la miocardiopatía grave con defectos de conducción variables de tipo fino auricular y auriculoventricular.

La evolución de la miopatía por lo general es benigna, muy semejante a la de la distrofia de Becker, pero en algunos casos la debilidad y las contracturas son intensas y en ocasiones la persona muere repentinamente por trastornos cardíacos. Por tales razones, puede salvar la vida gracias a la vigilancia estrecha por parte de un cardiólogo y la colocación de un marcapaso con fin profiláctico, en el momento adecuado.

Los tipos de distrofia de Emery-Dreifuss, menos frecuentes como se mencionó, tienen un componente *escapuloperoneo* (gen *FHL-1*) o *humeroperoneo* (mutación de laminina).

**Distrofia muscular facioescapulohumeral (FSH, *facioscapulohumeral muscular dystrophy* de Landouzy-Dejerine, Mutación de *DUX4*)**

Este trastorno es una distrofia de evolución lenta que afecta predominantemente los músculos de la cara y los hombros, a menudo con periodos largos de detención casi completa. El mecanismo de herencia suele ser autosómico dominante. Casi todos los casos comprenden la distrofia muscular facioescapulohumeral 1 (FSHD1); 5% a 10% de tales situaciones han sido designadas FSHD2, y en ellas en fecha reciente se detectó la mutación. El cuadro clínico inicial es muy similar en todos los casos.

A pesar de que es menos frecuente que las distrofias de Duchenne miotónicas, FSH no es un trastorno raro (la incidencia anual estimada es de 5 casos: 100 000 personas y los autores han detectado uno o más casos al año). Por lo común comienza entre los seis y los 20 años, pero se sabe de casos ocasionales que comenzaron en la fase inicial de la vida adulta. Los signos físicos importantes son debilidad y atrofia de los músculos afectados. Sólo en contadas ocasiones hay pseudohipertrofia mínima. Por norma, las primeras manifestaciones incluyen dificultad para elevar los brazos por arriba de la cabeza y prominencia de las escápulas (escápula alada), aunque inicialmente llamó la atención la debilidad bifacial incluso en la niñez temprana. Se advierte afectación particular del orbicular de los párpados, el cigomático y el orbicular de los labios, en tanto que no hay afección de los maseteros, los temporales, y músculos extraoculares, faríngeos y de la respiración. El paciente no puede cerrar firmemente los párpados ni los labios, ni silbar; se advierte una laxitud peculiar de los labios y tendencia a la protrusión. Casi invariablemente hay afectación de los segmentos anteriores de los músculos trapecios y los fascículos esternales de los pectorales. A diferencia de ello, los deltoides pueden parecer extraordinariamente grandes y fuertes, imagen que puede ser considerada erróneamente como pseudohipertrofia. El proceso atrófico que avanza afecta los músculos esternocleidomastoideos, serratos mayores, romboides, masa común espinal, dorsal ancho y finalmente los deltoides. Los huesos de los hombros sobresalen, y también las escápulas, y están elevadas (escápula alada o contorno de “ángeles”), también las clavículas son muy notorias. El pliegue axilar anterior desciende como resultado de consunción de los músculos pectorales. Por lo regular la consunción del bíceps es menor que la del tríceps, y es todavía menos intensa en los supinadores largos, de tal forma que el brazo puede tener menor diámetro que el antebrazo (efecto de “Popeye”). Los músculos de la pelvis son afectados en etapa ulterior y en menor grado, con lo cual surge lordosis leve e inestabilidad pélvica. Los músculos pretibiales se debilitan y a la marcha de ánade se agrega el pie péndulo. Es muy frecuente (según señalamientos de [Awerbuch et al.](#)), el signo de Beever que es el desplazamiento ascendente del ombligo cuando se flexiona el cuello, como consecuencia de debilidad de los músculos de la zona baja del vientre, pero los autores no han detectado tal manifestación en los casos tempranos.

En el comienzo e incluso durante toda la evolución, la debilidad muscular puede ser asimétrica (protrusión de una sola escápula). Muchos de los pacientes con grados menos intensos de esta forma de distrofia no se percatan de la enfermedad. Ello fue lo que ocurrió en cerca de la mitad de grandes series de enfermos descritas por [Tyler y Stephens](#) en la población mormona en Utah. En cualquier punto, la enfermedad prácticamente se detiene. Sin embargo, 15% a 20% de los pacientes finalmente terminan por necesitar una silla de ruedas ([Tawil et al.](#)).

Un signo interesante de este grupo de enfermedades es la falta congénita ocasional de un músculo (amioplasia de un pectoral, del supinador largo o del bíceps crural) o parte de un músculo en pacientes que más tarde presentan los signos típicos de padecimientos. Se sabe que en ocasiones hay afectación tardía de los músculos extraoculares. La afectación del corazón es poco común, pero en algunos casos se han identificado taquicardia, cardiomegalia y arritmias. Las funciones cognitivas son normales. Las

concentraciones séricas de CK son normales o un poco elevadas.

A nivel molecular se ha observado que FSHD1 muestra un vínculo constante con deleciones de magnitud variable en *DUX4*, que se localiza en el extremo del cromosoma 4q. Dicho trastorno es consecuencia de alteraciones del segmento no codificador de DNA. Las deleciones en un segmento repetitivo interfieren en la estructura de cromatina y permiten la expresión de genes normalmente inactivos como *DUX4*. Son susceptibles de tener la enfermedad únicamente personas con un alelo que contiene un segmento FSHD2 de repetición (las llamadas repeticiones D4Z4). Una mutación totalmente distinta en un gen que conserva la integridad estructural de la cromatina, explica FSHD2, que es menos común; dicho cambio causa hipometilación de los segmentos D4Z4 (mecanismo epigenético), y en consecuencia, también depende del alelo de repetición permisiva.

Se conoce una variante en que hay afectación únicamente de los músculos del hombro y el brazo, respetando los músculos de la cara y otra forma, con pie péndulo en ambos lados (Krasnianski et al.). En algunos casos, por lo común con deleciones graves del locus FSH del cromosoma 4, también hay una evolución relativamente rápida y de comienzo temprano y un vínculo con diplejía facial, sordera neurosensorial y en algunos casos, desprendimiento exudativo de la retina (enfermedad de Coats). Fitzsimmons et al, usando la angiografía de fluoresceína, detectaron otras anomalías retinianas diversas: telangiectasia, oclusión, fuga y microaneurisma; en la mayor parte de los casos, tales anomalías sugirieron que esas afecciones retinianas forman parte integral de la enfermedad. Manifestaciones menos frecuentes de FSHD incluyeron la escápula alada aislada y otros signos de debilidad focal como pie péndulo, indemnidad de los músculos faciales y una variante de la debilidad de cintura de extremidades, y en raras ocasiones PEO.

## Distrofia muscular escapuloperonea

Éste es un grupo heterogéneo de miopatías que comparten la distribución topográfica denominativa de debilidad y atropía, que generalmente comienza en la infancia pero con una gran variabilidad. A partir del informe de Brossard de 1886 se han publicado varias notificaciones acerca de un tipo distintivo de debilidad y agotamiento musculares progresivos que afecta de manera típica los músculos de cuello, hombros y brazos, y los grupos tibial anterior y peroneo, con caída del pie. La naturaleza de este trastorno es motivo de controversias; algunos afirman que se trata de una distrofia muscular progresiva y otros de una atrofia muscular de tipo espinal o neuropático. Tal vez ambas aseveraciones sean correctas, puesto que cualquier proceso puede inducir el mismo tipo de debilidad. Davidenkow, quien escribió de manera extensa sobre este tema, describió una forma de debilidad escapuloperonea familiar y atrofia que se acompañaba de arreflexia y pérdida distal de la sensibilidad (forma espinal neuropática), y otros investigadores confirmaron estas observaciones (consúltense las revisiones de Munsat y Serratrice). No obstante, se ha establecido la existencia de una forma puramente miopática. La mutación en la forma más común de la enfermedad se ha encontrado en TRPV4, pero otras se han conectado al gen FHL-1 ubiado en el cromosoma X (cuadro 45-1). Una mutación en TRIM32 también ha causado este fenotipo. El inicio de los síntomas en sus seis pacientes ocurrió en la parte temprana o media de la vida adulta, con dificultad para caminar a causa de caída bilateral del pie; más tarde aparecieron síntomas relacionados con afección escapulohumeral. El progreso fue lento y ninguno de los individuos quedó gravemente incapacitado.

## Distrofias musculares de cinturas escapular y pélvica (LGMD, distrofias musculares escapulohumeral y pelvifemoral, distrofia de Erb)

Muchos pacientes con distrofia muscular no se ajustan a las categorías de Duchenne, de Becker, fascioescapulohumeral o escapuloperonea (Cuadro 45-1). Los niños de ambos sexos de este grupo no tienen hipertrofia de las pantorrillas ni de otros músculos; los adultos con distrofias de inicio tardío sufren afección de las cinturas pélvica o escapular o ambas y sus músculos faciales están intactos. Wilhelm Erb fue el primero en llamar la atención sobre las distrofias de estos tipos, y Walton y Nattrass las clasificaron como “distrofias de las cinturas escapular y pélvica de Erb”. Esta agrupación basada en clínica fue problemática desde que se propuso porque, como el grupo de distrofias escapuloperoneas, es heterogénea y el único aspecto unificador es la presencia de debilidad de la cintura escapular y pélvica con músculos faciales respetados. Aunque la herencia es variable, las formas autosómicas recesivas son las más frecuentes. Pueden dañarse primero los músculos de la cintura escapular o pélvica (de manera tradicional, estas formas se denominan tipos atrofico juvenil de Erb y de Leyden-Möbius, respectivamente). La debilidad y la atrofia pueden evidenciarse durante la parte tardía de la infancia o el principio de la vida adulta y se extienden desde los hombros hacia la cadera o viceversa.

El estado de este grupo de distrofias de las cinturas escapular y pélvica (LGMD, *limb-girdle muscular dystrophies*) como entidad clínica genética se debilita de manera sostenida. La delimitación de las atrofia muscular espinal progresiva y las miopatías congénitas y metabólicas reduce de modo considerable la categoría de las distrofias de las cinturas escapular y pélvica como se describió al principio. Durante el último decenio y gracias a la aplicación de las técnicas de genética molecular, los avances en esta materia se han acelerado de forma notable. La ahora bien poblada clase de distrofias de las cinturas escapular y pélvica se clasifican como LGMD1 en el caso de los tipos autosómicos dominantes y LGMD2 para los tipos recesivos, y se subclasifican con base en su genotipo específico. En el momento en que se elaboró este documento, se habían definido por lo menos 19 variantes autosómicas recesivas (LGMD tipo 2A-2S) y seis autosómicas dominantes (LGMD tipo 1A-1E) de este tipo de distrofias, la mayor parte de ellas con alguna mutación identificable que da origen a una proteína que en casi todos los casos resulta ser un constituyente de la proteína estructural de membrana sarcolemal, sarcomérica o nuclear (Bushby).

Mientras más tarde inicien estos trastornos, mayor es la probabilidad de que la evolución sea benigna. En pacientes con afección menos grave, la electromiografía muestra datos de miopatía y ocurre elevación leve de las concentraciones de CK. Los casos más graves pueden tener niveles de CK muy elevados. Con poca frecuencia ocurre afección cardíaca (principalmente en el grupo clasificado como distrofias neurofibrilares) y la función mental es normal, pero existen excepciones lo que incluye casos de mutaciones de laminina A/C (tipo 1 B), mutaciones FKR (mutaciones de la proteína relacionada con fukutina) (tipo 2I) y las sarcoglicanopatías.

Esta información se resume en el cuadro 45-2 y a continuación se revisan los tipos mejor definidos.

### Distrofia muscular 21 de cinturas escapular y pélvica (FKR, mutación de la proteína vinculada con fukutina)

La identificación de la “proteína vinculada con fukutina” se produjo porque algunas formas mutantes originan una distrofia muscular congénita grave. Más adelante se hizo

evidente que ciertas mutaciones también causan un tipo común de inicio más tardío de distrofia de las cinturas escapular y pélvica. Como lo indica la designación “2”, se transmite de manera autosómica recesiva. Es la variante más frecuente entre las distrofias de las cinturas escapular y pélvica en pacientes con ascendencia del norte de Europa. En una serie que incluyó a 16 pacientes de 14 familias, [Poppe et al.](#) definieron que las características principales son el inicio de la debilidad de los músculos proximales de la cintura afectada entre la segunda y cuarta décadas de la vida (pero incluso a los dos años de edad). Al final la mayoría de los pacientes presenta insuficiencia respiratoria e insuficiencia cardíaca congestiva, signos que acompañan a algunas de las distrofias de cinturas de otros tipos. En otras formas la enfermedad refleja la heterogeneidad del cuadro inicial de los demás subtipos del trastorno de cinturas. Es frecuente un periodo de estabilización de la potencia muscular que dura de varios a 35 años, seguido por una década o más de evolución que culmina en la afección de los músculos del hombro. Muchos enfermos, en particular los que tuvieron comienzo tardío, aún pueden caminar después de los 40 años de vida. Otros signos son variables, por ejemplo, la disfagia y la ptosis; sin embargo, no se advierte debilidad distal y la inteligencia es normal.

El gen *FKRP* defectuoso está relacionado funcionalmente a los otros cuatro genes musculares además de la fukutina (de donde deriva su nombre). Los cinco genes son las glucosiltransferasas que unen grupos de azúcar a proteínas como distroglucano alfa. La gravedad del fenotipo clínico guarda relación inversa con niveles de glucosilación del alfa distroglucano. Los defectos en cualquiera de los cinco genes originan lesiones propias del desarrollo en el encéfalo además de la afección muscular, si bien las vinculadas con mutaciones de *FKRP* son menos frecuentes y graves.

### Distrofia muscular autosómica recesiva infantil grave (sarcoglucanopatía; LGMD 2C, D, E y F)

Las entidades mencionadas comprenden el grupo mejor definido de distrofias de cinturas de extremidades. Desde el punto de vista clínico se parecen a la forma grave de la distrofia de Duchenne en casi todos sus aspectos, incluidas la presencia de hipertrofia de los músculos de la pantorrilla, la miocardiopatía y la elevación notable de la CK durante las etapas iniciales del trastorno. La distinción franca con la distrofia de Duchenne es el tipo de herencia autosómica recesiva (afección de niñas y niños de la misma genealogía). El grupo de mayor tamaño y mejor estudiado de esta distrofia pelvicopectoral recesiva grave (99 niños en 28 familias) es de Túnez ([Ben Hamida et al.](#)). También se observa a menudo en otros países árabes y de manera repetida en Brasil, pero con menor frecuencia en Europa y Norteamérica.

El defecto básico de la glucoproteína relacionada con la distrofina (DAG) se encuentra en una de cuatro:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ -sarcoglucano (véase [fig. 45-2](#)); el sarcoglucano  $\alpha$  (designado 50 DAG) se denomina también adalina, palabra derivada del árabe *adhal*, que significa músculo. Una deficiencia primaria de adalina se debe a un gen defectuoso que se encuentra en el cromosoma 17q21 ([Roberds et al.](#)). Según el mapeo cromosómico, un defecto primario del  $\beta$ -sarcoglucano (43 DAG) se localizó en el cromosoma 4q12, del  $\gamma$ -sarcoglucano (35 DAG) en la región pericentromérica del cromosoma 13q y del  $\delta$ -sarcoglucano (43 DAG) en el cromosoma 5q. Los defectos primarios en 25 DAG también pueden culminar en deficiencia de adalina, pero esta última es incompleta y constituye un efecto secundario que quizá se explique por la proximidad de los genes defectuosos al gen de adalina.

Por efecto de las similitudes clínicas, podría dificultarse la distinción entre las distrofias de las cinturas escapular y pélvica (antes denominadas distrofia muscular autosómica recesiva grave de la niñez [SCARMD, *severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy*]) de la distrofinopatía (excepto porque la primera afecta a las mujeres). Además de las diferencias en mecanismos de herencia, se diagnostican con facilidad mediante la demostración de pérdida de la inmunotinción sarcolémica para cualesquiera de las glucoproteínas vinculadas con distrofina, pero la tinción para la propia distrofina se conserva. Sin embargo, es imposible diferenciar sobre bases clínicas una sarcoglucanopatía de otra; para ello se necesita inmunotinción específica.

### Distrofia muscular autosómica recesiva (LGMD 2A y B; *Calpain-3*)

Las formas de distrofia de cinturas de extremidades se describen en grandes grupos familiares de hermanos en Indiana (en la secta Amish), en la isla de la Reunión del Océano Índico, en Brasil, Gran Bretaña, Italia y España, y en otros lugares; afectan por igual a varones y mujeres. Tanto la cintura escapular como la pélvica están involucradas. El grado de debilidad varía de manera considerable. En una forma de la enfermedad, llamada LGMD 2A, el gen anormal codifica una proteasa neutra activada por calcio, o calpaína ([fig. 45-3](#)). Se cree que esta “calpainopatía” afecta en promedio a 40% de sujetos con LGMD. A menudo en los comienzos de la enfermedad surgen contracturas del tendón de Aquiles y niveles séricos muy elevados de CK (por lo menos 10 veces la tasa normal), signos que permiten diferenciarlas de las sarcoglucanopatías.

Incluso, existe una clara distrofia recesiva de cinturas de evolución lenta que se debe a una mutación del gen de la disferlina, una proteína que se localiza en la membrana de la fibra muscular. Un dato por destacar es que dicha proteína interviene en la forma distal de la distrofia muscular de Miyoshi, que se describe más adelante. La afección temprana de los gemelos (imposibilidad para caminar sobre los dedos) y concentraciones extraordinariamente altas de CK, como en la calpainopatía, son indicios de esta última enfermedad.

### Distrofias autosómicas dominantes de cinturas (LGMD 1A-1E)

Algunas distrofias con el fenotipo LGMD se heredan como rasgos autosómicos dominantes. Por ejemplo, LGMD 1A es una distrofia de cinturas de tipo autosómico dominante e inicio tardío descrita en una gran familia de Carolina del Norte (49 miembros afectados de un árbol genealógico de 218 personas). La mediana de comienzo fue de 27 años. Las principales características clínicas consistieron en debilidad proximal de miembro pélvico, con debilidad proximal de miembro escapular o sin ella, y altas concentraciones de CK. [Speer et al.](#) documentaron que el defecto primario reside en un gen que codifica la proteína *miotilina* (véase [fig. 45-3](#)). La LGMD 1A es alélica de una variante de la miopatía miofibrilar.

LGMD 1B es un trastorno heredado de modo dominante que surge de mutaciones en el gen que codifica la proteína de la membrana nuclear *laminina A/C* ([fig. 45-3](#)). [Mercuri et al.](#) notaron una gran variación en los fenotipos de tales mutaciones. Los trastornos musculares varían desde casos graves que semejan la distrofia muscular congénita, hasta leves con signos de la distrofia de cinturas o la distrofia muscular de Emery-Dreifuss. Las manifestaciones no musculares diversas de las mutaciones de laminina A/C incluyen una miocardiopatía, una forma de lipodistrofia, un síndrome de envejecimiento acelerado (progeria de Hutchinson-Gilford) y una neuropatía axónica de herencia recesiva.

## Oftalmoplejía externa progresiva (síndrome de Kearns-Sayre)

Se encontró que este concepto corresponde a un grupo confuso de procesos que se caracterizan por una miopatía con evolución lenta que afecta sobre todo los músculos extraoculares, y en muchas ocasiones se limita a ellos (Véase también “Oftalmoplejía progresiva externa [PEO] y síndrome de Kearns-Sayre” Véase en miopatías mitocondriales en el [cap. 36](#)). Por lo general, los primeros en dañarse son los elevadores de los párpados, tras lo que sobreviene ptosis y luego oftalmoparesia progresiva. Este trastorno suele iniciar en la infancia, en ocasiones en la adolescencia y rara vez en la edad adulta (aun a los 50 años de edad).

Se describen algunos tipos. El más frecuente es el que se origina por mutaciones puntuales o eliminaciones en DNA mitocondriático y son comentados en el [capítulo 37](#) con otros trastornos metabólicos. Sin embargo, después de eliminar las categorías siguientes de oftalmoplejía externa progresiva (PEO, *progressive external ophthalmoplegia*) surge una categoría por completo distinta de PEO con herencia dominante. Varones y mujeres se ven afectados por igual; el tipo de herencia es autosómica dominante en algunos de los casos y recesiva o incierta en otros. Una vez iniciada, la enfermedad progresa de manera inexorable hasta la inmovilización de los ojos. La afección simultánea de todos los músculos extraoculares obliga a que los ojos adopten una posición central, de modo que el estrabismo y la diplopía son raros (en pocos casos se lesiona un ojo antes que el otro). Las respuestas pupilares y la acomodación son normales. A medida que el paciente intenta elevar los párpados para ver, echa la cabeza hacia atrás y contrae el músculo frontal, con lo que se arruga la frente (cara hutchinsoniana). Los párpados son anormalmente delgados a causa de la atrofia de los músculos elevadores. A menudo están dañados los músculos orbitales de los ojos, además de los extraoculares. Por tanto, en caso de oftalmoplejía externa progresiva, como en la miastenia grave y la distrofia miotónica, hay una combinación típica de debilidad para la abertura y el cierre de los párpados que suele ser de origen miopático. Otros músculos faciales, maseteros, esternocleidomastoideos, deltoides o peroneos se hallan débiles y consumidos de manera variable en cerca de 25% de los casos. El signo característico de la oftalmoplejía externa progresiva es que la ptosis y la parálisis extraocular preceden la afección de otros músculos por muchos años.

Ante el hecho de que existe traslapo clínico notable entre el síndrome mitocondrial y una PEO con mecanismo de herencia dominante, no cabe la sorpresa de que algunos de los defectos genéticos con herencia dominante que causan PEO alteren el DNA mitocondriático. Se ha dicho que en ello intervienen las mutaciones de tres genes del núcleo. (Éstos son una proteína simple de unión a DNA mitocondriático; *ANT1*, un transportador de nucleótidos de adenina [*adenine nucleotide transporter*] en el espacio intermembranario de la mitocondria, y *POLG*, una subunidad de la DNA polimerasa mitocondriática.) También existen casos de PEO familiar con herencia recesiva y uno de ellos afecta un gen nuclear.

## Distrofia oculofaríngea

Esta enfermedad se hereda como rasgo autosómico dominante y es única respecto de su inicio tardío (por lo regular después de los 45 años de edad) y la debilidad muscular restringida, que se manifiesta sobre todo como ptosis bilateral y disfagia (mutación *PABPN1*, Véase [cuadro 45-2](#)). E.W. Taylor describió por primera vez la anomalía en 1915 y asumió que se debía a una atrofia nuclear (complejo oculomotor vagal). Sin embargo, [Victor et al.](#) demostraron en 1962 que los descendientes de los casos de Taylor presentaron miopatía de inicio tardío (de acuerdo con el EMG y la biopsia miopáticas). Una de las familias descritas por [Victor, Hayes y Adams](#) después fue estudiada por Barbeau a través de 10 generaciones, de un inmigrante francocanadiense inicial, que fue el tronco del cual provinieron 249 descendientes con la enfermedad. Se han observado otras familias con un tipo de herencia dominante (y rara vez recesivo) y cierto número de casos esporádicos en muchas partes del mundo.

La dificultad para la deglución y el cambio de la voz se vinculan con ptosis de evolución lenta. La deglución se dificulta en tal grado que el consumo de alimentos se limita e induce caquexia, condición que podría mejorarse mediante la sección de los músculos cricofaríngeos o, si ésta falla, la colocación de una sonda para gastrostomía o nasogástrica. Más tarde durante la evolución del padecimiento en algunas familias, los músculos oculares externos y los de las cinturas escapular y pélvica se debilitan y atrofian con una extensión variable. En los pocos casos que llegaron a la necropsia había pérdida de fibras de proporciones modestas diseminadas en éstos y otros muchos músculos. Las vacuolas bordeadas en el sarcoplasma y, mediante imágenes de microscopía electrónica, los filamentos tubulares intranucleares son una característica, pero no un dato histológico específico (estos aspectos se observan en varias miopatías, en particular la miositis de cuerpos de inclusión). Los núcleos del tronco cerebral y los nervios craneales son normales. Como sucede en otras distrofias musculares discretas y restringidas, las concentraciones séricas de CK y aldolasa son normales, y el EMG se encuentra alterado sólo en los músculos afectados.

El producto génico del gen mutado, *PABPN1*, es una proteína que se liga al RNA (proteína de unión poli-A). El defecto reside en la expansión de una “cuerda” de alaninas. En circunstancias normales hay seis repeticiones; en la distrofia oculofaríngea con herencia dominante hay ocho a 13 repeticiones, en tanto que en la forma de herencia recesiva hay siete repeticiones en cada alelo. Por tanto, representa una de las enfermedades de expansión de nucleótidos más sutiles descubiertas.

## Distrofias miotónicas tipos 1 y 2

Existen dos tipos de distrofia miotónica (DM1 y DM2/PROMM). El tipo I (DM1) es la más frecuente en el adulto. En 1909 la describió Steinert, quien la consideró una variante de la miotonía congénita (enfermedad de Thomsen; véase [cap. 46](#)) y, en el mismo año, la confirmaron [Batten y Gibb](#) al reconocerla como una entidad clínica separada.

La DM1 se distingue por un tipo autonómico dominante de herencia con un nivel elevado de penetrancia, topografía única de la atrofia muscular y miotonía acompañante, acompañada de cambios distróficos en tejidos no musculares (cristalino, testículo y otras glándulas endocrinas, piel, esófago, corazón y, en algunos casos, cerebro). Están afectados de manera sostenida en el proceso distrófico ciertos músculos, como los elevadores de los párpados, faciales, maseteros, esternocleidomastoideos y los del antebrazo, la mano y pretibiales. Es posible que el conocido caso de Gowers de un varón de 18 años con músculos tibiales anteriores, del antebrazo y esternocleidomastoideos debilitados y consumidos, en conjunto con paresia de los músculos orbitales y frontal, fuera un ejemplo de esta enfermedad.

A pesar de la variabilidad clínica de la distrofia miotónica, el gen defectuoso es el mismo en todas las poblaciones estudiadas. En este locus del cromosoma 19q existe un defecto molecular específico, una secuencia inestable de trinucleótidos (citocina, timina, guanidina o CTG) en el gen *DMPK* que es de mayor tamaño en los individuos afectados respecto



de los hermanos normales o los sujetos testigos sin la enfermedad. Las personas sanas cuentan con cinco a 30 repeticiones de CTG, en tanto que quienes tienen distrofia miotónica muestran 50 a 2 000 de ellas. Las secuencias más largas corresponden a la enfermedad más grave y el aumento de tamaño en generaciones sucesivas hace que la enfermedad aparezca de manera más temprana (anticipación genética), particularmente en DM1. Las repeticiones de CTG están dentro del gen de proteína cinasa de miotonina. Posee enorme interés que estos segmentos de repetición de CTG no codifiquen alguna proteína (es decir, son intrónicos), situación muy diferente a trastornos como la enfermedad de Huntington en los que la expansión del triplete codifica secuencias de aminoácidos dentro de una proteína.

La distrofia miotónica tipo 2 (DM2), más rara y leve, se debe a una repetición de triplete ampliada en el gen *CNBP* del cromosoma 3, como se analiza con más detalle en la sección “**Miopatía miotónica proximal (DM2)**” o PROMM (*proximal myotonic myopathy*). Un elemento crítico en la patogenia de los dos tipos de esta enfermedad es la acumulación intranuclear de secuencias ampliadas de RNA; éstas alteran la regulación del corte alternativo del mRNA y trastornan la expresión de muchos genes, de lo que deriva la afectación clínica de varios sistemas.

### Manifestaciones clínicas de distrofia mitónica 1 (DM1, Mutación de DMPK)

En la mayor parte de los casos de distrofia miotónica el agotamiento muscular no se evidencia sino hasta el principio de la edad adulta, pero puede hacerlo durante la infancia, las más de las veces con debilidad facial y ptosis. La miotonía es quizá más obvia y más temprana en este trastorno que en la mayoría de los otros que muestran el signo como componente. La distrofia miotónica es, por ejemplo, mucho más común que la miotonía congénita. La miotonía combinada con debilidad distal en DM1 se destaca de otras miopatías. Las arritmias cardíacas, a veces evidentes en defectos de conducción en el ECG, son comunes como se indica a continuación. También se identifica con claridad una *forma neonatal (congénita)* grave de la anomalía, que se describe en un apartado más adelante.

En la forma común del adulto, esto es, la enfermedad de inicio temprano, los primeros en atrofiarse son los músculos pequeños de las manos junto con los extensores de los antebrazos. La dificultad para asir (debido a la debilidad de los músculos de las manos) y después soltar los objetos (por la miotonía) es característico. En otros casos los primeros signos son ptosis palpebral y adelgazamiento y laxitud de los músculos faciales, que preceden a la afección de otros músculos por muchos años. La atrofia de los maseteros causa estrechamiento de la mitad inferior de la cara y el maxilar inferior es delgado y está mal colocado, de modo que los dientes no efectúan la oclusión de modo apropiado. Esto, junto con la ptosis, la calvicie frontal y la frente arrugada, confiere una fisonomía distintiva que, una vez observada, puede reconocerse de un vistazo (“cara de cuchillo”). Los músculos esternocleidomastoideos son casi de manera invariable delgados y débiles, y se acompañan de curvatura exagerada hacia delante del cuello (“cuello de cisne”). La atrofia de los grupos musculares tibiales anteriores, que conduce a la caída del pie, es un signo temprano en algunas familias.

La debilidad faríngea y laríngea da lugar a que la voz sea nasal, débil y monótona. El músculo uterino puede estar también debilitado e interferir con el parto normal, y el esófago se encuentra dilatado, a menudo a causa de pérdida de fibras musculares estriadas y lisas. Algunos pacientes desarrollan megacolon. Debilidad diafragmática e hipoventilación alveolar, cuyo resultado es bronquitis crónica y bronquiectasia, son otros aspectos frecuentes, lo mismo que las anomalías cardíacas; estas últimas se deben con más frecuencia a anomalías del aparato de conducción, que ocasionan bradicardia y prolongación del intervalo P-R. Los sujetos con bradicardia extrema o grados elevados de bloqueo auriculoventricular pueden morir de manera repentina; en estos casos por lo general se recomienda la inserción de un marcapasos (Moorman et al.; Groh et al.). Otras anomalías menos habituales son prolapsos de la válvula mitral y disfunción del ventrículo izquierdo (miocardiopatía). Este trastorno, como la distrofia de Emery-Dreifuss, demanda la valoración cuidadosa de un cardiólogo experto.

La enfermedad progresa lentamente, con afección gradual de los músculos proximales de las extremidades y el tronco. Los reflejos tendinosos se pierden o reducen de manera notable. Rara vez se observa contractura y, como consecuencia, las manos delgadas y aplanadas son blandas y sensibles. Casi todos los individuos quedan confinados en una silla de ruedas o a la cama en plazo de 15 a 20 años y la muerte sobreviene antes de la edad normal por infección pulmonar, bloqueo o insuficiencia cardíacos.

El fenómeno de *miotonía* que se expresa por sí mismo por prolongación de la contracción idiomuscular tras la percusión breve o la estimulación eléctrica y por el retraso de la relajación después de una contracción voluntaria potente, es el tercer atributo notable de la enfermedad (los otros dos son la debilidad de músculos de la cara y las extremidades y la ptosis, y los signos autoinmunitarios cardíacos). Aunque no tan generalizada o grave como la miotonía congénita, de cualquier modo, se desencadena con facilidad en las manos y la lengua en casi todos los casos, así como en los músculos proximales de las extremidades en la mitad de ellos. Los movimientos suaves no la inducen (parpadeos, movimientos de expresión facial y otros tipos de movimientos no tienen ningún obstáculo), en tanto que el cierre firme de los párpados y la empuñadura de la mano van seguidos por un retraso de la relajación.

La miotonía puede preceder a la debilidad durante muchos años. De hecho, Maas y Paterson afirmaron que muchos casos diagnosticados al principio como miotonía congénita son al final ejemplos de miotonía distrófica. Tiene interés que en los casos congénitos o infantiles de la distrofia miotónica el fenómeno miotónico no se desencadena hasta más tarde durante la infancia, después del segundo o tercer año de la vida (véase más adelante). A menudo el niño se acostumbra a la miotonía y no se queja de ella. La relación de la miotonía con la distrofia no es directa. Ciertos músculos que manifiestan mejor la miotonía (los de la lengua y los flexores de los dedos) rara vez están débiles y atróficos. Puede haber poca miotonía o ninguna en ciertas familias que exhiben las otras características de la distrofia miotónica. La hipertrofia muscular que es característica de la miotonía congénita no es signo de la distrofia miotónica.

La cuarta característica principal de la enfermedad es el cambio distrófico en los tejidos no musculares. El más frecuente lo constituyen opacidades del cristalino, que se identifican mediante examen con lámpara de hendidura en 90% de los pacientes. Al principio con aspecto de polvo, luego se forman opacidades pequeñas regulares en las cortezas posterior y anterior del cristalino, precisamente por debajo de la cápsula; bajo la lámpara de hendidura se observan de color azul, azul verdoso y amarillo, y son muy refringentes. Desde el punto de vista microscópico el material cristalino (tal vez lípidos y colesterol, que causan la iridiscencia) se encuentran en vacuolas y lagunas entre las fibras del cristalino. En las personas de mayor edad se forma con lentitud una catarata estrellada en la corteza posterior del cristalino.

Son comunes en DM1 los grados discretos a moderados de deficiencia cognitiva y el peso del encéfalo en varios de los pacientes tratados por los autores fue 200 g menor en comparación con los sujetos normales de la misma edad. Más tarde durante la vida adulta algunos pacientes se vuelven desconfiados, discuten y son olvidadizos. En algunas



familias la enfermedad muscular se acompaña de una neuropatía sensitivomotora hereditaria (Cros et al.). Otras anomalías inespecíficas, como hiperostosis de los huesos frontales y calcificación de los núcleos basales, que se disciernen con facilidad en la CT, parecen más frecuentes en los individuos con distrofia miotónica y menos en las personas normales.

Un aspecto característico, sea en los varones o las mujeres con el trastorno, es la alopecia frontal progresiva que se inicia a edad temprana. Otras manifestaciones habituales son atrofia testicular con deficiencia de andrógenos, reducción de la libido o impotencia y esterilidad. En algunos pacientes se encuentran ginecomastia y aumento de la excreción de gonadotropinas. La biopsia testicular puede evidenciar atrofia, lo mismo que hialinización de las células tubulares, e hiperplasia de las células de Leydig. (En consecuencia, pueden encontrarse todos los rasgos clínicos del síndrome de Klinefelter pero sin “masa de cromatina sexual” [corpúsculo de Barr].) En ocasiones se desarrolla deficiencia ovárica en la paciente, pero rara vez es de gravedad suficiente para interferir con la menstruación o la fecundidad. La prevalencia de la diabetes mellitus clínica o química suele estar ligeramente incrementada en los enfermos con distrofia miotónica, pero se ha demostrado como anomalía común una mayor reacción de la insulina a la carga de glucosa. Numerosas investigaciones de estas funciones endocrinas han descubierto muy pocas cosas de importancia.

Finalmente, el bloqueo cardíaco, las taquicardias auriculares y ventriculares, la miocardiopatía inexplicada con insuficiencia cardíaca y la muerte súbita son bien conocida en el trastorno y requieren una evaluación repetida del ECG. El uso de marcapasos se ha vuelto cada vez más común.

De acuerdo con los autores, la expresión clínica del padecimiento es muy diversa. En muchos casos el grado de inteligencia se mantiene intacto, en tanto que la miotonía y la debilidad muscular son tan discretas que los sujetos apenas advierten los síntomas. Pryse-Philips et al. destacaron estas características en su descripción de una descendencia originaria de la provincia de Labrador en la que 27 de 133 pacientes sólo presentaron un síndrome parcial y síntomas musculares leves al momento de su exploración.

### Signos patológicos

Además de mostrar muchos de los signos comunes de la distrofia muscular, se identifican algunos signos miopatológicos inusuales. Los agregados sarcoplásmicos colocados de manera periférica y los haces circulares de miofibrillas (*ringbinden*) son frecuentes. Hay hipertrofia de fibras tipo 1 con núcleos colocados en el centro (esto puede ser un hallazgo marcado) y muchas fibras atróficas muestran aglomeración nuclear. En muchos de los husos musculares hay fibras intrafusales excesivas (sobre todo en la forma congénita; véase más adelante). Muchas de las arborizaciones terminales de los nervios periféricos suelen ser complejas y alargadas.

### Distrofia miotónica congénita

Con anterioridad se hizo una breve referencia en este capítulo a una forma distintiva y potencialmente letal de la distrofia miotónica. El estudio de Harper (1975), de 70 pacientes bajo observación personal y otros 56 provenientes de las publicaciones médicas, sugiere que esta enfermedad se detecta en todos los servicios de neurología pediátrica. Los rasgos clínicos más prominentes son hipotonía profunda y diplejía facial al nacer; no obstante, la miotonía es notable por su ausencia. La caída de los párpados, el labio superior en protrusión (boca “de carpa”) y el maxilar inferior caído confieren al paciente un aspecto característico que permite reconocer de inmediato la enfermedad en el recién nacido. Se encuentran en grados variables de gravedad dificultades para la succión y la deglución, aspiración bronquial (por una debilidad del paladar) e insuficiencia respiratoria (la causa de debilidad diafragmática e intercostal, y de inmadurez pulmonar); a estos últimos trastornos se atribuye un grupo antes no reconocido de defunciones neonatales (24 de éstas entre hermanos de los pacientes afectados en el estudio de Harper). En los lactantes que sobreviven son habituales retrasos del desarrollo motor y el habla, dificultades para la deglución, deterioro cognitivo leve a moderadamente grave, así como pie equino o artrogriposis generalizada. Una vez que el individuo alcanza la adolescencia, la enfermedad sigue la misma evolución que la forma tardía. Como se señaló con anterioridad, la miotonía clínica en la forma congénita de la afección sólo se evidencia más adelante durante la infancia, aunque el estudio EMG puede identificar descargas miotónicas al principio de la lactancia. El diagnóstico puede sospecharse con la simple prueba de desencadenar miotonía en la madre. Se reconocen cambios electrocardiográficos en una tercera parte de los enfermos.

El familiar afectado con la forma congénita de esta anomalía es siempre la madre con distrofia miotónica tipo 1 (DM1), en la que la enfermedad no siempre es grave. Las pruebas electrofisiológicas pueden revelar la miotonía en la madre si con la percusión del músculo no es manifiesta (la transmisión es materna o paterna en los casos de inicio en edad adulta). Estos datos sugieren que, además de heredar el gen de la distrofia miotónica, en la variante congénita también se recibe algún factor transmitido por la madre, que podría corresponder a una metilación del DNA que permita la expansión de la repetición de tres nucleótidos en los ovocitos. El diagnóstico prenatal de distrofia miotónica se establece con facilidad mediante exámenes en busca de repeticiones CTG en el líquido amniótico o la biopsia de vellosidades coriónicas. Sin embargo, no es posible pronosticar si el feto con una mutación en expansión tendrá distrofia miotónica congénita o de inicio más tardío.

### Miopatía miotónica proximal (DM2, PROMM, mutación de CNBP)

Bajo este nombre, Ricker et al. (1994) describieron una miopatía caracterizada por herencia autosómica dominante (a diferencia de las distrofias de la cintura escapular, el número 2 denota el segundo tipo de DM, no la herencia recesiva), debilidad de los músculos proximales, miotonía y cataratas. Estos autores estudiaron a 17 familias entre las que se encontró a 50 miembros afectados. El inicio ocurría entre los 20 y 40 años, con síntomas miotónicos intermitentes de las manos y los músculos proximales de las piernas, a lo que siguió una debilidad discreta y lentamente progresiva de los músculos proximales de las extremidades sin atrofia de consideración. En cambio, con DM1, la mitad de los pacientes desarrolló cataratas y sólo dos, arritmias cardíacas. Como aspecto notable no se observaron características como inicio en la lactancia, ptosis, debilidad de músculos de la cara, maseteros y porción distal de extremidades ni anomalías cognitivas, y de este modo la PROMM pudo diferenciarse de la forma convencional de distrofia miotónica.

Histológicamente, hay muchas fibras con múltiples (5 a 10 o más) núcleos internalizados, sin masas de anillo subsarcolemal. Además, hay fibras atróficas con grupos nucleares. El análisis de DNA leucocítico y muscular no identifica expansión alguna del componente CTG del gen de distrofia miotónica; más bien el defecto génico en la enfermedad se identifica por mapeo del gen *CNBP* en el cromosoma 3q, en el que hay una expansión de la repetición CCTG. A semejanza de la repetición CTG expandida en la distrofia

miotónica, la expansión CCTG en la PROMM se vincula con la acumulación intranuclear del transcrito de RNA expandido y como las repeticiones CTG de la distrofia miotónica, los segmentos CCTG no codifican una proteína.

## Distrofias musculares distales

Este término incluye un grupo de miopatías distales de lenta progresión que se inician sobre todo durante la vida adulta ([Welander, Miyoshi y otros](#)) (Véase [cuadro 45-3](#)). Los aspectos clínicos principales son debilidad y agotamiento de los músculos de las manos, los antebrazos y las partes distales de las piernas, en especial los extensores. Aunque Gowers y otros informaron casos de este tipo, su diferenciación de la distrofia miotónica y la atrofia muscular peronea no se delineó sino hasta fecha reciente. Algunos tipos de distrofia distal se heredan como rasgos *autosómicos dominantes*.

Welander describió una variedad de distrofia distal diferente con herencia dominante en un estudio de 249 sujetos de 72 árboles genealógicos suecos (no debe confundirse con la atrofia muscular espinal juvenil de Kugelberg-Welander que afecta músculos proximales; [cap. 38](#)). La debilidad apareció primero en los músculos pequeños de la mano, se propagó a la porción distal de los músculos del miembro pélvico y ocasionó una marcha polineurítica. Un aspecto importante es la ausencia de fasciculaciones, calambres, dolor, perturbaciones sensitivas y miotonía. Ciertos sujetos presentan neuropatía sensitiva de grado bajo, lo que sugiere que la afectación patológica de este trastorno no se limita al músculo. En tres pacientes las cataratas aparecieron después de los 70 años y puede descartarse que tengan alguna relevancia específica. No se detectaron trastornos endocrinos. Se demostraron cambios distróficos en tres autopsias y en 22 especímenes de biopsia. En algunas biopsias musculares se encontraron vacuolas anilladas e inclusiones similares a las de la miopatía con cuerpos de inclusión. El progreso de la afección fue muy lento; después de unos 10 años se observó cierto agotamiento de los músculos proximales en unos cuantos pacientes. La distrofia de Welander se ha relacionado con mutaciones en T1A1 en el cromosoma 2p13, cerca del locus de la miopatía de Miyoshi que se describe más adelante.

[Markesbery et al.](#) informaron un caso de miopatía distal de inicio tardío en la que la debilidad empezó en la porción distal de músculos de la extremidad pélvica (tibial anterior) y más tarde abarcó las manos; también hubo miocardiopatía e insuficiencia cardíaca. Se detectó una mutación del gen *ZASP*. [Udd et al.](#) describieron miopatías distales muy similares en pacientes finlandeses, causadas por mutaciones dominantes del gen de la “titina”. La forma infantil se debe a una mutación del gen de la cadena pesada de miosina (*MYH7*) que codifica para la proteína de la cadena pesada de miosina 1. El signo característico en todos estos casos es el pie péndulo bilateral progresivo.

### Distrofia de Miyoshi (Mutación de DYSF)

Un tipo de distrofia distal caracterizado por herencia *autosómica recesiva* es en particular prevalente en Japón ([Miyoshi et al.](#)), pero se identifican innumerables casos en el resto del mundo. La de Miyoshi es la que los autores detectaron con más frecuencia entre las distrofias musculares distales. La enfermedad comienza en los inicios de la vida adulta, con debilidad y atrofia de músculos de la extremidad pélvica, más notable en los peroneos o los gemelos y el sóleo. En el transcurso de muchos años la enfermedad abarca músculos de los muslos, los glúteos y los brazos, incluidos los proximales. En las etapas incipientes del trastorno aumentan de modo notable las concentraciones séricas de CK. En dicha distrofia la mutación lin *DYSF* origina la ausencia de la proteína muscular *disferlina*, un polipéptido de membrana que no interactúa con ninguno de los elementos de unión con distrofina. Se cree que esta última y sus equivalentes de unión confieren potencia tensil a la membrana muscular, en tanto que la disferlina y las proteínas vinculadas con ella (p. ej., anexinas) actúan en la reparación de la membrana mediada por calcio ([Lennon et al.](#)). Ya se ha mencionado que una de las distrofias de cinturas (2B) se vincula con el mismo locus cromosómico y también carece de la proteína disferlina. Otro dato notable es que en diferentes miembros de la familia con la misma mutación de la referida proteína la enfermedad comienza con un perfil proximal (LGMD) o distal ([Miyoshi](#)), lo que sugiere que otros factores más modifican el tipo de debilidad producido por su deficiencia. Los autores observaron el caso de una familia en la que dos personas con mutaciones de disferlina mostraron debilidad proximal al principio, en tanto que un hermano con la misma lesión tuvo debilidad del tibial anterior.

Se ha descrito una forma al parecer distinta de miopatía distal con herencia autosómica dominante e inicio antes de los dos años de vida. Aún no se define si estos casos que empiezan en la lactancia constituyen verdaderas distrofias musculares. La revisión de [Illa](#) incluye algunas miopatías distales más raras vinculadas con sitios genéticos específicos, pero muchas no poseen una definición suficiente para ampliar más el tema. En el texto de [Amato y Russell](#) puede consultarse un análisis del tema.

## Distrofia muscular congénita (Fukuyama, Walker-Warburg, por deficiencia de merosina, de la columna vertebral rígida y otros tipos)

A principios del siglo xx se publicaron informes dispersos de miopatía congénita, pero fue difícil valorar el estado de este trastorno (Véase [cuadro 45-4](#)). Es posible que algunos casos representaran la distrofia miotónica congénita descrita antes o una de las miopatías congénitas que se describen después. En 1957, [Banker et al.](#) notificaron los casos de dos pacientes (hermanos), uno de los cuales falleció hora y media después de nacer y el otro murió a los 10 meses de edad a causa de una distrofia muscular congénita con artrogriposis. Los cambios patológicos consistieron en degeneración de las fibras musculares, variaciones del tamaño de las fibras, fibrosis y restitución por células grasas. Los sistemas nerviosos central y periférico estaban intactos. No debe excluirse la presencia de un trastorno del desarrollo del músculo a causa de la gravedad de los cambios degenerativos. [Pearson y Fowler](#) informaron en 1963 los casos de un hermano y una hermana con datos clínicos y patológicos semejantes; [Walton et al.](#) describieron otro caso más, un paciente de cuatro años. En 1967 [Vassella et al.](#) habían recopilado 27 casos del material médico publicado y añadieron ocho casos propios. La elevada incidencia de afección de los hermanos señala una herencia autosómica recesiva.

Cuadro 45-4

**DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS**

TRASTORNO	GEN O PROTEÍNA DEFICIENTE	ELEVACIÓN DE CK	REGIONES AFECTADAS
Deficiencia de merosina	LAMA2/Merosina	5–35 ×	Hipotonía, debilidad difusa, lentitud del desarrollo motor Casi no afecta la función cognitiva
CMD de fukutina (LGMD 2I)	FKRP/Fukutina	10–50 ×	Hipotonía, debilidad difusa, lentitud del desarrollo motor Bajo coeficiente intelectual, convulsiones frecuentes En MRI: deficiencia de la mielinización, hidrocefalia Función cognitiva muy conservada
Enfermedad de músculo-ojo-encéfalo	POMGnT1/N-acetilglucosaminiltrasnferasa	5–20 ×	Hipotonía, debilidad difusa, lentitud del desarrollo motor Bajo coeficiente intelectual, convulsiones frecuentes Cataratas, displasias retinianas, retinitis, glaucoma Hipoplasia del nervio óptico En MRI: deficiencia de la mielinización, hidrocefalia, lisencefalia
Enfermedad de Walker-Warburg	Manosiltransferasa <i>O1 POMT1</i>	5–20 ×	Hipotonía, debilidad difusa, lentitud del desarrollo motor Bajo coeficiente intelectual, convulsiones frecuentes Cataratas, displasias retinianas, retinitis, glaucoma Hipoplasia del nervio óptico En MRI: deficiencia de la mielinización, hidrocefalia, lisencefalia
Síndrome de columna rígida	Selenoproteína <i>SEPN1</i>	NI	Hipotonía, restricción de la flexión del cuello y la columna Contracturas de múltiples articulaciones, corazón normal Casi no afecta la función cognitiva
CMD de integrina	Integrina <i>α-7</i>	1–2 ×	Hipotonía, debilidad difusa, lentitud del desarrollo motor Lentitud del desarrollo motor ± Alteraciones cognitivas
CMD Grande	<i>Grande</i>	NI	Deterioro cognitivo profundo, cambios de la sustancia blanca encefálica

Antecediendo a los hallazgos genéticos modernos, en el año de 1976, [Bethlem y van Wijngaarden](#) describieron una distrofia autosómica dominante de inicio temprano al nivel de la cintura de las extremidades en 28 miembros de tres familias holandesas no relacionadas. En las etapas iniciales se observaron contracturas en flexión de codos y tobillos, así como articulaciones interfalángicas de los dedos con hipersensibilidad, pero sin debilidad ni contracturas incapacitantes. A diferencia de la distrofia de Emery-Dreifuss, no se observaron contracturas del cuello y de la musculatura paravertebral. La uniformidad de la expresión clínica, la progresión lenta con largos periodos de detención y longevidad normal fueron otras características importantes de la enfermedad. [Mohire et al.](#) propusieron el término miopatía de Bethlem. Una forma más leve que es alélica con el tipo de Bethlehem se conoce como miopatía de Ulrich; muchos de estos pacientes sobreviven hasta los 50 años por la lenta progresión de la enfermedad.

Definida como distrofia muscular reconocida en el momento del nacimiento, a menudo con contracturas de los músculos proximales y del tronco, la gravedad de la debilidad y el grado de progreso varían con amplitud. De los ocho casos informados por [Rotthauwe et al.](#), uno experimentó una evolución benigna, pero todos los demás tenían debilidad e hipotonía al nacer y sus dificultades para la succión y la deglución interferían con su nutrición. Sus pacientes de mayor edad, 14 a 23 años, y algunos otros habían caminado, pero a edad tardía. En la serie finlandesa de [Donner et al.](#), la distrofia congénita explicó 9% de los 160 casos de enfermedad neuromuscular que atendieron en el hospital en que trabajaron durante una década. La debilidad y la hipotonía eran generalizadas y tres tenían anomalías en el ECG. Los valores de CK estaban elevados y los EMG eran miopáticos.

Este grupo de distrofias comenzó a recibir atención en la década de los sesentas, a consecuencia de la publicación de una serie de artículos en Japón que describían los detalles en más de 100 pacientes con distrofia congénita ([Fukuyama et al.](#)). Aunque en el país mencionado constituye la segunda distrofia muscular más frecuente, en otros sitios es más bien rara. Una característica especial de estos casos fue la coexistencia de alteraciones cognitivas graves y anomalías del desarrollo de la corteza cerebral. En estos individuos a menudo se observa la sustancia blanca periventricular hiperdensa (mediante CT). En otro grupo de casos la distrofia muscular congénita se acompañaba de lisencefalia, así como de malformaciones cerebelosas y retinianas (síndrome de Walker-Warburg; véase [Dobyns et al.](#)). En una serie informada por [Santavuori et al.](#) la distrofia muscular congénita se relacionó con degeneración retiniana y atrofia óptica, hidrocefalia, paquigiria-polimicrogria y *septum pellucidum* y cuerpos callosos hipoplásicos o ausentes (“enfermedad de músculo-ojo-encéfalo” [MEB, *muscle-eye-brain*]). [Lebenthal et al.](#) describieron una gran genealogía de origen árabe con distrofia muscular congénita y conducto arterioso permeable. Algunos pacientes sufrieron contracturas al momento de nacer; en otros las contracturas se desarrollaron en una edad ulterior. El EMG reveló un tipo miopático y las concentraciones de CK estaban moderadamente elevadas.

En años recientes las relaciones y la clasificación de las distrofias musculares congénitas se aclararon en cierto grado gracias a algunos estudios genéticos moleculares ([cuadro](#)

48-4). Como aspecto notable, las principales distrofias musculares congénitas comparten un atributo biológico importante: cada una comprende la anomalía de una proteína que se liga al complejo de distrofina (como laminina  $\alpha_2$  o merosina), o una anomalía en una proteína del aparato de Golgi que es importante para el procesamiento de proteínas (como los distroglicanos y los sarcoglicanos) que se destinan a interactuar con el complejo de distrofina (figs. 45-2 y 45-3).

La distrofia muscular congénita más frecuente en la población caucásica es la “occidental”, llamada así porque se distingue exclusivamente por afección muscular. Sólo en ocasiones las MRI muestran señales anormales de la sustancia blanca. Tomé *et al.* mostraron que la merosina falta por completo en cerca de la mitad de estos sujetos (son negativos a ella). La merosina, la isoforma predominante de la  $\alpha$ -laminina en la membrana basal de la fibra muscular, está unida al  $\alpha$ -distroglicano, que a su vez se enlaza con el citoesqueleto de la distrofina (véase fig. 45-2). La ausencia de merosina interrumpe esta unión y propicia la degeneración muscular. El diagnóstico de deficiencia de merosina puede confirmarse en fase prenatal mediante la inmunotinción de células de vellosidades coriónicas y después del nacimiento por tinción del material de biopsia de músculo esquelético. En muchos casos con deficiencia de merosina, el trastorno se vincula genéticamente con el gen de merosina (laminina  $\alpha_2$ ) que altera o impide la expresión de la proteína. Otra variedad de distrofia muscular congénita del grupo caracterizado por positividad a la merosina es el llamado *síndrome de columna vertebral rígida*. El término fue propuesto por Dubowitz y el síndrome clínico, según señalan Flanigan *et al.*, consiste en: 1) hipotonía infantil con inicio temprano de debilidad de los músculos del cuello y falta de sostén de la cabeza; 2) estabilización con ligera disminución de la fuerza muscular pero notoria hipotrofia de los músculos; 3) contracturas acentuadas de músculos vertebrales que producen escoliosis y rigidez en flexión y, en menor medida, contracturas de las articulaciones de las extremidades; 4) insuficiencia respiratoria que inicia antes de la adolescencia, y 5) facultades intelectuales y función cardíaca normales. La inusual distrofia muscular congénita con síndrome de columna rígida (CMD-RSS, *congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome*) proviene de mutaciones en un gen que codifica una llamada selenoproteína.

En el tipo de distrofia muscular congénita de Fukuyama, como se comentó, el de fukutina es uno de los cinco genes cuyas mutaciones alteran la glucosilación de proteínas, con lo que perturban las funciones en músculos y encéfalo. Por esa razón los genes del MEB y del síndrome de Walker-Warburg también son glucosiltransferasas (respectivamente *POMGNT1* y *POMT1*) como en el péptido vinculado con fukutina mencionado. Se demostró que otra forma de la distrofia muscular congénita es consecuencia de mutaciones de otro gen de glucosilación (conocido como *LARGE*).

### Miopatía fibrilar

El campo de las miopatías crónicas y congénitas fue contaminado por abundantes informes que describen inclusiones llamativas en las fibras musculares, que se denominan con una variedad impresionante de términos: *miopatía con cuerpos de inclusión*, *miopatía atípica con cúmulos miofibrilares*, *miopatía con cuerpos citoplásmicos*, *miopatía con cuerpos esferoides*, *miopatía con cuerpos sarcoplásmicos característicos* y *filamentos del esqueleto (desmina)*, entre otros. En estos informes queda implícita la noción de que cada una de estas anomalías estructurales representa una miopatía nueva y diferente. En fecha más reciente, mediante una evaluación cuidadosa con microscopio de luz de las muestras de casos propios y otros publicados, Nonaka y Engel, y Ozawa *et al.*, demostraron que la mayor parte de estos cambios deriva de un solo proceso patológico, una disolución localizada de las miofibrillas, seguida por la acumulación de los productos de tal degradación. Los autores mencionados propusieron el término *miopatía miofibrilar* para agrupar a todo este espectro de cambios patológicos. Casi todas las autoridades en el tema consideran ahora que se trata de alguna distrofia muscular porque se encontraron mutaciones en las proteínas que constituyen el músculo.

Las mutaciones de una de las proteínas que guardan relación con el disco Z (la conexión entre los sarcómeros adyacentes, que conforman las unidades estructurales de la miofibrilla) del músculo parecen ser la característica unificadora. El origen de algunas de estas anomalías puede seguirse hasta una mutación dominante en los genes que codifican las proteínas filamentosas miotilina (también involucrada en una de las distrofias de las cinturas pélvica y escapular), desmina y chaperona  $\alpha\beta$  cristalina como se describe en la revisión de Selcen *et al.* Se presume que las mutaciones en cualesquiera de los genes predisponen a la acumulación de proteínas, la primera mediante la desestabilización de la desmina y la segunda al modificar la capacidad de la cristalina  $\alpha\beta$  para facilitar el plegamiento normal de la desmina.

El diagnóstico de miopatía miofibrilar suele establecerse durante la edad adulta, mediante biopsia del músculo. Varones y mujeres se afectan por igual. La característica clínica principal es la debilidad progresiva lenta de los músculos de las extremidades y el tronco. Afecta tanto a los músculos proximales como a los distales, con más intensidad en extremidades inferiores que en superiores. La hiporreflexia es frecuente. En alrededor de 25% de los pacientes se encuentra afectación cardíaca, casi siempre anomalías de la conducción. El tipo de herencia es autosómico dominante las más de las veces, pero también se describen las variantes autosómica recesiva y ligada al cromosoma X. Selcen *et al.* estudiaron 63 pacientes; es posible consultar detalles adicionales en su artículo.

Desde la perspectiva genética, existe heterogeneidad considerable. En el momento en que se redactó este material, se habían registrado varios *locus* cromosómicos para la miopatía miofibrilar (desmina, miotilina, ZASP,  $\alpha\beta$ -cristalina, BAG3, filamina C, DNAJB6, TNP03), y es probable que existan más (Engel y Franzini-Armstrong).

### Problemas en el diagnóstico de las distrofias musculares

A continuación, se describen algunos de los problemas diagnósticos frecuentes de la distrofia muscular:

1. *El diagnóstico de distrofia muscular en un niño que apenas comienza a caminar o cuya locomoción está retrasada.* No puede recurrirse de modo confiable a las pruebas de la fuerza máxima bajo instrucciones en los niños pequeños. Los aspectos de mayor utilidad para identificar la distrofia de Duchenne son: 1) dificultad extraordinaria para subir escaleras o incorporarse de la posición en cuclillas o de decúbito en el suelo, con mayor debilidad a nivel de la cadera y las rodillas que en los tobillos; 2) pantorrillas muy firmes y grandes; 3) sexo masculino; 4) CK, aldolasa y mioglobina séricas elevadas; 5) EMG miopático; 6) datos de la biopsia, y 7) métodos especiales para someter a prueba la presencia de la proteína distrofina (véanse las descripciones previas).
2. *El paciente adulto con debilidad muscular difusa o proximal de varios meses de duración, que supone la disyuntiva entre polimiositis y distrofia.* Aun la biopsia puede ser confusa y mostrar pocos focos inflamatorios dentro de un cuadro por lo demás distrófico. Como regla, la polimiositis evoluciona con mayor rapidez que la distrofia y se

acompaña de valores séricos elevados de CK y aldolasa que en cualquier distrofia, salvo el tipo de Duchenne y el distal de Miyoshi. Con estos puntos en mente, si la inmunotinción de una biopsia de músculo falla para revelar el diagnóstico de distrofia es posible cierta incertidumbre, en cuyo caso está indicada una prueba de tratamiento con **prednisona** durante un periodo de seis meses. La mejoría irrefutable favorece el diagnóstico de una polimiositis, en tanto que si resulta cuestionable (discrepancia en los criterios del médico y el paciente) el diagnóstico no es confirmatorio, pero sugiere miopatía de cuerpos de inclusión o una distrofia. La enfermedad de Pompe, una miopatía metabólica por atesoramiento de glucógeno susceptible al tratamiento se analiza en este capítulo y puede simular a la distrofia de Becker o de las cinturas escapular y pélvica en adultos o niños. Las claves para el diagnóstico son la afectación respiratoria temprana, y las descargas miotónicas o pseudomiótónicas en la EMG. El diagnóstico se establece con el análisis inmunohistoquímico de la biopsia muscular, pero las tinciones ordinarias podrían no mostrar cambios.

3. *Un adulto con debilidad proximal de lenta evolución.* Además de las distrofias fascioescapular y de las cinturas escapular y pélvica, la miositis y la miopatía de cuerpos de inclusión, varias de las polimiopatías congénitas pueden empezar a ocasionar síntomas o empeorar en los años de la edad adulta. Incluyen las miopatías centrales y por nemalina. Ejemplos de las formas discretas de la deficiencia de maltasa ácida o enzima desramificadora con glucogénesis, polimiopatía hipopotasémica progresiva de etapa tardía, miopatía mitocondriática, la enfermedad de Pompe antes mencionada y polimiopatía por carnitina se informan en el adulto. El diagnóstico correcto suele establecerse mediante biopsia muscular y coloración histoquímica del músculo.
4. *La presencia de debilidad proximal simétrica subaguda o crónica en un adolescente o adulto que supone la posibilidad de atrofia muscular espinal, lo mismo que de polimiositis y distrofia muscular.* Los datos de EMG y biopsia muscular son los que definen el dilema al diferenciar los cambios neuropáticos de los miopáticos. Algunos de los mismos problemas aparecen en el adulto con distrofia distal.
5. *Debilidad de un hombro o un miembro pélvico con atrofia creciente.* Por lo general el cuadro se debe a una radiculopatía o mononeuritis, el inicio de alguna enfermedad del sistema motor (atrofia muscular espinal progresiva), pero en raras ocasiones constituye la etapa incipiente de una distrofia muscular. Los primeros dos pueden evolucionar de modo asintomático, mostrar poca intensidad o atraer la atención sólo cuando la consunción comienza (la atrofia por deservación toma tres a cuatro meses para alcanzar su máximo). Los puntos que orientan hacia la presencia de estas enfermedades adquiridas comprenden: 1) comienzo agudo o subagudo y dolor, 2) circunscripción de la enfermedad a músculos afectados originalmente e indemnidad de otros y 3) electromiograma que muestra efectos de la denervación. La distrofia fascioescapulohumeral puede comenzar con debilidad asimétrica del hombro. Rara vez se solicita biopsia en estas circunstancias ya que, al esperar un poco, el problema acaba por aclararse de manera espontánea. De forma invariable, la distrofia muscular se torna bilateral y simétrica; la mononeuritis se estabiliza y se recupera; por último, la atrofia muscular espinal se expresa por sí misma por la presencia de fasciculaciones y progreso hasta cierto punto rápido de la debilidad.
6. *Las diferencias entre las distrofias (de la niñez o la adolescencia) y una de las miopatías congénitas o metabólicas, se exponen en relación con tales enfermedades, más adelante en este capítulo.*

## Tratamiento de las distrofias musculares

No se cuenta con un tratamiento específico para ninguna de las distrofias musculares; el médico observa con impotencia el progreso inexorable de la debilidad y la emaciación. Está demostrado que las diversas **vitaminas**, aminoácidos, **testosterona** y fármacos como la **penicilamina**, que se recomendaban antes, son ineficaces. La administración de **prednisona** parece retrasar el progreso de la distrofia de Duchenne durante un periodo de hasta tres años (Fenichel et al.). La dosis óptima es de 0.75 mg/kg cada día, pero a menudo es necesario reducirla a causa de los efectos adversos intolerables (aumento de peso, trastornos de la conducta y gastrointestinales).

En años recientes ha habido interés en tres métodos novedosos para el tratamiento de la distrofia de Duchenne. Uno consiste en la inyección de mioblastos humanos, células madre o células satélite que contienen un complemento completo de distrofina y otros elementos estructurales en los músculos de pacientes con distrofia muscular. Los aspectos preclínicos de esta estrategia fueron resumidos por Blau y se han implementado con lentitud en los pacientes. Existen esfuerzos análogos para utilizar la tecnología de administración de genes mediada por virus para permitir la reubicación de genes y de proteínas en las distrofias con patrón hereditario recesivo. Las dificultades para inyectar cada músculo con distrofia son evidentes. Otro método notable, ha hecho posible que se eviten exones selectos durante el corte y empalme de pre-mRNA y la corrección de marco de lectura abierta en la distrofina mutada. Por ejemplo, van Deutekom et al. han desencadenado la expresión de distrofina normal en el músculo tibial anterior en el sitio de inyección de oligonucleótidos no codificantes que favorecen que se eviten ciertos exones. Goermans et al. inyectaron por vía subcutánea los mismos oligonucleótidos por cinco semanas y demostraron que producían la expresión de distrofina con mejoría leve de la capacidad del paciente para completar una prueba estandarizada de marcha de 6 min.

En casi todos los pacientes con distrofia de Duchenne y en algunos con otras enfermedades distróficas, sobreviene insuficiencia respiratoria después de quedar confinados a la silla de ruedas, así como en algunas de las otras enfermedades distróficas. Puede ser tan insidiosa que se evidencia sólo a manera de apnea del sueño, como retención de dióxido de carbono que produce cefalea matutina o pérdida progresiva de peso que refleja el trabajo excesivo de la respiración. Puede lograrse cierta mejoría de la fuerza y el estado de alerta durante el día mediante ventilación asistida por la noche si hay crisis frecuentes de desaturación de **oxígeno**. Esto puede lograrse en las primeras etapas mediante un dispositivo de coraza bajo presión negativa que amplíe la pared torácica de modo periódico o, más cómodamente, mediante presión positiva por vía nasal (ventilación con presión positiva sin invasión coporal [NIPPV, *noninvasive positive-pressure ventilation*] o presión aérea positiva doble [BIPAP, *bilevel positive airway pressure*]). Más tarde se requiere ventilación bajo presión positiva a través de una traqueostomía fenestrada que permita la ventilación durante la noche pero que deje al paciente libre para hablar y respirar por medio de los mecanismos normales durante el día. En lo que respecta al tratamiento anticipatorio más temprano, en sujetos sin insuficiencia respiratoria cuya capacidad vital era de 20% a 50% de los valores calculados, un estudio con asignación al azar de ventilación mecánica nasal no demostró mejoría o prolongación de la supervivencia (Raphael et al.). Existe la impresión clínica de que aun los enfermos más graves pueden tratarse en el hogar por periodos prolongados con asistencia respiratoria. Hay que insistir en que las complicaciones comunes de la distrofia muscular, en particular las infecciones pulmonares y la descompensación cardíaca, deben tratarse de manera sintomática. El tratamiento quirúrgico de las cataratas está indicado cuando alcanzan la madurez.

Como se destacó antes, un elemento vital en el cuidado de los pacientes con alguna de las distrofias es vigilarlas e identificar los signos más tempranos de arritmias cardiacas. En enfermedades como la distrofia miotónica, la distrofia de Emery-Dreifuss, las miopatías miofibrilares y algunos de los trastornos mitocondriales, es indispensable valorar con regularidad el estado cardiovascular (por lo general cada año) con ECG y ecocardiografía y vigilancia del ritmo durante 24 h, si el ECG es anormal o si el paciente reporta episodios de síntomas que hacen referencia a una arritmia, como mareos, palpitaciones o disnea. En esta población de pacientes es esencial el empleo oportuno de marcapasos o desfibriladores, desde que aparezca el primer signo de arritmia o de forma profiláctica, a fin de reducir la frecuencia de muerte súbita.

Se ha demostrado que la mexiletina reduce la miotonía, en especial en individuos con diabetes mellitus tipo 2 y para las miotonías no distróficas se demostró en el estudio clínico reportado por Statland et al., pero al igual que la quinina, que causa arritmias cardiacas poco comunes, tampoco se ha visto favorecida por algunos médicos. En el capítulo 46 puede encontrarse una revisión más amplia de la miotonía y de su tratamiento. Se ha encontrado que la testosterona incrementa la masa muscular en pacientes con distrofia miotónica, pero que no es de utilidad para conservar la fuerza o para reducir la miotonía (Griggs et al, 1989).

Vignos, después de revisar los estudios que evalúan ejercicios de reforzamiento muscular, aportó pruebas de que los de resistencia máxima, si se comienzan en etapa temprana, pueden fortalecer los músculos en las distrofias de Duchenne, de cinturas y la de tipo fascioescapulohumeral. En el estudio que condujo, ninguno de los músculos estaba más débil después de un año respecto del principio. La función cardiorrespiratoria no mostró mejoría significativa después de ejercicios de fortaleza. Las contracturas disminuyeron con estiramiento pasivo de los músculos 20 a 30 veces al día y con la colocación de férulas en la noche. Si las contracturas ya existen, están indicadas la fasciotomía y el alargamiento tendinoso en individuos que aún caminan, pero no son recomendables en los comienzos de la enfermedad. Conservar la ambulación y la postura erecta retrasa la aparición de la escoliosis. En términos generales las medidas preventivas generan mejores resultados que las restaurativas.

A partir de estas observaciones puede concluirse que dos factores son de importancia en el tratamiento de los pacientes con distrofia muscular: evitar el reposo prolongado en cama y animar al enfermo a conservar una vida plena y tan normal como pueda. Esto ayuda a prevenir el empeoramiento rápido que acompaña a la inactividad y conservar una actitud mental sana. La obesidad debe evitarse; ello requiere atención cuidadosa de la dieta. Un ejercicio de utilidad es la natación. Es probable que los masajes y la estimulación eléctrica sean inútiles. La educación de los niños con distrofia muscular debe proseguir con la finalidad de prepararlos para una ocupación sedentaria.

Se cuenta con el consejo prenatal para evitar muchas distrofias, pero el diagnóstico exacto es esencial. Centros especializados brindan servicios genéticos y fisiológicos necesarios para tal tarea en forma adecuada.

## MIOPATÍAS METABÓLICAS

Se reconocen dos clases de enfermedades metabólicas del músculo, el origen de una corresponde a una anomalía metabólica primaria, o hereditaria, del músculo mismo; en otra la miopatía es secundaria a un trastorno de la función endocrina, es decir, a alguna enfermedad de la tiroides, la paratiroides, la hipófisis o las glándulas suprarrenales. Aunque un tercer grupo deriva de gran variedad de fármacos miotóxicos y otros agentes químicos, se trata por separado.

Las miopatías metabólicas hereditarias tienen interés especial porque revelan ciertos aspectos de la química compleja de las fibras musculares. De hecho, cada año se descubre alguna nueva enzimopatía muscular de causa genética. En consecuencia, cierto número de enfermedades que antes se clasificaban como distróficas o degenerativas se agregó a un listado creciente de miopatías metabólicas. Existen ahora tantas de ellas que sólo pueden analizarse las más representativas en un libro de texto de neurología.

### La naturaleza de las miopatías metabólicas primarias

La energía química para la contracción muscular se deriva de la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) hasta difosfato de adenosina (ADP); el ATP se restaura por acción combinada de la fosfocreatina y el ADP. Estas reacciones tienen importancia particular durante el ejercicio breve de gran intensidad. En los periodos de actividad muscular prolongada la refosforilación requiere disponibilidad de carbohidratos, ácidos grasos y cetonas, que se catabolizan en las mitocondrias. El glucógeno es la fuente sarcoplásmica principal de carbohidratos, pero la glucosa sanguínea se desplaza también con libertad hacia el interior y el exterior de las células musculares según se requiere durante el ejercicio sostenido. Los ácidos grasos de la sangre, que se derivan sobre todo del tejido adiposo y las reservas intracelulares de lípidos, constituyen la fuente principal de energía. Los carbohidratos se metabolizan durante las etapas aerobia y anaerobia del metabolismo, y los ácidos grasos sólo de manera aerobia.

En promedio, el músculo en reposo obtiene alrededor de 70% de su energía de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga. Como se mencionó, las circunstancias durante el ejercicio son algo diferentes. En un lapso breve de ejercicio intenso el músculo utiliza carbohidratos provenientes de reservas de glucógeno; la enzima miofosforilasa estimula el metabolismo del glucógeno. Durante el ejercicio aerobio más prolongado la sangre fluye hacia el músculo e incrementa la disponibilidad de glucosa y ácidos grasos. Al principio la fuente principal de energía es la glucosa; más tarde, al agotarse las reservas de glucógeno, la energía se deriva de la oxidación de los ácidos grasos. Por tanto, la insuficiencia muscular durante cierta etapa del ejercicio es un aspecto pronóstico del tipo de falla energética. La concentración sanguínea creciente de hidroxibutirato beta refleja la oxidación incrementada de los ácidos grasos y el aumento del lactato sanguíneo refleja el metabolismo anaerobio de la glucosa. Los mecanismos oxidativos mediados por citocromos son esenciales tanto en el metabolismo muscular aeróbico como en el anaeróbico; estos mecanismos se analizan en el capítulo 36 en relación con las enfermedades de las mitocondrias en las que el tejido muscular tiene afectación prominente, y se mencionan aquí sólo de manera breve.

De estas observaciones deriva el hecho de que la eficiencia y la resistencia de la contracción muscular dependen del aporte constante de glucógeno, glucosa y ácidos grasos, y de la función adecuada de las enzimas encargadas de su metabolismo. Los trastornos bioquímicos de almacenamiento, degradación o utilización de estas sustancias dan origen a un número grande de trastornos musculares, los más importantes de los cuales se tratan en las páginas siguientes.

### Miopatías por almacenamiento de glucógeno

En 1929, von Gierke describió la acumulación anormal de glucógeno en el hígado y el riñón; poco después (1932) Pompe informó un trastorno semejante que afectaba los



músculos cardíaco y esquelético. Las contribuciones de mayor importancia a los conocimientos del metabolismo del glucógeno las hicieron [McArdle, Cori y Cori](#), y [Hers](#), quien descubrió la deficiencia de la maltasa ácida en la enfermedad de Pompe y enunció el concepto de las enfermedades lisosómicas innatas (véase [cap. 36](#)). Desde entonces, se identificaron muchas deficiencias enzimáticas que no guardan relación con los lisosomas del músculo y de otros órganos, y se han convertido en la base de la clasificación que se presenta en el [cuadro 48-5](#). Estas deficiencias enzimáticas alteran el metabolismo de muchas células, pero en especial las del hígado, el corazón y el músculo esquelético. En cerca de la mitad de los individuos afectados la principal manifestación de la enfermedad es un síndrome miopático progresivo o intermitente. Es un hecho curioso que, con excepción de la rara deficiencia de cinasa de fosfoglicerato (herencia ligada a X recesiva), *todas las glucogenosis se heredan como rasgos autosómicos recesivos*. Las más impresionantes y comunes de estas enfermedades del almacenamiento del glucógeno desde el punto de vista del neurólogo clínico son la deficiencia de 1,4-glucosidasa (maltasa ácida) y la de miofosforilasa.

### Deficiencia de maltasa ácida (glucogenosis del tipo II; enfermedad de Pompe y trastornos relacionados, Mutacion de GAA)

Una deficiencia de esta enzima (también llamada  $\alpha$ -glucosidasa y debida a mutaciones en el gen GAA) se manifiesta mediante tres variantes clínicas, de las cuales la primera (enfermedad de Pompe) es la más grave. De manera característica, dicho padecimiento se desarrolla durante la *infancia*, entre los dos y seis meses de edad; la disnea y la cianosis llaman la atención hacia el crecimiento cardíaco, y el hígado también puede mostrar aumento del volumen. Los músculos esqueléticos presentan debilidad e hipotonía, aunque su volumen puede ser mayor que el normal. Asimismo, es posible que la lengua esté crecida, lo que confiere al lactante un aspecto cretinoide. Aunque frecuente, la hepatomegalia no es pronunciada. En casos excepcionales el corazón tiene un tamaño hasta cierto punto normal y el SNC y los músculos llevan toda la carga del trastorno. El cuadro clínico es similar a la atrofia muscular infantil (enfermedad de Werdnig-Hoffmann) y, para agregar dificultad al establecimiento del diagnóstico diferencial, en ocasiones se observan fasciculaciones. La enfermedad progresa con rapidez y culmina con la muerte en unos cuantos meses. El EMG muestra cambios miopáticos, pero puede haber potenciales de fibrilación, actividad de inserción incrementada y seudomiotonía. Grandes cantidades de glucógeno se acumulan en el tejido muscular, el corazón, el hígado y las neuronas de la médula espinal y el encéfalo. Todos los tejidos carecen de maltasa ácida (también denominada  $\alpha$ -glucosidasa) debido a una mutación de su gen.

La *segunda forma (de la infancia)* inicia durante el segundo año de la vida con retraso de la bipedestación y debilidad con lenta progresión de las cinturas escapular y pélvica, así como de los músculos del tronco. La marcha sobre los dedos de los pies, la marcha de pato, el aumento de tamaño de los músculos de la pantorrilla y la lordosis lumbar recuerdan la distrofia de Duchenne. La miocardiopatía es excepcional, la hepatomegalia es menos frecuente en la variante infantil y la afectación cognitiva se presenta sólo en una minoría. La muerte sobreviene entre los tres y 24 años, por lo general debido a insuficiencia para la ventilación e infecciones pulmonares recurrentes.

En la *tercera variante, o del adulto*, existe una miopatía más benigna que afecta al tronco y a la porción proximal de las extremidades, que evoluciona con lentitud a lo largo de muchos años, y la muerte por lo general se debe a la debilidad de los músculos respiratorios. En ocasiones, la única debilidad grave corresponde al diafragma, como en el caso publicado por [Sivak et al.](#), lo que hace que la deficiencia de maltasa ácida en el adulto forme parte de un grupo selecto de trastornos neuromusculares que pueden manifestarse de esta forma (junto con la enfermedad de la neurona motora, la miopatía nemalínica y la miastenia grave). El hígado y el corazón no están aumentados de tamaño. La concentración de CK se incrementa. La EMG describe diversas anomalías como potenciales breves de las unidades motoras, potenciales de fibrilación, ondas positivas, descargas extrañas de alta frecuencia y descargas miotónicas ocasionales (sin evidencias clínicas de miotonía). La enfermedad debe diferenciarse de otras miopatías crónicas del adulto, incluidas polimiositis y miopatías endocrinas, así como de la enfermedad de neurona motora.

Además del incremento de las concentraciones de las enzimas CK y aldolasas provenientes de músculo, los estudios hematológicos son normales. Se diseñó una prueba simple de tamizaje de mancha de sangre seca para  $\alpha$ -glucosidasa y, si no detecta enzima, no se realiza la biopsia y el clínico debe proceder a la prueba genética. Esta prueba de tamizaje tiene importancia particular en lactantes con sospecha de la enfermedad, en la medida que sean susceptibles a la anestesia general necesaria para emprender una biopsia.

El diagnóstico en las formas de deficiencia de maltasa ácida de comienzo temprano se confirma fácilmente mediante biopsia de músculo, pero los casos de comienzo tardío pueden mostrar sólo cambios no específicos. Las características principales, cuando se encuentran, son vacuolas que contienen un material digerible con diastasa que se tiñe con el ácido peryódico de Schiff (PAS); también hay una tinción intensa que revela la presencia de la fosfatasa ácida. Las partículas de glucógeno se distribuyen en cúmulos; la microscopía electrónica muestra que algunas de ellas ocupan vesículas lisosómicas, en tanto otras se encuentran libres. Las miofibrillas están rotas, y algunas fibras musculares se degeneran. La acumulación de glucógeno es más intensa en las fibras de tipo 1. La prueba de mancha de sangre mencionada antes es útil en casos, en particular los de inicio tardío, que tienen las características típicas de la enfermedad, pero muestran sólo cambios histopatológicos no específicos.

Como se señaló, en la forma infantil más grave de deficiencia de maltasa ácida, el músculo cardíaco y las grandes neuronas de la médula espinal y el tronco del encéfalo también pueden acumular glucógeno y degenerarse. Es posible que la diferencia de intensidad entre las formas de los niños y de los adultos dependa de lo completo de la deficiencia de la enzima, pero quizá también intervengan otros factores porque en la misma familia a veces se observan más de uno de los tres tipos.

### Tratamiento

El adulto con amenaza de insuficiencia respiratoria debe observarse con frecuencia mediante mediciones de la capacidad vital y de los gases sanguíneos. [Umpleby et al.](#) informaron que la dieta baja en carbohidratos y rica en proteínas puede ser benéfica en estos casos. Algunos de los pacientes de los autores murieron de manera inesperada durante el sueño. El apoyo para la respiración (cama con movimiento oscilatorio, presión positiva nasal, implementos para facilitación de la tos, armadura para presión negativa) puede prolongar la vida.

Se dispone de terapia de restitución enzimática para la enfermedad de Pompe. Se ha demostrado que la  $\alpha$ -glucosidasa ácida recombinante prolonga la supervivencia en el caso de enfermedad de Pompe típica en niños, pero los beneficios son más limitados en los casos de inicio tardío, aunque en una serie mejoró la marcha y se estabilizó la función pulmonar ([van der Ploeg et al.](#)). La sustancia se inyectó cada dos semanas por vía intravenosa. El mismo enfoque que se ha utilizado en casos de inicio infantil ([Kishani et al.](#)).

### Deficiencia de miofosforilasa (glucogenosis tipo V, enfermedad de McArdle, mutación de PYGM) y deficiencia de fosfofructocinasa (glucogenosis tipo VII,

## enfermedad de Tarui, mutación de *PFKM*)

Estos trastornos se revisan en conjunto debido a que desde el punto de vista clínico son virtualmente idénticos y ambos muestran presencia de calambres después de ejercicio (de hecho, corresponden en realidad a contracturas fisiológicas, como se describe en el [cap. 46](#)). En ambos trastornos, un niño, adolescente o adulto normal en otros sentidos comienza a referir debilidad y rigidez, y en ocasiones dolor, al utilizar sus extremidades. La contracción y relajación del músculo son normales cuando el paciente se mantiene en reposo, pero el ejercicio extenuante ya sea isométrico (levantar peso) o dinámico (subir escaleras o caminar hacia una cima) hace que los músculos se acorten (contracturas), como resultado de su incapacidad para relajarse. Después del ejercicio vigoroso es común la ocurrencia de cuadros de mioglobulinuria, que en algunos casos dan origen a insuficiencia renal. Con la actividad ligera sostenida el paciente experimenta fatiga y debilidad progresivas, que disminuyen luego de hacer una pausa breve. A continuación, el individuo puede reasumir sus actividades al ritmo original (fenómeno del “segundo aire”). Durante la etapa de segundo aire el paciente afronta sus síntomas con un gasto cardíaco incrementado y mediante la sustitución de los ácidos grasos libres y la glucosa sanguínea por glucógeno muscular ([Braakhekke et al.](#)).

La anomalía primaria en la *enfermedad de McArdle* es una deficiencia de miofosforilasa, que impide la conversión de glucógeno en glucosa-6-fosfato. La deficiencia de fosfofructocinasa (*enfermedad de Tarui*) interfiere con la conversión de glucosa-6-fosfato en glucosa-1-fosfato; en el último trastorno el defecto se presenta también en los eritrocitos ([Layzer et al.](#)). Las mutaciones que producen estos trastornos se ubican en distintos cromosomas y el análisis del DNA de los leucocitos del paciente puede aplicarse para establecer el diagnóstico genético. La subunidad muscular (M) de la proteína fosfofructocinasa está ausente en la enfermedad de Tarui. Este defecto predomina en varones de origen judío asquenazí.

Se conocen bien las variaciones clínicas de estos trastornos, en particular en relación con su gravedad y edad de inicio. Algunos pacientes, sin síntomas previos de calambres o mioglobulinuria, experimentan debilidad progresiva de los músculos de las extremidades en la sexta o el séptima décadas de la vida. Uno de estos individuos llegó a la consulta de los autores a causa de concentraciones elevadas crónicas de CK y calambres musculares leves luego de subir escaleras. En otros casos la debilidad rápidamente progresiva se manifestó durante la infancia, con muerte temprana por insuficiencia respiratoria. Es curioso que estas variantes extremas no guarden relación directa con la intensidad de las deficiencias enzimáticas.

Los músculos contracturados, a diferencia de los músculos que presentan otro tipo de espasmos involuntarios, ya no consumen energía y se mantienen en un silencio eléctrico relativo (es decir, durante los calambres no se registra actividad eléctrica a partir del músculo en contracción máxima). Por otra parte, el músculo no produce ácido láctico. Dicho estado de acortamiento se conoce como *contractura fisiológica*, según se describió en apartados introductorios de este capítulo. La isquemia contribuye a este trastorno al privar de glucosa al músculo, que no puede funcionar en forma adecuada a partir de los ácidos grasos y de otros sustratos que no son glucosa. Estas características constituyen la base para la *prueba de ejercicio con isquemia antebraquial*, cuya insensibilidad, si bien es motivo de controversia, puede ser útil cuando se realiza con cuidado. Se instala un catéter permanente en una vena antecubital y se obtiene una muestra de sangre de referencia. Un manguito de esfigmomanómetro colocado por arriba del codo se insufla hasta exceder la presión arterial. Luego de 1 min de ejercicio vigoroso con la mano (30 aberturas y cierres de la mano contra un ergómetro) se obtienen muestras de sangre a los minutos uno y tres. Los individuos normales muestran un incremento de tres a cinco veces del lactato sanguíneo. En los pacientes con enfermedades de McArdle o de Tarui el lactato no se incrementa. Se informa que este procedimiento puede producir rhabdomiólisis localizada ([Meinck et al.](#)), por lo que [Griggs et al.](#) recomiendan que la prueba se efectúe *sin* manguito de presión arterial. Los problemas con la uniformidad para realizar la prueba y el procesamiento de las muestras de sangre en busca del lactato limitan su validez, a menos que la practique personal experimentado en laboratorios también con experiencia. El diagnóstico definitivo depende de las tinciones histoquímicas de la biopsia muscular, que revelan ausencia de actividad de la fosforilasa (en la enfermedad de McArdle) o bien de actividad de la fosfofructocinasa (en la enfermedad de Tarui). El análisis genético puede aplicarse para corroborar el diagnóstico, pero resulta innecesario si las pruebas histoquímicas son definitivas.

### Tratamiento

El tratamiento principal incluye la disminución planeada y la intermitencia de la actividad física. Según [Vissing y Haller](#), el consumo de 75 g de sacarosa en una bebida mejora en lapsos breves la tolerancia al ejercicio y ellos proponen que la rhabdomiólisis inducida por ejercicio puede evitarse con la ingestión oportuna de dicha bebida. También se dice que la fructosa y la creatina ingeridas son útiles en algunos pacientes, pero los resultados publicados no son tan impresionantes como lo son con la sacarosa. También se describe mejoría después de la administración de [glucagon](#) ([Kono et al.](#)) y con una dieta rica en proteínas ([Slonim y Goans](#)), pero estos efectos no son constantes.

### Otras variantes de glucogenosis

Del resto de las enfermedades por almacenamiento de glucógeno, la tipo III (*deficiencia de enzima desramificadora, enfermedad de Cori-Forbes*, AGL Mutation) afecta al músculo, pero sólo de forma inconstante (Véase el [cuadro 45-5](#)). La forma de la infancia se caracteriza sobre todo por una hepatopatía benigna, que a veces se acompaña de disminución de la fuerza y el tono musculares. Una forma del adulto que inicia en la tercera y cuarta décadas de la vida se manifiesta con miopatía proximal y distal. La enfermedad progresa con lentitud y puede relacionarse con agotamiento de los músculos de la pierna y la mano. Varios de los pacientes que desarrollaron debilidad durante la vida adulta se quejaban de fatiga rápida y mialgias, que ocurrían con el esfuerzo desde una edad temprana. Las concentraciones séricas de CK estaban elevadas y el EMG mostró un cuadro miopático, así como aumento de la actividad de inserción, descargas pseudotónicas y potenciales de fibrilación. En la forma del adulto rara vez también se acumula glucógeno en los nervios periféricos, lo que origina síntomas leves de polineuropatía. El defecto enzimático consiste en deficiencia de amilo-1,6-glucosidasa.

Cuadro 45-5

GLUCOGENOSIS QUE AFECTAN MÚSCULO ESTRIADO <sup>a</sup>

TIPO DE GLUCOGENOSIS (NOMBRE PROPIO)	ENZIMA DEFECTUOSA	INICIO DE LA ENFERMEDAD <sup>b</sup>	HIPOTONÍA	INTOLERANCIA AL EJERCICIO (MIALGIAS, CALAMBRES, RIGIDEZ ± MIOGLOBINURIA)	FATIGA TEMPRANA Y NECESIDAD DE "SEGUNDO AIRE"	MIOPATÍA ± ATROFIA	DEBILIDAD INTENSA DE MÚSCULOS DE LA RESPIRACIÓN	CONTRACTURAS
II (Pompe)	Maltasa ácida	I	+			+	+	
II	Maltasa ácida	C				+	+	
II	Maltasa ácida	A				+	+	
III (Cori-Forbes)	Desramificante	C-A	+			+		+
IV (Andersen)	Ramificante	I-C	+			+		+
V (McArdle)	Miofosforilasa	C, Ad, A		+	+	+		+
VII (Tarui)	Fosfofructosina	C-A		+	+	+		+
VIII	Fosforilasa B cinasa	I, C, Ad, A	+	+		+		
IX	Fosfoglicerato cinasa	I, C-A		+		+		
X	Fosfoglicerato mutasa	A		+				
XI	Lactato deshidrogenasa	Ad-A		+	+			

<sup>a</sup>Todos los tipos: aumento de la creatina cinasa (CK); electromiograma con trazos miopáticos, que denota mayor irritabilidad y miotonía

<sup>b</sup>A, adulto; Ad, adolescencia; C, niñez y, lactancia

Entre los signos adicionales (no incluidos en el cuadro) están: dificultad para la alimentación, Pompe II, retraso del crecimiento, III; anomalías neurológicas, Pompe II; IX, convulsiones; VIII, IX convulsiones por hipoglucemia, III; ictericia, VII, IX; cirrosis, IV; eritema exfoliativo generalizado XI; consistencia firme de músculos, Pompe II; mayores niveles de aspartato aminotransferasa y lactato deshidrogenasa en suero, II; mayor nivel de bilirrubina sérica, VII, IX; incapacidad de la lactato deshidrogenasa para aumentar en sentido proporcional al incremento de CK, XI; hipoglucemia de ayuno, III; anemia hemolítica y reticulocitosis, VII, IX; hemoglobunuria, IX; incremento excesivo en el nivel de piruvatos séricos durante la prueba de ejercicio con isquemia, XI.

ORGANOMEGALIA	MIOGLOBINURIA	POSITIVIDAD DE LA PRUEBA DE EJERCICIO CON ISQUEMIA	CÉLULAS CON DEFICIENCIA ENZIMÁTICA PARA CUANTIFICACIÓN	VACUOLAS CON MEMBRANA Y LLENAS DE GLUCÓGENO	MAYOR CANTIDAD DE GLUCÓGENO EN PLANO SUBSARCOLÉMICO Y EN ÁREAS INTERMIOFIBRILARES	FOSFATASA ÁCIDA DENTRO Y FUERA DE VACUOLAS	DEPÓSITOS DE AMILOPEPTINA	CARACTERÍSTICAS HISTOQUÍMICAS
+			Músculo, leucocitos, vellosidad coriónica, líquido amniótico	+	+	+		
			Músculo	+	+	+		
			Músculo	+	+	+		
±	+		Músculo, leucocitos, fibroblastos		+			
+			Músculo, leucocitos, fibroblastos, líquido amniótico		+	+	+	
	+	+	Músculo, leucocitos		+			Ausencia de miofosforilasa
	+	+	Músculo, eritrocitos		+		+	Ausencia de fosfofructocinasa
+	+	+	Músculo		+			
+	+	+	Músculo, eritrocitos		±			
	+	+	Músculo		+			
	+	+	Músculo		+			

Cuadro 45-6

**CARACTERÍSTICAS DE LAS MIOPATÍAS INDUCIDAS POR TOXINAS**

SÍNDROME MIOPÁTICO	AGENTE	SIGNOS CLÍNICOS	CUADRO PATOLÓGICO	DATOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO <sup>a</sup>
Miopatía necrosante (rabdomiólisis)	1. Fármacos estatínicos-mecanismo inmunitario 2. Exceso de alcohol 3. Clofibrato, gemfibrozil 4. Derivados de anfetaminas	Miopatía proximal dolorosa aguda/subaguda; por lo común se conservan los reflejos tendinosos	Necrosis, regeneración	↑↑CK; mioglobinuria +/-
	5. Hipervitaminosis E	5. Indolora	5. Cuerpos de inclusión paracrystalinos	

	6. Organofosforados			
	7. Venenos de serpiente	7. Intoxicación intensa aguda		
	8. Corticoesteroides en dosis grandes en enfermedades críticas	8. Posible participación de antagonistas neuromusculares		
	9. Intoxicación por setas ( <i>Amanitas phalloides</i> )	9. Pérdida de miosina		
	10. Cocaína			
Miopatía por corticoesteroides	1. Cuadro agudo (dosis altas de esteroides IV; pacientes unidos a ventilador, que reciben <a href="#">pancuronio</a> ) 2. Miastenia	Debilidad proximal y distal intensa	1. Necrosis predominantemente de fibras de tipo 2; pérdida de miosina; cambios vacuolares	CK ↑↑, mioglobulinuria +
	3. Crónica	2 y 3. Atrofia de zonas proximales, debilidad	2. Atrofia de fibras de tipo 2	Linfocitosis sanguínea
Miopatía hipopotasémica	1. Diuréticos 2. Laxantes 3. Regaliz, <a href="#">carbenoxolona</a> 4. Anfotericina B, tolueno 5. Abuso de alcohol	La debilidad puede ser periódica, puede haber hiporreflexia o arreflexia y en contadas ocasiones mioglobulinuria intensa	Necrosis, regeneración, vacuolación	CK ↑↑, mioglobulinuria +/-, hipopotasemia
Miopatía medicamentosa por cationes anfífilos (depósito lisosómico, "lipidosis")	1. <a href="#">Cloroquina</a> (>500 mg), <a href="#">hidroxicloroquina</a> , quinacrina, plasmocid 2. <a href="#">Amiodarona</a>	Dolor y debilidad de músculos proximales, neuropatía sensorimotora, miocardiopatía	<a href="#">Cloroquina</a> : formación de vacuolas, estructuras ópticamente densas	CK ↑
	3. Perhexilina			
Trastornos de la síntesis proteínica	Jarabe de ipecacuana; emetina	Mialgias, debilidad proximal, miocardiopatía	Pérdida focal de mitocondrias, vacuolas	CK ↑
Miopatía antimicrotubular	1. <a href="#">Colchicina</a> 2. <a href="#">Vincristina</a>	Debilidad proximal, neuropatía periférica; CK puede ser normal	Miopatía vacuolar (vacuolas con bordes)	CK ↑
Miopatía inflamatoria	1. D-penicilamina 2. <a href="#">Procaína</a> 3. ¿ <a href="#">Cimetidina</a> ? ¿Toxina de ciguatera?	Mialgias proximales, debilidad muscular, posibilidad de cambios cutáneos	Inflamación, necrosis, regeneración	CK ↑ mioglobulinuria +/-
Fascitis, perimiositis, microangiopatía	1. Síndrome del aceite tóxico 2. Síndrome de eosinofilia	Mialgias, cambios cutáneos, neuropatía periférica y también afectación de otros órganos o sistemas	Vasculitis, infiltración de tejido conjuntivo	Eosinofilia
Miopatía mitocondrial	1. <a href="#">Zidovudina</a> 2. Germanio	Mialgias y debilidad proximales	Fibras rojas rasgadas, necrosis, regeneración	CK normal o ↑
Diversos	1. <a href="#">Ciclosporina</a>			
	2. <a href="#">Labetalol</a>			
	3. Antibióticos antraciclínicos	3. Humanos: únicamente miocardiopatía		
	4. <a href="#">Rifampicina</a> , <a href="#">amiodarona</a>			
Miopatía local por inyecciones IM	1. Aguda: inyección IM de diversos fármacos; p. ej., cefalotina, <a href="#">lidocaína</a> o <a href="#">diazepam</a>	Dolor local, hinchazón y a veces formación de abscesos	Necrosis focal	CK ↑

	2. Crónica: inyecciones IM repetidas; p.ej.: <a href="#">petidina</a> , <a href="#">pentazocina</a> , abuso de drogas intravenosas, antibióticos (en niños)	Induración y contractura de los músculos inyectados	Fibrosis y cambios miopáticos intensos	Normal
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------	----------------------------------------	--------

Abreviaturas:

<sup>a</sup>CK (creatinina cinasa sérica: ↑ (mínima); ↑↑ (moderada); ↑↑↑ (intensa); mioglobulinuria: +/- (presente ocasionalmente)

Fuente: Adaptado con autorización de: Sieb JP; Myopathies due to drugs, toxins, and nutritional deficiency, en Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3<sup>rd</sup> ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1693–1712) con autorización de Victor y Sieb).

El trastorno del músculo esquelético es incluso menos prominente en la glucogenosis tipo IV (*deficiencia de enzima ramificadora o enfermedad de Andersen*, también involucrada en la enfermedad de poliglucosano [glucano] que causa una neuropatía especial descrita en el [cap. 43](#), una enfermedad de la motricidad con flacidez vesical o una leucoencefalopatía con demencia). Se trata de una enfermedad progresiva de la infancia y la niñez temprana, que se caracteriza por cirrosis e insuficiencia hepática crónica, por lo general con muerte durante el segundo o tercer año de vida. Un hallazgo universal lo constituye la hepatomegalia, que deriva de la acumulación de un polisacárido anormal. La debilidad muscular, la atrofia, la hipotonía y las contracturas se presentan con menos regularidad, y son opacadas por la enfermedad hepática. La piedra angular del diagnóstico de esta miopatía es la presencia de gránulos de polisacáridos basófilos muy positivos a la coloración PAS en la piel y el músculo.

Las glucogenosis no lisosómicas restantes (tipos VIII a XI) sólo necesitan mencionarse de manera breve. Todas son raras y heterogéneas desde el punto de vista clínico y la miopatía (caracterizada por intolerancia al ejercicio, calambres, mioglobulinuria, elevación de las concentraciones de CK y en ocasiones insuficiencia renal) se observa sólo en una proporción pequeña de ellas. La deficiencia de cinasa de fosfoglicerato (glucogenosis del tipo IX) difiere en que se hereda como rasgo ligado al sexo recesivo. El gen defectuoso se localiza en el cromosoma Xq13. Otras características que distinguen esta glucogenosis de las demás son anemia hemolítica (que se manifiesta poco después del nacimiento), deterioro cognitivo, convulsiones y temblor. Las características miopáticas de las glucogenosis lisosómicas y no lisosómicas se listan en el [cuadro 45-5](#). Pueden hallarse descripciones detalladas de estos trastornos en las monografías de [Griggs et al.](#), y de [Engel y Franzini-Armstrong](#).

## Trastornos del metabolismo de lípidos que afectan al músculo (miopatías lipídicas)

Aunque desde hace mucho se sabe que los lípidos son una fuente muy importante de energía para el metabolismo muscular (junto con la glucosa), fue hasta 1970 cuando W.K. [Engel et al.](#) informaron el almacenamiento anormal de lípidos en las fibras musculares, atribuible a un defecto de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. Los sujetos de su informe eran hermanas gemelas que experimentaban calambres musculares intermitentes acompañados de mioglobulinuria después del ejercicio vigoroso. A.G. [Engel y Angelini](#) describieron en 1973 el caso de una mujer joven con miopatía progresiva, almacenamiento de lípidos sobre todo en las fibras musculares del tipo 1 y deficiencia de carnitina muscular, un cofactor necesario para la oxidación de los ácidos grasos. Desde esa época las técnicas bioquímicas especializadas incrementaron de manera notable el estudio del metabolismo de los ácidos grasos y la identificación de muchos de los defectos primarios.

La carnitina (β-hidroxi-γ-N-trimetilamino-butilato), que se deriva de la lisina y la metionina, desempeña una función de importancia central en el metabolismo de los ácidos grasos. Cerca de 75% de la carnitina proviene de fuentes dietéticas (carne roja y productos lácteos); la proporción restante se sintetiza en el hígado y el riñón. La mayor parte de la carnitina del cuerpo se almacena en el músculo, en el que tiene dos funciones principales: 1) transportar las acil-coenzimas A (CoA) de los ácidos grasos de cadenas largas del compartimiento del citosol de la fibra muscular hacia las mitocondrias, donde se someten a beta oxidación, y 2) prevenir la acumulación intramitocóndrica de las acil-CoA, con lo que protegen la célula muscular contra los efectos desestabilizadores de la membrana de estas sustancias.

Para poder oxidarse, los ácidos grasos de cadena larga se someten a una serie de transformaciones bioquímicas. Primero se activan mediante la formación de los ésteres acil-CoA correspondientes, por la acción de la sintetasa de acil-CoA, que se localiza en la membrana externa de las mitocondrias. Debido a que la membrana interna de las mitocondrias es impermeable a los ésteres de acil-CoA, éstos se transfieren al interior del organelo en forma de ésteres de acilcarnitina. Lo anterior se debe a la acción de la palmitoiltransferasa I de la carnitina (CPT I), que se localiza también sobre la membrana exterior de la mitocondria. Una segunda palmitoiltransferasa de la carnitina (CPT II) fija la superficie interior de la membrana interior de la mitocondria, que reconvierte las acilcarnitinas en acil-CoA grasas, las cuales experimentan beta oxidación dentro de la matriz de la mitocondria. Los pasos para el transporte de los ácidos grasos de cadena larga hacia la matriz de la mitocondria (ciclo de la carnitina) se describen en detalle en las revisiones de [DiMauro et al. \(1973\)](#) y de [DiDonato y Taroni](#). Las isoformas de la palmitoiltransferasa de la carnitina tienen participación crítica en este proceso en las membranas interna y externa de las mitocondrias.

A pesar de las muchas anomalías bioquímicas que se definen en las vías metabólicas de los ácidos grasos, en esencia son tres las pautas clínicas mediante las cuales se expresan estos defectos:

1. Una constelación de síntomas que se conoce como síndrome *encefalopático* que inicia durante la lactancia o el principio de la infancia. Su primera manifestación puede ser muerte repentina (síndrome de muerte repentina del lactante [SIDS]) o vómitos, letargo y estado de coma, hepatomegalia, cardiomegalia, debilidad muscular e hipoglucemia hipocetósica, con hiperamonemia, es decir, un síndrome similar al de Reye. Es indudable que los casos de este síndrome no se reconocen como anomalías del metabolismo de los ácidos grasos, sino que se designan de manera incorrecta como síndrome de Reye o SIDS. Se analizan en el [capítulo 36](#) junto con otros trastornos metabólicos hereditarios.
2. Un segundo síndrome (*miopático*) se manifiesta en la parte tardía de la lactancia, la infancia o la vida adulta y adopta la forma de miopatía progresiva, con miocardiopatía o



sin ella. La miopatía puede ocurrir después de una crisis de hipoglucemia hipocetósica o desarrollarse *de novo*.

3. El tercer síndrome es el que por lo general inicia durante la segunda década de la vida. Lo induce un periodo sostenido de actividad física o ayuno y se caracteriza por episodios repetidos de *rabdomiólisis* con o sin mioglobulinuria.
4. Los que se resumen a continuación son los principales trastornos del metabolismo de ácidos grasos que afectan el músculo de fibra estriada; todos son raros pero interesantes.

#### Deficiencia primaria sistémica de carnitina (Mutación de SLC22A5)

Hasta el día de hoy, se trata de la única variante de deficiencia de la carnitina que puede considerarse primaria (véase más adelante el análisis sobre los tipos secundarios). Sus principales aspectos clínicos son miopatía y miocardiopatía progresivas del almacenamiento de lípidos, a veces relacionadas con los signos de hipoglucemia hipocetósica. No hay aciduria dicarboxílica, lo que la distingue de los defectos secundarios de la beta oxidación, en todos los cuales la aciduria dicarboxílica está presente. La miocardiopatía, que es letal si no recibe tratamiento, responde a la administración oral de L-carnitina en dosis de 2 a 6 g/día. Este trastorno se hereda como rasgo autosómico recesivo. Estas familias a menudo tienen antecedentes de muerte repentina inexplicable en los hermanos, por lo que la identificación oportuna de los niños afectados resulta esencial.

#### Deficiencia de palmitoiltransferasa de la carnitina (Mutación de CPT1A)

Esta enfermedad también se hereda como un rasgo autosómico recesivo, y está identificado el gen que codifica la palmitoiltransferasa de la carnitina (CPT). Los tipos de deficiencia de CPT son tres y se refieren como tipos I, IIA y IIB. El tipo I es el más frecuente. Afecta sobre todo a los varones, a partir de la segunda década de la vida. El ejercicio sostenido (aunque no siempre intenso) precipita ataques de mialgia, calambres y debilidad muscular, “endurecimiento” y rigidez, y los periodos prolongados de ayuno lo hacen menos a menudo. No obstante, con poca frecuencia, otros sucesos precipitantes adicionales son fiebre, anestésicos, ciertos fármacos, tensión emocional y frío. La frecuencia de las crisis varía mucho. Por lo general se acompañan de mioglobulinuria, con insuficiencia renal secundaria en cerca de una cuarta parte de los casos (DiMauro et al., 1973). El reposo no cancela las crisis y, una vez que inicia, no existe un fenómeno de segundo aire. No existen signos que alerten sobre una crisis inminente. Puede afectarse cualquier grupo muscular. La persistencia de la debilidad después de una crisis es rara. La CK sérica aumenta hasta niveles altos no sólo durante las crisis, sino también después del ejercicio vigoroso en ausencia de mioglobulinuria. Es más factible que se presente una variante leve en las mujeres.

En la deficiencia de tipo I ocurre necrosis de las fibras musculares, en particular las del tipo I, durante los ataques, seguida de regeneración. Entre las crisis el músculo parece normal. En el trastorno del tipo IIA se acumulan cuerpos lípidos en el hígado y en el del tipo IIB el exceso de lípidos se detecta en el corazón, el hígado, los riñones y el músculo esquelético.

La CPT puede no ser detectable o estar reducida en gran medida en el músculo, y en la actualidad se dispone de ensayos para la cuantificación de CPT I y II en linfocitos circulantes y fibroblastos cultivados. Hoy en día, existen pruebas para detectar la mutación.

#### Tratamiento

Una dieta rica en carbohidratos y baja en grasas, la ingesta de comidas frecuentes y la administración de carbohidratos adicionales antes y durante el ejercicio parece reducir el número de crisis. Los pacientes necesitan ser instruidos respecto de los riesgos del ejercicio prolongado y la omisión de comidas. En fecha reciente, el uso de *bezafibrato*, un medicamento utilizado para el tratamiento de dislipidemias resultó útil en pacientes con deficiencia leve de palmitoiltransferasa de la carnitina II.

#### Deficiencia secundaria sistémica de carnitina

A veces se debe a privación dietética grave o trastorno de las funciones hepática y renal. Estos casos se observan en pacientes con enfermedades alcohólicas-nutricionales y kwashiorkor, en lactantes prematuros que reciben nutrición parenteral, en pacientes con insuficiencia renal crónica que se someten a diálisis y rara vez como complicación del tratamiento con valproato. Sin embargo, la mayor parte de los casos de deficiencia sistémica de carnitina se deben a defectos de la beta oxidación, que se analizan más adelante.

#### Otras miopatías lipídicas

##### Deficiencia de translocasa de carnitina-acilcarnitina

Esta condición produce debilidad muscular, miocardiopatía, hipoglucemia hipocetósica e hiperamonemia, que se desarrollan en la infancia temprana y suelen conducir a la muerte durante el primer mes de vida.

##### Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (mutación de ACLDVL)

La presentación ocurre en la lactancia, con crisis recurrentes de coma hipoglucémico en ayunas, debilidad muscular y mioglobulinuria, y en ocasiones muerte repentina. Los sobrevivientes pueden desarrollar una miopatía progresiva. La administración de carnitina mejora el trastorno cardíaco y previene los ataques metabólicos.

##### Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena mediana (mutación de ACADM)

Es una causa de SIDS y del síndrome similar al de Reye. Cerca de la mitad de los sobrevivientes experimenta una miopatía por almacenamiento de lípidos durante la infancia o la

edad adulta. El gen anormal se localiza en el cromosoma 1p31. La administración oral de L-carnitina puede tener utilidad terapéutica.

#### Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta

Esta miopatía con distribución en las cinturas escapular y pélvica puede hacer su aparición inicial en niños mayores y en adultos o después de crisis de trastornos metabólicos de la lactancia.

#### Deficiencia de hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga

Esta enfermedad de la lactancia se caracteriza por crisis de síndrome similar al de Reye, hipoglucemia hipocetósica, miopatía por almacenamiento de lípidos, miocardiopatía y en ocasiones muerte repentina.

#### Deficiencia de hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta

Se manifiesta como un trastorno episódico como el que se describe antes, la deficiencia de la hidroxiacil-CoA deshidrogenasa (HAD, *hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency*), de cadena larga, pero se manifiesta primero en la adolescencia. Los ataques recurrentes pueden acompañarse de mioglobinuria.

#### Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa múltiple; aciduria glutárica tipo II

Algunos de estos casos se deben a deficiencia de flavoproteína de transferencia de electrones (ETF, *electron transfer flavoprotein*) y otros a deficiencia de flavoproteína de transferencia de electrones-oxidoreductasa de ubiquinona (ETF-QO). En la forma más grave de deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa múltiple (MADD, *multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency*) los lactantes nacen prematuramente y muchos fallecen durante la primera semana de vida; además de las anomalías metabólicas comunes, se presentan defectos congénitos múltiples y un olor característico a “pies sudados”. En los casos menos graves no se encuentran anomalías congénitas. En la forma menos grave de todas, el inicio puede ocurrir durante la parte tardía de la lactancia (con crisis de trastorno metabólico) o durante la infancia o la vida adulta (con una miopatía por almacenamiento de lípidos y deficiencia de carnitina sérica y muscular). El hallazgo de grandes cantidades de ácido glutárico en el líquido amniótico sugiere el diagnóstico prenatal de aciduria glutárica tipo II (GA II, *glutaric aciduria type II*). La riboflavina oral (100 a 300 mg/día) puede ser útil en las formas más leves de la enfermedad.

#### Deficiencia de coenzima Q10 muscular

Este trastorno se presenta como una miopatía de almacenamiento de lípidos de progreso lento desde el principio de la infancia. El defecto básico está en la coenzima Q10 en la cadena respiratoria de las mitocondrias musculares. La administración de coenzima Q10 mejora la debilidad miopática.

#### Lipidosis (Enfermedad de Chanarin-Dorfman, mutación de PNPLA2)

Esta anomalía del metabolismo de los lípidos es diferente a los defectos de la beta oxidación. Estas ocurren en dos formas, la enfermedad de Chanarin, que se caracteriza por ictiosis y una forma sin cambios en la piel. Una miopatía progresiva que se combina con manifestaciones neurológicas, como retraso del desarrollo, ataxia, pérdida neurosensitiva de la audición y microcefalia. El material lípido se almacena en el músculo como gotitas de **triglicéridos** que son no lisosómicas ni están ligadas a la membrana.

## MIOPATÍAS ENDOCRINAS

### Miopatías tiroideas

Existen varias enfermedades miopáticas que se vinculan con alteraciones de la función tiroidea: 1) miopatía tirotóxica crónica; 2) oftalmoplejía exoftálmica (oftalmopatía orbitaria infiltrativa — enfermedad de Graves); 3) miastenia grave relacionada con tirotoxicosis; 4) parálisis periódica relacionada con tirotoxicosis, y 5) hipertrofia muscular y contracción y relajación musculares lentas vinculadas con mixedema y cretinismo. Aunque no son frecuentes, los autores observaron varios ejemplos de estas enfermedades en un solo año en sus hospitales generales.

#### Miopatía tirotóxica crónica

Este trastorno, que Graves y Basedow identificaron por primera vez a principios del siglo XIX, se caracteriza por debilidad progresiva y agotamiento de la musculatura esquelética, que ocurren en conjunción con hipertiroidismo clínico o subclínico (“enmascarado”). La enfermedad tiroidea suele ser crónica y el bocio casi siempre es de tipo nodular más que difuso. A menudo se encuentran exoftalmos y otros signos clásicos de hipertiroidismo, aunque no en todos los casos. Esta complicación del hipertiroidismo es más frecuente en la edad madura y los varones son más susceptibles que las mujeres. Se encontró cierto grado de miopatía al buscarse de manera intencional en más de 50% de los pacientes con tirotoxicosis, no obstante, sus manifestaciones pueden ser sutiles. Su inicio es insidioso y la debilidad progresa a lo largo de semanas y meses. El trastorno muscular, como se señala, es leve en la mayor parte de los casos, pero también puede ser tan intenso que sugiera el diagnóstico de atrofia muscular medular progresiva (enfermedad del sistema motor). Los músculos de la cintura pélvica y los muslos se debilitan más que otros (paraplejía de Basedow), no obstante, todos tienen afectación de cierto grado, incluso los músculos bulbares y, aunque con frecuencia baja, los oculares. Sin embargo, los músculos del hombro y de la mano muestran la atrofia más sobresaliente (si bien ésta no es una característica constante). Pueden ocurrir temblor y fasciculaciones durante la contracción, pero los autores aún no observan estas últimas. Los reflejos tendinosos tienen respuesta promedio o tal vez sean más activos que lo normal. Tanto la fase de contracción como la de relajación de los reflejos tendinosos están acortadas, pero el médico por lo general no lo detecta.

Las concentraciones séricas de enzimas musculares no se incrementan e incluso pueden reducirse. De manera característica, la EMG es normal, no obstante, los potenciales de acción pueden ser anormalmente breves o polifásicos. Las biopsias musculares han sido normales, excepto por atrofia discreta de las fibras tanto tipo 1 como 2, y alguna fibra en degeneración. La fuerza y la masa musculares se recuperan de manera gradual al tiempo que las concentraciones de hormonas tiroideas se reducen hasta alcanzar la normalidad.

### Oftalmoplejía exoftálmica (oftalmopatía de Graves)

Estos términos se refieren a la ocurrencia de debilidad de los músculos extraoculares y exoftalmos en los pacientes con enfermedad de Graves (los músculos pupilares y ciliares siempre están respetados) (Véase el análisis en el [cap. 13](#)). El grado del exoftalmos varía, en algunos casos no existe en la etapa temprana de la enfermedad y no es en sí mismo la causa de la debilidad muscular. A menudo hay dolor orbitario. Tanto el exoftalmos como la debilidad de los músculos extraoculares pueden preceder a los signos de hipertiroidismo, relacionados con los otros signos clásicos de éste (taquicardia, pérdida de peso, temblor), u ocurrir después del tratamiento eficaz del trastorno.

Los signos oculares, tanto la parálisis muscular como el exoftalmos, se hacen evidentes en el transcurso de días o semanas, y en ocasiones pueden ser unilaterales, en especial al inicio. Es posible que exista infiltración de cualquiera de los músculos oculares externos, por lo general uno más que los otros, lo cual explica el estrabismo y la diplopía; los rectos inferior y medial son los que se afectan con más frecuencia, pero también suele haber limitación del movimiento hacia arriba. El signo típico, aunque no invariable, de retracción palpebral confiere un aspecto de mirada fija. El exoftalmos sutil puede apreciarse al pararse por arriba y detrás del paciente sentado y observando la posición relativa de los párpados y las pestañas. Es posible apreciar edema de la conjuntiva y congestión vascular por encima de las inserciones de los músculos rectos medial y lateral al inspeccionar y palpar el globo ocular en posiciones laterales extremas. Estos músculos edematizados pueden visualizarse con facilidad utilizando ultrasonografía orbitaria, CT y MRI. El diagnóstico diferencial de estas características de imagen es con el pseudotumor orbitario, que por lo general es una condición dolorosa, y que se analiza en el [capítulo 13](#).

Los exámenes de los músculos oculares a partir de la biopsia y el material de necropsia muestran tejido fibroblástico muy desarrollado, muchas fibras degeneradas e infiltraciones de linfocitos, leucocitos mononucleares y lipocitos; de aquí el término *oftalmopatía infiltrativa*. Estos hallazgos histopatológicos son muy sugestivos de una enfermedad autoinmunitaria, hipótesis que recibe respaldo del hallazgo de anticuerpos séricos que reaccionan (de manera inconstante) con extractos de músculos oculares ([Kodama et al.](#)). Es posible que los anticuerpos ataquen los glucosaminoglucanos de los fibroblastos orbitarios. Se postula también sensibilidad adrenérgica *beta* de las fibras musculares causada por exceso de hormona tiroidea. Casi de manera segura participan otros factores, como la dimensión reducida de las unidades motoras oculomotoras, la ausencia de distrofina y el contenido abundante de mitocondrias.

### Tratamiento

Debido a que la parálisis oftálmica tiene con frecuencia una evolución autolimitada, al igual que el exoftalmos, es difícil evaluar el tratamiento. Es cierto que parece deseable el mantenimiento de un estado eutiroides ([Dresner y Kennerdell](#)). Las aplicaciones tópicas de agentes de bloqueo adrenérgico (gotas oftálmicas de guanetidina al 5%) y pomada oftálmica previenen la sequedad corneal si el exoftalmos es ligero. El exoftalmos grave, que se caracteriza por edema periorbitario y de la conjuntiva, y la debilidad de los músculos extraoculares, pueden controlarse en parte con dosis elevadas de corticoesteroides (cerca de 80 mg/día de [prednisona](#)). A causa de los peligros del tratamiento prolongado con corticoesteroides, éste debe reservarse para los pacientes que de otra forma requieren intervención quirúrgica para descomprimir el contenido de la órbita. En algunos de estos casos ha sido posible que el paciente que recibe tratamiento con corticoesteroides supere la crisis durante varias semanas o más, y evite los efectos dañinos del exoftalmos extremo y los riesgos de la cirugía. El exoftalmos de un grado que amenaza lesionar la córnea o producir ceguera, demanda tarsorrafia o descompresión mediante resección del techo de la órbita.

### Parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica

Este trastorno se asemeja en gran medida a la parálisis periódica hipopotasémica familiar (que se describe en el [cap. 46](#)). Consiste en crisis de debilidad leve a intensa de los músculos del tronco y las extremidades; por lo general, los músculos craneales no se afectan. La debilidad se desarrolla durante un periodo de unos cuantos minutos u horas y dura parte de un día o más. En algunas series de pacientes con parálisis periódica hasta la mitad de ellos habían tenido hipertiroidismo y muchos eran varones de origen asiático. A diferencia de la forma hipopotasémica típica, la parálisis tirotóxica periódica no es un trastorno familiar y su inicio por lo general ocurre al principio de la edad adulta. En la mayor parte de los casos tirotóxicos las concentraciones séricas de potasio son bajas durante los ataques de debilidad y la administración de 100 a 200 mg de [cloruro de potasio](#) los interrumpe. El [propranolol](#), 160 mg/día repartidos en varias tomas, es útil para prevenir los ataques. Más importante aún, el tratamiento efectivo del hipertiroidismo elimina las crisis periódicas de debilidad en más de 90% de los casos. Se descubrió que una mutación en el conducto del potasio, Kir2.6, provee susceptibilidad a la enfermedad. En el [capítulo 46](#) se estudian otros aspectos de la parálisis periódica.

### Miastenia grave con hipertiroidismo

Este trastorno se describe con amplitud en el [capítulo 46](#). Aquí sólo se presentan algunas observaciones acerca de sus relaciones especiales con la tirotoxicosis. La miastenia grave, en su variante autoinmunitaria característica con capacidad de respuesta a los anticolinesterásicos, puede acompañar al hipertiroidismo o, en ocasiones raras, al hipotiroidismo, que también tienen naturaleza autoinmunitaria. Alrededor de 5% de los miasténicos tiene hipertiroidismo, y la frecuencia de miastenia grave en los pacientes hipertiroides, si bien es baja, es 20 a 30 veces mayor que en la población general. Cualquiera de las dos afecciones puede manifestarse antes, o pueden coincidir. La debilidad y atrofia de la miopatía tirotóxica crónica puede agregarse a la de la miastenia sin que parezca afectarse el requerimiento de anticolinesterásicos o la respuesta a los mismos. En contraste, el hipotiroidismo, incluso de grado ligero, parece intensificar la debilidad de la miastenia grave, lo cual incrementa en gran medida la dosis requerida de [piridostigmina](#) y en ocasiones induce una crisis miasténica. En estos casos, la tiroxina resulta benéfica y, en relación con la miastenia, permite al paciente recuperar la condición previa al inicio de la insuficiencia tiroidea. La miastenia debe considerarse una enfermedad autoinmunitaria independiente de la enfermedad tiroidea y cada una tiene que tratarse por separado.

## Miopatía hipotiroidea

Las anomalías del músculo esquelético consistentes en mialgia difusa y aumento del volumen muscular, rigidez, y lentitud de la contracción y la relajación, son manifestaciones frecuentes del hipotiroidismo, ya sea en la forma de mixedema o de cretinismo. Estos cambios tal vez expliquen la lengua de gran tamaño y la disartria que se observan en caso de mixedema. Sin embargo, la debilidad no es una característica prominente. La presencia de mioespasmo de acción y mioquimia (ambos fenómenos raros), y de mioedema de percusión y lentitud de las fases tanto de contracción como de relajación de los reflejos tendinosos, ayuda al examinador a establecer el diagnóstico clínico. La administración de tiroxina corrige el trastorno muscular.

El cretinismo que se acompaña de estas anomalías musculares se conoce como *síndrome de Kocher-Debré-Semelaigne* y el mixedema de la infancia o de la edad adulta con hipertrofia muscular, como *síndrome de Hoffmann*; este último simula hipertrofia muscular verdadera y miotonía congénita. Sin embargo, ni en el cretinismo ni en el mixedema hay evidencias de miotonía verdadera, mediante estudios clínicos o EMG, aunque los potenciales de acción muscular son miopáticos y a menudo muestran descargas extrañas de alta frecuencia. Los valores séricos de transaminasa son normales, pero los de CK suelen estar elevados, a menudo de manera notable. Las biopsias musculares sólo revelan la presencia de fibras grandes o un aumento de la proporción de fibras pequeñas (ya sean de tipo 1 o 2), y una dilatación ligera del retículo sarcoplásmico y del glucógeno subsarcolémico (quizá todos como resultado de la atrofia por desuso).

## Patogenia de las miopatías tiroideas

La forma en que la hormona tiroidea afecta la fibra muscular aún es motivo de conjeturas. Los datos clínicos indican que la tiroxina influye de alguna manera sobre el proceso de contractilidad, pero sin interferir con la transmisión de los impulsos en el nervio periférico, a través de la unión neuromuscular o a lo largo del sarcolema. En el hipertiroidismo, un trastorno funcional no definido incrementa la velocidad del proceso contráctil y reduce su duración, cuyo efecto neto es la tendencia a la fatiga, la debilidad y la pérdida de resistencia de la acción muscular. En el hipotiroidismo la contracción muscular es más lenta, lo mismo que la relajación, y su duración se prolonga.

Se considera que la rapidez del proceso contráctil se relaciona con la cantidad de trifosfatasa de **adenosina** (ATPasa), que se incrementa en el músculo hipertiroidico y se reduce en el hipotiroidico. La rapidez de la relajación depende de la tasa de descarga y reaccumulación de calcio en el retículo endoplásmico. Ésta se vuelve lenta en el hipotiroidismo y se acelera en el hipertiroidismo (Ianuzzo et al.). Los efectos miopáticos del hipotiroidismo necesitan distinguirse de aquellos de una neuropatía, que en raros casos puede complicar a la primera afección (cap. 43).

## Miopatías por corticoesteroides

El empleo generalizado de corticoesteroides suprarrenales produce una clase de enfermedad muscular semejante a la que ocurre en el síndrome de Cushing como se describió hace ya muchos años por Müller y Kugelberg. Una deficiencia de corticoesteroides, como la que se presenta en la enfermedad de Addison, también induce debilidad generalizada y astenia, pero sin un trastorno muscular identificable.

## Corticoesteroides y miopatía por enfermedad de Cushing

El uso prolongado de corticoesteroides hace que la musculatura proximal de las extremidades y de las cinturas escapular y pélvica se debiliten hasta el punto de inducir dificultad para elevar los brazos y levantarse tras estar sentado, en cuclillas o de rodillas; también es posible que exista dificultad para subir las escaleras. Algunos individuos parecen ser más susceptibles que otros. A menudo el problema se relaciona con la diferenciación de una miopatía inducida por esteroides de tipo yatrógeno de la debilidad causada por un trastorno neuromuscular primario que recibe tratamiento con este tipo de fármacos, como en el caso de una de las miositis o miastenia. En algunos de los pacientes de los autores, el empleo de dosis elevadas de corticoesteroides causó debilidad selectiva, rápida y grave de los flexores de la cadera.

El EMG es normal o un poco miopático, con potenciales de acción pequeños y abundantes, pero sin fibrilaciones. Las biopsias descubren sólo una variación ligera en el tamaño de las fibras, con fibras atroficas, sobre todo del tipo 2b, pero poca o ninguna necrosis de las fibras y ausencia de células inflamatorias. En el examen con microscopio electrónico se encuentran agrupaciones de mitocondrias, acumulación del glucógeno y lípidos, y pérdida discreta de miofibrillas, que sugieren más una atrofia por desuso que un trastorno muscular primario. Las concentraciones séricas de CK y aldolasa suelen ser normales. Estos cambios son los mismos que se observan en la enfermedad de Cushing, y la detección de una miopatía proximal con estas características y sin otros factores que le expliquen sugiere este diagnóstico (enfermedad de Cushing y síndrome de Cushing).

Existe una correlación poco precisa entre la dosis total de corticoesteroides que se administra y la intensidad de la debilidad muscular. Sin embargo, en pacientes que desarrollan este tipo de miopatía la dosificación de corticoesteroides tiende a ser elevada y mantenerse por meses o años. Todos los corticoesteroides pueden inducir este trastorno, no obstante, se dice que los fluorados están más implicados, aunque esto se basa en evidencia incierta. La suspensión o reducción de la administración de corticoesteroides conduce a un mejoramiento gradual y a la recuperación; los regímenes en días alternos pueden permitir la recuperación, aunque gradualmente.

Como lo implica el análisis previo, el mecanismo por el cual los corticoesteroides inducen debilidad muscular se desconoce. En animales que reciben tratamiento con corticoesteroides existe una reducción cuantificable de la captación de aminoácidos y la síntesis de proteínas en el músculo, pero las vías que subyacen a este fenómeno no han sido definidas. Esto tiene un peso incluso mayor en el tema que se trata a continuación.

## Miopatía de la enfermedad crítica (Miopatía aguda por esteroides, miopatía cuadripléjica aguda)

Además de la miopatía proximal provocada por el uso de corticoesteroides a largo plazo, en los pacientes con enfermedad crítica se reconoce una miopatía aguda que es

incluso más grave. Se describió primero en casos de asma grave en pacientes expuestos a dosis elevadas de esteroides con fines terapéuticos. De manera subsecuente, esta miopatía aguda se ha reconocido con todos los tipos de enfermedades sistémicas críticas y con la insuficiencia orgánica, de nuevo en el contexto de la administración de dosis elevadas de corticosteroides y, en unos cuantos casos, con sepsis y choque sin exposición a este tipo de fármacos. Además, el uso de bloqueadores neuromusculares parece tener una participación importante de tipo complementario en el desarrollo de la miopatía, y se informa como un factor existente en más de 80% de los casos; resulta incierto si estos agentes pueden provocar un proceso similar en ausencia de sepsis o insuficiencia orgánica (véanse las revisiones de [Gorson y Ropper](#), [Lacomis et al.](#), y [Barohn et al.](#)).

Los individuos que adquirieron este problema por lo general se expusieron a dosis altas de corticosteroides, aunque por periodos breves. Se informan casos excepcionales en los que una dosis tan baja como 60 mg de [prednisona](#) administrada durante cinco días indujo miopatía, pero los autores aún no observan casos como éstos. Aunque el grado y el tipo de exposición simultánea a agentes de bloqueo neuromuscular varía, en general las dosis son muy altas, dentro de límites de 500 a 4 000 mg de dosis total de [pancuronio](#) o su equivalente en el curso de varios días.

La debilidad muscular generalizada intensa suele hacerse evidente cuando la enfermedad sistémica cede, muchas veces al tiempo que se hacen intentos para desconectar al paciente del ventilador. Los reflejos tendinosos son normales o se encuentran disminuidos, y pueden existir características que induzcan confusión respecto de una “polineuropatía de la enfermedad crítica”, que se analiza en el [capítulo 43](#). La mayor parte de los pacientes con miopatía aguda atendidos por los autores se recuperó en el transcurso de seis a 12 semanas tras la suspensión del corticosteroide, pero algunos siguieron debilitados hasta durante un año.

La concentración de CK se eleva, por lo menos durante una fase temprana del proceso. El EMG muestra las características propias de una miopatía; con frecuencia existe también fibrilación, y se propone que sea el resultado de la separación de la región de la placa motora terminal de los segmentos intactos de las fibras musculares. Es posible excluir una polineuropatía concomitante y cualquier efecto residual del bloqueo neuromuscular mediante los estudios electrofisiológicos apropiados. La biopsia muscular muestra grados variables de necrosis y vacuolización, que afectan sobre todo a las fibras tipo 2. La característica histológica que la identifica es una pérdida notoria de los filamentos gruesos (miosina). Se presentan grados intensos de necrosis muscular, y en ocasiones se acompañan de elevación masiva de la CK y mioglobinuria con insuficiencia renal.

Varias observaciones experimentales pueden explicar el efecto en apariencia aditivo de los corticosteroides y los bloqueadores neuromusculares sobre el músculo. Los animales expuestos a dosis elevadas de esteroides poco después de la desnervación experimental de un músculo muestran una pérdida selectiva de la miosina, el hallazgo característico de la miopatía aguda por esteroides. El agotamiento de miosina se revierte con la reinervación, pero no con el retiro de los corticosteroides. Por otra parte, se encontró que la desnervación del músculo induce aumento de los receptores de glucocorticoides en la superficie de éste. Con esta base, [Dubois y Almon](#) postularon que la exposición a los bloqueadores neuromusculares causa una desnervación funcional, lo cual hace a la fibra muscular vulnerable a los efectos lesivos de los esteroides. Es curioso que esta miopatía no se presente con la administración de corticosteroides a dosis altas para enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple, pero la observación de [Panegyres et al.](#) de un paciente miasténico que desarrolló una miopatía grave con agotamiento de miosina tras recibir dosis elevadas de [metilprednisolona](#) se inclina en favor de la acción doble de la desnervación (en la membrana postsináptica) y los glucocorticoides. No queda claro si también esto explica la circunstancia más común de agravamiento clínico de la miastenia grave que en ocasiones acompaña a la administración inicial de corticosteroides.

## Insuficiencia corticosuprarrenal

La insuficiencia corticosuprarrenal se caracteriza por debilidad y fatiga generalizadas, ya sea *primaria*, es decir, causada por *enfermedad de Addison* (destrucción infecciosa, neoplásica o autoinmunitaria de las glándulas suprarrenales, o hemorragia suprarrenal), o secundaria a deficiencia hipofisaria de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). No obstante, es posible que la debilidad y la tendencia a la fatiga guarden relación sobre todo con los trastornos de líquidos y electrolitos y la hipotensión, y no con un trastorno primario del músculo. Quizá también exista un elemento de reducción del impulso central para la actividad motora. La biopsia no revela anomalías del músculo, y el estudio forense no mostró cambios en un caso. El EMG es normal y los reflejos tendinosos están preservados. La debilidad addisoniana (y la parálisis hiperpotasémica) responde a la restitución de glucocorticoides y mineralocorticoides.

## Aldosteronismo primario

La producción de un exceso de aldosterona por los adenomas suprarrenales es materia de muchos artículos, uno de los primeros y el más notable es el de Conn. La debilidad muscular se observa en 75% de los casos informados de hiperaldosteronismo. En cerca de la mitad de aquéllos con debilidad muscular se presentaba ya sea parálisis periódica hipopotasémica o tetania. La deficiencia crónica de potasio puede manifestarse por sí misma como debilidad periódica o debilidad miopática crónica. La alcalosis relacionada es la causa de la tetania. Como ocurre en la debilidad de la enfermedad de Addison, no existe un trastorno estructural del músculo excepto tal vez las vacuolas, que son el resultado de la hipopotasemia intensa.

## Enfermedades de las glándulas paratiroides y deficiencia de vitamina D

Una pequeña proporción de los pacientes con *adenomas paratiroides* se queja de debilidad y fatiga. *Vicale* describió el primer ejemplo de este trastorno e insistió en la atrofia y la debilidad musculares, y el dolor a los movimientos pasivos o activos. El paciente conservó los reflejos tendinosos. Un número bajo de fibras musculares diseminadas había sufrido degeneración, pero existe contraposición a las afirmaciones sobre un proceso muscular de desnervación. Los autores no consideran importante la miopatía o la neuropatía en esta enfermedad.

Los calambres musculares son prominentes en el *hipoparatiroidismo*, pero no se observan otras manifestaciones neuromusculares. Tanto en el hipoparatiroidismo como en el pseudohipoparatiroidismo (este último con anomalías esqueléticas características y en algunos casos de bajo coeficiente intelectual) la anomalía muscular más importante es la *tetania*. Esto se debe a una concentración baja de calcio ionizado en el suero, que produce más despolarización de los axones que de las fibras musculares.

La *osteomalacia*, por efecto de la deficiencia de vitamina D y los trastornos de la absorción tubular renal, con frecuencia induce debilidad y dolor musculares como manifestaciones comunes, que se asemejan a las de los pacientes con hiperparatiroidismo primario y aquéllos con uremia (véase un comentario más detallado en Layzer).

En opinión de los autores, más sobresaliente que cualquiera de los trastornos mencionados es una miopatía proximal crónica en conjunto con *hipofosfatemia* y *quistes óseos solitarios*. En dos de sus pacientes la extracción del quiste restableció las concentraciones séricas de **fósforo** y curó la debilidad muscular. También se conoce un síndrome poco frecuente de hipofosfatemia grave y dolor generalizado de huesos que suelen acompañar a tumores mesenquimatosos benignos de tejidos blandos y huesos (*hipofosfatemia oncógena*). Los tumores expresan un tipo de factor de crecimiento fibroblástico que induce la pérdida de **fósforo** por los riñones. La *debilidad miopática hipofosfática* se ha observado en las unidades de cuidados intensivos en que laboran los autores y en otras, precipitada por el uso de soluciones para hiperalimentación; el inicio de la debilidad también puede ser tan abrupto en esta circunstancia, que simula al síndrome de Guillain-Barré. La administración oral de fosfatos para elevar el **fósforo** sérico es curativa en los casos que no se relacionan con neoplasias. Se presume que la pérdida de **fósforo** limita las reacciones de fosforilación y la síntesis de ATP en el músculo.

## Debilidad en la acromegalia

La debilidad y la atrofia de los músculos proximales se encuentran registradas como fenómenos de desarrollo tardío en muchos pacientes con *acromegalia*. Si bien antes se les consideraba producto de una neuropatía, [Mastaglia et al.](#) demostraron de manera convincente que en la acromegalia estos síntomas se deben a una miopatía generalizada. La CK sérica se eleva un poco en algunos casos y se observan potenciales miopáticos en la electromiografía. Los especímenes de biopsia muestran atrofia y números reducidos de fibras del tipo 2, así como necrosis de sólo unas cuantas fibras. El tratamiento del adenoma hipofisario y la corrección de los cambios hormonales restablecen la fuerza muscular. En unos cuantos pacientes con acromegalia también se informa una neuropatía periférica leve de tipo sensitivo y motor, pero es mucho menos frecuente que el síndrome del túnel del carpo y otros pinzamientos localizados en esta enfermedad.

## MIOPATÍAS MITOCÓNDRICAS

En el [capítulo 37](#) se estudiaron los aspectos genéticos de las enfermedades mitocondricas y de los síndromes clínicos diversos y sobrepuestos que constituyen esta categoría, entre ellos los miopáticos (Véase [cap. 36](#)). El signo histológico llamado *fibras rojas rasgadas* refleja los cambios mitocondrícos de esta clase de enfermedades y es común en muchos de ellos, incluso sin síntomas manifiestos de la afección muscular.

## MIOPATÍAS CAUSADAS POR FÁRMACOS Y TOXINAS; RABDOMIÓLISIS

Un número grande de fármacos y otros agentes químicos se encuentran identificados como miotóxicos (Véase [cap. 41](#)). En 1989, [Curry et al.](#) encontraron publicaciones (sólo en la literatura inglesa) que señalaban alrededor de una centena de fármacos que causaban rabdomiólisis y mioglobinuria, la mayor parte de los cuales actuaba de manera idiosincrásica, y el listado sigue creciendo. Es posible esperar la aparición de miotóxicos adicionales al tiempo que se introducen fármacos nuevos. Puesto que resulta poco práctico describir de manera individual todos los fármacos y toxinas implicados, se les clasifica de manera general y se listan sus características principales en el [capítulo 41](#).

Los agentes exógenos pueden causar cambios miopáticos por distintas vías. Pueden tener acción directa sobre las células musculares, ya sea en forma difusa o local, como sucede con las inyecciones intramusculares, o el daño muscular puede deberse a factores secundarios diversos, trastornos electrolíticos (hipopotasemia), insuficiencia renal, requerimientos energéticos excesivos del músculo (como en el caso de las convulsiones inducidas por fármacos y la hipertermia maligna), o el aporte inadecuado de **oxígeno** y nutrientes. Por supuesto, existe una categoría derivada del coma inducido por fármacos con lesión muscular compresiva-isquémica. No obstante, el grupo más importante es el que corresponde al de efectos tóxicos directos sobre la membrana muscular en el aparato interno de la célula.

Diversas características clínicas marcan una miopatía como de naturaleza tóxica: ausencia de síntomas musculares preexistentes, retraso en el inicio de los síntomas tras la exposición a una supuesta toxina, falta de cualquier otra causa de la miopatía y a menudo resolución completa o parcial de los síntomas después de retirar el agente tóxico. Desde la perspectiva patológica, este grupo de trastornos se caracteriza por cambios miopáticos inespecíficos, en los casos más graves se manifiestan como mionecrosis (rabdomiólisis) y mioglobinuria secundaria. Este síndrome necrosante muscular es el síndrome miotóxico más frecuente y grave.

En cualquier enfermedad que induzca la destrucción rápida de las fibras del músculo estriado (rabdomiólisis), la mioglobina y otras proteínas del músculo entran al torrente sanguíneo y aparecen en la orina. Esta última adquiere una coloración similar al del refresco de cola (rojo vino o café), muy similar al que muestra en la mioglobinuria. A pesar de esto, en la mioglobinuria el suero es rosado, debido a que la hemoglobina (pero no la mioglobina) se encuentra unida a la haptoglobina, y este complejo no se excreta en la orina con tanta facilidad como la mioglobina; además, la molécula de hemoglobina es tres veces más grande que la molécula de mioglobina. (El complejo de hemoglobina y haptoglobina se retira del plasma sanguíneo durante un periodo de horas y la haptoglobina puede agotarse si la hemólisis prosigue, de modo que la hemoglobinuria se presenta sin hemoglobinemia evidente.) Es difícil diferenciar los dos pigmentos en la orina; ambos muestran positividad al guayaco y pueden detectarse con una tira colorimétrica, una prueba que a veces se utiliza provechosamente en la atención directa del enfermo en las circunstancias apropiadas. El examen espectroscópico sólo revela diferencias pequeñas. El medio más sensible para detectar la mioglobina es el radioinmunoanálisis. Hay que destacar que las porfirinas son otras sustancias que imparten un color peculiar a la orina. El cuadro clínico en la porfiria es de polineuropatía y no de miopatía.

Muchas de las causas de mionecrosis ya se mencionaron en el texto previo y capítulos anteriores, e incluyen a la miopatía inflamatoria aguda, varios tipos de glucogenosis, la deficiencia de palmitoiltransferasa de la carnitina, y las que son consecuencia de la utilización tóxica o terapéutica de un gran número de fármacos (que incluyen la combinación de esteroides y **pancuronio** en pacientes con enfermedad crítica, que se analizó antes), toxinas ambientales y venenos. La mioglobinuria constituye una característica importante de muchas otras afecciones médicas: lesión por aplastamiento, infarto extenso del músculo como consecuencia de la enfermedad vascular y la diabetes, intoxicación aguda intensa por alcohol, uso excesivo o lesión de repetición de los músculos en el estado epiléptico, tétanos generalizado, hipertermia maligna, síndrome neuroléptico maligno, marcha prolongada, lesiones por electrocución o alcance por rayos, o simplemente ejercicio excesivo, aunque la necrosis muscular tras el ejercicio



sugiere la existencia subyacente de una enfermedad metabólica muscular.

De manera independiente a la etiología de la rabdomiólisis, los músculos afectados se vuelven dolorosos y sensibles a la palpación en el transcurso de algunas horas, y su capacidad para la contracción disminuye. En ocasiones, la piel y el tejido subcutáneo que recubren los músculos afectados (casi siempre en las extremidades, pero en ocasiones en el tronco) presentan edema y congestión. Existe elevación marcada de la CK en el suero, y es posible que ocurran febrícula y leucocitosis reactiva. Si la mioglobulinuria es leve, la recuperación se da en unos días y sólo persiste albuminuria residual. Cuando es intensa, puede desencadenarse daño renal y conducir a insuficiencia renal anúrica que requiere diálisis. El mecanismo del daño renal no se encuentra del todo dilucidado; no corresponde sólo a una obstrucción mecánica de los túbulos producida por la mioglobina (si bien esto sucede).

#### Tratamiento de la mioglobulinuria

Se dice que la alcalinización de la orina mediante ingestión o infusión de bicarbonato de sodio protege los riñones al evitar la formación de cilindros de mioglobina, pero en casos graves tiene utilidad dudosa y el sodio en realidad puede ser dañino una vez que la anuria se presenta. La diuresis inducida por [manitol](#) o por diuréticos de asa, como la [furosemida](#), y la administración de soluciones intravenosas, también disminuye las posibilidades de insuficiencia renal anúrica si se utiliza con oportunidad. El tratamiento es muy similar al de la anuria después del choque (véase *Harrison: Principios de medicina interna*). En caso de lesión muscular localizada, por ejemplo, como sucede en diabéticos o por efecto de una oclusión vascular, la descompresión quirúrgica de la fascia suprayacente y la piel puede ser necesaria para prevenir la isquemia persistente, es decir el “síndrome de compartimiento”.

### Miopatía inducida por estatinas

Ante el uso generalizado de estos medicamentos para la reducción de la lipemia, su miotoxicidad se convirtió en un problema idiosincrásico bien descrito, pero quizá sobrestimado. La intensidad de los síntomas varía, desde las molestias musculares ligeras con elevación discreta de las concentraciones de CK en el suero, hasta un síndrome rabdomioltico infrecuente, pero potencialmente letal. (Las mialgias aisladas son comunes en pacientes que reciben placebo y en aquellos que consumen estatinas). La incidencia de miopatía verdadera con la administración de estatinas se ha calculado en casi un caso por cada 10,000 personas tratadas por año. Al parecer hay dos tipos de miopatía, una idiosincrásica, asociada con toxicidad directa y otra, que ahora se considera más común, ocasionada por reacción de anticuerpos. La primera generación de estos medicamentos correspondía a metabolitos micóticos ([lovastatina](#), [pravastatina](#), [simvastatina](#)), y era raro que estuvieran involucrados en casos de daño muscular; sin embargo, los más novedosos de origen sintético ([atorvastatina](#), [fluvastatina](#) y [cerivastatina](#)) producen toxicidad con más frecuencia, en especial cuando se administran con [gemfibrozilo](#) (que se informa indujo más de 50 muertes por insuficiencia renal mioglobulinúrica y fue retirado del mercado). Existen pocos casos tan dramáticos. El tema fue revisado por [Thompson et al.](#) y por Mammen. Los medicamentos del grupo de las estatinas que presentan una solubilidad mayor en lípidos, parecen tener un potencial más alto de toxicidad, como resultado de una penetración mayor al músculo.

Además de la toxicidad directa, hay un síndrome de autoanticuerpo contra la HMGCo-A reductasa, el cual rara vez se induce por estatinas (de cualquier tipo) u ocurre de manera espontánea y, según se explicó en un apartado inicial y como Mammen comentó, puede causar miopatía necrosante.

El mecanismo de la lesión muscular no se conoce en detalle, pero es probable que existan defectos enzimáticos inherentes en una proporción de pacientes graves (consúltese la revisión somera de Farmer) y que otros se deben al proceso autoinmune mencionado antes. Un conocimiento novedoso deriva del análisis completo del genoma y consiste en que las variantes de un gen (*SLCO1B1*) que codifica un polipéptido transportador de aniones orgánicos confieren riesgo para la miopatía por estatinas (4.5 veces en caso de condición heterocigótica y 17 veces en caso de homocigosis; véase el estudio *The SEARCH Collaborative Group*). Además, el empleo a largo plazo de las estatinas disminuye las concentraciones de las proteínas que se ligan a trifosfato de guanosina (GTP, *guanosine triphosphate*) tanto ubicuas como pequeñas, que quizá intervengan como factores en la toxicidad muscular inducida por las estatinas.

Un problema clínico surge cuando el nivel de CK es alto pero el paciente que ingiere algunos de estos medicamentos no muestra síntomas musculares. La práctica general de los autores consiste en no interrumpir el uso del fármaco cuando el incremento del nivel de CK se localiza en niveles bajos y no aumenta con el paso del tiempo y si la medicación se considera necesaria. Si se cuenta con otras formas de disminuir el nivel de lípidos que sean seguras, habrá que probarlas en vez de la estatina, pero las circunstancias de cada paciente son distintas. En una serie pequeña, [Phillips et al.](#) llamaron la atención hacia un problema igualmente inquietante y que no es raro: los síntomas miopáticos como rigidez muscular, sensibilidad a la palpación y debilidad, ante concentraciones normales de CK en pacientes que reciben algún fármaco de este grupo. Probar con la suspensión del medicamento durante un tiempo podría ser apropiado. Por último, los autores atendieron a diversos pacientes cuyas concentraciones de CK permanecieron elevadas por varios meses después de discontinuar los fármacos. En algunos, la elevación de la CK se mantiene durante varios años, pero los autores no han tenido forma alguna para asegurar que la prueba no era anormal antes de comenzar la estatina. En el [capítulo 43](#) se señala una polineuropatía en la cual las estatinas han estado involucradas de manera provisional.

Como regla, las estatinas deben interrumpirse si el trastorno muscular es grave. El tratamiento de la miopatía inmunitaria es complejo, ya que el síndrome puede persistir después de suspender la administración del fármaco. En algunos casos, después de interrumpir el fármaco ocurre mejoría espontánea, pero en otros casos podría requerirse la administración de glucocorticoides o de fármacos inmunodepresores como micofenolato o [azatioprina](#). Si no hay respuesta, pueden intentarse ciclos terapéuticos con inmunoglobulina intravenosa o [rituximab](#). Mammen ha revisado estos métodos, pero no se cuenta con estudios clínicos adecuados para determinar el mejor curso de acción.

### Mioneuropatía por colchicina

Esta afección se incluye aquí tanto por sus características histopatológicas llamativas, como por su interés clínico. El fármaco, utilizado con amplitud en el tratamiento de la gota, a menudo causa debilidad muscular proximal subaguda leve pero también produce una miopatía necrosante aguda. Muchos casos de esta última ocurrieron en personas con

algún grado de insuficiencia renal, que permitió la acumulación del medicamento (a pesar de que se metaboliza sobre todo por el hígado). En situaciones aisladas la miopatía afecta la musculatura craneal y el diafragma. Muchos pacientes también muestran signos clínicos o electrofisiológicos de una polineuropatía, como lo señalaron [Kuncl et al.](#), lo que propició acuñar el término *mioneuropatía por colchicina*. Se observan hiporreflexia e hipoestesia distal leve. Se informan casos raros de parálisis episódica hipopotasémica inducida por [colchicina](#) y de miotonía.

La concentración sérica de CK puede estar elevada o normal. La biopsia muscular revela elementos tanto de enfermedad miopática como neuropática, y muestra como característica especial la presencia de vacuolas anilladas en el músculo al utilizar la tinción tricrómica de Gomori, que tienen una distribución más central en las fibras musculares que la que se observa en la miopatía por cuerpos de inclusión. El mecanismo del daño muscular se desconoce, pero es probable que pueda atribuirse a la interferencia del medicamento con la tubulina, una proteína que se requiere para la polimerización de los microtúbulos en el músculo y los nervios. La debilidad cede en cuestión de días o semanas después de interrumpir el medicamento, pero los signos neuropáticos a veces persisten.

Otros fármacos, no agrupables de manera muy sólida, pero que pueden producir una miopatía tóxica o neuromiopatía, incluyen [amiodarona](#), [cloroquina](#) e [hidroxicloroquina](#), según se describe en el [capítulo 41](#).

## Miopatía alcohólica

Diversas formas de debilidad muscular se atribuyen al alcoholismo (Véase también el [cap. 41](#)). En un tipo se desarrolla una debilidad indolora y predominantemente proximal durante un periodo de varios días o algunas semanas en el curso de una borrachera prolongada y se relaciona con grados graves de *hipopotasemia* (concentraciones séricas <2 meq/L). La excreción urinaria de potasio no aumenta en grado significativo, y es probable que la pérdida se deba al vómito y la diarrea. Además, las concentraciones séricas de enzimas hepáticas y musculares se elevan de manera notable. Las biopsias de los músculos muy debilitados muestran necrosis de fibras únicas y vacuolización. El tratamiento consiste en administrar [cloruro de potasio](#) por vía intravenosa (unos 120 mEq/día durante varios días), después de lo cual basta con la administración oral. La fuerza se recupera en forma gradual en 7 a 14 días y las concentraciones de enzimas se normalizan de modo concomitante.

Un síndrome miopático más impresionante, que ocurre de manera aguda en el punto más intenso de una borrachera prolongada y se denomina adecuadamente *miopatía alcohólica aguda*, se manifiesta por dolor intenso, sensibilidad y edema de los músculos de las extremidades y el tronco, en algunos casos graves acompañados por daño renal (consúltese [Hed et al.](#)). Se considera que la hipopotasemia no interviene. En algunos pacientes la mionecrosis es generalizada, y notoriamente focal en otros. La detección de una extremidad o región con edema, dolor y sensibilidad a la palpación podría simular la existencia de una trombosis venosa profunda o alguna obstrucción linfática. La mionecrosis se refleja por elevados niveles séricos de CK y aldolasa, y la aparición de mioglobina en la orina, que en muchos de los casos graves culmina en insuficiencia renal mioglobínica mortal. Está claro que en un hospital general el alcoholismo es una de las causas más frecuentes de rabdomiólisis y mioglobinuria y ocupa un lugar equiparable al del estado epiléptico y los traumatismos. Algunos pacientes se recuperan en semanas, pero otros requieren varios meses y con frecuencia ocurre una recaída durante otra borrachera. La recuperación de la fuerza motora ocurre a la par de la regeneración del músculo, pero puede retrasarse por la existencia de polineuropatía y otros síndromes de discapacidad neuromuscular que se vinculan con el alcoholismo. [Haller y Drachman](#) produjeron rabdomiólisis en ratas al sujetar a los animales a un ayuno breve seguido de una exposición al alcohol con duración de dos a cuatro semanas, lo cual sugiere que un mecanismo semejante podría tener lugar en individuos alcohólicos.

[Perkoff et al.](#) describieron lo que se presume es una tercera variante del trastorno muscular agudo en individuos alcohólicos, que se caracteriza por calambres musculares intensos y debilidad difusa, que ocurren durante un periodo de consumo de alcohol intenso y sostenido. Observaron varias anomalías bioquímicas en estos pacientes, así como en alcohólicos asintomáticos que habían estado bebiendo con intensidad durante un periodo prolongado antes del ingreso al hospital: elevación de la concentración sérica de CK, mioglobinuria y limitación de la elevación del ácido láctico sanguíneo en respuesta al ejercicio en condiciones de isquemia. Para los autores, el carácter de este síndrome y su vínculo con la miopatía alcohólica aguda convencional no quedan claros.

En algunas ocasiones es posible observar en los alcohólicos la evolución subaguda o crónica de debilidad indolora y atrofia de los músculos proximales de las extremidades, en especial en las piernas, con tan sólo signos mínimos en los segmentos distales de piernas y pies. Los casos de esta clase se refieren como *miopatía alcohólica crónica*, que implica un efecto tóxico directo del alcohol sobre el músculo, pero los datos con que se cuenta son insuficientes para garantizar esta suposición. Algunos de estos casos muestran necrosis de fibras musculares individuales y otros signos de polimiositis; la mayor parte de los pacientes vistos por los autores son de naturaleza neuropática. Ésta es también la experiencia de otros investigadores ([Faris y Reyes](#)). El tratamiento sigue las líneas indicadas para la neuropatía alcohólico-nutricional y cabe esperar la recuperación completa si el paciente se abstiene de alcohol y mantiene un régimen de nutrición adecuada.

## MIOPATÍAS CONGÉNITAS

Bajo este título se incluyen dos grupos numerosos de enfermedades musculares: el primero corresponde a las deformidades congénitas que afectan el músculo y el otro es una categoría única de miopatías congénitas. Si se considera que todos los trastornos comprendidos en estas categorías se desarrollan *in utero*, es decir, son congénitos, a manera de introducción resulta útil resumir las principales características del desarrollo y el envejecimiento del músculo. Dichas enfermedades tienen importancia particular en la neurología pediátrica porque la mayor parte de ellas empieza a notarse a una edad temprana.

### Deformidades congénitas que afectan el músculo

#### Artrogriposis

Se calcula que este trastorno que se caracteriza por contracturas congénitas múltiples y que ahora se conoce como *artrogriposis* (de manera literal, articulaciones flexionadas) tiene una incidencia de un caso en cada 3 000 nacimientos ([cuadro 45-7](#)). Las deformidades son resultado de falta de movimiento durante el desarrollo fetal y por tanto pueden

deberse a cualquier trastorno que inmoviliza el embrión en desarrollo, ya sea de las células del asta ventral, los nervios periféricos, las placas motrices terminales (como en un lactante nacido de madre miasténica) o enfermedades de los músculos. A menudo se encuentran defectos relacionados del desarrollo del sistema nervioso y estructuras somáticas, como orejas bajas, nariz ancha y plana, micrognatia y paladar de arco alto; con menos frecuencia, cuello corto, cardiopatía congénita, hipoplasia pulmonar y criptorquidia.

Cuadro 45-7

#### CAUSAS PRINCIPALES DE LA ARTROGRIPOSIS

Enfermedad de motoneurona de Werdnig-Hoffmann
Distrofia miotónica
Miastenia congénita (consultar el <a href="#">capítulo 46</a> )
Miopatía congénita
Distrofia muscular congénita
Neuropatía neonatal
Síndrome de Prader-Willi
Amioplastia (artrogriposis focal)

Entre los múltiples trastornos subyacentes a la artrogriposis, las anormalidades del desarrollo de las células del asta ventral, en especial la *enfermedad de Werdnig-Hoffmann*, como se describe en el [capítulo 38](#), son con mucho las más frecuentes. La falla del desarrollo de las células del asta ventral da por resultado pequeñez y paresia desiguales de los músculos de las extremidades. La contracción sin oposición de los músculos inervados de manera hasta cierto punto normal establece las deformidades fijas. En un grupo menos común de causas miopáticas de artrogriposis, el sistema nervioso está intacto y la enfermedad es una miopatía o una distrofia muscular congénita. Se ha observado que en la variedad miopática las extremidades están fijas en flexión a nivel de las caderas y las rodillas, y las piernas en aducción, en contraste con las posturas variables de la forma mielopática (células del asta ventral). Además de estos dos tipos que se reconocen con claridad, algunos casos de artrogriposis se atribuyen en ocasiones a una neuropatía neonatal, a miastenia grave neonatal y al síndrome de Prader-Willi (hipotonía intrauterina).

Un lactante con artrogriposis debe valorarse con un EMG que sea interpretado por un especialista en electromiografía y con una biopsia de músculo para identificar el grupo de atrofia y las miopatías congénitas descritas después en este capítulo. La interpretación de ambas pruebas es difícil en el sistema nervioso aún en formación del neonato prematuro. En muchos casos, resulta valioso retrasar la práctica de estas pruebas hasta después de varias semanas de desarrollo postérmino, cuando los resultados por lo general son más claros. A veces habrá que repetir los procedimientos electrofisiológicos y de biopsia después de semanas o más para una confirmación diagnóstica definitiva. Si las valoraciones iniciales no aportan datos certeros, pueden ser útiles estudios de imágenes del encéfalo para detectar malformaciones cerebrales (o la secuenciación del cromosoma 5 para el síndrome de Prader-Willi).

#### Contracturas fibrosas focales congénitas

El término denota la fijación de la postura de una extremidad porque durante el desarrollo ocurrió agenesia o destrucción de músculos, con acortamiento y fibrosis del tejido de sostén y los ligamentos. Este tipo de defecto explica un número cada vez más sorprendente de deformidades en lactantes y niños. Los más frecuentes son pie zambo congénito (talipes), tortícolis congénita (cuello torcido), elevación congénita del omóplato (deformidad de Sprengel) y luxación congénita de las caderas. En todos estos trastornos la deformidad postural se produce y mantiene por un músculo debilitado y fibrótico o por uno normal que está contraído y acortado por ausencia de un antagonista que lo contrabalancee. Los traumatismos musculares durante la vida intrauterina o al momento del nacimiento producen fibrosis y contractura fibrosa en algunos casos.

##### Pie zambo congénito

Aquí la deformidad puede ser de flexión plantar del pie y el tobillo (pie equino), inversión (pie varo o pie zambo), eversión (pie valgo o aplastado) o dorsiflexión del pie y el tobillo (pie calcáneo). Cerca de 75% de los casos es de la variedad equinovara (el pie gira hacia abajo y adentro). Por lo general ambos pies tienen la afección. La incidencia múltiple puede presentarse en una sola familia. Se ofrecen diversas explicaciones de la causa y la patogenia: mala posición fetal, anomalía embrionaria de los huesos del tarso y el metatarso, defecto primario en los nervios o en las células del asta ventral de la médula espinal o distrofia congénita de los músculos. Ninguna teoría explica todos los casos; los datos patológicos disponibles excluyen una sola causa y patogenia. En algunos casos, el pie zambo es la única anomalía congénita reconocible, pero más a menudo se produce como manifestación de artrogriposis generalizada (véase después) y es una indicación de afección intrauterina más general del sistema nervioso central. (Consúltense [Kakulas y Adams](#), y también [Banker](#) para encontrar material bibliográfico pertinente de este tema.)

##### Tortícolis congénita (cuello torcido)

Este trastorno comienza en los primeros meses de la vida y, a diferencia de la variedad de los adultos que se expuso en el [capítulo 4](#), no es consecuencia de distonía, sino del acortamiento congénito del músculo esternocleidomastoideo, que se encuentra firme y tenso. La cabeza está inclinada hacia un lado y el occipucio un poco girado hacia el lado del músculo afectado. Este trastorno es no familiar y casi siempre se atribuye a lesión del músculo esternocleidomastoideo al nacer. Aún no se precisa si la lesión es puramente mecánica del propio músculo o se debe a la isquemia que proviene de la oclusión arterial o venosa (o a una causa totalmente diferente). La tortícolis congénita origina un tumor esternocleidomastoideo (un pseudotumor) que en la exploración aparece como una tumefacción pálida y fusiforme del vientre muscular. Los signos histopatológicos son semejantes a los de la contractura de Volkmann, es decir, las fibras musculares son sustituidas por tejido conjuntivo más o menos acelular, lo que sugiere que el defecto depende de algún mecanismo isquémico en algunos casos.

### Ausencia congénita de músculos (amioplasia)

Se sabe que muchos individuos nacen sin determinados músculos. Esto se relaciona no sólo con ciertos músculos inconstantes y sin importancia desde el punto de vista funcional, como el palmar largo, sino también con los más constantes e importantes. Los músculos que están ausentes más a menudo son el pectoral, el trapecio, el serrato anterior y el cuádriceps femoral, pero en casos aislados pueden faltar muchos otros.

La ausencia congénita de un músculo suele vincularse con anomalías congénitas de los tejidos no musculares vecinos. Por ejemplo, la ausencia congénita del músculo pectoral con frecuencia se acompaña de aplasia o hipoplasia de la glándula mamaria, así como sindactilia y microdactilia. La agenesia de un músculo pectoral puede relacionarse también con síndrome de escoliosis, dedos membranosos y desarrollo deficiente del brazo y la mano ipsolaterales (síndrome de Poland). Otro síndrome inusual consiste en ausencia congénita de partes de los músculos abdominales (“abdomen de ciruela pasa”), que a menudo se acompaña de artrogriposis y un defecto de uréteres, vejiga y órganos genitales. En unos cuantos casos también hay un vínculo entre la amioplasia congénita y la distrofia muscular fascioescapulohumeral.

### Amiotrofias nucleares restringidas

En otro grupo de parálisis restringidas, las anomalías esenciales parecen residir en el sistema nervioso central (amiotrofias nucleares). Una de las más frecuentes es la ptosis palpebral congénita, causada por un defecto innato de la innervación de los músculos elevadores de los párpados. En varios miembros de una familia, y a veces sólo en uno, puede observarse parálisis completa de todos los músculos innervados por los nervios oculomotores, al parecer por hipoplasia de los núcleos del tercer nervio. A menudo la parálisis bilateral de los músculos abductores se acompaña de parálisis bifacial en el neonato y se conoce como *síndrome de Möbius*; ésta es por lo general una anomalía no familiar, cuya causa aparente es hipoplasia o aplasia nuclear y se describe con los trastornos del desarrollo en el [capítulo 37](#). En estas amiotrofias nucleares familiares los músculos se desarrollan de manera independiente del sistema nervioso, pero no tienen posibilidad de sobrevivir debido a su innervación fallida. Por lo tanto, ésta es una clase de hipotrofia de desnervación congénita. Desde luego un defecto muscular primario también puede ocasionar debilidad bifacial, como en la distrofia muscular fascioescapulohumeral.

### Miopatías congénitas estructurales

A partir de 1956, con el informe de [Shy y Magee](#) de un paciente cuyas fibras musculares manifestaban una densificación central peculiar del sarcoplasma (“centros”), se describieron nuevas clases de enfermedades hereditarias del músculo ([Cuadro 45–8](#)). Los miembros más frecuentes y mejor definidos de este grupo son: las *miopatías nucleares central*, por *nemalina* (cuerpos en bastoncillos), *miotubulares* y *centronucleares*. Existen descripciones de otros tipos de miopatía congénita, pero estas afecciones son relativamente raras y algunas tienen especificidad dudosa; se mencionan sólo de manera breve. Como su nombre lo señala, en cada una de estas enfermedades no se pierden fibras musculares, pero dentro de cada fibra surge una anomalía morfológica característica. Estos procesos suelen expresarse en una fase temprana de la vida a manera de deficiencia del volumen muscular, hipotonía, debilidad de las extremidades y, con frecuencia, características dismórficas sutiles en otras partes del organismo.

Cuadro 45-8

PRINCIPALES POLIMIOPATÍAS CONGÉNITAS

TIPO	MECANISMOS GENÉTICOS	GEN/CROMOSOMA	DÉCADA DE INICIO	INCREMENTO DE CK	REGIONES AFECTADAS
Enfermedad centronuclear	AD, AR	Receptor de rianodina (RYR1)	1° a 2°	1-10 ×	Miopatía difusa que se presenta en la lactancia Miopatía proximal que inicia en la adolescencia Riesgo de hipertermia maligna Puede incluir alteraciones cognitivas
Miopatía y bastoncillo de nemalina	AD, AR	$\alpha$ -Tropomiosina Nebulina Cofilina 2 $\beta$ -Tropomiosina Receptor de rianodina Troponina T1 $\alpha$ Actina	1° a 2°	1-2 ×	Fenotipos diversos El cuadro inicial puede ser de miopatía congénita grave o miopatía que comienza en la niñez Puede incluir debilidad facial, paladar "gótico" y arcos altos de los pies
Miopatía miotubular	Ligada al cromosoma X AD, AR	Miotubularina Dinamina 2 MYF6	1°	1-4 ×	Debilidad proximal y distal Puede incluir debilidad facial, oftalmoparesias, ptosis

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; CK, creatina cinasa.

El estudio más a fondo revela que las enfermedades de este grupo no se confinan a la lactancia y el principio de la infancia, y que algunas de ellas, sobre todo las presentes al nacer no son tan benignas como las descripciones previas lo sugerían. Cada una de las entidades mencionadas se observa a una edad ulterior, aun en la parte media de la vida adulta. Además, si la enfermedad es leve, a menudo no hay una forma de decidir si se encontró desde el nacimiento del paciente.

La característica principal en la mayor parte de las miopatías además de su desarrollo precoz es la *falta de progreso* o el *progreso muy lento*, en contraste con el ritmo más rápido de muchas distrofias musculares, como la enfermedad de Werdnig-Hoffmann y otras formas de enfermedad hereditaria del sistema motor de la infancia y la adolescencia. En casos excepcionales se informa el progreso más rápido de una miopatía congénita y antes del empleo de las técnicas histoquímicas de microscopía electrónica por lo general se consideraba que estos pacientes tenían una "distrofia muscular benigna". La ocurrencia familiar también está corroborada en algunos tipos, de modo que la línea clínica de separación entre las enfermedades de este grupo y algunas de las distrofias musculares de progreso más lento aún es ambigua. No se cuenta con tratamiento específico para ninguna de las miopatías congénitas.

Las lesiones características de las miopatías congénitas se revelan con mayor claridad tras la aplicación sistemática de coloraciones histoquímicas a cortes por congelación de biopsia muscular y mediante microscopía de fase y electrónica. Algunas de las anomalías se descubren también con las coloraciones ordinarias que se emplean para la microscopía de luz, pero su identificación como grupo es producto de las técnicas histológicas de aparición más reciente.

Debe tenerse precaución en lo que se refiere a la especificidad de algunos de los cambios morfológicos y las clasificaciones de las miopatías congénitas que se basan en ellos. No es aconsejable asumir que un cambio en un solo organelo o un cambio sutil en el sarcoplasma de una fibra muscular son indicios confiables para caracterizar un proceso patológico. De hecho, al realizarse estudios más cuidadosos sobre este tipo de enfermedad se cuestionó la especificidad de estos cambios. Por ejemplo, en ocasiones se encuentran núcleos centrales en el mismo músculo que contienen cuerpos de nemalina, y existen informes en los que cada una de las lesiones características se vincula con otras enfermedades sistémicas e incluso aparece como resultado del uso de ciertos fármacos. No obstante, la prominencia del cambio morfológico en cualquier caso individual, aunada a ciertas características clínicas, permite establecer el diagnóstico preciso.

### Miopatía de núcleos centrales (Mutación de *RYR1*)

En la familia original descrita por Shy y Magee estaban afectados cinco miembros (cuatro varones) de tres generaciones sucesivas, lo que sugiere un tipo de herencia autosómica dominante. El más joven tenía dos años y el más viejo 65. En cada uno de los casos se encontró debilidad e hipotonía tan pronto nacieron ("lactante laxo") y retraso general del desarrollo motor, en particular de la bipedestación y la marcha, que no se lograron hasta los cuatro o cinco años de edad; los pacientes siempre tuvieron dificultades para levantarse de una silla, subir escaleras y correr. La debilidad era mayor en los músculos proximales que en los distales, aunque estos últimos no escaparon al problema, y los músculos de la cintura escapular estaban afectados en menor grado que los de la cintura pélvica. Los músculos faciales, bulbares y oculares estaban indemnes. Los reflejos tendinosos eran hipoactivos y simétricos. La atrofia muscular no fue un aspecto prominente, aunque se observó desarrollo muscular deficiente en un paciente y desde entonces este fenómeno se informó en otros. No se encontraron fasciculaciones, calambres o miotonía, pero en otras familias se describieron calambres después del ejercicio. Los electrocardiogramas fueron normales.

Casi todos los casos estudiados en la era moderna han sido ocasionados por variantes en el receptor de rianodina 1 (*RYR1*), que también se implica como causa de un pequeño número de casos de hipertermia maligna ([cap. 41](#)) y la miopatía multicore, una rara enfermedad heredada con patrón recesivo, una miopatía congénita que puede incluir oftalmoplejía. Por tanto, la enfermedad tiene un atributo notable en cada paciente que podría desarrollar hipertermia maligna y debería utilizar un brazalete u otro método de identificación para indicar su vulnerabilidad a esta complicación inducida por anestésicos.

La enfermedad es rara, pero se reconocen formas más leves de la misma conforme se descubren casos adicionales y en algunos de ellos los síntomas aparecen por primera vez en la vida adulta. Originalmente algunos de estos pacientes se consideraban casos de distrofia de las cinturas escapular y pélvica por afección desproporcionada de los músculos proximales. En otras familias, como la informada por [Patterson et al.](#), la enfermedad se reconoció por primera vez durante la parte media de la vida adulta, con una miopatía proximal de evolución rápida. Luxación de las caderas, pies zambos o planos y cifoescoliosis se encontraron en algunos niños, pero la artrogriposis es rara. En la mayor parte de los casos la evolución es muy lenta, con empeoramiento leve en el curso de muchos años. Esto representa los dos extremos del cuadro patológico.

El EMG revela sólo potenciales de unidad motora breves y de amplitud pequeña con una pauta de interferencia normal. La concentración sérica de CK es normal o sólo está un poco elevada, como en todas las miopatías congénitas.

Desde el punto de vista *patológico* la mayor parte de las fibras musculares parecen de tamaño normal o crecidas y no se observa destrucción focal ni pérdida de fibras. El aspecto único de la enfermedad es la presencia de una condensación amorfa densa de miofibrillas o de material miofibrilar en la porción central de cada fibra muscular. Esta zona alterada carece de mitocondrias y otros organelos, y produce una reacción positiva a la tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff*) y un color azul oscuro con la tinción tricrómica de Gomori, que contrasta con el azul verdoso normal de las miofibrillas periféricas. Al interior del núcleo existe carencia de fosforilasa y enzimas oxidativas. La mayor parte de los núcleos se distribuye en las fibras tipo 1, que predominan en las biopsias musculares. Estos núcleos se ubican a todo lo largo de la fibra muscular, por lo que difieren de los núcleos múltiples o los mininúcleos que se encuentran en la miopatía oculofaríngea y en aquella de mininúcleos múltiples.

### Miopatía por nemalina (cuerpos en bastón) (Varias mutaciones)

Este trastorno se expresa también como hipotonía y trastorno de la motilidad durante la lactancia y el principio de la infancia, pero a diferencia de la enfermedad central nuclear, los músculos del tronco y las extremidades (los proximales en mayor medida que los distales), así como los músculos faciales, linguales y faríngeos están extraordinariamente delgados e hipoplásicos. Se observan diversas formas. Una es congénita, con debilidad generalizada durante el periodo neonatal que torna difíciles la respiración y la alimentación. Las extremidades están flácidas y arrefléxicas (de nuevo “bebés laxos”). La neumonía y la muerte sobrevienen en semanas a meses. En las formas que permiten la supervivencia, la debilidad es menos grave y afecta sobre todo los músculos proximales. Los reflejos tendinosos están disminuidos o ausentes. El niño pequeño con esta enfermedad suele sufrir inanición e infecciones respiratorias frecuentes, lo que puede acortar su vida. La fuerza muscular mejora en forma lenta con el crecimiento y este último proceso supera de manera palpable el avance de la enfermedad.

El aspecto delgado, la cara estrecha, la boca abierta, el paladar estrecho y arqueado, y la cifoescoliosis son acompañantes regulares, pero no invariables de la miopatía por nemalina. Estos rasgos dismórficos no son típicos de otras polimiopatías congénitas. Puede añadirse pie cavo o pie zambo. Algunos de los casos más leves alcanzan la edad adulta, época en la que sobreviene una miocardiopatía que pone en peligro la vida. A.G. Engel, lo mismo que W.K. [Engel y Reznick](#) observaron pacientes que mostraron los primeros signos de la enfermedad en la edad madura; la debilidad se localizaba sobre todo en los músculos proximales y no se encontraban las anomalías dismórficas y esqueléticas de la forma infantil. El EMG es “miopático” y la concentración de enzimas séricas es normal o un poco elevada.

Los casos de miopatía por nemalina comienzan a llamar la atención en la vida adulta por el daño desproporcionado de los *músculos de la respiración*, signo que comparten con el desarrollo de una deficiencia de maltasa ácida en el adulto. Por lo general hay un antecedente de rendimiento físico deficiente al principio de la vida.

En algunos informes de caso de miopatía nemalínica de inicio tardío se menciona una gammopatía monoclonal concomitante inexplicable, que quizá represente algo más que un dato debido al azar. En la serie de casos de inicio tardío que describieron [Chahin et al.](#), en siete de 14 casos se encontró esta proteína en sangre, y los autores sugirieron que el pronóstico podría ser menos favorable que en quienes no se encuentra la proteína. Los pacientes aquí descritos con esta combinación de debilidad proximal en el adulto y un pico monoclonal no mostraron características dismórficas, lo cual sugiere que son casos distintos de la miopatía nemalínica con base genética que se describe más adelante.

Al parecer la miopatía por nemalina es heterogénea desde el punto de vista genético, pero cerca del 20% se deben a mutaciones de ACTA1. Más a menudo el tipo de herencia es autonómico dominante, con penetrancia variable. En algunas familias se observa una herencia ligada a X o autosómica recesiva. Los estudios de los defectos génicos comienzan a esclarecer las incertidumbres en cuanto a la herencia y explican las relaciones entre las distintas formas de la enfermedad. Los genes que se implican en la miopatía por nemalina incluyen  $\alpha$ -tropomiosina,  $\beta$ -tropomiosina, actina,  $\alpha$ -nebulina, troponina, cofilina 1 y el receptor de rianodina (el último de éstos es el que con más frecuencia se señala en la enfermedad de núcleo central, como se mencionó antes).

La enfermedad recibe su nombre de la presencia de cilindros finos o espirales de estructuras filiformes en el material de estudio histopatológico. El corte de músculo congelado teñido con coloración tricrómica de Gomori descubre la lesión característica, que puede verse bajo el microscopio de luz. Grandes cantidades de bastoncillos, aislados o en depósitos pequeños, se observan por debajo de la membrana plasmática de la fibra muscular. Se componen de material similar al de las bandas Z bajo el microscopio electrónico y a menudo tienen unidos filamentos de actina, precisamente como lo están en las bandas Z. Las fibras del tipo 1, que suelen predominar, son de tamaño menor que el normal, como en la enfermedad de núcleo central. Se dice que el tamaño de las motoneuronas está reducido. Es probable que la debilidad se relacione con la pequeñez y la reducción del número de fibras musculares y tal vez con la interrupción focal de sus estriaciones cruzadas, en particular de las bandas Z.

### Miopatía centronuclear (miotubular)

En esta enfermedad familiar la hipotonía y la debilidad se manifiestan poco después del nacimiento o durante la lactancia o el principio de la infancia. En la forma más leve el



diagnóstico no se evidencia hasta los años de la edad adulta. El cuadro afecta en cierto grado todos los músculos esqueléticos estriados, pero signos característicos son ptosis y parálisis de músculos oculares en combinación con debilidad de músculos faciales, masticatorios, linguales, faríngeos, laríngeos y cervicales en muchos de los pequeños con la enfermedad, pero no en adultos. En las extremidades la debilidad distal sigue el ritmo de la debilidad proximal. Las extremidades permanecen delgadas y se encuentran arrefléxicas durante toda la vida. El desarrollo motor presenta retraso secundario, no obstante, podría ocurrir cierta mejoría con la maduración. Sin embargo, en una fase posterior las funciones motoras que se adquieren pueden perderse, al tiempo que la enfermedad avanza con lentitud. Varios pacientes muestran signos de anomalía cerebral con crisis epilépticas y alteraciones en el EEG, pero no queda claro si esto en realidad forma parte de la enfermedad. El examen EMG con aguja revela el tipo miopático usual, lo mismo que ondas agudas positivas y potenciales de fibrilación en algunos casos. La actividad espontánea abundante debe sugerir el diagnóstico de miopatía centronuclear (Griggs et al.).

Heckmatt et al. clasificaron este trastorno en tres tipos con base en su gravedad, su modo de presentación y genética: 1) un tipo recesivo ligado a X, que ahora se sabe que está asociado principalmente con mutaciones en miotubularina, MTM1; 2) uno autosómico recesivo menos grave del principio de la lactancia, lactancia tardía o la infancia, relacionado con BIN1, RYR1 o titin; y 3) un tipo aún más leve autosómico dominante de la infancia tardía y la edad adulta relacionado algunas veces con mutaciones en DYN2 (dinamina) o mutaciones de la proteína MYF6, una estructura hélice-asa-hélice que parece funcionar como factor de transcripción miogénico.

Las características patológicas sobresalientes de la enfermedad son pequeñez de los músculos y fibras que los conforman, así como nucleación central. En un grupo de miopatías centronucleares se observa hipotrofia de las fibras del tipo 1 (Bethlem et al., Karpati et al.). Alrededor de la mayor parte de los núcleos de colocación central se encuentra una zona clara, que carece de organización de los elementos contráctiles. A causa de la nucleación central, la enfermedad se denomina de manera incorrecta *miopatía miotubular*, que implica una detención del crecimiento del músculo en la etapa miotubular. En realidad, la naturaleza de este proceso patológico aún no se aclara. Las pequeñas fibras nucleadas centralmente no se parecen a los miotúbulos típicos. Además, los estudios de microscopia electrónica muestran evidencias de cambios en las partes centrales de las fibras (falta de actividad enzimática en las zonas claras que rodean los núcleos), lo que con toda probabilidad conduce a pérdida de fibras. Estos cambios se oponen a la existencia de una anomalía pura del desarrollo.

### Miopatía con agregados tubulares

La acumulación de agregados tubulares en las regiones subsarcolémica o más interiores de las fibras musculares se observó por primera vez en pacientes con parálisis periódica hipopotasémica y mionía congénita, y más tarde en otros trastornos, como intoxicación crónica con sustancias, hipoxia y síndromes miasténicos congénitos. Sin embargo, los agregados tubulares son también una característica definitoria de diversos síndromes puramente miopáticos: 1) una debilidad muscular de progresión lenta que se distribuye por las cinturas escapular y pélvica, e inicia durante la infancia o el principio de la edad adulta; la herencia es autosómica dominante o recesiva; 2) inicio durante la infancia de debilidad proximal, fatiga con facilidad y aspectos miasténicos; en estos casos la herencia es autonómica recesiva. Este síndrome puede reaccionar a la *piridostigmina*; 3) dolor, calambres y rigidez de los músculos inducidos por el ejercicio; los casos que se identificaron hasta la fecha son esporádicos.

Los cambios histológicos pueden pasar inadvertidos en los cortes de inclusión en parafina. Los cortes de crióstato muestran masas de material que es basófilo con la coloración de hematoxilina y eosina, y rojo brillante con la tinción tricrómica de Gomori, y experimentan una reacción intensa con la deshidrogenasa del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH, *nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase*). Los haces de agregados tubulares se encuentran separados con claridad de las miofibrillas en la microscopia electrónica.

### Otras miopatías congénitas

Las miopatías congénitas descritas (nuclear central, por nemalina, centronuclear y con agregados tubulares) son entidades clinicopatológicas bien definidas. Además, se describen otros tipos bastante menos frecuentes, cada uno con el nombre de una alteración morfológica distintiva de los organelos de las fibras musculares en las preparaciones histoquímicas y de microscopia electrónica. En ninguno de estos tipos adicionales se identifica el tipo de herencia o el locus génico. Algunas de estas miopatías (*multinuclear [mininuclear]*, *de cuerpo de huella digital* y *sarcotubular*) se informan sólo en unos cuantos casos, insuficientes para permitir su clasificación como entidades patológicas. Otros dos tipos, *desproporción del tipo de fibras congénitas* y *predominio del tipo de fibras congénitas*, que al principio se designaron como miopatías congénitas, resultaron ser alteraciones histoquímicas inespecíficas observadas en muchos lactantes y niños con anomalías congénitas del desarrollo, retrasos del desarrollo motor y otros trastornos. Otras miopatías congénitas supuestas son las llamadas *enfermedad de reducción corporal*, *trilaminar* y *de capuchón*, *la miopatía de cuerpos de cebra* y *la miopatía familiar con lisis de las fibras del tipo 1*, entre otras. Es muy probable que representen reacciones inespecíficas del músculo o artefactos de fijación; hasta ahora no se cuenta con evidencias de que cualesquiera de ellas constituyan una entidad clínica patológica.

### Miopatía miofibrilar

Esta entidad, constituida más bien por un grupo de miopatías, se incluía antes entre las miopatías congénitas, pero en la actualidad se sabe que corresponde con claridad a la categoría de las distrofias, y se analiza en una sección anterior de esa clase de enfermedades.

Como se comentó en la sección introductoria, no se cuenta con tratamiento alguno de las miopatías congénitas.

## ATROFIAS MUSCULARES ESPINALES DE LA LACTANCIA Y LA INFANCIA

Resulta obvio que este grupo importante de enfermedades, al aparecer en los mismos periodos de la vida que las miopatías congénitas y algunas de las distrofias musculares congénitas, debe incluirse en el diagnóstico diferencial de debilidades musculares de inicio temprano, hipotonía y artrogriposis (Cap. 38). Representan algunos de los problemas principales que el médico afronta al estudiar enfermedades del lactante. Comparten con las enfermedades musculares primarias su naturaleza hereditaria, su

progresión con resultados fatales o el retraso de la maduración motora y su tendencia a producir contracturas incapacitantes en ciertos casos. La mayoría de los pacientes se identifica mediante la aplicación adecuada de las técnicas actuales de laboratorio. En lo que respecta a su origen neuronal, los autores decidieron ubicarlas con las otras enfermedades degenerativas en el [capítulo 38](#).

## TRASTORNOS DEL MÚSCULO CARACTERIZADOS POR CALAMBRE, ESPASMO, DOLOR Y TUMORACIONES LOCALIZADAS

Además de la espasticidad y rigidez causadas por la desinhibición de mecanismos motores espinales, existen formas de rigidez y espasmo muscular que pueden adjudicarse a anomalías en la neurona motora inferior y sus mecanismos inhibidores espinales o al sarcolema de la fibra muscular ([cap. 46](#)). También es posible que los músculos experimenten espasmo por la despolarización inestable de los axones motores, que envían descargas de impulsos a través de las uniones neuromusculares, como ocurre en la mioquimia, tetania hipocalcémica y pseudohipoparatiroidismo. En otros estados, la innervación del músculo es normal, pero la contracción persiste a pesar de los intentos para relajarlo (miotonía). O después de una serie de contracciones, el músculo pierde la contracción con lentitud, como ocurre en la miotonía paradójica y el hipotiroidismo. En la deficiencia de fosforilasa y de fosfofructocinasa de la contractura de McArdle, el músculo carece de energía para relajarse una vez que se contrae. En otro tipo más de rigidez muscular, el músculo puede tener pequeñas oleadas de contracción o responder a la percusión con la formación de un montículo que se contrae y relaja con rapidez. El calambre también debe diferenciarse del síndrome de piernas inquietas ([cap. 18](#)), que es un trastorno casi siempre nocturno, pero puede prolongarse a las horas diurnas.

Cada uno de estos trastornos induce la molestia de calambre o espasmo, con dolor variable y que interfiere con la actividad voluntaria libre y efectiva. Cada trastorno tiene sus propias características clínicas y EMG identificadores, y la mayoría responde de manera favorable al tratamiento.

### Calambre muscular

Este tema se introdujo al principio del capítulo; se señaló que todo mundo, en un momento u otro, experimenta calambres musculares (Véase también [cap. 46](#)). Éstos a menudo ocurren durante la noche, después de un día de actividad inusualmente extenuante; son menos frecuentes durante el día, durante un periodo de relajación o a veces después de una contracción voluntaria potente o un ajuste postural. Un movimiento inquieto aleatorio o de estiramiento puede inducir una contracción fuerte de un solo músculo (más a menudo del pie o la pierna) que no puede relajarse de manera voluntaria. El músculo se ve y se siente tenso, además de ser doloroso; este trastorno es fácil de distinguir de un calambre ilusorio, en el que se experimenta la sensación de calambre con poca o nula contracción del músculo. Este último fenómeno puede ocurrir en personas sanas y en aquellas con enfermedades de los nervios periféricos. El masaje y el estiramiento vigoroso del músculo acalambrado hacen que el espasmo ceda, aunque durante cierto tiempo el músculo permanece excitable y susceptible a calambres recurrentes. Es posible que haya fasciculaciones visibles antes y después del calambre, lo que indica excitabilidad excesiva de las ramas terminales de las motoneuronas que inervan al músculo. A veces el calambre es tan intenso que el músculo se daña, permanece dolorido al tacto y doloroso con la actividad durante un día o más. Los calambres de los músculos torácicos precordiales o del diafragma pueden generar temor a una enfermedad cardíaca o pulmonar. En el EMG, el calambre está marcado por brotes de potenciales de acción de alta frecuencia y alto voltaje, y la fase anterior al calambre muestra episodios de actividad en las unidades motoras. No se sabe por qué los calambres son dolorosos; es probable que las demandas del músculo hiperactivo rebasen el suministro metabólico, lo que causa isquemia y acumulación de metabolitos. El trabajo excesivo del músculo con o sin alteración circulatoria también es doloroso. Entre los calambres, los músculos tienen características clínicas y electromiográficas normales.

Se sabe que la frecuencia de los calambres aumenta en ciertas condiciones y con ciertas enfermedades. Son frecuentes durante el embarazo por razones que no se comprenden del todo. La deshidratación y la transpiración excesiva predisponen a los calambres y son una amenaza constante para los atletas. Los calambres por esfuerzo se inducen con más facilidad que en la enfermedad del sistema motor, hipotiroidismo y polineuropatías crónicas. Existen calambres focales se producen después de una lesión nerviosa parcial o radicular. Por ejemplo, el músculo de la pantorrilla de un lado experimenta calambres recurrentes intensos después de la descompresión de la raíz S1 en la enfermedad discal lumbar; en los casos extremos el músculo se hipertrofia después de periodos prolongados de calambres intermitentes. Los pacientes que se someten a hemodiálisis sufren calambres, los cuales pueden suprimirse con solución salina hipertónica o glucosa hipertónica.

El mecanismo del calambre muscular se desconoce. Se han implicado varias enzimas, entre estos está incluido el mioadenilato aunque su uso es controversial. Se cree que esta enzima, que se encuentra en alta concentración en el músculo, actúa sobre todo durante el ejercicio aeróbico y facilita la regeneración del ATP a partir de ADP mediante la actividad de la adenilato cinasa. Sin embargo, las concentraciones bajas de esta enzima no son específicas, ocurren en trastornos tan poco relacionados como la parálisis periódica hipopotasémica y la atrofia muscular espinal (véase Layzer para más detalles al respecto).

El sulfato de quinina (300 mg al acostarse y repetido en 4 h si es necesario, o 300 mg c/8 h para los calambres diurnos idiopáticos) es efectivo, pero ya no se usa porque conlleva un bajo riesgo de arritmia ventricular. No obstante, algunos pacientes buscan alivio con el uso de agua quinada, ya que algunas marcas todavía contienen este compuesto. Las alternativas son el clorhidrato de [difenhidramina](#) (50 mg) y la [procainamida](#) (0.5 a 1.0 g). El difenilhidantoinato, [carbamazepina](#) y otros antiepilépticos, y el [clonazepam](#) pueden ser útiles para aliviar los calambres diurnos repetidos.

### Tetania,seudotetania y síndromes con calambres relacionados

Como se indicó antes, una reducción en el calcio y el [magnesio](#) ionizable se relaciona con espasmos involuntarios semejantes a calambres; en su forma más leve parecen espasmos carpopedales distales, pero pueden afectar cualquiera de los músculos, salvo los extraoculares. En estas circunstancias, la estimulación a alta frecuencia de un músculo a través de su nervio (15 a 20 veces por segundo) reproduce los espasmos, y la hiperventilación y la isquemia aumentan la tendencia. En realidad, el signo de Trousseau (espasmos del carpo con oclusión del suministro sanguíneo al brazo) aprovecha este último fenómeno. La tetania hipocalcémica es atribuible a una despolarización inestable de la membrana axónica de la fibra nerviosa. Este mecanismo se confirma por: 1) la sensibilidad del nervio a la percusión (p. ej., la percusión sobre el nervio facial cerca de su

orificio de salida induce una sacudida facial o signo de Chvostek); 2) dobletes y tripletes de alta frecuencia en los potenciales de la unidad motora en el EMG que indica una excitabilidad neural excesiva; 3) inducción de espasmos con la aplicación de un torniquete en las partes proximales de la extremidad (causa isquemia de los segmentos del nervio debajo del torniquete); y 4) las parestesias de hormigueo y pinchazos relacionadas por la estimulación de fibras nerviosas sensitivas. La hipocalcemia también produce un cambio menor en las fibras musculares mismas; por tanto, el bloqueo nervioso no erradica la tetania por completo. Hay que comentar que el signo de Chvostek se encuentra en algunas personas sanas, sin una explicación evidente.

Los calambres benignos idiopáticos descritos antes se parecen a la tetania, pero sin hipocalcemia mensurable (*seudotetania*). Tal como la tetania, en casi la mitad de los casos de calambres benignos, la estimulación del nervio a una frecuencia de 15 o más veces por segundo produce descargas repetitivas. Las biopsias no revelaron irregularidades en las fibras musculares, salvo *espirales anulares* (*Ringbinden*) que son bandas circunferenciales de miofibrillas que rodean un centro normal de miofibrillas orientadas en sentido longitudinal. El calcio y el **diazepam** carecen de valor terapéutico, pero algunos pacientes responden al difenilhidantoinato, quinina (ya no se usa por el riesgo de arritmia), **procainamida** o **clorpromazina**.

Se ha reportado una forma familiar (autosómica dominante) de síndrome de calambres benignos; los calambres afectaban los músculos distales de las extremidades comenzaron en la infancia y la adolescencia, y persistieron toda la vida. Otra familia así con calambres que iniciaron a una edad un poco más avanzada y afectaban los músculos de la parte anterior del cuello, brazo y abdomen, así como los del muslo y la pantorrilla se han descrito. Además, un síndrome familiar de mialgia-calambres mencionado antes en este capítulo se relacionó con la delección de una parte del gen de la distrofina (pero con poca o nula debilidad distrófica). También se ha notado una tendencia a los calambres y el dolor en varias miopatías congénitas y algunas familias con distrofias de Duchenne y de Becker.

### Síndrome de Satoyoshi

Satoyoshi describió un grupo de pacientes que además de calambres musculares intensos y diseminados, desarrollaron alopecia, amenorrea, malabsorción intestinal con diarrea frecuente y algunos desarrollaron destrucción epifisaria y retraso del crecimiento. La mayoría de los pacientes japoneses que describió eran menores de 20 años, pero los dos casos que los autores han observado en sujetos caucásicos eran de edad madura. El calcio sérico en estos pacientes es normal y el EMG muestra sólo descargas de alta frecuencia características de los calambres. Un paciente atendido por los autores con este trastorno tenía décadas con diarrea crónica, alopecia y calambres continuos extremadamente dolorosos en la pantorrilla que tenían la apariencia macroscópica de fasciculaciones. Esta tríada identifica la enfermedad. La causa del trastorno se desconoce, pero se presume que sea autoinmunitaria. Se han intentado los glucocorticoides, sobre todo en dosis altas durante periodos cortos de tiempo con cierto éxito; también se ha usado **dantroleno** y los autores tienen la impresión de que la plasmaféresis pudo haber sido útil en un caso.

### Actividad continua de la fibra muscular por trastornos del nervio y axones distales

Aunque las manifestaciones principales de este grupo de trastornos, los calambres musculares, parecen pertenecer a este capítulo de enfermedades musculares, en realidad se relacionan con trastornos de los nervios motores, axones y sus arborizaciones terminales (**cap. 46**). Por esta razón, se incluyen en el **capítulo 46** sobre conductopatías y en el **capítulo 43**, con los trastornos de los nervios periféricos.

## ESTADOS MIÁLGICOS

Muchas de las enfermedades musculares descritas antes se relacionan con dolor y molestia. Éstos son muy prominentes en trastornos que se acompañan de calambres y contractura bioquímica (deficiencia de fosforilasa y fosfofructocinasa). La isquemia muscular, o sea la claudicación intermitente, también es dolorosa, igual que la distonía en algunos casos. La debilidad muscular que obliga a posturas anormales persistentes de las extremidades puede causar una lesión por estiramiento a los músculos y tendones. Esto se observa en varias miopatías y distrofias congénitas. En todos estos trastornos, el estudio clínico casi siempre revela la o las fuentes del dolor.

El dolor muscular difuso, que se combina con el malestar, es una expresión frecuente de una gran variedad de infecciones sistémicas, como la influenza, brucelosis, dengue, fiebre por garrapata de Colorado, sarampión, paludismo, fiebre recurrente, fiebre reumática (en la que se conocen como “dolores de crecimiento”), salmonelosis, toxoplasmosis, triquinosis, tularemia y enfermedad de Weil. Cuando el dolor es intenso, sobre todo si se localiza en un lado de la parte inferior del tórax y el abdomen, el diagnóstico más probable es la mialgia epidémica (también llamada *pleurodinia*, “presión del diablo” y *enfermedad de Bornholm* causada por la infección con Cocksackievirus). La poliomiелitis puede acompañarse de dolor intenso al inicio del compromiso neurológico, y más tarde los músculos paralizados pueden doler. Esto también es verdad en el síndrome de Guillain-Barré, en el que el dolor puede preceder varios días a la debilidad. Se sabe poco sobre las bases patológicas del dolor muscular en estas enfermedades; no es resultado de la inflamación muscular y es probable que se deba a citocinas circulantes que son comunes a la mayoría de las infecciones. El dolor muscular leve es frecuente, pero no un elemento necesario de la polimiositis y la dermatomiositis.

### Polimialgia reumática

La principal consideración en pacientes ancianos y de edad madura con dolor en los músculos proximales de las extremidades es la polimialgia reumática (**cap. 10**). Este tema se describe de manera breve en otras secciones de este libro en relación con el dolor en la espalda y extremidades (**cap. 10**), y con la arteritis temporal, con la cual está muy relacionada (**cap. 9**). El dolor muscular puede ser difuso o asimétrico, sobre todo en las partes proximales de los brazos y los hombros. Cualquier movimiento se informa como rígido y doloroso. Se afectan sobre todo los tejidos periarticulares y sus inserciones musculares y pueden estar sensibles, pero esto es difícil de interpretar porque la sensibilidad en estas regiones puede encontrarse en personas sanas. La tasa de sedimentación está elevada en la mayoría de los pacientes y una prueba terapéutica de **prednisona** por 48 h confirma el diagnóstico al aliviar por completo el dolor muscular. En el contexto del dolor muscular, los síntomas sistémicos como la pérdida de peso, cefalea y fatiga, así como la anemia leve, son muy sugestivos de polimialgia reumática.

## Fibromialgia

Por definición, esto parecería representar una inflamación u otra afección de los tejidos fibrosos de los músculos, fascias y aponeurosis. Por desgracia, se desconocen las bases patológicas de este trastorno. Sólo pueden señalarse algunos hechos clínicos. Durante los primeros movimientos después de un periodo de inactividad, un músculo o grupo muscular se vuelve doloroso y sensible, sobre todo después de la exposición al frío, humedad o traumatismo menor, aunque a menudo por ninguna razón discernible. Se busca en vano signos de enfermedad tendinosa, muscular o artrítica. El cuello y los hombros son los sitios afectados con mayor frecuencia. Pueden palparse áreas sensibles, de hasta varios centímetros de diámetro, en los músculos ("nódulos fibrosíticos", según los expertos) y la contracción o estiramiento pasivo de los músculos afectados intensifica el dolor, puntos que se postulan como de valor diagnóstico, pero discutidos. A menudo se acompaña de síntomas como fatiga mental y física, insomnio y cefalea, lo que genera la sospecha de un estadio de ansiedad o depresión. En unos cuantos casos el trastorno se elimina en unas cuantas semanas; el calor local y el masaje, así como las inyecciones locales de anestésicos o esteroides proporcionan alivio cuando hay síntomas, pero por lo general se convierte en un trastorno crónico.

La forma crónica de fibromialgia presenta muchos más problemas, casi siempre es discapacitante y produce un cambio en los hábitos y empleo del paciente, como se describe en el [capítulo 10](#). Se ha convertido en uno de los principales diagnósticos corroborados por reumatólogos y fisiatras, pero el paciente acude primero con un neurólogo. La mayoría de las definiciones del síndrome han sido circulares o un poco arbitrarias. Las que se usan ahora son similares a la propuesta por un comité del *American College of Rheumatology*. La base para el diagnóstico es la presencia de dolor diseminado que incluye áreas focales de dolor (puntos gatillo) que pueden detectarse con una presión digital de 4 kg en 11 de 18 sitios típicos sobre músculos, tendones o hueso, que se concentran alrededor de los hombros y regiones paraespinales, y no es necesaria la presencia de las diversas molestias sistémicas que acompañan a la enfermedad en la mayoría de los pacientes (fatiga, dificultad para concentrarse, dificultad para dormir o ansiedad). Antes, dolores similares se relacionaban con casos de síndrome de intestino irritable o síndrome de vejiga irritable, dismenorrea, cefalea crónica e intolerancia al frío. Con base en qué tan amplia se permita la definición para el dolor diseminado y los puntos gatillo dolorosos, la mayoría o todos los pacientes en la experiencia de los autores manifiestan muchas de las mismas molestias que los sujetos con síndrome de fatiga crónica, que se describe en el [capítulo 24](#). Sin embargo, los autores sobre el tema señalan que, en la mayoría de los casos, la valoración formal mediante criterios modernos no puede confirmar la presencia de depresión, y que cuando coexiste la depresión con las molestias musculares, son discordantes en tiempo e intensidad. Aunque se reconoce que los antidepressivos a menudo tienen resultados decepcionantes y que en la práctica de los autores hubo varios pacientes con fibromialgia que parecían tener características psicológicas sanas y carecían de depresión, han encontrado excepciones. La bibliografía rehúye al uso de corticosteroides para tratar el dolor, pero los autores han tenido ocasión de ver pacientes cuyos síntomas se aliviaron cuando se usaron estos fármacos para otros fines.

La fibromialgia se mantiene como una enfermedad problemática, definida sobre todo por un patrón de dolor que justifica su nombre. A pesar de los intentos por objetivar los síntomas físicos, no deben pasarse por alto los factores psiquiátricos. Este trastorno es una enfermedad favorita entre los fisioterapeutas, quienes declaran que sus medidas físicas son útiles, como quizá lo sean. Raras veces, un síndrome similar es un anticipo de lo que resulta ser después de algunos días, el inicio de signos neurológicos, como radiculitis, neuritis braquial o un episodio de herpes zoster (véase Goldenberg).

## Otros estados miálgicos

El ejercicio intenso va seguido de una polimialgia impresionante. A menudo, el paciente observa que el dolor no ocurre al momento de la actividad, sino algunas horas, incluso uno o dos días más tarde, semejante a la molestia posterior al uso excesivo de músculos poco acondicionados. Los músculos están doloridos y hay intolerancia al ejercicio y esfuerzo físico. La concentración sérica de CK muestra aumento leve o moderado. Éste es un fenómeno natural y se autolimita. Cuando tal estado persiste por tiempo indefinido y un programa de ejercicios de acondicionamiento no alivia el dolor, representa una categoría especial de enfermedad. En unos cuantos casos, el aumento de la sedimentación u otros auxiliares de laboratorio aclaran el diagnóstico, y la biopsia muscular puede revelar una miositis nodular intersticial inespecífica o la arteritis de células gigantes relacionada con la polimialgia reumática. No está claro si los pacientes que toman estatinas para reducir los lípidos tienen una susceptibilidad particular a este problema. Unas cuantas personas presentan las manifestaciones del síndrome fibromiálgico descrito antes. Sin embargo, este conjunto de síntomas casi siempre ocurre sin explicación y sólo puede sospecharse una infección oculta o una alteración sutil en el metabolismo muscular, por ahora imposible de demostrar. En la bibliografía se ha hecho referencia al resultado controversial de una *deficiencia de mioadenilato desaminasa* en algunos de estos casos. También existe un grupo de pacientes con dolor idiopático de la pierna durante el reposo posterior a la actividad. Algunas familias con esta aflicción se ven obligadas a llevar una vida sedentaria. El trastorno no responde a analgésicos. En dos casos se encontró una deficiencia de la ATP-asa cálcica, con alivio con un antagonista del conducto de calcio, como **verapamilo 120 mg (Walton)**. Debe distinguirse de los síndromes de piernas dolorosas y dedos de los pies móviles, y del síndrome de piernas inquietas descrito en el [capítulo 18](#).

Antes de descartar los dolores musculares vagos como una preocupación somática excesiva, deben considerarse el hipotiroidismo, hiperparatiroidismo y acidosis tubular renal, hipofosfatemia, hipoglucemia y los defectos intrínsecos de la fosforilasa o fosfofructocinasa. Los pacientes con estos últimos trastornos a menudo se quejan de dolor, rigidez y debilidad después de un esfuerzo muscular extenuante. Las pruebas de detección más valiosas son la velocidad de sedimentación y la concentración sérica de CK. Es probable que algunos pacientes tengan una miopatía metabólica desconocida, por ahora imposible de diagnosticar. En todas las series publicadas, como la de Serratice et al., la mitad de los casos con mialgia difusa es de este tipo incierto. Esto coincide con, o es más optimista que la experiencia de los autores.

## TUMORACIONES MUSCULARES LOCALIZADAS

Las tumoraciones pueden encontrarse en uno o muchos músculos en diversas situaciones clínicas, y los datos clínicos de cada una tienen relevancia distinta.

La *rotura muscular o tendinosa* casi siempre se produce una distensión violenta acompañada de un chasquido audible y luego un abultamiento, que aparece cuando se contrae el músculo. El paciente casi siempre nota un debilitamiento muy focalizado en la fuerza de contracción y molestia leve. Los músculos afectados con mayor frecuencia son el bíceps braquial y el sóleo. El tratamiento es la reparación quirúrgica; si ésta se retrasa, poco puede hacerse por el problema.

La *hemorragia en un músculo* puede ocurrir como consecuencia de un traumatismo, como complicación del uso de anticoagulantes, en enfermedades hematológicas, en la miotonía grave o después de un traumatismo menor en un paciente con degeneración muscular de Zenker que convalece de una fiebre tifoidea o alguna otra infección. Los corredores pueden desarrollar hematomas localizados dolorosos en los músculos de las piernas.

Los tumores musculares incluyen el *tumor desmoide* (un crecimiento masivo benigno de tejido fibroso observado más a menudo en mujeres parturientas y después de una cirugía), *rabdomiosarcoma* (un tumor muy maligno con marcada tendencia a la recurrencia local y la metástasis), *liposarcoma* y *angioma*. Los neurofibromas o neurofibrosarcomas grandes debajo de los músculos como los del tendón de la corva pueden ser difíciles de diferenciar en la exploración física o MRI de tumoraciones en el músculo. Los crecimientos *seudotumorales*, a veces masivos, pueden desarrollarse después de una lesión muscular. La masa se compone de las fibras musculares entrelazadas que se regeneran y fibroblastos. En varios casos se ha realizado la excisión del músculo completo por la idea de que el crecimiento era un rabdomiosarcoma, cuando en verdad era una reacción benigna al traumatismo ([Kakulas y Adams](#)). La metástasis al músculo es posible, casi siempre linfomatosa, en la experiencia de los autores.

La *trombosis arterial* o más a menudo *venosa* causa congestión e infarto del músculo. Un tipo especial de *infarto muscular* se produce en pacientes con diabetes mellitus complicada y mal controlada ([Banker y Chester](#)). Por lo general afecta la parte anterior del muslo, a veces otros músculos de la extremidad inferior. Los síntomas son el dolor de inicio súbito e inflamación del muslo, con o sin formación de una masa palpable y sensible. Es característico el infarto recurrente en el mismo muslo o el contralateral. El cuadro clínico estereotípico y la apariencia llamativa en la MRI eliminan la necesidad de una biopsia muscular diagnóstica. El infarto extenso del músculo se debe a la oclusión de muchas arterias medianas y arteriolas musculares, muy probablemente por embolización de material ateromatoso de placas erosionadas en la aorta o arterias ilíacas. La identificación de esta complicación y la inmovilización de la extremidad son cruciales, ya que la biopsia y la ambulación temprana pueden causar una hemorragia grave en el tejido infartado.

El *síndrome pretibial o de compartimiento*, también muy reconocido, se desarrolla después de un traumatismo directo o actividad excesiva (marcha, ejercicio de músculos no acondicionados) o por infarto isquémico debido a oclusión arterial. Existe inflamación de los músculos extensor largo del primer dedo, extensor largo de los dedos y tibial anterior. Al estar contenidos por los huesos y la fascia pretibial, la inflamación causa necrosis isquémica y mioglobinuria. La debilidad permanente de este grupo de músculos puede prevenirse con la incisión de la fascia pretibial, lo que descomprime los músculos afectados. Puede haber un síndrome de compartimiento similar en el antebrazo.

## Miositis osificante

Este trastorno implica el depósito de hueso dentro de la sustancia de un músculo. Se reconocen dos tipos. Uno es la forma localizada que aparece en un solo músculo o grupo de músculos después de un traumatismo; el otro es un proceso osificante progresivo y diseminado, sin relación alguna con el traumatismo, en muchos músculos del cuerpo.

### Miositis osificante localizada (traumática)

Después de un desgarro muscular, un solo golpe al músculo o traumatismos menores repetidos, se desarrolla una zona dolorosa en el músculo. Poco a poco se sustituye por una masa de consistencia cartilaginosa y en cuatro a siete semanas puede palparse una masa sólida de hueso que también se observa en la CT o radiografías. Lo más frecuente es que esto suceda en varones adultos vigorosos. Las localizaciones más frecuentes son las caras internas de los muslos (en los que montan caballos) y en menor medida el pectoral mayor y el bíceps braquial. La masa tiende a ceder después de varios meses, si el paciente abandona la actividad que causa el traumatismo.

### Miositis osificante generalizada

Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Munchmeyer en 1869 y desde entonces se llama con su nombre o como *miositis osificante progresiva*. Es rara, aunque en 1964 Lutwak pudo recopilar 264 casos en la bibliografía. Se desconoce la causa, pero es probable que la enfermedad se herede como rasgo autosómico dominante. Consiste en la formación diseminada de hueso en los planos fasciales de los músculos, comienza en la lactancia e infancia en el 90% de los casos. Las biopsias de las tumoraciones induradas revelan proliferación extensa de tejido conectivo intersticial con poca reacción celular inflamatoria. En unas cuantas semanas, el tejido conectivo se vuelve menos celular y se retrae, lo que comprime las fibras musculares adyacentes. La formación de osteoide y cartílago ocurre en una etapa más avanzada, se desarrollan en tejido conectivo y rodean las fibras musculares relativamente intactas.

Casi 75% de todos los casos publicados se relacionan con anomalías congénitas, la más frecuente de las cuales es una falla en el desarrollo de los primeros dedos de los pies o los pulgares y con menor frecuencia de otros dedos. Fueron menos frecuentes el hipogenitalismo, sordera y la ausencia de incisivos superiores. El primer síntoma a menudo es una inflamación firme sensible en un músculo paravertebral o cervical. Además, existe una molestia menor durante la contracción muscular y es posible que la piel de la zona esté enrojecida y un poco inflamada. Es posible recordar un traumatismo como fenómeno desencadenante, pero conforme pasan los meses otros músculos no lesionados de ninguna forma desarrollan el mismo compromiso. Al principio, las radiografías no revelan cambios sustanciales, pero en seis a 12 meses se observan depósitos de calcio y es posible palpar tumoraciones con consistencia pétreas dentro de los músculos. Conforme la enfermedad avanza, la limitación del movimiento y las deformidades se vuelven cada vez más evidentes. Los puentes calcificados entre los músculos adyacentes y sobre las articulaciones causan rigidez de la columna vertebral, mandíbula y extremidades; escoliosis; y expansión limitada del tórax. Al final, el paciente "se petrifica". Ya se identificó una base genética para un tipo, la fibrodysplasia osificante progresiva.

El problema principal para el diagnóstico es distinguir la miositis osificante generalizada de la *calcinosis universal*. Esta última casi siempre ocurre en presencia de esclerodermia o polimiositis y se caracteriza por depósitos de calcio en la piel, tejidos subcutáneos y vainas de tejido conectivo alrededor de los músculos; en la miositis osificante, hay formación de hueso real dentro de los músculos. Los datos patológicos a menudo son demasiado escasos para justificar esta distinción marcada. La ingestión prolongada de grandes dosis de vitamina D también puede inducir depósito de masas de sales de calcio alrededor de los músculos, articulaciones y tejido subcutáneo.

Puede haber depósitos calcificados, quizá osificación verdadera, en los tejidos blandos alrededor de las caderas y rodillas de los parapléjicos y rara vez después de una hemiplejía ("miositis osificante paralítica") y otras causas de inmovilidad prolongada, como los aparatos de yeso.

La miositis osificante puede experimentar remisiones espontáneas y puede estabilizarse por muchos años, durante los cuales el paciente tiene una función adecuada. En otros casos, la progresión conduce al debilitamiento marcado y compromiso respiratorio, la enfermedad final a menudo es una neumonía terminal u otra infección.

Se desconoce la base molecular de la miositis osificante, pero se sugiere que un defecto causal es la expresión excesiva de la proteína morfogénica ósea. En los ratones, la expresión forzada de esta proteína induce formación heterotópica de hueso. Es probable que el problema principal surja por la expresión insuficiente de un elemento de la proteína o por la unión excesiva entre las proteínas de señalización y sus receptores.

## Tratamiento

Se dice que la administración de un difosfonato (etano-1-hidroxi-1,1-difosfato [EHDP], 10 a 20 mg/kg por vía oral), un compuesto que inhibe el depósito de fosfato de calcio induce la regresión de las tumoraciones nuevas y previene la calcificación. Algunos de los depósitos de calcio en la calcinosis universal regresan como respuesta a la [prednisona](#), y debido a la relación poco clara de esta enfermedad con la miositis osificante generalizada, es probable que sea recomendable intentar esta forma de tratamiento también. Pueden extirparse los depósitos óseos, si se tiene la certeza de que son la causa de discapacidades particulares.

## REFERENCES

- Adams RD: Thayer lectures: I. Principles of myopathology: II. Principles of clinical myology. *Johns Hopkins Med J* 131:24, 1972. [[PubMed: 4339539](#)]
- Adams RD, Kakulas BA, Samaha FA: A myopathy with cellular inclusions. *Trans Am Neurol Assoc* 90:213, 1965. [[PubMed: 5892870](#)]
- Aleksic S, Budzilovich C, Choy A: Congenital ophthalmoplegia in oculauriculovertebral dysplasia hemifacial microsomia (Golden-har-Gorlin syndrome). *Neurology* 26:638, 1976. [[PubMed: 945512](#)]
- Amato AA, Griggs RC: Unicorns, dragons, polymyositis, and other mythological beasts. *Neurology* 61:288, 2003. [[PubMed: 12913184](#)]
- Amato AA, Gronseth GS, Jackson CE, et al: Inclusion body myositis: Clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol* 40:581, 1996. [[PubMed: 8871577](#)]
- Amato AA, Russell J: *Neuromuscular Disease*. New York, McGraw-Hill, 2008.
- Amato AA, Sivakumar K, Goyal N, et al: Treatment of sporadic inclusion body myositis with bimagrumab. *Neurology* 83:2239, 2014. [[PubMed: 25381300](#)]
- Andreu AL, Hanna MG, Reichman H, et al: Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome b gene of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 341:1037, 1999. [[PubMed: 10502593](#)]
- Antony JH, Procopis PG, Ouvrier RA: Benign acute childhood myositis. *Neurology* 29:1068, 1979. [[PubMed: 572938](#)]
- Armstrong RB: Mechanisms of exercise-induced, delayed onset muscular soreness: A brief review. *Med Sci Sports Exerc* 16:529, 1984. [[PubMed: 6392811](#)]
- Awerbuch GI, Nigro MA, Wishnow R: Beevor's sign and facioscapulohumeral dystrophy. *Arch Neurol* 47:1208, 1990. [[PubMed: 2146943](#)]
- Azher SN, Jankovic J: Camptocormia. Pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology* 65:355, 2005. [[PubMed: 16087897](#)]
- Banker BQ: Congenital deformities, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1931–1962.
- Banker BQ: Dermatomyositis of childhood: Ultrastructural alterations of muscle and intramuscular blood vessels. *J Neuropathol Exp Neurol* 34:46, 1975. [[PubMed: 1117321](#)]
- Banker BQ: Other inflammatory myopathies, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1994, pp 1461–1486.
- Banker BQ: Parasitic myositis, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1419–1444.
- Banker BQ, Chester CS: Infarction of thigh muscle in the diabetic patient. *Neurology* 23:667, 1973. [[PubMed: 4736486](#)]
- Banker BQ, Victor M: Dermatomyositis (systemic angiopathy) of childhood. *Medicine (Baltimore)* 45:261, 1966. [[PubMed: 5946688](#)]
- Banker BQ, Victor M, Adams RD: Arthrogryposis multiplex due to congenital muscular dystrophy. *Brain* 80:319, 1957. [[PubMed: 13471804](#)]
- Barbeau A: The syndrome of hereditary late onset ptosis and dysphagia in French Canada, in Kuhn EE (ed): *Progressive Muskeldystrophies, Myotonie, Myasthenie*. New York, Springer-Verlag, 1966.
- Barohn RJ, Amato AA, Sahenk Z, et al: Inclusion body myositis: Explanation for poor response to immunosuppressive therapy. *Neurology* 45:1302, 1995. [[PubMed: 7617187](#)]



Barohn RJ, Jackson CE, Rogers SJ, et al: Prolonged paralysis due to non-depolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids. *Muscle Nerve* 17:647, 1994. [\[PubMed: 7910951\]](#)

Bassez G, Authier FJ, Lechat-Zakman E, et al: Inflammatory myopathy with abundant macrophages (IMAM). A condition sharing similarities with cytophagic histiocytic panniculitis and distinct from macrophagic myofasciitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 62:464, 2003. [\[PubMed: 12769186\]](#)

Batten FE, Gibb HP: Myotonia atrophica. *Brain* 32:187, 1909.

Becker PE, Keiner F: Eine neue X-chromosomale muskeldystrophie. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr* 193:427, 1955. [\[PubMed: 13249581\]](#)

Ben Hamida M, Fardeau M, Attia N: Severe childhood muscular dystrophy affecting both sexes and frequent in Tunisia. *Muscle Nerve* 6:469, 1983. [\[PubMed: 6633560\]](#)

Bethlem J, Arts WF, Dingemans KP: Common origin of rods, cores, miniature cores, and focal loss of cross-striations. *Arch Neurol* 35:555, 1978. [\[PubMed: 687182\]](#)

Bethlem J, van Wijngaarden GK: Benign myopathy with autosomal dominant inheritance: A report on three pedigrees. *Brain* 99:91, 1976. [\[PubMed: 963533\]](#)

Blau HM: Cell therapies for muscular dystrophy. *N Engl J Med* 359:1403, 2008. [\[PubMed: 18815403\]](#)

Blexrud MD, Windebank AJ, Daube JR: Long-term follow-up of 121 patients with benign fasciculations. *Ann Neurol* 34:622, 1993. [\[PubMed: 8215252\]](#)

Braakhekke JP, De Bruin MI, Stegeman DF, et al: The second wind phenomenon in McArdle's disease. *Brain* 109:1087, 1986. [\[PubMed: 3466659\]](#)

Brody I: Muscle contracture induced by exercise: A syndrome attributable to decreased relaxing factor. *N Engl J Med* 281:187, 1969. [\[PubMed: 4239835\]](#)

Brouwer R, Hensgstman GJD, Egberts WV, et al: Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 60:116, 2001. [\[PubMed: 11156543\]](#)

Buchbinder R, Hill CL: Malignancy in patients with inflammatory myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 4:415, 2002. [\[PubMed: 12217247\]](#)

Bushby KMD: Making sense of the limb girdle muscular dystrophies. *Brain* 122:1403, 1999. [\[PubMed: 10430828\]](#)

Byers TJ, Neumann PE, Beggs AH, Kunkel LM: ELISA quantitation of dystrophin for the diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurology* 42:570, 1992. [\[PubMed: 1549217\]](#)

Chahin N, Selcen D, Engel AG: Sporadic late onset nemaline myopathy. *Neurology* 65:1158, 2005. [\[PubMed: 16148261\]](#)

Cori GT, Cori CF: Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease. *J Biol Chem* 199:661, 1952. [\[PubMed: 13022673\]](#)

Cros D, Harnden P, Pouget J, et al: Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy: A nerve biopsy study. *Ann Neurol* 23:470, 1988. [\[PubMed: 2839105\]](#)

Cumming WJK, Weiser R, Teoh R, et al: Localized nodular myositis: A clinical and pathological variant of polymyositis. *Q J Med* 46:531, 1977. [\[PubMed: 594301\]](#)

Curry SC, Chang D, Connor D: Drug- and toxin-induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 18:1068, 1989. [\[PubMed: 2679245\]](#)

Dalakas MC: Inflammatory muscle disease. *N Engl J Med* 372:1734, 2015. [\[PubMed: 25923553\]](#)

Dalakas MC: Intravenous immune globulin therapy for neurological diseases. *Ann Neurol* 126:721, 1997.

Dalakas MC, Hohlfeld R: Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 362:971, 2003. [\[PubMed: 14511932\]](#)

Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, et al: Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 322:1098, 1990. [\[PubMed: 2320079\]](#)

Davidenkow S: Scapuloperoneal amyotrophy. *Arch Neurol Psychiatry* 41:694, 1939.

DeVere R, Bradley WG: Polymyositis, its presentation, morbidity and mortality. *Brain* 98:637, 1975. [\[PubMed: 1218371\]](#)

DiDonato S, Taroni F: Disorders of lipid metabolism, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1587-1622.

DiMauro S, Melis-DiMauro P: Muscle carnitine palmitoyltransferase deficiency and myoglobinuria. *Science* 182:929, 1973. [\[PubMed: 4745596\]](#)

Dion E, Cherin P, Payan C, et al: Magnetic resonance imaging criteria for distinguishing between inclusion body myositis and polymyositis. *J Rheumatol* 29:1897, 2000.

- Dobyns WB, Pagon R, Armstrong D, et al: Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet* 32:195, 1989. [PubMed: 2494887]
- Donner M, Rapola J, Somer H: Congenital muscular dystrophy: A clinicopathological and follow-up study of 13 patients. *Neuropediatrics* 6:239, 1975.
- Dresner SC, Kennerdell JS: Dysthyroid orbitopathy. *Neurology* 35:1628, 1985. [PubMed: 4058752]
- Dua HS, Smith FW, Singh AK, Forrester JV: Diagnosis of orbital myositis by nuclear magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol* 71:54, 1987. [PubMed: 3814571]
- Dubois DC, Almon RR: A possible role for glucocorticoids in denervation atrophy. *Muscle Nerve* 4:370, 1981. [PubMed: 7290104]
- Dubowitz V: Rigid spine syndrome: A muscle syndrome in search of a name. *Proc R Soc Med* 66:219, 1973. [PubMed: 4697975]
- Emery AEH, Dreifuss FE: Unusual type of benign X-linked muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 29:338, 1966. [PubMed: 5969090]
- Engel AG: Myofibrillar myopathy. *Ann Neurol* 46:681, 1999. [PubMed: 10553983]
- Engel AG, Angelini C: Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: A new syndrome. *Science* 179:899, 1973. [PubMed: 4687787]
- Engel AG, Angelini C, Gomez MR: Fingerprint body myopathy. *Mayo Clin Proc* 47:377, 1972. [PubMed: 4339422]
- Engel AG, Arahata K: Mononuclear cells in myopathies: Quantitation of functionally distinct subsets, recognition of antigen-specific cell-mediated cytotoxicity in some diseases and implications for the pathogenesis of the different inflammatory myopathies. *Hum Pathol* 17:704, 1986. [PubMed: 3459704]
- Engel AG, Emslie-Smith AM: Inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 2:695, 1989.
- Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004.
- Engel AG, Hohlfeld R, Banker BQ: The polymyositis and dermatomyositis syndromes, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1321–1366.
- Engel AG, Ozawa E: Dystrophinopathies, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 961–1026.
- Engel WK, Reznick JS: Late onset rod-myopathy: A newly recognized, acquired, and progressive disease. *Neurology* 16:308, 1966.
- Engel WK, Vick NK, Glueck J, Levy RI: A skeletal muscle disorder associated with intermittent symptoms and a possible defect in lipid metabolism. *N Engl J Med* 282:697, 1970. [PubMed: 5416202]
- Faris AA, Reyes MG: Reappraisal of alcoholic myopathy: Clinical and biopsy study on chronic alcoholics without muscle weakness or wasting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 34:86, 1971. [PubMed: 4251669]
- Farmer JA: Learning from the cerivastatin experience. *Lancet* 358:1383, 2001. [PubMed: 11705478]
- Fenichel GM, Cooper DO, Brooke MH (eds): Evaluating muscle strength and function: Proceedings of a workshop. *Muscle Nerve* 13(Suppl):S1:57, 1990.
- Fenichel GM, Florence JM, Pestronk A, et al: Long-term benefit from prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 41:1874, 1991. [PubMed: 1745340]
- Filosto M, Tonin P, Vattemi et al: The role of muscle biopsy in investigating isolated muscle pain. *Neurology* 68:181, 2007. [PubMed: 17224570]
- Fitzsimmons RB, Gurwin EB, Bird AC: Retinal vascular abnormalities in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Brain* 110:631, 1987. [PubMed: 3580827]
- Flanigan KM, Kerr L, Bromberg MB, et al: Congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome: A clinical, pathological, and genetic study. *Ann Neurol* 47:152, 2000. [PubMed: 10665485]
- Franzini-Armstrong C: The membrane systems of muscle cells, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 232–256.
- Fukuyama Y, Osawa M, Saito K (eds): *Congenital Muscular Dystrophies*. Amsterdam, Elsevier, 1997.
- Gamboia ET, Eastwood AB, Hays AP, et al: Isolation of influenza virus from muscle in myoglobinuric polymyositis. *Neurology* 29:556, 1979.
- Garlepp MJ, Mastaglia FL: Inclusion body myositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:251, 1996. [PubMed: 8609499]

- Gherardi R, Baudrimont M, Lionnet F, et al: Skeletal muscle toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: A clinical and pathological study. *Ann Neurol* 32:535, 1992. [[PubMed: 1456737](#)]
- Goermans NM, Tulinius M, van der Akker JT, et al: Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 364:1513, 2011. [[PubMed: 21428760](#)]
- Gorson KC, Ropper AH: Generalized paralysis in the intensive care unit: Emphasis on the complications of neuromuscular blocking agents and corticosteroids. *J Int Care Med* 11:219, 1996.
- Gospe SM, Lazaro RP, Lava NS, et al: Familial X-linked myalgia and cramps: A nonprogressive myopathy associated with a deletion in the dystrophin gene. *Neurology* 39:1277, 1989. [[PubMed: 2677830](#)]
- Gowers WR: A lecture on myopathy, a distal form. *Br Med J* 2:89, 1902. [[PubMed: 20760370](#)]
- Gowers WR: *Pseudohypertrophic Muscular Paralysis*. London, Churchill Livingstone, 1879.
- Greenberg SA, Amato AA: Uncertainties in the pathogenesis of adult dermatomyositis. *Curr Opin Neurol* 17:359, 2004. [[PubMed: 15167072](#)]
- Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, et al: Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 38:705, 1995. [[PubMed: 7486861](#)]
- Griggs RC, Mendell JR, Miller RG: *Evaluation and Treatment of Myopathies*. Philadelphia, Davis, 1995.
- Griggs RS, Pandya S, Florence JM, et al: Randomized controlled trial of testosterone in myotonic dystrophy. *Neurology* 39:219, 1989. [[PubMed: 2521699](#)]
- Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al: Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 358:2688, 2008. [[PubMed: 18565861](#)]
- Gross B, Ochoa J: Trichinosis: A clinical report and histochemistry of muscle. *Muscle Nerve* 2:394, 1979. [[PubMed: 158707](#)]
- Haller RG, Drachman DB: Alcoholic rhabdomyolysis: An experimental model in the rat. *Science* 208:412, 1980. [[PubMed: 7189294](#)]
- Harley HG, Brook JD, Rundle SA, et al: Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. *Nature* 355:545, 1992. [[PubMed: 1346923](#)]
- Harper PS: Congenital myotonic dystrophy in Britain. *Arch Dis Child* 50:505, -514, 1975. [[PubMed: 1101835](#)]
- Harper PS: *Myotonic Dystrophy*. Philadelphia, Saunders, 1979.
- Harris JB, Cullen MJ: Ultrastructural localization and possible role of dystrophin, in Kakulas BA, Howell JM, Rosas AD (eds): *Duchenne Muscular Dystrophy*. New York, Raven Press, 1992.
- Heckmatt JZ, Sewry CA, Hodes D, Dubowitz V: Congenital centronuclear (myotubular) myopathy. *Brain* 108:941, 1985. [[PubMed: 4075080](#)]
- Hed R, Lundmark C, Fahlgren H, Orell S: Acute muscular syndrome in chronic alcoholism. *Acta Med Scand* 171:585, 1962. [[PubMed: 13905857](#)]
- Hers HG: Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J* 86:11, 1963. [[PubMed: 13954110](#)]
- Hoffman EP, Arahata K, Minetti C, et al: Dystrophinopathy in isolated cases of myopathy in females. *Neurology* 42:967, 1992. [[PubMed: 1579251](#)]
- Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM: Dystrophin: The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 51:919, 1987. [[PubMed: 3319190](#)]
- Hoffman EP, Fischbeck KH, Brown RH, et al: Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 318:1363, 1988. [[PubMed: 3285207](#)]
- Hopkins LC, Jackson JA, Elias LJ: Emery-Dreifuss humeroperoneal muscular dystrophy: An X-linked myopathy with unusual contractures and bradycardia. *Ann Neurol* 10:230, 1981. [[PubMed: 7294729](#)]
- Ianuzzo D, Patel P, Chen V, et al: Thyroidal trophic influence on skeletal muscle myosin. *Nature* 270:74, 1977. [[PubMed: 22048](#)]
- Illa I: Distal myopathies. *J Neurol* 247:169, 2000. [[PubMed: 10787109](#)]
- Jones HR, de la Monte SM: Case records of the Massachusetts General Hospital: Case 22-1998. *N Engl J Med* 339:182, 1998. [[PubMed: 9669910](#)]
- Kakulas BA, Adams RD: *Diseases of Muscle: Pathological Foundations of Clinical Myology*, 4th ed. Philadelphia, Harper & Row, 1985.

- Karpati G, Carpenter S, Nelson RF: Type 1 muscle fiber atrophy and central nuclei. *J Neurol Sci* 10:489, 1970. [[PubMed: 4910660](#)]
- Karpati G, Charuk J, Carpenter S, et al: Myopathy caused by a deficiency of Ca-adenosine triphosphatase in sarcoplasmic reticulum (Brody's disease). *Ann Neurol* 20:38, 1986. [[PubMed: 2943216](#)]
- Kass EH, Andrus SB, Adams RD, et al: Toxoplasmosis in the human adult. *Arch Intern Med* 89:759, 1952.
- Katz JS, Wolfe GI, Burns DK, et al: Isolated neck extensor myopathy: A common cause of dropped head syndrome. *Neurology* 46:917, 1996. [[PubMed: 8780064](#)]
- Kearns TP, Sayre GP: Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block. *Arch Ophthalmol* 60:280, 1958.
- Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW: Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med* 314:329, 1986. [[PubMed: 3945256](#)]
- Kishani PS, Corzo D, Nicolino M, et al: Recombinant human  $\alpha$ -glucosidase. Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 68:99, 2007. [[PubMed: 17151339](#)]
- Kodama K, Sikorska H, Bandy-Dafoe P, et al: Demonstration of circulating autoantibody against a soluble eye-muscle antigen in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 2:1353, 1982. [[PubMed: 6184585](#)]
- Kono N, Mineo I, Sumi S, et al: Metabolic basis of improved exercise tolerance: Muscle phosphorylase deficiency after **glucagon** administration. *Neurology* 34:1471, 1984. [[PubMed: 6593602](#)]
- Krahn M, de Munain AL, Streichenberger N, et al: CAPN3 mutations in patients with idiopathic eosinophilic myositis. *Ann Neurol* 59:905, 2006. [[PubMed: 16607617](#)]
- Krasnianski M, Eger K, Neudeckers S, et al: Atypical phenotypes in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy 4q35 deletion. *Arch Neurol* 60:1421, 2003. [[PubMed: 14568813](#)]
- Kugelberg E, Welander L: Heredofamilial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy. *Arch Neurol Psychiatry* 75:500, 1956.
- Kuhn E, Fiehn W, Schroder JM, et al: Early myocardial disease and cramping myalgia in Becker type muscular dystrophy: A kindred. *Neurology* 29:1144, 1979. [[PubMed: 572500](#)]
- Kuncl RW, Duncan G, Watson D, et al: Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med* 316:1562, 1987. [[PubMed: 3035372](#)]
- Kunkel LM: Analysis of deletions in DNA from patients with Becker and Duchenne muscular dystrophy. *Nature* 322:73, 1986. [[PubMed: 3014348](#)]
- Lacomis D, Giuliani MJ, Van Cott A, Kramer DJ: Acute myopathy of intensive care: Clinical, electromyographic, and pathological aspects. *Ann Neurol* 40:645, 1996. [[PubMed: 8871585](#)]
- Layzer RB: *Neuromuscular Manifestations of Systemic Disease*. Philadelphia, Davis, 1985.
- Layzer RB, Rowland LP, Ranney HM: Muscle phosphofructokinase deficiency. *Arch Neurol* 17:512, 1967. [[PubMed: 4228297](#)]
- Layzer RB, Shearn MA, Satya-Murti S: Eosinophilic polymyositis. *Ann Neurol* 1:65, 1977. [[PubMed: 889290](#)]
- Lebenthal E, Shochet SR, Adam A, et al: Arthrogryposis multiplex congenita: 23 cases in an Arab kindred. *Pediatrics* 46:891, 1970. [[PubMed: 5491443](#)]
- Lennon N, Kho A, Bacskai BJ, et al: Dysferlin interacts with annexins A1 and A2 and mediates sarcolemmal wound healing. *J Biol Chem* 278(50):50466, 2003. [[PubMed: 14506282](#)]
- Lodi R, Taylor DJ, Tabrizi SJ, et al: Normal in vivo skeletal muscle oxidative metabolism in sporadic inclusion body myositis assessed by <sup>31</sup>P-magnetic resonance spectroscopy. *Brain* 121:2119, 1998. [[PubMed: 9827771](#)]
- Løseth S, Voermans NC, et al: A novel late-onset axial myopathy associated with mutations in the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene. *J Neurol* 260:1504, 2013. [[PubMed: 23329375](#)]
- Lundberg A: Myalgia cruris epidemica. *Acta Paediatr Scand* 46:18, 1957.

- 
- Maas O, Paterson AS: Myotonia congenita, dystrophia myotonica, and paramyotonia. *Brain* 73:318, 1950. [PubMed: 14812049]
- 
- Mammen AL: Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med* 374:664, 2016. [PubMed: 26886523]
- 
- Markesbery WR, Griggs RC, Leach RP, Lapham LW: Late onset hereditary distal myopathy. *Neurology* 23:127, 1974.
- 
- Mastaglia FL, Barwich DD, Hall R: Myopathy in acromegaly. *Lancet* 2:907, 1970. [PubMed: 4097284]
- 
- Mastaglia FL, Laing NG: Investigation of muscle disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:256, 1996. [PubMed: 8609501]
- 
- Mastaglia FL, Ojeda VJ: Inflammatory myopathies. *Ann Neurol* 17:278, -317, 1985. [PubMed: 3158266]
- 
- Mastaglia FL, Phillips BA, Zilko PJ: Immunoglobulin therapy in inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:107, 1998. [PubMed: 9667570]
- 
- Mayeno AN, Belongia EA, Lin F, et al: 3-(phenylamino)alanine, a novel aniline derived amino acid associated with the eosinophilia-myalgia syndrome: A link to the toxic oil syndrome? *Mayo Clin Proc* 67:1134, 1992. [PubMed: 1469924]
- 
- Mayeno AN, Lin F, Foote CS, et al: Characterization of "peak E," a novel amino acid associated with eosinophilia-myalgia syndrome. *Science* 250:1707, 1990. [PubMed: 2270484]
- 
- McArdle B: Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci* 10:13, 1951. [PubMed: 24540673]
- 
- Medsger TA Jr: Tryptophan-induced eosinophilia-myalgia syndrome. *N Engl J Med* 322:926, 1990. [PubMed: 2314425]
- 
- Meinck HM, Goebel HH, Rumpf KW, et al: The forearm ischaemic work test—hazardous to McArdle patients? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45:1144, 1982. [PubMed: 6962283]
- 
- Mercuri E, Pope M, Quinlivan R, et al: Extreme variability of phenotype in patients with an identical missense mutation in the lamin A/C gene. *Arch Neurol* 61:690, 2004. [PubMed: 15148145]
- 
- Merlini L, Granata C, Dominici P, Bonfiglioli S: Emery-Dreifuss muscular dystrophy: Report of five cases in a family and review of the literature. *Muscle Nerve* 9:481, 1986. [PubMed: 3736581]
- 
- Messina S, Fagioliari G, Lamperti C, et al: Women with pregnancy-related polymyositis and high serum CK levels in the newborn. *Neurology* 58:482, 2002. [PubMed: 11839858]
- 
- Michet CJ Jr, Doyle JA, Ginsburg WW: Eosinophilic fasciitis: Report of 15 cases. *Mayo Clin Proc* 56:27, 1981. [PubMed: 7453247]
- 
- Milhorat AT, Wolff HG: Studies in diseases of muscle: XIII. Progressive muscular dystrophy of atrophic distal type; report on a family; report of autopsy. *Arch Neurol Psychiatry* 49:655, 1943.
- 
- Miyoshi K, Kawai H, Iwasa M, et al: Autosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive muscular dystrophy. *Brain* 109:31, 1986. [PubMed: 3942856]
- 
- Mohire MD, Tandan R, Fries TJ, et al: Early-onset benign autosomal dominant limb-girdle myopathy with contractures (Bethlem myopathy). *Neurology* 38:573, 1988. [PubMed: 3352914]
- 
- Mokri B, Engel AG: Duchenne dystrophy: Electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fiber. *Neurology* 25:1111, 1975. [PubMed: 1105232]
- 
- Moorman JR, Coleman RE, Packer DL, et al: Cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy. *Medicine (Baltimore)* 64:371, 1985. [PubMed: 4058303]
- 
- Müller R, Kugelberg E: Myopathy in Cushing's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 22:314, 1959. [PubMed: 14425173]
- 
- Munsat TL, Serratrice G: Facioscapulohumeral and scapuloperoneal syndromes, in Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans H (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 18 (new series). Amsterdam, Elsevier Science, 1992, pp 161–176.
- 
- Nalini A, Ravishankar S: "Dropped head syndrome" in syringomyelia: Report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:290, 2005. [PubMed: 15654056]
- 
- Namba T, Brunner MG, Grog N: Idiopathic giant cell polymyositis: Report of a case and review of the syndrome. *Arch Neurol* 31:27, 1974. [PubMed: 4834539]
- 
- Nonaka I, Sunohara N, Satoyoshi E, et al: Autosomal recessive distal muscular dystrophy: A comparative study with distal myopathy with rimmed vacuole formation. *Ann Neurol* 17:52, 1985.
-

Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al: Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 65:314, 2013. [PubMed: 23124935]

Panegyres PK, Squier M, Mills KR, Newsom-Davis J: Acute myopathy associated with large parenteral dose of corticosteroid in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:702, 1993. [PubMed: 8509789]

Patterson VH, Hill TRG, Fletch PJH, Heron JR: Cental core disease: Clinical and pathological progression within a family. *Brain* 102:581, 1979. [PubMed: 497805]

Pearson CM, Fowler WG: Hereditary nonprogressive muscular dystrophy inducing arthrogryposis syndrome. *Brain* 86:75, 1963. [PubMed: 13942250]

Perkoff GT, Hardy P, Velez-Garcia E: Reversible acute muscular syndrome in chronic alcoholism. *N Engl J Med* 274:1277, 1966. [PubMed: 5936410]

Perloff JK, Roberts WC, DeLeon AC, et al: The distinctive electrocardiogram of Duchenne's muscular dystrophy. *Am J Med* 42:179, 1967. [PubMed: 6018530]

Peter JB. Skeletal Muscle: Diversity and mutability of its histochemical, electron-microscopic, biochemical and physiologic properties. In Pearson CM, Mostofi FK (eds): *The Striated Muscle*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1973, pp 1–18.

Phillips PS, Haas RH, Banny KHS, et al: Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 137:581, 2002. [PubMed: 12353945]

Poppe M, Cree L, Bourke J, et al: The phenotype of limb-girdle muscular dystrophy type 2I. *Neurology* 60:1248, 2003.

Pryse-Philips W, Johnson GJ, Larsen B: Incomplete manifestations of myotonic dystrophy in a large kinship in Labrador. *Ann Neurol* 11:582, 1982. [PubMed: 6956246]

Raphael JC, Chevet S, Chastang C, et al: Randomised trial of preventive nasal ventilation in Duchenne muscular dystrophy. French Multicentre Cooperative Group on Home Mechanical Ventilation Assistance in Duchenne de Boulogne Muscular Dystrophy. *Lancet* 343:1600, 1994. [PubMed: 7911921]

Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, et al: Proximal myotonic myopathy: A new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 44:1448, 1994. [PubMed: 8058147]

Ricoy JR, Cabello A, Rodriguez J, Tellez I: Neuropathological studies on the toxic syndrome related to adulterated rapeseed oil in Spain. *Brain* 106:817, 1983. [PubMed: 6317138]

Riddoch D, Morgan-Hughes JA: Prognosis in adult polymyositis. *J Neurol Sci* 26:71, 1975. [PubMed: 169327]

Roberts SL, Leturcq F, Allamand V, et al: Missense mutation in the adhalin gene linked to autosomal recessive muscular dystrophy. *Cell* 78:625, 1994. [PubMed: 8069911]

Roses MS, Nicholson MT, Kircher CS, Roses AD: Evaluation and detection of Duchenne's and Becker's muscular dystrophy carriers by manual muscle testing. *Neurology* 27:20, 1977. [PubMed: 556816]

Rotthauwe HW, Mortier W, Beyer H: Neuer Typ einer recessiv X-chromosomal vererbten Muskeldystrophie: Scapulo-humerodistale Muskeldystrophie mit fruhzeitigen Kontrakturen und Herzrhythmusstorungen. *Humangenetik* 16:181, 1972. [PubMed: 5082100]

Rowin J, Cheng G, Lewis SL, Meriggoli MN: Late appearance of dropped head syndrome after radiotherapy for Hodgkin's disease. *Muscle Nerve* 34:666, 2006. [PubMed: 16897763]

Rubenstein NA, Kelly AM: The diversity of muscle fiber types and its origin during development, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 87–103.

Santavuori P, Somer H, Sainio A, et al: Muscle-eye-brain disease (MEB). *Brain Dev* 11:147, 1989. [PubMed: 2751061]

SEARCH Collaborative Group, The. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med* 359:789, 2008. [PubMed: 18650507]

Selcen D, Ohno K, Engel AG: Myofibrillar myopathy—clinical, morphological and genetic studies in 63 patients. *Brain* 127:439, 2004. [PubMed: 14711882]

Shulman LE: Diffuse fasciitis with hyperglobulinemia and eosinophilia: A new syndrome? *J Rheumatol* 1(Suppl):46, 1974.

Shy GM, Magee KR: A new congenital non-progressive myopathy. *Brain* 79:610, 1956. [PubMed: 13396066]

Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E: Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. *N Engl J Med* 326:363, 1992. [PubMed: 1729618]

Silbermann M, Finkelbrand S, Weiss A, et al: Morphometric analysis of aging skeletal muscle following endurance training. *Muscle Nerve* 6:136, 1983. [PubMed: 6855797]

Downloaded 2020-10-12 3:5 P Your IP is 190.106.205.238



- Sivak ED, Salanga VD, Wilbourn AJ, et al: Adult onset acid maltase deficiency presenting as diaphragmatic paralysis. *Ann Neurol* 9:613, 1981. [PubMed: 6789760]
- Slonim AE, Goans PJ: Myopathy in McArdle's syndrome. Improvement with a high-protein diet. *N Engl J Med* 312:355, 1985. [PubMed: 3855499]
- Speer MC, Yamaoka LH, Gilchrist JH, et al: Confirmation of genetic heterogeneity in limb-girdle muscular dystrophy: Linkage of an autosomal dominant form to chromosome 5q. *Am J Hum Genet* 50:1211, 1992. [PubMed: 1598902]
- Stark RJ: Eosinophilic polymyositis. *Arch Neurol* 36:721, 1979. [PubMed: 508394]
- Statland JM, Bundy BN, Wang Y, et al for the Consortium for Clinical Investigation of Neurologic Channelopathies: Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: A randomized controlled trial. *JAMA* 308:1357, 2012. [PubMed: 23032552]
- Steinert TH: Über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwunds der Myotoniker. *Dtsch Z Nervenheilkd* 37:58, 1909.
- Tawil R, Figlewicz DA, Griggs RC, et al: Facioscapulohumeral dystrophy: A distinct regional myopathy with a novel molecular pathogenesis. *Ann Neurol* 43:279, 1998. [PubMed: 9506542]
- Thomas MR, Lancaster R: Polymyositis presenting with dyspnea, greatly elevated muscle enzymes but no apparent muscular weakness. *Br J Clin Pract* 44:378, 1990. [PubMed: 2223535]
- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH: Statin-associated myopathy. *JAMA* 289:1681, 2003. [PubMed: 12672737]
- Tomé FMS, Evangelista T, Leclerc A, et al: Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *C R Acad Sci III* 317:351, 1994. [PubMed: 8000914]
- Tomlinson BF, Walton JN, Rebeiz JJ: The effects of aging and cachexia upon skeletal muscle: A histopathologic study. *J Neurol Sci* 8:201, 1969. [PubMed: 5805755]
- Tonin P, Lewis P, Servidei S, DiMauro S: Metabolic causes of myoglobinuria. *Ann Neurol* 27:181, 1990. [PubMed: 2156480]
- Tyler FH, Stephens FE: Studies in disorders of muscle: II. Clinical manifestations and inheritance of facioscapulohumeral dystrophy in large family. *Ann Intern Med* 32:640, 1950. [PubMed: 15411118]
- Udd B, Partanen J, Halonen P, et al: Tibial muscular dystrophy. Late adult-onset distal myopathy in Finnish patients. *Arch Neurol* 50:604, 1993. [PubMed: 8503797]
- Umapathi T, Chaudry V, Cornblath D, et al: Head drop and camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:1, 2002. [PubMed: 12082035]
- Umpleby AM, Wiles CM, Trend PS, et al: Protein turnover in acid maltase deficiency before and after treatment with a high protein diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:587, 1987. [PubMed: 3108456]
- van der Muelen MFG, Bronner IM, Hoogendijk JE, et al: Polymyositis: An overdiagnosed entity. *Neurology* 61:316, 2003. [PubMed: 12913190]
- van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al: A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 362:1396, 2010. [PubMed: 20393176]
- van Deutekom, Janson AA, Ginjaar IB, et al: Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med* 357:2677, 2007. [PubMed: 18160687]
- Vassella F, Mumenthaler M, Rossi E, et al: Congenital muscular dystrophy. *Dtsch Z Nervenheilkd* 190:349, 1967. [PubMed: 6069208]
- Vicale CT: The diagnostic features of a muscular syndrome resulting from hyperparathyroidism, osteomalacia owing to renal tubular acidosis, and perhaps to related disorders of calcium metabolism. *Trans Am Neurol Assoc* 74:143, 1949.
- Victor M, Hayes R, Adams RD: Oculopharyngeal muscular dystrophy: A familial disease of late life characterized by dysphagia and progressive ptosis of the eyelids. *N Engl J Med* 267:1267, 1962. [PubMed: 13997067]
- Vignos PJ: Physical models of rehabilitation in neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 6:323, 1983. [PubMed: 6888414]
- Vissing J, Haller RG: The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. *N Engl J Med* 349:2503, 2003. [PubMed: 14695410]
- Walton JN: The idiopathic inflammatory myopathies and their treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:285, 1991. [PubMed: 2056312]
- Walton JN, Adams RD: *Polymyositis*. London, Livingstone, 1958.

---

Walton JN, Karpati G, Hilton-Jones D (eds): *Disorders of Voluntary Muscle*, 6th ed. Edinburgh, UK, Churchill Livingstone, 1994.

---

Walton JN, Nattrass FS: On the classification, natural history and treatment of myopathies. *Brain* 77:169, 1954. [[PubMed: 13190076](#)]

---

Welander L: Myopathia distalis tarda hereditaria. *Acta Med Scand* 141(Suppl 265):1, 1951. [[PubMed: 14894163](#)]

---

Whitaker JN, Engel WK: Vascular deposits of immunoglobulin and complement in idiopathic inflammatory myopathy. *N Engl J Med* 286:333, 1972. [[PubMed: 4550387](#)]

---

Wintzen AR, Bots GTH, DeBakker HM, et al: Dysphagia in inclusion body myositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:1542, 1988. [[PubMed: 2851642](#)]

---

Wohlfart G, Fex J, Eliasson S: Hereditary proximal spinal muscle atrophy simulating progressive muscular dystrophy. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 30:395, 1955. [[PubMed: 13301901](#)]

---



















Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 46: Trastornos de la unión neuromuscular, miotonías y actividad persistente de las fibras musculares

### INTRODUCCIÓN

Estos trastornos se revisan juntos porque se caracterizan por ocasionar debilidad o cambios en la fuerza muscular, aunque en sentido estricto no son miopatías, y se originan en problemas de los axones motores terminales o en la unión neuromuscular, extremos de la cadena de transmisión motora. Su fisiopatología y características clínicas pueden provenir de mecanismos inmunitarios que es el origen de varios de ellos. Sin embargo, en muchos sentidos se diferencian entre sí, aunque conviene describirlos en conjunto en una sola entidad.

### TRASTORNOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

En esta categoría se incluye a un grupo de enfermedades, la más importante de las cuales es la miastenia grave. Muchos de estos trastornos muestran la clásica e impresionante característica de debilidad y fatiga fluctuantes del músculo. Suele haber cierto grado de debilidad en todo momento, pero empeora con la actividad. La debilidad y la fatiga reflejan anomalías fisiológicas de la unión neuromuscular que se demuestran por los signos clínicos y pruebas electrofisiológicas especiales. El lector debe consultar la explicación de la estructura y la función de la sinapsis neuromuscular en el [capítulo 2](#) para comprender mejor las enfermedades que se exponen en este capítulo.

#### Miastenia Grave

La característica principal de la miastenia grave, a la que suele llamarse sólo miastenia, es la debilidad fluctuante del músculo estriado (esquelético), en particular los músculos inervados por los núcleos motores del tronco del encéfalo, es decir, oculares, masticatorios, faciales, de la deglución y linguales. La debilidad manifiesta durante la actividad continua, la pronta restauración de la fuerza con el reposo y su mejoría impresionante tras la administración de anticolinesterasas, como la [neostigmina](#), son las demás características notables. La miastenia es una enfermedad autoinmunitaria en la que hay anticuerpos circulantes contra componentes de la membrana postsináptica motora, con cambios estructurales consecuentes en esa membrana que explican casi todas las manifestaciones de la enfermedad.

#### Historia

Diversos investigadores de la historia de la medicina afirman que fue Willis, en 1672, quien hizo la primera descripción de una enfermedad que no podría ser otra que la miastenia grave. Otros otorgan el crédito a Wilks (1877) de la primera descripción y de haber observado que el bulbo raquídeo estaba exento de la enfermedad, a diferencia de los demás tipos de parálisis bulbar. Las primeras descripciones razonablemente completas son la de Erb (1878), quien definió la enfermedad como parálisis bulbar sin una lesión anatómica, y la de Goldflam (1893); de ahí en adelante, durante muchos años la enfermedad se conoció como *síndrome de Erb-Goldflam*. Jolly (1895) fue el primero en utilizar el nombre de *miastenia grave*, al que añadió el término *seudoparalítica* para indicar la falta de cambios estructurales en la necropsia. También fue Jolly quien demostró que la debilidad miasténica podía reproducirse en los pacientes afectados mediante estimulación farádica repetida del nervio motor y que el músculo “fatigado” aún reaccionaría a la estimulación galvánica directa de su membrana. Es interesante que haya sugerido emplear [fisostigmina](#) como forma de tratamiento, pero el tema quedó pendiente hasta que Reman y Walker demostraron el valor terapéutico de este fármaco en 1932 y 1934, respectivamente. En 1901, Laquer y Weigert observaron por primera vez las relaciones entre la miastenia grave y los tumores del timo, y en 1949, Castleman y Norris dieron la primera descripción detallada de los cambios patológicos de la glándula.

Buzzard publicó en 1905 un análisis clinicopatológico meticuloso de la enfermedad y comentó tanto las anomalías tímicas como las infiltraciones de linfocitos (llamadas *linforragias*) en el músculo. En 1973, y en adelante, se estableció la naturaleza autoinmunitaria de la miastenia grave mediante una serie de investigaciones realizadas por [Patrick y Lindstrom](#), [Fambrough](#), [Lennon](#) y [A.G. Engel \(1977\) et al.](#) (véase más adelante). En las reseñas de Viets y de [Kakulas y Adams](#) se encuentran éstas y otras referencias de los aspectos históricos de la enfermedad; la monografía de [A.G. Engel \(1999\)](#) es una

referencia excelente y muy completa.

La demostración clara de que un *mecanismo inmunitario* actúa en la unión neuromuscular fue uno de los progresos más importantes en la comprensión de la miastenia grave. [Patrick y Lindstrom](#) descubrieron que la vacunación repetida de conejos con la proteína AChR (AChR, *acetylcholine receptor*) obtenida de la anguila eléctrica causaba debilidad muscular (a diferencia de lo que se afirma en algunos libros, su descubrimiento no fue accidental). [Lennon et al.](#), reconocieron este modelo como semejante al de la miastenia grave. Poco después, [Fambrough et al.](#) demostraron que el defecto básico de la miastenia grave era una reducción pronunciada del número de receptores de *acetilcolina* (ACh, *acetylcholine*) sobre la membrana postsináptica de la unión neuromuscular. A estas observaciones les siguió la creación de un modelo experimental de la enfermedad y la demostración de que la miastenia inducida en el laboratorio tenía propiedades clínicas, farmacológicas y electrofisiológicas idénticas a las de la enfermedad humana ([Engel et al., 1976](#)). También se demostró que los anticuerpos humorales contra los componentes de la proteína AChR podían transferir la debilidad miasténica a animales normales y que tanto la debilidad como las anomalías fisiológicas podían revertirse con la administración de anticolinesterasas. Por tanto, las evidencias acumuladas satisficieron los criterios para el diagnóstico de un trastorno mediado por autoanticuerpos ([Drachman, 1990](#)).

### Epidemiología

Ciertos *aspectos epidemiológicos* de la enfermedad tienen importancia clínica. Su prevalencia se estima de manera variable entre 43 y 84 por un millón de habitantes y la tasa de incidencia anual se aproxima a uno por cada 300 000. La enfermedad puede aparecer a cualquier edad, pero el inicio durante la primera década de la vida es hasta cierto punto raro (sólo 10% de los casos ocurre antes de los 10 años de edad). La edad máxima de presentación está entre los 20 y los 30 años de edad en las mujeres, y entre los 50 y los 60 en los varones. Antes de los 40 años de edad las mujeres se afectan con una frecuencia dos a tres veces mayor que los varones, en tanto que durante la parte ulterior de la vida la incidencia en los varones es más alta (3:2). De los pacientes con timomas, la mayoría son de más edad (50 a 60 años) y predominan los varones.

Se conoce la distribución de la miastenia en familias, pero es rara. En muchos de esos casos se comprueba la existencia de un síndrome miasténico con base genética, y no la forma autoinmunitaria adquirida (véase más adelante). Es más frecuente el antecedente familiar de alguna de las enfermedades autoinmunitarias mencionadas antes. Por ejemplo, en la serie informada por [Kerzin-Storarr et al.](#), 30% de los pacientes tenía familiares maternos con alguna enfermedad del tejido conjuntivo, lo que sugiere que los individuos con miastenia grave heredan la susceptibilidad a la enfermedad autoinmunitaria. Dos de los pacientes atendidos por los autores del texto tienen hermanas con lupus. También ha habido informes de la presencia de miastenia y esclerosis múltiple, pero hay menos certeza sobre esta relación. Hay un aumento en la representación de los haplotipos HLA-B8 y HLA-DR3, como sucede en otras enfermedades autoinmunitarias, lo que se aborda más adelante.

### Manifestaciones clínicas

La miastenia grave, como su nombre lo indica, antes tenía un pronóstico grave, quizá hoy en día menos, pero aún se asocia con una morbilidad considerable. Como se mencionó, la actividad repetida o persistente de un grupo muscular agota su fuerza contráctil y conduce a paresia progresiva, y el reposo restaura la fuerza, al menos en parte. Estas características, concentradas en los músculos de los párpados, los extraoculares y de la boca, la cara y la lengua son los atributos que identifican a la enfermedad y su demostración es suficiente para establecer el diagnóstico.

La vulnerabilidad especial de las uniones neuromusculares de algunos músculos confiere a la miastenia su aspecto clínico tan característico. A menudo los primeros en afectarse son los párpados y los músculos extraoculares, y con menor frecuencia los de la cara, la masticación, la faringe y el cuello. En ocasiones las molestias iniciales se sitúan en las extremidades y la respiración. De manera más específica, la debilidad del elevador de los párpados o de músculos extraoculares es la manifestación inicial en cerca de 50% de los casos, y estos músculos terminan por afectarse en más de 90% de los casos. Las parálisis y la ptosis oftálmicas suelen acompañarse de debilidad para el cierre palpebral, combinación que casi siempre constituye un indicador de la enfermedad, aunque puede observarse en algunas distrofias musculares. La diplopía es frecuente en la miastenia, pero no corresponde al patrón de innervación, sino que es resultado de la debilidad asimétrica de varios músculos en los dos ojos. A medida que la enfermedad avanza, se extiende de manera gradual de los músculos craneales a los de las extremidades y el tronco; sin embargo, hay casos en los que la evolución es muy rápida, en ocasiones desencadenada por alguna infección (casi siempre de tipo respiratorio). En casos aislados, los músculos distales de las extremidades pueden afectarse, como el cuadro de la “mano miasténica” descrito por [Janssen et al.](#) Es posible que los síntomas aparezcan por vez primera durante el embarazo o, más a menudo, en el puerperio o en respuesta a los fármacos usados para la anestesia.

Además de determinados autoanticuerpos circulantes, las *anomalías tímicas* inflamatorias de varios tipos se relacionan muy de cerca con la



enfermedad, como se explicará con mayor detalle, y la debilidad puede comenzar meses o años antes o después de extirpar un timoma.

Algunos signos oculares son muy característicos de la miastenia. Por ejemplo, la mirada hacia arriba y sostenida por 30 s o más suele inducir o intensificar la ptosis y puede descubrir una debilidad motora ocular miasténica, que la caracterizan como “fatigable”. Cogan describió otro signo característico, no tan inducible como la ptosis fatigable, y son contracciones del párpado superior que surgen un momento después que el paciente mueve los ojos de abajo a la posición primaria (signo de “contracción palpebral”). En otros casos, tras sostener la mirada hacia arriba, pueden observarse una o más fasciculaciones con el cierre de los párpados o durante los movimientos horizontales de los ojos. Los movimientos oculares de versión repetidos que se inducen al seguir un objeto o mediante un estímulo optocinético causan paresia progresiva de los músculos que se utilizan en estos movimientos. A menudo se demuestra que la ptosis unilateral indolora sin oftalmoplejía, o la anomalía pupilar en un adulto, se deben a miastenia. Por lo general hay ptosis sutil del otro ojo que puede identificarse si el párpado más afectado se eleva con la mano. Los intentos de la persona para superar la ptosis pueden dar al ojo contrario una expresión de mirada perdida. Se dice que la luz brillante del sol agrava los signos oculares y que el frío los mejora. La aplicación de una compresa helada sobre el ojo suele mejorar la ptosis por un lapso breve.

Los músculos de la expresión facial, la masticación, la deglución y el habla se afectan en 80% de los enfermos en algún momento de la enfermedad, y en 5% a 10% son los primeros en afectarse o los únicos. Con menor frecuencia hay afectación temprana de flexores y extensores del cuello, músculos de las cinturas escapular y los flexores de las caderas. (Este patrón puede relacionarse con la presencia de un autoanticuerpo especial, que se expone más adelante.) De los músculos del tronco, los músculos erectores de la columna vertebral son los que se afectan con mayor frecuencia. En los casos muy avanzados, todos los músculos están debilitados, incluso el diafragma, los del abdomen y los intercostales, y aun los esfínteres externos (músculo esquelético) de la vejiga y los intestinos. A medida que progresa la enfermedad, la afectación de cualquier grupo muscular guarda correspondencia cercana con su grado de debilidad al principio de la enfermedad. La norma clínica también señala que los músculos proximales son mucho más vulnerables que los distales, como ocurre en casi todas las demás formas de miopatía.

El otro signo característico y entendible de la debilidad miasténica es su tendencia a intensificarse conforme se acerca el atardecer o con el uso repetido del grupo de músculos afectados, pero los pacientes rara vez lo refieren de manera espontánea. Unos cuantos pacientes refieren agravamiento paradójico al despertarse en las mañanas, en particular si no recibieron fármacos durante la noche, pero una proporción mayor de pacientes casi no tienen síntomas después del reposo nocturno. Por tanto, en términos generales la miastenia grave puede considerarse una parálisis oculofaciobulbar fluctuante y por fatiga.

Otras características tienen que ver con la distribución anatómica y la tendencia a la fatiga propias de la enfermedad. La sonrisa natural se transforma en una mueca; la mandíbula puede quedar abierta, de manera que el paciente tiene que sostenerla con la mano; la masticación puede dificultarse y algunos enfermos tienen que interrumpir su alimentación por la incapacidad para triturar y deglutir. A veces es más difícil comer después de hablar, y la voz se desvanece y se vuelve nasal después de la conversación sostenida. Es posible que las mujeres se quejen de incapacidad para peinarse o maquillarse por fatiga de los hombros o de dificultad para aplicarse el lápiz labial porque no pueden fruncir y estirar los labios. La debilidad de los músculos del cuello ocasiona fatiga cuando se sostiene la cabeza erguida. En algunos casos de debilidad generalizada es difícil retener los flatos por debilidad del esfínter rectal externo.

Una peculiaridad de la contracción muscular miasténica que se observa en ocasiones es un lapso repentino de postura sostenida o interrupción del movimiento que resulta en cierta clase de temblor irregular, semejante al del músculo normal que se acerca al punto de agotamiento. El dinamómetro demuestra el rápido desvanecimiento de la fuerza de contracción de una serie de prensiones manuales y la estimulación repetida de un nervio motor a velocidades bajas, en tanto que el registro de los potenciales de acción musculares muestra el mismo decremento de la fuerza de una manera más cuantitativa (véase [fig. 2-15A](#) y más adelante).

Los músculos debilitados en la miastenia grave sólo experimentan atrofia de grado mínimo, o no la experimentan en absoluto. Rara vez se alteran los reflejos tendinosos. Ni siquiera el golpeteo repetido de un tendón suele poner a prueba los músculos hasta el punto en que la contracción fracasa. Los músculos de fibra lisa y cardíaco no se afectan, y otras funciones nerviosas están preservadas. Los músculos debilitados, en especial los de los ojos y el dorso del cuello, pueden doler, pero el dolor rara vez es un síntoma importante. Las parestesias de cara, manos y muslos se informan con muy poca frecuencia y no se acompañan de pérdida demostrable de la sensibilidad. La lengua puede presentar un surco central y dos surcos longitudinales laterales (lengua en tridente), como lo señaló primero Buzzard; en la variante MuSK (tirosina cinasa mioespecífica [*muscle-specific tyrosine kinase*]) de la enfermedad, la lengua puede mostrar atrofia.

Scuderi et al. plantean que los pacientes con anticuerpos contra MuSK, la mayoría mujeres, muestran un síndrome clínico especial de debilidad

oculobulbar importante, a menudo con enfermedad grave, y crisis respiratorias (véase también [Evoli et al.](#)). Otros autores informan lo contrario, una configuración principalmente de debilidad de cuello y zonas proximales que simula una miopatía clásica. Muchos de estos pacientes no tienen una respuesta adecuada al tratamiento con anticolinesterásicos.

#### Clasificación clínica

Para facilitar la determinación clínica de la etapa del tratamiento y el pronóstico, sigue siendo útil la clasificación propuesta por Osserman; puede encontrarse en la monografía de este autor, que se cita en las referencias del capítulo, y en ediciones anteriores de este libro. Este sistema fue sustituido por el siguiente esquema que sugirió un comité específico de la *Myasthenia Gravis Foundation* (véase [Jaretzki et al.](#)).

Clase I	Cualquier debilidad de músculos oculares
	Puede haber debilidad del cierre palpebral
	Fuerza muscular normal en el resto de los músculos
Clase II	Debilidad moderada en músculos distintos a los oculares
	Puede haber debilidad de cualquier grado en los músculos oculares
Ila	Predominio en músculos de extremidades, axiales o ambos
	Puede haber afectación menor de los músculos orofaríngeos
IIb	Afectación predominante de músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos.
	También puede existir afectación menor o idéntica de músculos de extremidades, axiales o ambos
Clase III	Debilidad moderada en músculos distintos a los oculares
	Puede haber debilidad de cualquier grado en los músculos oculares
IIIa	Afectación predominante de músculos de extremidades, axiales o ambos
	También puede haber afectación menor de músculos orofaríngeos
IIIb	Afectación predominante de músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos
	También puede haber afectación menor o idéntica de músculos de extremidades, axiales o ambos
Clase IV	Debilidad grave en músculos distintos a los oculares
	Puede haber debilidad de cualquier grado en los músculos oculares
IVa	Afectación predominante de músculos de extremidades, axiales o ambos
	También puede haber afectación menor de músculos orofaríngeos
IVb	Afectación predominante de músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos
	También puede haber afectación menor o idéntica de músculos de extremidades, axiales o ambos
Clase V	Intubación, con o sin ventilación mecánica, excepto cuando se utiliza durante el tratamiento posquirúrgico de rutina. El uso de una sonda para alimentación sin intubación coloca al paciente en la clase IVb.

Otros autores, como [Compston et al.](#), proponen una clasificación basada en un conjunto de datos como edad de inicio, presencia o ausencia de timoma, nivel de anticuerpos contra receptores de [acetilcolina](#) (AChR, *acetylcholine receptor*) y relación con haplotipos del antígeno leucocítico

humano (HLA, *human leukocyte antigen*). Su sistema es el siguiente: 1) miastenia grave con timoma: sin relación con alguno de los géneros o HLA, cuantificación alta de anticuerpos contra AChR; 2) comienzo antes de los 40 años, sin timoma: preponderancia en mujeres y una mayor relación con los antígenos HLA A1, B8 y DRW3; 3) inicio después de 40 años, sin timoma: preponderancia en varones, mayor relación con los antígenos HLA A3, B7 y DRW2, y cuantificación baja de anticuerpo contra AChR. En el último grupo hay una proporción de ancianos varones con síntomas puramente oculares (antes Osserman tipo I). Tales clasificaciones intentan reflejar determinados tipos o contextos de miastenia más que indicar la gravedad de la enfermedad.

## Evolución y pronóstico

La *evolución de la enfermedad* varía sobremanera. En algunos casos ocurre expansión rápida de un grupo muscular a otro, pero en otros el trastorno se mantiene sin cambios durante años antes de avanzar, o no lo hace en lo absoluto. Las remisiones pueden presentarse sin explicación, por lo general en los primeros años, pero se producen en menos de la mitad de los casos y muy pocas veces duran más de un mes o dos. La enfermedad que remite durante un año o más y a continuación reaparece tiende a ser progresiva. Las recaídas pueden ser ocasionadas por los mismos sucesos que precedieron el inicio de la enfermedad, en especial infecciones.

En la opinión de Simpson, y las observaciones de los autores coinciden, el peligro de muerte por miastenia grave generalizada es máximo durante el primer año que sigue a la aparición de la enfermedad. Un segundo periodo de peligro en los casos progresivos son los años cuatro a siete después del inicio. La enfermedad tiende a estabilizarse luego de este tiempo y el riesgo de recaídas graves disminuye. Las defunciones guardan relación sobre todo con las complicaciones respiratorias de neumonía y aspiración. La tasa de mortalidad durante los primeros años de la enfermedad, que antes excedía 30%, ahora es menor de 5%, y con el tratamiento apropiado casi todos los pacientes pueden llevar una vida productiva.

Un aspecto de interés es el momento y la frecuencia con la que el patrón de debilidad ocular y orofaríngea restringida se convierte en la afectación más amplia que abarca el diafragma. [Bever et al.](#) confirmaron la impresión general de que la mayor duración de la miastenia puramente ocular se relaciona con menor riesgo de que la debilidad se generalice más adelante. En un estudio retrospectivo de 108 pacientes, estos autores encontraron que sólo 15% de los casos observados de generalización ocurrieron después de dos años del inicio de las manifestaciones oculares aisladas.

Una edad mayor de comienzo también se asoció a una incidencia más alta de crisis respiratorias letales. En general, las personas cuya enfermedad empieza a edad más temprana siguen una evolución más benigna. [Grob et al.](#), quienes registraron la evolución del sorprendente número de 1 036 pacientes durante un promedio de 12 años, advirtieron que las manifestaciones clínicas permanecieron circunscritas a los músculos extraoculares y orbiculares de los párpados en 16% de los casos. Sus datos indicaron que, si la miastenia ocular localizada está presente por sólo un mes, hay una posibilidad de 60% de que se generalice, pero en los casos en que se mantiene circunscrita por más de un año, sólo 16% de los pacientes experimenta generalización. Por el contrario, de 37 casos consecutivos estudiados de manera cuidadosa por [Weinberg et al.](#) con signos oculares nada más, 17 tuvieron una debilidad más generalizada en un lapso de seis años. La serie de Grob también aporta la información de que en 67% de los casos la enfermedad alcanzó su gravedad máxima en el transcurso de un año del inicio, y en 83%, en tres años. Se afirma que la progresión de los síntomas es más rápida en varones que en mujeres.

No se reconoce de manera generalizada que grupos musculares aislados en ocasiones se mantienen *permanentemente débiles* aun cuando la debilidad ocular y la generalizada se resuelven. Los músculos que más a menudo se afectan de esta manera son el tibial anterior, el tríceps y algunas porciones de la cara.

El pronóstico a largo plazo para los *niños con miastenia* es mejor que para los adultos, y su esperanza de vida sólo se reduce un poco. [Rodríguez et al.](#) vigilan a un grupo de 149 niños durante 17 años en promedio; 85% de ellos se sometió a timectomías, uno de los principales tratamientos de la miastenia que se examina más adelante. Alrededor del 30% de los pacientes a los que no se extirpó el timo y 40% de los que se les extirpó mostraron remisión y no tuvieron síntomas, casi siempre en los primeros tres años de la enfermedad. Los niños con síntomas bulbares y sin debilidad ocular o generalizada tuvieron el pronóstico más favorable.

## Trastornos del timo y sistémicos asociados a miastenia

En 65% o más de los casos de miastenia se presenta hiperplasia linfocítica no neoplásica de la médula del timo, y se detectan *tumores tímicos* en 10% a 15%. Los timomas con características malignas pueden diseminarse en el mediastino y los ganglios linfáticos regionales, pero rara vez envían metástasis fuera de esas estructuras; cuando lo hacen, suele ser a pulmones e hígado. Debe resaltarse que la hiperplasia y los tumores del timo no siempre son visibles en las radiografías simples de tórax, y deben buscarse mediante tomografía computarizada (CT, *computed tomography*).

En la mayor parte de los casos se encuentra un grado sorprendente de hiperplasia de la médula del timo, que se caracteriza por folículos linfoides con centros germinales activos. La hiperplasia es incluso más frecuente en pacientes más jóvenes, en el tercero y cuarto decenio de vida. Las células en los centros de los folículos son histiocitos rodeados de linfocitos T colaboradores, linfocitos B y células plasmáticas; en los folículos germinales se produce inmunoglobulina G (IgG). Estos hallazgos se asemejan a la reacción hística que ocurre en el tejido tiroideo en la tiroiditis de Hashimoto. Debido a que esta última enfermedad se reproduce en animales mediante la inyección de extractos de tiroides con adyuvantes de Freund, se sugiere desde hace tiempo que la denominada timitis de la miastenia grave se debe a una sensibilización autoinmunitaria similar, pero los episodios desencadenantes del proceso se desconocen por completo. La inmunodepresión con esteroides induce involución del timo.

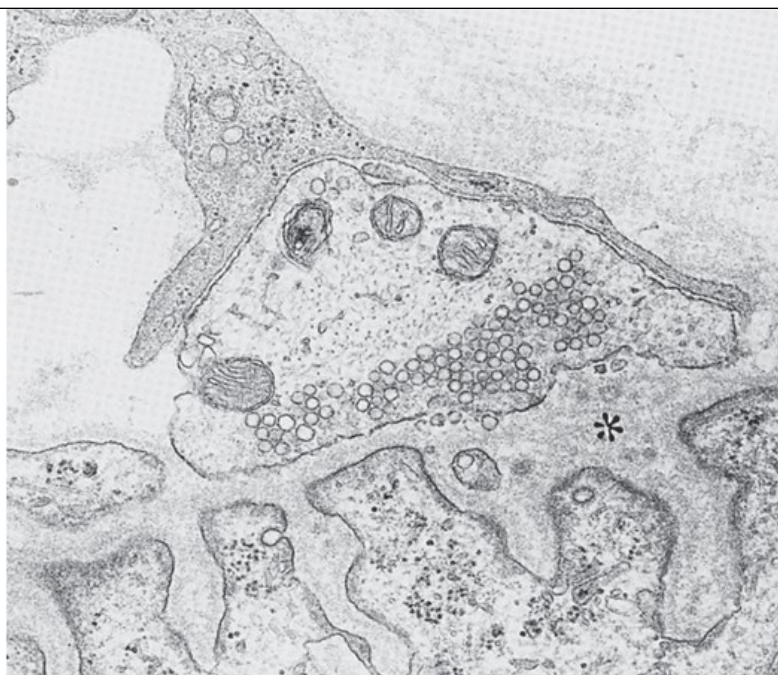
En relación con los tumores del timo, se describen dos variedades: una está compuesta por células histiocíticas del tipo de las reticulares que se ubican en el centro de los folículos, y otra muestra predominio linfocítico y se considera linfosarcomatosa. Algunos de los tumores tienen una proporción alta de células en forma de huso. También son frecuentes los tipos de tumor con características sobrepuestas. Los tumores del timo pueden no complicarse con miastenia; no obstante, ésta se desarrolló de manera eventual en todos los casos que los autores vigilaron, en ocasiones después de 15 a 20 años de la extirpación quirúrgica del tumor. Según [Bril et al.](#), la intensidad de los síntomas miasténicos no varía entre pacientes con timoma y aquéllos sin tumor, pero la impresión de los autores es que quienes tienen tumores, en especial los niños, muchas veces tienen una evolución clínica peculiar. Por ejemplo, los autores observaron remisiones súbitas inesperadas y recaídas graves, así como resistencia al tratamiento farmacológico.

Muchos estudios contemporáneos, que incluyen más de 40 autopsias realizadas en el hospital de los autores, confirman la afirmación original de Erb de que la miastenia grave es una enfermedad sin lesiones en el sistema nervioso central. El encéfalo y la médula espinal son normales, a menos que tengan daño por hipoxia o hipotensión secundaria a insuficiencia cardiorrespiratoria. Por otra parte, las *fibras musculares* suelen estar intactas, aunque en casos letales con parálisis generalizada las fibras aisladas de músculos esofágicos, del diafragma y de los ojos pueden presentar necrosis segmentaria con regeneración variable ([Russell](#)). También se observan cúmulos diseminados de linfocitos (linforragias), como lo informó primero Buzzard, pero ninguno de estos cambios en el músculo explica el debilitamiento generalizado y grave.

Las alteraciones ultraestructurales principales afectan a la *placa motora terminal*. Estos cambios, que fueron demostrados con precisión por [A.G. Engel et al. \(1976, 1977, 1987\)](#), consisten en reducción y simplificación del área de superficie de la membrana postsináptica (escasa, poco profunda, con ausencia o amplitud anómala de las hendiduras sinápticas secundarias) y ensanchamiento de la hendidura sináptica ([fig. 46-1](#)). El número y tamaño de las vesículas presinápticas y la cantidad de ACh que contienen son normales. La observación de axones en regeneración cerca de la unión, la simplificación de muchas uniones y la ausencia de terminales nerviosas en algunas regiones postsinápticas, sugirieron a [Engel et al. \(1976, 1977, 1987\)](#) que había un proceso activo de degeneración y reparación de la unión neuromuscular, en particular en el lado postsináptico.

FIGURA 46-1.

A. Placa terminal de un paciente con miastenia grave. El axón terminal contiene abundantes vesículas presinápticas, pero los pliegues postsinápticos son amplios y hay muy pocos pliegues secundarios. El sarcoplasma de unión laxa está lleno de microtúbulos y ribosomas. El surco sináptico (*asterisco*) está ensanchado. (Tomada de [Santa et al.](#), con autorización.) B. Placa terminal normal para comparación. (Cortesía de Dr. A.G. Engel.)



A



B

Fuente: A.H. Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad:  
Adams y Victor: Principios de neurología, 11e  
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Si bien no tiene relevancia directa en la miastenia, resulta interesante que haya varios trastornos neurológicos peculiares asociados al timoma. Entre los casos atendidos por los autores se encuentran dos cuadros de “encefalitis límbica”, con pérdida de la memoria y confusión, que no podían diferenciarse de la variedad paraneoplásica de encefalitis (cap. 30), un caso de encefalitis mesencefálica, uno de corea fibrilar de Morvan (consultar más adelante) y uno de anemia aplásica. Algunos de los procesos neurológicos se relacionan con anticuerpos dirigidos contra los conductos de potasio controlados por voltaje (VGKC, *voltage-gated potassium channels*). Estos casos se encuentran en las publicaciones, y se considera que todos tienen una base de inmunidad humoral.

La coexistencia de miastenia grave y otras enfermedades autoinmunitarias tiene importancia biológica, pero su importancia clínica es mucho mayor. La *tirotoxicosis* con parálisis periódica (5% de sujetos miasténicos), el lupus eritematoso, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, la enfermedad mixta de tejido conjuntivo, los anticuerpos anticardiolipina, y como dato curioso, la polimiositis se vinculan con la miastenia con una frecuencia mayor de la que cabría explicar por el azar. Una proporción importante de mujeres jóvenes con miastenia muestra incremento moderado de las cuantificaciones hemolíticas de anticuerpos antinucleares, sin manifestaciones clínicas de lupus sistémico.



## Etiología y patogenia

El criterio actual, con bases sólidas, es que la debilidad y la fatiga de origen miasténico provienen de la falta de transmisión neuromuscular eficaz en el lado postsináptico. La reducción importante del número de receptores y la actividad competitiva de los anticuerpos contra AChR (véase más adelante) producen potenciales postsinápticos con amplitud insuficiente para la activación de algunas fibras musculares. La transmisión bloqueada en muchas de las placas terminales, resulta en una disminución de la potencia contráctil del músculo. Dicha deficiencia se refleja primero en los músculos extraoculares y craneales, porque ambos tipos son los de mayor actividad continua y tienen el menor número de AChR por unidad motora. La fatiga puede entenderse como resultado de la disminución normal de la cantidad de [acetilcolina](#) liberada con cada impulso sucesivo.

En más de 85% de los sujetos con miastenia generalizada y en 60% de los que tuvieron miastenia ocular ([Newsom-Davis](#)) se detectaron anticuerpos contra la proteína del AChR. Se comprobó que la presencia de anticuerpos contra receptores es una prueba con sensibilidad y confiabilidad razonables de la enfermedad, como se analiza más adelante. Se desconoce la forma en que los anticuerpos dirigidos contra proteínas del compartimiento intracelular (como los dirigidos contra la MuSK) inducen debilidad.

La transmisión neuromuscular se altera, entonces, por varias vías: 1) los anticuerpos bloquean la unión de la ACh a los AChR; 2) la IgG sérica de los pacientes con miastenia induce aumento de la velocidad de degradación de los AChR. Esto puede deberse a la capacidad de los anticuerpos para formar un enlace cruzado con los receptores; 3) los anticuerpos causan destrucción de los pliegues postsinápticos mediada por el complemento ([Engel y Arahata](#)).

Aunque las evidencias de que un mecanismo autoinmunitario es el causante del trastorno funcional del músculo en la miastenia grave parecen incontrovertibles, el origen de la reacción autoinmunitaria aún no se establece. Puesto que la mayoría de los pacientes con miastenia grave tiene anomalías tímicas y una reacción saludable a la timectomía, resulta lógico implicar esta glándula en la patogénesis de la enfermedad. Los linfocitos tanto T como B del timo miasténico muestran una reacción particular al receptor de AChR, más que las células análogas de la sangre periférica. Además, el timo contiene “células mioides” (que parecen de músculo estriado) con receptores de AChR en su superficie. Diversas razones hacen poco probable que las células mioides tímicas sean los focos de la estimulación inmunitaria en la miastenia grave. La objeción más evidente es que estas células son incluso más abundantes en el timo normal que en el miasténico (de acuerdo con [Schluep et al.](#)). Otra sugerencia, sin confirmar, señala que un virus con tropismo por las células tímicas podría lesionar dichas células e inducir la formación de anticuerpos. La infección viral tendría al mismo tiempo la capacidad de ser oncogénica y causar tumores tímicos, pero todas son especulaciones. [Scadding et al.](#) postulan un modo de afectación del timo un tanto diferente; demostraron que los linfocitos tímicos de pacientes con miastenia grave pueden sintetizar anticuerpos contra el receptor de la AChR, tanto en cultivo como de manera espontánea.

## Diagnóstico

En los pacientes que presentan diplopía cambiante, en particular fatigable, o ptosis y la facies miasténica típica (que consiste en párpados caídos de manera desigual, boca hasta cierto punto inmóvil vuelta hacia abajo en los ángulos, sonrisa que parece más una mueca y mandíbula colgante sostenida con la mano) es muy difícil que el diagnóstico pase inadvertido. Sin embargo, sólo una minoría de pacientes presenta este síndrome completamente desarrollado. Ptosis, diplopía, dificultad para la articulación de palabras o la deglución, o debilidad de las extremidades son leves e inconstantes al inicio, y podrían confundirse con alguna enfermedad cerebrovascular. No obstante, el hallazgo de que la actividad sostenida de los pequeños músculos craneales produce debilidad (p. ej., aumento de la caída de los párpados mientras se mira hacia arriba o diplopía cuando la mirada se fija lateral o verticalmente o la lectura durante 2 a 3 min) y de que la contracción mejora después de un reposo breve es casi diagnóstico, incluso durante las etapas incipientes de la enfermedad. Cualquier otro grupo de músculos afectados puede someterse a una prueba de manera semejante. Los signos oculares característicos ya se describieron. La medición de anticuerpo específico (anti-AChR), la electromiografía y ciertas pruebas farmacológicas (véase más adelante) son necesarias si el diagnóstico permanece en duda. A continuación, se resumen algunos problemas clínicos especiales y trastornos asociados.

### Estudios electrofisiológicos

Una característica de la miastenia es la disminución rápida de la amplitud de los potenciales de acción compuesta musculares desencadenada durante una serie de estímulos repetitivos en un nervio periférico a razón de tres estímulos por segundo (*respuesta en decremento* como se muestra en la [fig. 2-15A](#)). La reversión de dicha respuesta con [neostigmina](#) o edrofonio constituye un dato confirmatorio fiable en muchos casos. También puede

identificarse una respuesta cada vez menor a la estimulación en músculos de la zona proximal de las extremidades y seguida por los de la cara, y en grado menor, las manos, que pueden o no estar clínicamente débiles. Es posible que durante una fase progresiva de la enfermedad o durante el tratamiento con esteroides se observe una reacción inicial ligeramente creciente, que no debe confundirse con la respuesta de incremento notable tras la contracción voluntaria que caracteriza al síndrome de Lambert-Eaton (véase más adelante).

La *electromiografía (EMG) de fibra única* representa un método aún más sensible para identificar el defecto de la transmisión neuromuscular. Esta técnica demuestra la variabilidad del intervalo de descarga de las fibras musculares que se conectan a la misma unidad motora, que de ordinario es constante (“jitter” [“perturbación” u “oscilación de intervalo”] véase “Electromiografía de fibra única” en [cap. 2](#)) o el bloqueo completo de descargas sucesivas de fibras musculares independientes que pertenecen a la misma unidad motora. La prueba necesita un grado alto de cooperación del paciente y que la contracción de un músculo mantenga la amplitud correcta para así poder aislar fibras musculares específicas de una misma unidad motora. También es posible detectar estos pares de fibras mediante la estimulación eléctrica de un nervio. Las velocidades de conducción nerviosa y las latencias motoras distales son normales, salvo que coexista una polineuropatía.

### Pruebas con neostigmina

Las pruebas con los inhibidores de la anticolinesterasa, [neostigmina](#), y antes edrofonio, un fármaco de acción más rápida, son casi tan valiosas como las electrofisiológicas. Estos fármacos prolongan y acentúan los efectos de la [acetilcolina](#) en la sinapsis y, por tanto, incrementan la potencia muscular en el individuo con miastenia. El edrofonio no es fácil de conseguir en Estados Unidos en el momento en que se redactó este material, pero la [neostigmina](#) permite un periodo mayor de observación, como se señala en el párrafo siguiente. Las pruebas se realizan en la forma siguiente. Luego de medir la potencia de un músculo craneal (por lo general el elevador de los párpados o un músculo extraocular) o de las extremidades (mediante dinamometría) o la capacidad vital, se administra por vía intramuscular 1.5 mg de [neostigmina](#). Debe administrarse sulfato de [atropina](#) (0.8 mg) varios minutos antes para contrarrestar los desagradables efectos muscarínicos de la [neostigmina](#) (salivación, transpiración, broncorrea, borborismos, cólico intestinal y a veces diarrea). La [neostigmina](#) también puede administrarse por vía intravenosa en dosis de 0.5 mg, pero su efecto a menudo es demasiado breve para ser de utilidad. Después de la inyección intramuscular de [neostigmina](#), la mejoría objetiva se observa en 10 a 15 min, alcanza su punto máximo a los 20 min y dura hasta 1 h, lo que permite la verificación cuidadosa de la mejoría neurológica. Muchos neurólogos realizan esta prueba dos veces, una con una inyección de solución salina como control.

Otra opción es administrar 1 mg (0.1 ml) de edrofonio por vía intravenosa; si esta dosis es tolerable y no se observa una mejoría definida en la prueba después de 45 s, se inyectan 4 a 9 mg más. Rara vez es necesaria una dosis total de 10 mg. La mayoría de los pacientes que responden lo hace con la administración de 3 a 5 mg. Los leves efectos muscarínicos del edrofonio se bloquean con la administración previa de 0.8 mg de [atropina](#) por vía subcutánea, igual que con la [neostigmina](#). El efecto clínico de mejoría de la ptosis, movimientos extraoculares, función orofaríngea, abducción del brazo y hombro o capacidad vital persiste no más de 5 min con edrofonio y 60 min con [neostigmina](#).

Precaución: con cualquiera de estos fármacos, algunos pacientes tienen un deterioro inmediato, pero breve, por el aumento de las secreciones pulmonares. Una prueba positiva consiste en mejoría visible (objetiva) en la contractilidad muscular, fusión de la diplopía o resolución de la ptosis por fatiga. La dinamometría y la medición de la capacidad vital forzada sirven como marcadores más objetivos de la mejoría o la falta de efecto. El mero informe de mejoría subjetiva no es confiable y se debe pensar en la posibilidad de que los resultados sean ambiguos, lo que puede ocurrir en parálisis oculares por tumores, enfermedad tiroidea, síndrome de Guillain-Barré (GBS, *Guillain-Barré syndrome*), parálisis supranuclear progresiva o aneurismas carotídeos (miastenia pseudoocular).

Una prueba negativa con un anticolinesterásico no excluye miastenia grave, pero es un elemento de mucho peso contra el diagnóstico. En un número reducido de pacientes con síntomas oculares aislados y periódicos y en quienes después se comprueba que padecen miastenia grave, las pruebas con edrofonio y [neostigmina](#) (así como los estudios electrofisiológicos y la cuantificación de anticuerpos contra AChR) pueden ser del todo normales durante el primer cuadro, o incluso tras varios episodios. Sólo más adelante, por razones no explicadas, los estudios arrojan resultados positivos. Por último, los fármacos que inhiben la anticolinesterasa conllevan un riesgo bajo de fibrilación ventricular y paro cardíaco, por lo que la prueba ha de practicarse en sitios en que se cuente con medios de apoyo de urgencia.

### Medición de anticuerpos contra receptor en la sangre

La detección de *anticuerpos contra AChR* se tornó un método sensible y muy específico para el diagnóstico de miastenia. El método de radioinmunoanálisis para la detección es el más exacto y utilizado. Los anticuerpos séricos se identifican en 80% a 90% de las personas con miastenia

grave generalizada y en alrededor del 60% de los pacientes cuyos síntomas se restringieron a los músculos extraoculares (Vincent y Newsom-Davis). En su mayor parte, los adultos con miastenia cuyo suero es siempre negativo para anticuerpos contra AChR no difieren en su estudio clínico o electromiográfico de los que tienen anticuerpos, con la excepción que se destaca más adelante. Se observan con más frecuencia estudios persistentemente negativos para detectar anticuerpos contra AChR en personas con miastenia ocular que en pacientes con debilidad generalizada. Los sujetos con un timoma y miastenia generalizada grave casi siempre son seropositivos. Es interesante que las cuantificaciones séricas de anticuerpos permanezcan altas durante las fases de remisión clínica.

Algunos casos de enfermedad “seronegativa” se deben a la producción de anticuerpos contra epítomos musculares inusuales que se ubican en o cerca del receptor de [acetilcolina](#); para su detección se necesitan reactivos especiales. Sin embargo, la mayor parte de tales casos se atribuye a anticuerpos IgG dirigidos contra una *cinasa mioespecífica* (MuSK) intracelular. Esta enzima desempeña una función de apoyo de la estructura normal de la membrana postsináptica y de la disposición de AChR, pero su función principal quizá resida en la diferenciación sináptica propia del desarrollo. Posiblemente la enfermedad se adquiere en etapas tardías de la vida por el grado notable de recambio de la unión neuromuscular, en la que son inadecuadas las uniones recién formadas. El síndrome clínico acompañante es distinto de la miastenia típica y se expone en apartados anteriores. Otro aspecto interesante, aunque no se usa en el diagnóstico corriente, es la presencia de anticuerpos contra el músculo de fibra estriada en casi la mitad de los pacientes miasténicos, e incluso una incidencia mayor (en el orden de 85%) en quienes tienen un timoma. Se han descrito casos ocasionales de miastenia seronegativa, con anticuerpos contra la cortactina, una proteína en la vía de MuSK (Cortés-Vicente et al.).

Cada una de las pruebas diagnósticas de uso común, electrofisiología, edrofonio o anticuerpos, cuenta con confiabilidad casi idéntica. Kelly et al. lograron resultados positivos con el registro de una sola fibra muscular en 79% de los casos, con la prueba del anticuerpo antirreceptor en 71%, y con la prueba de edrofonio en 81%. En combinación, confirmaron el diagnóstico en 95% de los casos bajo sospecha clínica. Es posible que la sensibilidad del diagnóstico serológico hubiera sido mayor si se hubiera contado con la prueba para detectar anticuerpo contra el receptor MuSK.

Con base en la observación de que algunos sujetos miasténicos muestran mejoría de su debilidad con el frío, se creó un estudio en el que se coloca una compresa helada sobre el párpado ptósico durante 2 min o hasta el límite de la tolerancia del paciente. Sethi et al. observaron que la ptosis disminuía en 8 de 10 pacientes. En los pacientes de los autores, este efecto no ha sido siempre evidente, aunque puede constituir un estudio complementario útil.

Otros métodos diagnósticos que se practican de manera habitual en casi todos los pacientes con miastenia grave son CT del tórax (para detectar agrandamiento del timo o un timoma), estudios de la función tiroidea por las razones que más adelante se explican y, en caso de incertidumbre diagnóstica, MRI del cráneo y órbitas para descartar lesiones compresivas e inflamatorias de pares craneales y músculos extraoculares.

## Problemas diagnósticos especiales

Los autores enfrentan los siguientes problemas clínicos en la miastenia:

1. *Coexistencia de miastenia grave y tirotoxicosis.* La tirotoxicosis puede producir una miopatía oftálmica característica y guarda relación con la parálisis periódica, como se menciona en el [capítulo 45](#). No hay evidencias certeras de que la tirotoxicosis agrave la miastenia grave; algunos autores observaron incluso una relación inversa entre la gravedad de los dos cuadros. A pesar de esto, el hipotiroidismo no agrava los síntomas de la miastenia. La oftalmoplejía de la tirotoxicosis suele poder distinguirse por exoftalmos concomitante (que puede estar ausente en una fase temprana de la enfermedad), la carencia de ptosis y la inexistencia de respuesta definitiva con [neostigmina](#). La polimiositis y la miopatía de cuerpos de inclusión se diferencian de la miastenia porque los músculos extraoculares no se afectan, pero los músculos orofaríngeos pueden afectarse como en la miastenia. Encontrar los signos de estas enfermedades en combinación con los de miastenia suele indicar la concurrencia de dos enfermedades autoinmunitarias independientes.
2. *El paciente neurasténico o deprimido que se queja de debilidad cuando en realidad se refiere a fatiga fácil.* No hay ptosis, estrabismo ni disfagia, aunque el ansioso puede quejarse de diplopía (casi siempre momentánea, cuando está somnoliento) y también de opresión en la garganta (globo hístico). Diversos pacientes de esta clase afirman mejorar con la [neostigmina](#), pero tanto la debilidad objetiva como su corrección son inciertas. Por el contrario, la miastenia puede confundirse con histeria u otra enfermedad emocional, en particular porque el médico no está familiarizado con la miastenia (o con la histeria) y la precipitación de la enfermedad por una crisis emocional lo impresiona profundamente. Además, la fatiga fácil es un signo de todos estos trastornos, pero sólo en los psiquiátricos se extiende a la esfera de resistencia mental. Las personas con miastenia no suelen quejarse de fatiga de la mente, en tanto que es un síntoma frecuente en los trastornos psiquiátricos. Un problema semejante surge con frecuencia en los servicios de los autores cuando se valora la disnea por ansiedad o por una enfermedad cardiopulmonar en una persona con

supuesta miastenia. La valoración cuidadosa del patrón respiratorio, la medición de la capacidad vital y la práctica de otros métodos espirométricos son útiles en estos casos.

3. *Oftalmoplejía externa progresiva y otras miopatías restringidas, incluidos estados miasténicos congénitos.* Estos trastornos pueden confundirse con miastenia grave. Debe insistirse en que es posible que los músculos oculares y elevadores palpebrales se lesionen de manera permanente a causa de la miastenia y dejen de reaccionar a la [neostigmina](#). Otra posibilidad consiste en que la miastenia ocular restringida no responda a las anticolinesterasas desde el principio y el diagnóstico de miastenia se excluya en forma errónea. Entonces, es indispensable centrarse en otros músculos para la confirmación clínica y electromiográfica y serológica del diagnóstico.
4. *Miastenia con disartria y disfagia, pero sin ptosis o estrabismo manifiesto.* Pueden confundirse con esclerosis múltiple, polimiositis, miositis de cuerpos de inclusión, apoplejía, enfermedad de neurona motora y algunas otras enfermedades neurológicas. La aplicación de un inhibidor de anticolinesterasa como método de estudio, el registro de la estimulación repetitiva y de fibra única y la medición de anticuerpos por lo general aportan datos que esclarecen el problema.
5. Las *manifestaciones iniciales del botulismo* (visión borrosa, diplopía, ptosis, estrabismo y oftalmoparesia) pueden confundirse con miastenia grave de inicio agudo. Sin embargo, en caso de botulismo las pupilas suelen ser grandes y no reactivas, y los signos oculares van seguidos en sucesión rápida por deterioro de los músculos bulbares, del tronco y de las extremidades.
6. De modo similar, las *variantes oculofaríngeas braquiales del GBS*, en sus etapas tempranas, poseen muchas de las características de la miastenia grave, incluso ptosis que reacciona en parte a las anticolinesterasas. La pérdida de los reflejos tendinosos, parestesias y arreflexia acrales o el desarrollo de ataxia en las extremidades establece el diagnóstico de GBS, y las pruebas electrofisiológicas detalladas distinguen las dos alteraciones.
7. La *intoxicación con insecticidas organofosforados*, por su capacidad para inducir una crisis colinérgica, puede confundirse con una crisis miasténica (véase más adelante).

Hay otros elementos clínicos pequeños que ayudan a distinguir la miastenia de otras enfermedades que afectan la musculatura craneal. La mandíbula y cabeza colgantes indican miastenia, en tanto que la paresia facial completa o asimétrica es típica de GBS. El botulismo casi siempre afecta la reacción pupilar de convergencia, y el GBS sólo tiene este efecto cuando hay oftalmoplejía completa interna y externa; la difteria afecta sólo la reacción de acomodación. En un caso con oftalmoplejía total, surge la duda del accidente cerebrovascular mesencefálico como consecuencia de la oclusión arterial basilar; hay que recordar que el nivel de consciencia casi siempre se reduce si se pierden la mirada vertical y las reacciones pupilares en casos de accidente cerebrovascular de la arteria basilar; esto no ocurre en las enfermedades neuromusculares. El síndrome miasténico de Lambert-Eaton, descrito más adelante, afecta sólo en ocasiones los músculos oculares, pero se identifica por sus otras manifestaciones clínicas y electrofisiológicas. La paresia ocular, como ocurre en la polimiopatía nemalina, la distrofia oculofaríngea y la enfermedad oftálmica tirotóxica, aparece con mucha lentitud en casi todos los casos como para confundirla con miastenia grave. En ocasiones, los movimientos oculares en la miastenia simulan una oftalmoplejía internuclear u otro signo “central”, incluso al grado de incluir nistagmo en un ojo abductor.

## Tratamiento

El tratamiento de esta enfermedad consiste en el uso cuidadoso de dos grupos de fármacos (anticolinesterasas e inmunodepresores, incluidos corticoesteroides y en circunstancias agudas especiales, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa). La timectomía electiva es apropiada en muchos pacientes, como se explica más adelante. En 2016 se plantearon guías para el tratamiento de la miastenia ([Sanders et al.](#)), pero es recomendable usar el buen juicio clínico en cada caso, y revisar las publicaciones respecto a la aparición de nuevas versiones.

### Anticolinesterasas

Los dos fármacos que dan los mejores resultados para mejorar la debilidad miasténica son [neostigmina](#) y [piridostigmina](#); la mayor parte de los médicos y pacientes prefiere este último. La dosis habitual de [piridostigmina](#) es de 30 a 90 mg cada 6 h (por lo general se prueba primero con un comprimido de 60 mg); la dosis oral de [neostigmina](#) varía entre 7.5 y 45 mg administrados cada 2 a 6 h. Se cuenta con formas de acción prolongada de ambos fármacos, pero deben administrarse sólo a la hora de acostarse a los pacientes que se quejan de debilidad durante la noche o las primeras horas de la mañana. La posología de estos fármacos y la frecuencia de su administración varían mucho de un paciente a otro, pero los autores coinciden con [Drachman \(2003\)](#) en que la dosis máxima conveniente de la [piridostigmina](#) rara vez excede 120 mg cada 3 h. El [cuadro 46-1](#) incluye los

equivalentes de dosis aproximados de estos fármacos diversos.

Cuadro 46-1

**EQUIVALENTES DE DOSIS DE FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA MIASTENIA GRAVE**

	EQUIVALENTE DE DOSIS	INICIO DE ACCIÓN	LAPSO HASTA ALCANZAR LA RESPUESTA MÁXIMA
Piridostigmina	60 mg (VO)	40 min	1 h
Neostigmina oral	15 mg	1 h	1.5 h
Neostigmina IM	1.5 mg	30 min	1h
Neostigmina IV	0.5 mg	Inmediato	20 min

En casos leves, en pacientes en fase de remisión parcial después de timentomía y en la miastenia ocular pura, el único tratamiento necesario durante algún periodo son los anticolinesterásicos (la miastenia ocular suele mejorar con dosis bajas de corticoesteroides, como se señala más adelante). Si bien estos fármacos rara vez alivian los síntomas por completo (la reacción de los síntomas oculares es incompleta), la mayoría de estos pacientes es capaz de mantenerse funcional.

**Glucocorticoides**

Para el paciente con debilidad generalizada moderada a grave que no mejora de manera adecuada con los anticolinesterásicos, la administración de corticoesteroides a largo plazo constituye la forma de tratamiento eficaz más constante, como lo describieron Pascuzzi et al. en una gran serie de pacientes. Dosis bajas de corticoesteroides (15 a 25 mg/día de prednisona) solas o combinadas con azatioprina (véase adelante) también suelen ser adecuadas para controlar la miastenia ocular. Sin embargo, el médico debe estar preparado para controlar los efectos secundarios del tratamiento de largo plazo y los autores dudan de la conveniencia de instituir dicho programa en niños o en sujetos con diabetes intensa u otras enfermedades que pueden agravarse. Debido a que la experiencia reciente con inmunodepresores más novedosos no se incorporó a la mayor parte de las series previas, el uso rutinario de esteroides podría no ser adecuado.

La forma habitual de tratamiento con corticoesteroides consiste en administrar prednisona (o dosis correspondientes de prednisolona), al principio 15 a 20 mg/día e incremento gradual hasta alcanzar una respuesta clínica satisfactoria o una dosis diaria de 50 a 60 mg. *El empeoramiento es frecuente durante la primera semana con las dosis más altas o con los incrementos más rápidos de éstas* y se recomienda hospitalización y observación cuidadosa por la aparición de dificultades respiratorias. La mejoría ocurre en las semanas siguientes. Una vez que el efecto máximo de la prednisona se logra, la dosis puede reducirse con lentitud durante meses hasta el punto más bajo en el que aún es eficaz. Los autores por lo general intentan un régimen en días alternos, que reduce los efectos secundarios; algunos pacientes evolucionan mejor con una diferencia discreta de la dosis entre un día y otro, más que eliminando por completo su administración en días alternos. Deben prescribirse complementos de potasio y antiácidos sin restricciones de ser necesarios, al igual que en cualquier régimen crónico con corticoesteroides, y debe valorarse el uso de profilaxia antibiótica contra la infección por *Pneumocystis*, así como bisfosfonatos contra la osteoporosis en caso de que se anticipe un régimen de largo plazo. Al principio del tratamiento con esteroides se administran al mismo tiempo anticolinesterasas; la posología puede disminuirse a medida que el paciente mejora.

**Azatioprina y otros inmunodepresores**

La azatioprina es un fármaco de utilidad como auxiliar de los esteroides en los pacientes que no toleran la prednisona o que no responden a ella. En algunos pacientes ha sido posible un tratamiento razonablemente apropiado de la enfermedad con tan sólo azatioprina, pero no hay estudios que respalden esta práctica (véase Palace et al., 1998). El tratamiento inicia con 50 mg (un comprimido) al día durante unos cuantos días; si se tolera bien, la dosis se incrementa a 2 a 3 mg/kg por día (150 a 250 mg/día). Sin embargo, la mejoría es mucho más lenta que con corticoesteroides, y es posible que no se evidencie respuesta significativa durante varios meses y hasta por un año (Witte et al.). La función hepática y el recuento de leucocitos deben vigilarse con regularidad. El *Myasthenia Gravis Clinical Study Group* observó que las formas más graves de la enfermedad, a menudo resistentes a la prednisona o a la azatioprina de manera aislada, se benefician con la combinación de ambos fármacos. La azatioprina es un profármaco de la

**mercaptopurina** que se metaboliza sobre todo mediante la tiopurina metiltransferasa (TPMT). Alrededor de tres por cada 100 000 personas tienen deficiencia de esta enzima, por lo que algunos médicos miden su concentración antes de iniciar la **azatioprina** a fin de evitar la toxicidad de la médula ósea; los autores no lo hacen. Hay muchos alelos variantes de TPMT y un número más alto de pacientes tienen deficiencia parcial de la enzima, o incluso una actividad excesiva de la misma, pero no está claro cómo usar esta información en la miastenia. La **azatioprina** interactúa con otros fármacos, como **alopurinol** y **warfarina**.

La **ciclosporina** es otro inmunodepresor que demostró aportar beneficio en los estudios clínicos (Tindall et al.). Se administra dividida en dos fracciones diarias, hasta un total de 6 mg/kg, pero su uso en la actualidad no es frecuente debido a sus efectos secundarios graves (hipertensión, nefrotoxicidad) y su costo alto. Debido al éxito con regímenes alternativos, al pasar de los años los autores sólo han tenido la oportunidad de tratar un caso de miastenia con **ciclosporina**.

El **micofenolato** se utiliza en la actualidad como adyuvante de los corticoesteroides y resultó beneficioso en varios estudios clínicos pequeños, pero no fue posible demostrar un efecto similar en estudios más amplios con grupo testigo. De ocurrir, la mejoría clínica suele verificarse antes que con la **azatioprina** (Meriggioli et al.). El principal efecto secundario fue la diarrea. Varios expertos en el tema creen que el micofenolato es preferible a la mayor parte de los fármacos adyuvantes, y en algunos casos más leves puede resultar eficaz solo, pero es difícil conciliar este punto de vista con las pruebas recientes fallidas.

De Feo et al. utilizan la **ciclofosfamida**, administrada en pulsos intravenosos. Lograron que cinco de sus 12 pacientes dejaran de recibir corticoesteroides, pero el uso apropiado de este potente fármaco no es claro y por ello los autores lo usan pocas veces. Drachman et al. (2003) y otros autores describen un régimen de **ciclofosfamida** en dosis altas (50 mg/kg/día por cuatro días consecutivos), seguido de la administración del factor estimulante de granulocitos para que “rebote” el sistema inmunitario en casos resistentes. La estrategia anterior conlleva riesgos, pero puede justificarse si todas las medidas fallaron. Es necesario vigilar la función hepática y el recuento de leucocitos. Con base en estudios piloto, muchos otros fármacos, como **tacrolímus** (Ponseti et al.), **rituximab** y **etanercept** se usan en pacientes dependientes o resistentes a los corticoesteroides, incluidos los que tienen anticuerpos contra MuSK (Diaz-Manera et al.).

#### Plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa

En el paciente con miastenia grave que es resistente al tratamiento con anticolinesterasas y **prednisona**, o durante un empeoramiento agudo, debe recurrirse a otras medidas. Es posible lograr remisiones temporales sorprendentes (dos a ocho semanas) con **plasmaféresis**. Esta forma de tratamiento puede salvar la vida del paciente durante la crisis miasténica. También tiene utilidad antes y después de la timentomía, y al principio de la farmacoterapia inmunodepresora. La plasmaféresis también ayuda a limitar la debilidad mencionada, que se desencadena con frecuencia al iniciar el tratamiento con corticoesteroides en dosis altas. El número y el volumen de los recambios necesarios en esas circunstancias son un tanto arbitrarios, pero tienden a ser menores que los necesarios para el síndrome de Guillain-Barré; por lo general basta con varios recambios de 2 a 3.5 L cada uno (un total aproximado de 125 ml/kg) efectuados durante una semana. El plasma que se elimina se restituye con **albúmina** y solución salina. Se estima que el recambio de 2 L retira 80% de los anticuerpos circulantes y esto se refleja en la reducción de los niveles de anticuerpos ACh en tres a cinco días. Hay sólo una correlación aproximada entre la reducción de la cuantificación sérica de anticuerpo AChR y el grado de mejoría clínica. En una crisis que exige plasmaféresis y ventilación mecánica los autores tienen como criterio interrumpir o limitar el empleo de anticolinesterasas y readoptarlo conforme se desconecta al paciente del respirador. Además, al parecer la sensibilidad a estos fármacos se incrementa en las horas que siguen al recambio, por lo que sus dosis deben ajustarse según el caso.

Un pequeño número de pacientes responden tan bien a la plasmaféresis y encuentran tan intolerables los efectos secundarios de los esteroides, que eligen mantenerse con dos a tres recambios cada pocas semanas o meses. La inmunoadsorción, una técnica similar que elimina los anticuerpos y los complejos inmunológicos mediante el paso de la sangre sobre una columna de triptófano, es menos engorrosa que la plasmaféresis convencional y ha sido eficaz, pero la experiencia con este procedimiento aún es limitada.

La **inmunoglobulina intravenosa** también es una medida útil en el control a corto plazo del agravamiento agudo de la miastenia. La dosis habitual es de 2 g/kg administrados en dosis divididas durante tres a cinco días. Algunas series pequeñas sugieren que su efecto equivale a una serie de plasmaféresis. Sin embargo, el recambio plasmático y la inmunoglobulina sólo han sido sometidos a estudios sistemáticos o comparaciones limitados y, si bien pueden ser invaluable en pacientes con deterioro o con crisis, ofrecen sólo beneficio de corto plazo. En dos estudios independientes pequeños, Gajdos et al. y Barth et al. no observaron ninguna diferencia entre el uso de inmunoglobulina intravenosa (IVIg, *intravenous immune globulin*) y la plasmaféresis (1997), ni con 1 g/kg/día de IVIg durante uno o dos días (2005) en pacientes con exacerbaciones de miastenia, cuadros que



en su mayor parte eran de gravedad menor que las crisis típicas.

### Timectomía

Esta cirugía, introducida por Blalock, se considera un procedimiento apropiado para muchos pacientes con miastenia grave generalizada, desde la pubertad hasta los 55 años de edad; no obstante, no existen estudios clínicos que comprueben que lo sea. La operación se realiza de manera programada y no durante una fase de deterioro agudo de la miastenia. La tasa de remisiones después de timectomía en los pacientes sin tumor se aproxima a 35% en tanto el procedimiento se efectúe durante el primero o los dos primeros años posteriores al inicio de la enfermedad y otro 50% mejora en cierto grado ([Buckingham et al.](#)). La tasa de remisiones disminuye en forma progresiva pero significativa, si la operación se pospone más de este tiempo. En sujetos con miastenia circunscrita a músculos oculares durante un año o más, el pronóstico es tan satisfactorio que la timectomía es innecesaria. La reacción a la timectomía no suele evidenciarse durante varios meses y es máxima a los tres años. Las concentraciones de anticuerpo receptor circulante se reducen o desaparecen por completo en los casos que responden de manera favorable. Si es posible, la timectomía se pospone hasta la pubertad a causa de la importancia de la glándula para el desarrollo del sistema inmunitario, pero la miastenia juvenil también reacciona bastante bien. Los resultados no son tan predecibles en pacientes que tienen un timoma. En fecha reciente, un estudio de [Wolfe et al.](#), con asignación adecuada al azar, afirmó la utilidad de la timectomía. Más allá de demostrar el efecto de ese esquema en un plazo de tres años, cuando se acompañó de [prednisona](#) cada tercer día, comparado con la misma posología de la [prednisona](#) sola, algunos de los resultados fueron sugestivos, pero tentativos a causa del corto número de pacientes participantes: la cifra de complicaciones fue menor en el grupo operado, como resultado de la menor necesidad del corticosteroide y de los inmunodepresores, y los efectos de la operación fueron más destacables en mujeres que en varones. Al analizar las curvas de Kaplan-Meier de esa investigación, en términos generales, pareció que el efecto máximo de la timectomía se manifestó a los seis meses, en promedio, y permaneció estable desde esa fecha.

Se desarrolló un procedimiento supraesternal para retirar la glándula que ocasiona menos dolor y morbilidad posoperatorios observados con la toracotomía transesternal; sin embargo, es preferible el método transesternal porque garantiza una extracción más completa del tejido tímico. La operación se efectúa mejor en un hospital en el que se cuente con la colaboración cercana entre el cirujano de tórax y el neurólogo. El procedimiento quirúrgico debe ir precedido por un ciclo de plasmaféresis o inmunoglobulina si el paciente está débil antes de la operación. Las grandes “dosis de estrés” de corticosteroides no parecen necesarias en muchos individuos que reciben estos fármacos por largo tiempo. Es indispensable contar con asistencia respiratoria por si se necesita después de la operación. Después de la cirugía puede administrarse [neostigmina](#) por vía intramuscular cada 3 a 6 h. Por lo general, las dosis necesarias se aproximan a 75% de la que el individuo ingería antes de la operación. El uso de fármacos orales se reanuda conforme la mejoría surge porque no se prevé que ocurra remisión durante varios meses o más, como se señaló antes.

La timectomía es también una medida terapéutica segura y eficaz en los ancianos con miastenia. En 12 de dichos pacientes [Olanow et al.](#) informaron remisión completa en nueve y mejoría clínica en los restantes. La mejoría en ancianos es menos convincente que la observada en un grupo de menor edad, en parte porque su timo está atrófico. Sin embargo, algunos pacientes de los autores de más de 60 años de edad se beneficiaron de tal técnica. El estudio clínico mencionado no incluyó a pacientes mayores de 65 años.

La eliminación de la glándula tímica también está indicada en casi todos los enfermos en quienes se detecta un *timoma* con estudios de CT del tórax. El tumor puede tener invasividad local pero rara vez envía metástasis. La vía de acceso quirúrgica es a través de la porción anterior del tórax, con la exposición adecuada para extraer todo el tejido tumoral. Si esto no se realiza en forma completa, el tejido remanente debe tratarse con radiación enfocada. La propagación local y la invasión de ganglios linfáticos se tratan con combinaciones de quimioterapia, que incluye [cisplatino](#), pero no ofrece resultados muy satisfactorios. [Park et al.](#) concluyeron con base en un estudio retrospectivo grande de casos con metástasis, que la quimioterapia ofrece cierto beneficio en términos de supervivencia, pero esto es aún es controvertido.

A pesar de la recomendación de la timectomía para tratar la miastenia generalizada, sigue siendo un tratamiento no demostrado en ningún estudio clínico moderno, y los esfuerzos para seleccionar a pacientes con este objetivo han enfrentado dificultades.

### Crisis miasténica y colinérgica

El deterioro rápido y grave de la propia miastenia, que se denomina *crisis miasténica*, puede llevar al paciente hasta la insuficiencia respiratoria y la cuadriparesia en cuestión de horas. Una infección respiratoria o el consumo excesivo de sedantes o con potencial de bloqueo de la transmisión neuromuscular pueden preceder la crisis miasténica. Los autores han atendido innumerables casos en los que la debilidad orofaríngea causó neumonía por broncoaspiración, que a su vez desencadenó una crisis. Con la misma frecuencia el acontecimiento precipitante no es evidente. Rara

vez el paro respiratorio es la primera manifestación de la crisis. Estos sucesos pueden ocurrir en cualquier momento después del diagnóstico de miastenia, pero la mitad de ellos se manifiesta en un plazo de 12 a 18 meses. En una experiencia temprana pero aun destacable, con 53 pacientes en crisis miasténicas atendidos en el *Columbia-Presbyterian Medical Center*, la neumonía fue el episodio precipitante más frecuente, pero la causa no se determinó en casi un tercio de los pacientes (Thomas et al.).

La insuficiencia respiratoria incipiente por lo general está señalada por una reducción de la capacidad vital, a menudo acompañada de inquietud, ansiedad, diaforesis o temblor. Una vez que ocurre la insuficiencia diafragmática, los movimientos de la pared torácica y el abdomen se vuelven paradójicos (el abdomen se desplaza hacia adentro durante la inspiración) o podría haber movimientos superficiales del tórax que alternen con otros paradójicos, como se analiza en el capítulo 25, donde se describen las características de la insuficiencia respiratoria de origen neuromuscular. En una urgencia, tras desobstruir la vía respiratoria, dicho paciente puede recibir apoyo breve con una mascarilla facial de ajuste estrecho y una bolsa manual de respiración (Ambú). La pared torácica puede encontrarse muy distensible como resultado de la debilidad muscular.

El tratamiento de dicha crisis conlleva la intubación oportuna y cuidadosa, seguida de ventilación mecánica en una unidad de cuidados intensivos equipada para necesidades médicas y neurológicas de los pacientes de esa índole. La insuficiencia respiratoria en unos cuantos enfermos puede tratarse con presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias (BIPAP, *bilevel positive airway pressure*), según Rabinstein y Wijdicks, aunque tal técnica no siempre es eficaz para evitar la intubación endotraqueal en la experiencia de los autores. El médico debe afrontar la debilidad orofaríngea y secreciones que ponen en peligro las vías respiratorias, así como la debilidad diafragmática. Lo mejor es retirar los anticolinérgicos, que exageran las secreciones, al momento de la intubación. Una maniobra útil es evitar la administración de anticolinérgicos durante varios días mientras el paciente se mantiene en el respirador; suele haber una respuesta más intensa cuando se reinician estos fármacos después de ese periodo. El uso de la plasmaféresis o gammaglobulina intravenosa, como se describió antes, acelera la mejoría y el retiro gradual del respirador. Algunos neurólogos han administrado infusiones con dosis altas de corticoesteroides en estas circunstancias, pero esta medida no ha sido muy exitosa en la práctica de los autores, y en el corto plazo conlleva el riesgo de agravar la debilidad (Panegyres et al.).

Por lo general, los pacientes con crisis miasténicas tienen una respuesta semejante tanto con plasmaféresis, como con infusiones de inmunoglobulina después de uno o dos días, pero las más de las veces se necesita una semana o más para lograr la recuperación tras un curso completo de cuatro a cinco recambios, o de 3 a 5 g/kg/día de IVIg divididos en fracciones. Se desconoce si los estudios mencionados (p. ej., Gajdos et al.) en los que se comparan los dos tratamientos y dosis de IVIg en las exacerbaciones de miastenia resultan pertinentes en una crisis, pero los autores casi siempre instituyen una u otra opción en forma rápida cuando es inminente o empeora un cuadro de insuficiencia respiratoria.

En general es mejor esperar dos o tres semanas antes de someter al paciente a traqueostomía. Cuando se anticipa la desconexión del respirador, se reintroducen las anticolinesterasas con lentitud y es posible instituir tratamiento con corticoesteroides de resultar necesario. Las dosis orales de 60 mg de *piridostigmina* o de 15 mg de *neostigmina* son casi equivalentes a 0.5 a 1 mg de *neostigmina* por vía intravenosa y 1.5 a 2 mg por vía intramuscular, como se indica en el cuadro 46-1. El tratamiento del paciente miasténico con enfermedad crítica se revisa en la monografía de Ropper et al.

A la mayoría de los pacientes con crisis miasténicas les toma varias semanas recuperarse y algunos de los casos de los autores dependieron del respirador durante meses. De acuerdo con la experiencia extensa en 53 pacientes del *Columbia-Presbyterian*, la mitad de los pacientes pudo extubarse con seguridad en menos de dos semanas y tres cuartos hacia el mes (Thomas et al.). Ocurrieron siete muertes entre 53 pacientes, lo que refleja la gravedad de este síndrome aun en la era moderna de los cuidados intensivos. Durante un periodo prolongado de intubación y debilidad generalizada pueden augurarse atelectasias, anemia grave, insuficiencia cardiaca congestiva y diarrea por clostridios (relacionada con el uso de antibióticos). De cuando en cuando se encuentra un paciente en quien la respiración y la deambulación no mejoran por meses después de sufrir una crisis miasténica. En la experiencia de los autores se trata de individuos de edad madura o ancianos, por lo general mujeres, en quienes tal vez se añadió un elemento de hipertiroidismo o hipotiroidismo. Terminan por agotarse porque los músculos proximales de las extremidades y axiales, incluso el diafragma, no recuperan su fuerza, aunque los músculos oculares y orofaríngeos mejoran. La función de los corticoesteroides en la producción de una miopatía proximal concomitante es un problema frecuente que puede resolverse con un examen electrofisiológico cuidadoso.

Si la respuesta a los anticolinesterásicos es deficiente y las dosis crecientes no alivian los síntomas, existe el riesgo de causar una *crisis colinérgica*. La experiencia que deriva de más de 80 pacientes con miastenia grave tratados por los autores en una unidad de cuidados intensivos indica que su aparición es rara. Consiste en un incremento relativamente rápido de debilidad muscular, que suele ir acompañado de los efectos muscarínicos adversos del fármaco anticolinesterásico (náusea, vómito, palidez, sudoración, sialorrea, broncorrea, cólico, diarrea, miosis, bradicardia). La miosis permite predecir un cuadro colinérgico inminente. Si la presión arterial desciende al presentarse bradicardia, deben administrarse 0.6 mg de sulfato

de **atropina** de forma lenta por vía intravenosa. Es posible usar **neostigmina** o estimulación repetida para determinar si la debilidad se debe a un exceso de fármacos anticolinesterásicos. Sin embargo, esta prueba podría causar errores diagnósticos, y sin duda contribuyó a la sobreestimación de la frecuencia y la importancia de las crisis colinérgicas. La infección y la evolución natural de la enfermedad han sido causas mucho más frecuentes de debilidad progresiva aguda e insuficiencia respiratoria.

El único recurso en casos prolongados y miastenia grave es continuar con la administración de corticoesteroides en dosis promedio, inmunodepresores, y anticolinesterásicos, con lapsos intermitentes de prueba a base de globulina inmunitaria o plasmaféresis. También es una situación desesperada en que puede obtenerse mejoría lenta con dosis altas de **ciclofosfamida**, seguidas del factor estimulante de granulocitos mencionado. Pueden intentarse otros fármacos como el **rituximab**. Se desconoce si la timectomía, peligrosa indudablemente en esos pacientes, modifica la miastenia intensa y de vieja fecha, aunque sus efectos, de haberlos, serían tardíos.

#### Manejo de la anestesia y el embarazo en pacientes con miastenia

Cualquier tipo de procedimiento quirúrgico produce a menudo el estrés suficiente para ocasionar una descompensación de la enfermedad. En los pacientes que no pueden deglutir fármacos, los anticolinesterásicos pueden administrarse por vía intramuscular (alrededor de una trigésima parte de la dosis oral de **piridostigmina** y una décima de la de **neostigmina** que se listan en el **cuadro 46-1**). Si se estaban usando corticoesteroides es posible continuarlos, y suele mantenerse la dosis sin modificación; no suelen ser necesarias dosis altas para “estrés”, como se mencionó antes en la exposición sobre timectomía. Los bloqueadores neuromusculares del tipo no competitivo pueden tener un efecto muy prolongado y deben evitarse siempre que sea posible como parte del régimen de anestesia. Si por alguna razón se necesitan, se anticipa un periodo de ventilación mecánica. Por el contrario, la dosis de succinilcolina (que no se recomienda) necesaria para producir relajación muscular puede ser más alta de lo habitual. Cualquier fármaco cuyo uso se contemple en el manejo anestésico y posquirúrgico del paciente miasténico se verifica en la lista de medicamentos que pueden exagerar la debilidad miasténica (véase más adelante).

El **embarazo** no suele tener complicaciones en mujeres con miastenia, pero algunas que se tratan en forma parcial contra tal enfermedad y tienen debilidad generalizada pueden mostrar dificultad para colaborar en la expulsión vaginal. Sin embargo, la administración intravenosa de inhibidores de la colinesterasa está contraindicada por la posibilidad de inducción de contracciones uterinas y los fármacos citotóxicos por lo general no se usan por la posibilidad de ocasionar anomalías fetales. Asimismo, el **magnesio** no se recomienda para el tratamiento de la eclampsia porque sus efectos bloqueadores neuromusculares pueden empeorar la debilidad miasténica. El parto casi siempre ocurre de manera normal y no se piensa que la lactancia sea un problema con respecto a la transmisión de anticuerpos AChR. Casi la mitad de las mujeres con miastenia tiene una exacerbación de grado variable en las semanas siguientes al parto. Se piensa que se debe a un descenso rápido de la concentración de  $\alpha$  fetoproteína, ya que esta proteína inhibe la unión de los anticuerpos contra **acetilcolina** con los receptores postsinápticos. Los problemas de miastenia neonatal y disminución de los movimientos intrauterinos con artrogriposis se revisan más adelante.

#### Otros trastornos de la transmisión neuromuscular

En esta sección se consideran diversos trastornos de la transmisión neuromuscular que se caracterizan en términos clínicos por debilidad muscular y fatiga con facilidad, pero que difieren de la miastenia grave autoinmunitaria en cuanto a la etiología y el mecanismo (**Cuadro 46-2**). Los principales representantes de este grupo de trastornos son el síndrome miasténico de Lambert-Eaton, la miastenia neonatal, los síndromes miasténicos congénitos y los síndromes miasténicos inducidos por fármacos y toxinas. Otras dos enfermedades importantes de este grupo (el botulismo y el envenenamiento con organofosforados) se describen en otros sitios del libro.

Cuadro 46-2

TRASTORNOS PRINCIPALES DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

SÍNDROMES MIASTÉNICOS	AGENTE CASUAL O DEFECTO GÉNICO	DÉCADA DE INICIO	TRATAMIENTO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
<b>SÍNDROMES MIASTÉNICOS ADQUIRIDOS</b>				
<i>Presinápticos</i>				
Botulismo ( <a href="#">cap. 41</a> )	Toxina peptídica de <i>Clostridium botulinum</i>	Cualquiera	Apoyo; ventilación	Visión borrosa, disfagia, debilidad de extremidades
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	Reducción inmunitaria en la liberación cuántica mediada por calcio	Etapas media de la vida	3,4-DAP Quizás IVIg	Debilidad de tronco, signos disautónomos 66% de los enfermos tiene cáncer
<i>Sináptico</i>				
Insecticidas ( <a href="#">cap. 41</a> )	Organofosfatos (inhiben AChE)	Cualquiera	Eliminar toxinas <a href="#">Atropina</a>	Miosis, diarrea, calambres, debilidad Neuropatía sensitivomotora tardía
<i>Postsinápticos</i>				
Miastenia grave	Ataque autoinmunitario en membrana postsináptica	Etapas adulta	Inhibidores de AChE, IVIg	Diplopía, ptosis
	Anticuerpos contra AChR o la proteína MuSK		Otros inmunodepresores	Debilidad de extremidades con el ejercicio
Toxinas de venenos de serpientes ( <a href="#">cap. 41</a> )	Múltiples toxinas peptídicas que efectúan lisis de músculo, se ligan a conductos de Na y K (actúan a niveles postsináptico y presináptico)	Cualquiera	Medidas de apoyo Quizás inhibidores de AChE	Debilidad aguda

**Síndrome miasténico-miopático de Lambert-Eaton (síndrome de Lambert-Eaton)**

Esta forma especial de trastorno neuromuscular que en algunos casos simula a la miastenia grave, que se observa más a menudo en caso de carcinoma de células en grano de avena del pulmón, la describieron por primera vez Lambert, [Eaton y Rooke](#) en 1956, y [Eaton y Lambert](#) en 1957. A diferencia de la miastenia grave, los músculos del tronco, la cintura escapular, la cintura pélvica y las extremidades inferiores son los que con mayor frecuencia se tornan débiles y fatigables. Los primeros síntomas consisten en dificultades para levantarse de una silla, subir escaleras y caminar; después se afectan los músculos de la cintura escapular. Aunque pueden ocurrir ptosis, diplopía, disartria y disfagia, la presentación con estos síntomas es en extremo inusual. El trastorno se califica como miasténico por la debilidad creciente después de los esfuerzos, pero a diferencia directa de la miastenia grave, *puede haber un incremento temporal de la fuerza muscular durante las primeras contracciones*. Los reflejos tendinosos a menudo están disminuidos, pero la abolición de éstos debe plantear la posibilidad de una polineuropatía carcinomatosa acompañante. No se

observan fasciculaciones.

Una de las revisiones más completas de la enfermedad es la de [O'Neill et al.](#); en 50 casos perfectamente estudiados en que se observó desarrollo total de la enfermedad, se describió debilidad proximal de extremidades pélvicas en todos los individuos, debilidad de brazos en 39, diplopía en 25, ptosis en 21 y disartria en 12. Otros síntomas fueron parestesias, dolor sordo (que sugería artritis) y diversas alteraciones del sistema autónomo como xerostomía, estreñimiento, dificultad para la micción e impotencia. Este último grupo de síntomas confiere al síndrome carácter inconfundible, que se analiza más adelante en “Diagnóstico”. No sorprende que se detecten otras manifestaciones neurológicas de una neoplasia (como polineuropatía, polimiositis y dermatomiositis, leucoencefalopatía multifocal y degeneración cerebelosa, como se expone en el [cap. 30](#)).

La debilidad suele comenzar en forma subaguda y su evolución es progresiva y variable. Afecta con mayor frecuencia a varones que a mujeres (5:1). La debilidad puede aparecer meses o años antes que el tumor se detecte. Cerca del 60% de los casos se relaciona con cáncer pulmonar microcítico, pero también se presentan cuadros escasos con cáncer mamario, prostático, gástrico y rectal, así como con linfomas; en alrededor de una tercera parte de pacientes no se encuentran tumores. Algunos casos se vinculan con otros trastornos autoinmunitarios, pero la mayor parte es de origen paraneoplásico o idiopático. El trastorno puede presentarse en niños, casi siempre sin relación con un tumor. En los casos con neoplasias, la muerte suele ocurrir en unos cuantos meses o años por efecto del neoplasma; los casos idiopáticos fluctúan en el curso de años.

La respuesta a la [neostigmina](#) y la [piridostigmina](#) es deficiente o por lo menos impredecible, y este hallazgo en un paciente miasténico debe llevar a considerar el diagnóstico de síndrome de Lambert-Eaton. Por el contrario, *d*-tubocurarina, cloruro de [suxametonio](#), galamina y otros relajantes musculares tienen un efecto perjudicial y pueden inducir la muerte, tal como sucede en la miastenia grave.

Los estudios electrodiagnósticos convencionales no revelan ninguna anomalía en los nervios periféricos. Un solo estímulo nervioso puede provocar un potencial de acción muscular con amplitud baja (a diferencia de la miastenia grave, en la que es normal o casi normal), en tanto con velocidades de estimulación altas (50 estímulos por segundo, como se muestra en la [fig. 2-15B](#)) o después de una contracción voluntaria potente (de 15 s o más), se observa aumento notorio de la amplitud de los potenciales de acción (que incrementan la respuesta, de donde deriva el concepto “miastenia invertida”, aplicado al síndrome de Lambert-Eaton [LEMS *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*]). Los registros de una sola fibra muestran aumento de las “oscilaciones de intervalo” (*jitter*), como en la miastenia grave, situación que se describe en el [cap. 2](#).

A partir de una serie de estudios de músculo resecado, [Elmqvist y Lambert](#) dedujeron que hay un defecto en la descarga de cuantos de ACh desde las terminaciones nerviosas *presinápticas*, semejante a lo observado en la parálisis causada por toxina botulínica, exceso de [magnesio](#) y [neomicina](#). Las propias vesículas presinápticas parecen tener morfología y contenido normales. De igual forma, a diferencia de la miastenia grave, la superficie de la membrana receptora postsináptica en este síndrome está en realidad aumentada ([A.G. Engel, 1976](#)).

El mecanismo fisiológico en el síndrome miasténico de Lambert-Eaton parece ser una pérdida de conductos del calcio sensibles al voltaje sobre la terminación nerviosa motora presináptica. Los conductos del calcio están enlazados de manera cruzada y agregados por los autoanticuerpos del tipo IgG de los pacientes, con reducción final del número de conductos funcionales ([Fukunaga et al.](#)). En otras palabras, aparecen anticuerpos contra un componente específico de la membrana *presináptica* que tienen el efecto de disminuir la liberación presináptica de [acetilcolina](#), casi lo contrario de lo que ocurre en la miastenia grave.

Se cuenta con un método serológico para detectar tales anticuerpos y se realiza para confirmar el diagnóstico. Aun en pacientes sin anticuerpos detectables contra los conductos del calcio sensibles a voltaje, la transferencia pasiva denota la presencia de un factor circulante con actividad similar. La biopsia de músculo es normal o revela algunos cambios inespecíficos leves como en la miastenia grave. El timo, por supuesto, es normal.

El reconocimiento del síndrome de Lambert-Eaton debe obligar a buscar algún tumor oculto, sobre todo en el pulmón. La tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) en todo el cuerpo puede ser útil para tal fin, aunque la CT de los pulmones suele ser suficiente. Si se encuentra, desde luego debe tratarse; esta medida por sí sola resulta en mejoría del síndrome neurológico. Si no se encuentra ningún tumor, la búsqueda se repite a intervalos regulares, puesto que los tumores tienden a ser pequeños y a menudo es posible que no sean evidentes hasta el momento de la necropsia. Muchos casos de los síndromes paraneoplásicos más típicos descritos en el [capítulo 30](#), como la degeneración cerebelar, pueden coexistir con el síndrome de Lambert-Eaton; muchos de ellos son resultado del cáncer pulmonar microcítico ([Mason et al.](#)), en tanto que otros se deben a anticuerpos idiopáticos contra los conductos del calcio.

## Tratamiento

Muchas personas con la enfermedad se benefician de la administración de 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP), un fármaco antagonista de los conductos del potasio en la terminación motora distal, con lo que prolonga la despolarización e intensifica la liberación de vesículas acetilcolínicas. El fármaco se administra a razón de 20 mg, hasta cinco veces al día, solo o combinado con [piridostigmina](#) ([Lundh et al.](#)). No está autorizado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos, y debe adquirirse en farmacias especializadas, no obstante, ha sustituido el clorhidrato de guanidina, cuyo uso crónico causaba toxicidad hematológica y renal. En cuanto al alivio a largo plazo, se han probado regímenes diversos y los utilizan grupos distintos. [Streib y Rothner](#) pudieron lograr mejoría prolongada con [prednisona](#). [Dau y Denys](#) obtuvieron los mejores resultados en los casos no tumorales con ciclos repetidos de plasmaféresis en combinación con [prednisona](#) y [azatioprina](#). La inmunoglobulina intravenosa también es eficaz en unos cuantos pacientes. [Bain et al.](#) indican que el beneficio se debe a disminución del número de autoanticuerpos contra los conductos del calcio, pero el mecanismo exacto por el que el concentrado de inmunoglobulina intravenosa produce tal efecto aún no se establece. A causa de los efectos secundarios impredecibles de estos fármacos, muchos médicos prefieren administrar [prednisona](#) y [azatioprina](#) en días alternos (25 a 60 mg/día de [prednisona](#) y 2 a 3 mg/kg de peso corporal al día de [azatioprina](#)) complementadas de manera intermitente con inmunoglobulina intravenosa según se necesite. La respuesta al tratamiento suele ser lenta, en un periodo de meses o hasta un año. Algunos pacientes se recuperan por completo; la recuperación de la fuerza en otros es parcial.

### Diagnóstico

Debe diagnosticarse un síndrome de debilidad y fatigabilidad simétrica de los músculos proximales, acompañado de xerostomía, trastornos esfinterianos, mialgias y disminución de los reflejos. Las enfermedades con las que puede confundirse son miastenia grave, miopatía de cuerpos de inclusión y polimiositis. A simple vista se advierte una leve semejanza con la parálisis histérica, en la que el paciente puede evolucionar mejor si se le estimula a hacer una sucesión de contracciones voluntarias, y con la artritis, en la que el dolor entorpece los primeros movimientos en mayor grado que los sucesivos. En este caso son útiles los métodos de electrodiagnóstico y serológicos específicos.

### Miastenia grave neonatal

Se calcula que 10% a 20% de los lactantes nacidos de madres miasténicas muestra signos de miastenia (hipotonía, llanto y succión débil). Éste es un fenómeno transitorio con una duración media aproximada de dos a cinco semanas; la recuperación suele ser completa en menos de dos meses del nacimiento (raras veces más larga), sin una recaída posterior. Es poco frecuente que la madre miasténica experimente reducción de los movimientos intrauterinos, que sugieren un grado peligroso de miastenia en el feto. Algunos de estos niños presentan artrogriposis al nacimiento, resultado de un periodo sostenido de inmovilidad intrauterina, y esta complicación tiende a recurrir en los nacimientos subsecuentes.

Desde hace mucho tiempo se asumió que esta miastenia neonatal se debe a la transferencia transplacentaria pasiva de anticuerpos anti-AChR. La explicación no es del todo satisfactoria en la medida en que los anticuerpos contra AChR de la madre se transfieren de ella al feto en todos los embarazos en que están presentes, y la incidencia y la gravedad de la miastenia grave del recién nacido no guarda relación con la gravedad y la duración de la enfermedad de su madre o con el nivel sérico de los anticuerpos contra AChR materno. De hecho, la miastenia del recién nacido puede ocurrir cuando la madre está en fase de remisión.

La plasmaféresis y la administración de anticolinesterásicos en el lactante pueden ayudar a acelerar la recuperación de la miastenia neonatal.

### Síndromes miasténicos congénitos

La bibliografía médica consigna de manera esporádica informes de una miopatía congénita benigna en la que se identifican signos miasténicos en el periodo neonatal o poco después (Véase [cuadro 46-3](#)). Los lactantes afectados nacieron de mujeres que no habían tenido miastenia y en el pasado se les describió bajo encabezados como “miastenia grave del neonato” o “miastenia infantil familiar” ([Greer y Schotland](#); [Robertson et al.](#)) para diferenciar dicho cuadro de la miastenia neonatal de transmisión pasiva.



Cuadro 46-3

SÍNDROMES MIASTÉNICOS HEREDITARIOS Y CONGÉNITOS

<b>Presinápticos</b>				
Apnea episódica	Acetiltransferasa de colina	Primero	Inhibidores de AChE Vigilar apnea	Episodios leves de debilidad; apnea recurrente La ptosis es frecuente
Escasez de vesículas sinápticas	Se desconoce	Primero	Inhibidores de AChE	Debilidad recurrente y a veces intensa
Liberación de cuantos de acetilcolina reducida	Se desconoce	Primero	Inhibidores de AChE y 3,4-aminopiridina	Emaciación, insuficiencia respiratoria, dismorfismo
<b>Sináptico</b>				
Deficiencia de AChE	AChE Cola de colágena para AChE	Primero	Ninguno Evitar inhibidores de AChE	Debilidad difusa, ptosis
Sinopatía variedad DOK-7	Mutación en DOK-7	Primero	Ninguno	Debilidad de cintura pélvica, ptosis
<b>Postsinápticos</b>				
Síndrome de conducto lento	Subunidades de AChR	Primero a sexto	Quinidina, inhibidores de AChE Evitar 3,4-DAP	Ptosis, debilidad difusa, retraso en la aparición de signos motores definitorios A menudo muestra atrofia de la cara dorsal de antebrazos
Síndrome de conducto rápido	Subunidades de AChR	Primero	3,4-DAP	Ptosis, debilidad recurrente, retraso en el desarrollo motor
Deficiencia primaria de AChR	Subunidades de AChR	Primero	Inhibidores de AChE, 3,4-DAP	Ptosis, debilidad recurrente, retraso en el desarrollo motor
Deficiencia de rapsina	Rapsina	Primero	Inhibidores de AChE, 3,4-DAP	Ptosis, debilidad recurrente
Deficiencia de plectina	Plectina	Primero	3,4-DAP	Signos miasténicos, epidermólisis ampollosa
Síndrome de Escobar	Subunidad γ-AChR fetal defectuosa	Intrauterina	Madurez, con remplazo de la subunidad γ por la ε-AChR	Artrogriposis, insuficiencia respiratoria, pterigión (membrana epitelial)

AChE, acetilcolinesterasa; AChR, receptor de acetilcolina; DAP, diaminopiridina; IVlg, inmunoglobulina intravenosa; MuSK, cinasa mioespecífica.

En las décadas de 1970 y 1980, cuando se establecieron las bases autoinmunitarias de la miastenia grave y se definieron sus aspectos morfológicos y fisiológicos, las diferencias entre esta enfermedad y las formas familiares del lactante se hicieron evidentes. Desde entonces, se han descrito por lo menos ocho síndromes miasténicos congénitos definidos y raros con base en sus aspectos electrofisiológicos y ultraestructurales, y otros más se han podido caracterizar en parte.

Como se señala en el [cuadro 46-3](#), los síndromes de miastenia congénita son defectos hereditarios en los componentes del aparato presináptico,

sináptico o postsináptico. En general, los defectos comprenden resíntesis o empacamiento de ACh, o escasez de vesículas sinápticas (presinápticas); deficiencia de liberación de cuantos; deficiencia de la esterasa de ACh de la placa terminal (sináptica) o anomalías cinéticas y en los conductos de AChR, o deficiencia del receptor (postsináptico). Se calcula que el defecto es postsináptico en 75% de los casos.

En lo que respecta al cuadro clínico, estos trastornos se caracterizan por la aparición desde la etapa neonatal de debilidad fluctuante y a veces progresiva que puede ser muy intensa, en ocasiones hipotrofia muscular importante, ptosis persistente y ausencia de anticuerpos contra AChR y MuSK en suero. Más aún, la aparición de los trastornos entre hermanos sugiere la posibilidad de herencia (por un mecanismo típicamente autosómico recesivo). En el recién nacido el dato más importante y que orienta hacia la presencia del trastorno es el agravamiento de la ptosis y la debilidad de músculos bulbares y respiratorios con el llanto. En etapa ulterior de la lactancia otros tipos de actividad sostenida pueden originar tales síntomas y también parálisis oculares fluctuantes y fatiga fácil anormal. Los signos motores definitorios de cada etapa del crecimiento pueden retrasarse. En algunos casos la debilidad miasténica y la fatiga fácil se manifiestan hasta la segunda o tercera décadas de la vida. La prueba con fármacos anticolinesterásicos a veces es positiva en algunas formas de miastenia congénita, como se menciona más adelante, pero casi siempre es negativa.

Dos de las enfermedades miasténicas congénitas: tanto el *síndrome de conductos rápidos* como el de *conductos lentos* son consecuencia de mutaciones en las subunidades del AChR que aceleran respectivamente (conducto rápido) o retrasan (conducto lento) la cinética de abertura y cierre del conducto receptor (Croxen et al.). Otro tipo de miastenia congénita bien definido, que por lo general causa artrogriposis y crisis apnéica recurrentes, aunque a veces es de comienzo tardío (puede aparecer incluso a los 48 años) se atribuye a mutaciones en el gen de “rapsina”. Se piensa que la proteína rapsina interviene para conservar la integridad de la membrana postsináptica (véase Burke et al.). La deficiencia de la enzima necesaria para sintetizar y empacar ACh en vesículas (acetiltransferasa de colina) origina una miopatía congénita con episodios de apnea inducida por estrés. En otro tipo las vesículas sinápticas se forman de modo inadecuado y en número escaso. Estos trastornos, dado que en gran medida son defectos presinápticos, mejoran con inhibidores de esterasa de acetilcolina (AChE, *acetylcholine esterase*). En comparación, los niños con miastenia congénita por deficiencia de AChE experimentan deterioro extraordinario si reciben inhibidores de la AChE. Tres trastornos que afectan estructuras postsinápticas (el síndrome de conducto rápido, la deficiencia de AChR y los síndromes miasténicos asociados a deficiencias de rapsina y plectina) también responden a la inhibición de AChE y 3,4-DAP, en tanto que los dos fármacos son peligrosos en personas con el síndrome de conducto lento.

Otra variedad congénita de la miastenia, de descubrimiento reciente, es la inducida por una mutación recesiva del gen *DOK-7*, que induce una simplificación de la estructura sináptica sin alterar los receptores de acetilcolina (Beeson et al.). Las manifestaciones clínicas, descritas por Palace et al. (2007), son la debilidad con distribución en cinturas escapular y pélvica que produce retraso de la marcha una vez que el niño alcanza otras metas del desarrollo motor normal, y la ptosis que inicia a edad temprana.

Milone et al. describieron una categoría más de síndromes congénitos con defectos en la liberación presináptica de cuantos de acetilcolina y una extraña enfermedad miasténica prenatal llamada *síndrome de Escobar* (artrogriposis, pterigiones e insuficiencia respiratoria), cuya causa se rastreó hasta mutaciones en la subunidad  $\gamma$  del receptor para acetilcolina, un componente que sólo se expresa en la etapa fetal y con la maduración se sustituye por la subunidad  $\epsilon$  (Hoffman et al.).

Los estudios de A.G. Engel permiten definir y clasificar de manera sistemática dichos trastornos en una serie de investigaciones extensas con más de 100 casos. La relación detallada y actual de la investigación se expone en la revisión de Ohno y Sine y el capítulo del tema de la monografía *Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders*.

### Debilidad miasténica por antibióticos y otros fármacos y por toxinas naturales del entorno

Muchos fármacos pueden ocasionar un síndrome miasténico o empeorar la miastenia grave por su acción en estructuras presinápticas o postsinápticas (Véanse cap. 41 y cuadro 46-2). En el caso del paciente no miasténico, ello suele ocurrir en presencia de hepatopatías o nefropatías que permiten la acumulación excesiva del fármaco causal. En esas condiciones el estado miasténico es agudo y dura horas o días, con recuperación completa en tanto el paciente no sucumba a la insuficiencia respiratoria. Se afectan tanto los músculos oculares, faciales y bulbares, tal como sucede en la miastenia nativa. El tratamiento consiste en brindar apoyo respiratorio, interrumpir la administración del fármaco dañino e intentar revertir el bloqueo en la placa final mediante soluciones intravenosas de gluconato de calcio, complementos de potasio y anticolinesterasas, según las líneas sugeridas por Argov y Mastaglia.

Más de 30 fármacos que se emplean en la actualidad (distintos a los anestésicos) pueden interferir en la transmisión neuromuscular en individuos por lo demás normales. Los más importantes de ellos son los antibióticos aminoglucósidos y quinolonas. Se informa debilidad miasténica con 18 antibióticos diferentes, pero en particular con neomicina, kanamicina (en menor grado con gentamicina), colistina, estreptomina, polimixina B y

ciertas tetraciclinas ([McQuillen et al.](#); [Pittinger et al.](#)). Está demostrado que estos fármacos trastornan la descarga de transmisiones al interferir en los flujos de iones de calcio en las terminaciones nerviosas. Las quinolonas fluoradas (fluoroquinolonas), ejemplificadas por [ciprofloxacino](#), afectan la actividad presináptica y postsináptica. Éstas son en especial peligrosas cuando se administran a pacientes miasténicos, pero pueden emplearse si es necesario para tratar infecciones en el individuo que ya recibe apoyo ventilatorio.

Otras sustancias (en particular los insecticidas organofosforados y los gases neurotóxicos) provocan parálisis al unirse a la acetilcolinesterasa y bloquear la hidrólisis de la ACh. La placa terminal permanece despolarizada y no responde a los estímulos nerviosos. Las más importantes de estas sustancias son: 1) la toxina botulínica, que se fija a las terminaciones motoras colinérgicas y bloquea la descarga cuántica de ACh; 2) el veneno de la araña viuda negra, que causa una descarga masiva de ACh que resulta en contracción muscular y después parálisis por falta de ACh; 3) la *d*-tubocurarina, que se fija a los receptores de ACh; 4) el [suxametonio](#) y el decametonio, que se fijan también a los receptores de ACh; 5) los organofosforados, que se fijan de manera irreversible a las esterasas de [acetilcolina](#), y 6) el malatión y el paratión, que inhiben la esterasa de la [acetilcolina](#). Las acciones de todas estas sustancias, excepto los “gases neurotóxicos” organofosforados, son transitorias.

La administración de *d*-penicilamina produce un tipo de miastenia inusual. La debilidad es típica porque la fuerza aumenta en reposo (como sucede con la [neostigmina](#) y el edrofonio) y los hallazgos electrofisiológicos también son los mismos. En estos casos [Vincent et al. \(1978\)](#) observaron anticuerpos contra el receptor de ACh en el suero; de aquí que deba asumirse que ésta es una forma de miastenia grave autoinmunitaria inducida. Estos aspectos difieren de la debilidad causada por los aminoglucósidos (véase la revisión de Swift). Rara vez se observa miastenia grave autoinmunitaria típica como parte de la enfermedad crónica del injerto contra hospedador en los sobrevivientes a largo plazo (dos a tres años) de los alotrasplantes de médula ósea.

Se conoce un gran grupo de neurotoxinas naturales presentes en el ambiente que actúan en la unión neuromuscular e inducen parálisis muscular con una distribución similar a la de la miastenia grave. Los venenos de serpientes, arañas y garrapatas son toxinas animales comunes y bien conocidas, como la ciguatera y toxinas relacionadas (del pez que ingirió ciertos dinoflagelados), el curare (de las plantas) y *Clostridium botulinum*, todos los cuales se revisan en otras partes de este libro, en particular en el [cap. 41](#). El envenenamiento con estas neurotoxinas naturales constituye un problema de salud pública importante en muchas partes del mundo. [Senanayake y Roman](#) revisaron esta clase de trastornos de la transmisión neuromuscular.

## MIOTONÍAS, PARÁLISIS PERIÓDICAS Y ESTADOS DE ACTIVIDAD PERSISTENTE DE LA FIBRA MUSCULAR (CONDUCTOPATÍAS)

En esta sección se expone una categoría de trastornos caracterizados por perturbaciones de la excitabilidad eléctrica de la membrana del músculo estriado. Si bien sus manifestaciones principales consisten en episodios de parálisis generalizada y miotonía, hay muchas más. Otro grupo de enfermedades relacionado está unificado por actividad espontánea y persistente de la fibra muscular; se describe más adelante en este capítulo. Desde hace tiempo, las miotonías se clasifican como un grupo especial de enfermedades musculares caracterizadas por el signo clínico de miotonía, que en las clasificaciones antiguas se incluían con las distrofias musculares. Esta idea se derivaba de que la miotonía se entendía en la forma clásica de una distrofia miotónica, tema que se expone en el [cap. 45](#). De igual modo, antes de que se conocieran los aspectos fundamentales de su mecanismo, las parálisis periódicas (mejor llamadas *parálisis episódicas*) eran consideradas metabolopatías de músculos. Sin embargo, ahora se sabe que muchas enfermedades con miotonía como signo principal y el conjunto de procesos que originan parálisis muscular episódica no son degenerativos ni distróficos. Los estudios clínicos y electrofisiológicos indican que la miotonía es el signo fundamental de muchos cuadros no distróficos, entre los que destaca la forma de parálisis periódica hiperpotasémica y la miotonía congénita. En la actualidad se sabe que la mayor parte de esas enfermedades son causadas por mutaciones de genes que codifican conductos de iones del cloro, sodio, calcio o potasio en la membrana de la fibra muscular, razón por la cual se les conoce como *enfermedades de conductos iónicos* o con la forma coloquial “conductopatías” (véase [Ryan y Ptáček](#)). Dentro de ese grupo hay también una serie de cuadros musculares sin miotonía y sólo con parálisis periódica.

Dado que estos son trastornos de la excitabilidad de la membrana muscular, no resulta extraño que los defectos primarios se localicen en los conductos iónicos que dependen de voltaje. Por analogía, se previó que las conductopatías iónicas intervendrían en otras dos categorías de enfermedades en las que hay alteraciones de la excitabilidad de la membrana y sobre todo epilepsias y arritmias cardíacas, situación que ya ha sido corroborada (véase análisis sobre epilepsias en el [cap. 15](#)). A lo largo del proceso se definió una serie de variantes nuevas de miotonía no distrófica. Los estudios moleculares, sobre todo los de [Rüdel, Lehmann-Horn \(2004\)](#) y [Ricker et al.](#), identificaron los defectos fundamentales en las miotonías y las parálisis episódicas, al tiempo que definieron sus vínculos. [Hanna et al.](#) y [Cannon](#), y [Heatwole et al.](#), han revisado los aspectos biológicos de los conductos iónicos y las mutaciones relacionadas con enfermedad.

En el **cuadro 46-4** se resumen los signos principales de las enfermedades de los conductos iónicos que afectan los músculos y más adelante se describen los integrantes de cada grupo.

Cuadro 46-4

**PRINCIPALES MIOTONÍAS Y PARÁLISIS PERIÓDICAS HEREDITARIAS (CONDUCTOPATÍAS)**

CONDUCTO AFECTADO	COLORO	COLORO	SODIO	SODIO	CALCIO	CALCIO	POTASIO
Enfermedad	Miotonía congénita (de <b>Thomsen</b> )	Miotonía generalizada ( <b>Becker</b> )	Parálisis periódica hiperpotasémica	Paramiotonía congénita (Eulenburg)	Parálisis periódica hipopotasémica	Hipertermia maligna	Enfermedad de Andersen
Tipo de herencia	Dominante	Recesiva	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante
Gen	<i>CLCN1</i>	<i>CLCN1</i>	<i>SCN4A</i>	<i>SCN4A</i>	Receptor de <i>DHP</i>	<i>RYR1</i>	<i>KCNJ2</i>
Proteína del conducto	<i>CLC1</i>	<i>CLC1</i>	Subunidad $\alpha$	Subunidad $\alpha$	Receptor de dihidropiridina	Receptor de rianodin	Conducto del potasio con rectificación interna
Miotonía (eléctrica)	++	++	+/-	++	—	—	—
Miotonía (clínica)	++	+++	+/-	—	—	—	—
Paramiotonía (clínica)	—	—	+/-	+++	—	—	—
Parálisis episódica	—	—	+++	+/-	+++	—	+
Comienzo	Forma congénita, hasta la niñez tardía	Final de la niñez o antes	Primer decenio	Paramiotonía desde el nacimiento	Final de la niñez hasta los 39 años	Todas las edades	Niñez
<i>Factores desencadenantes</i> Se intensifica con el ejercicio	—	—	—	+++	—	—	+
Surge después del ejercicio	++	++	++	—	++	—	—
Aparece en el	—	—	+	—	—	—	—

ayuno							
Después de una carga de carbohidratos	—	—	—	—	+	—	—
Después de una carga de potasio	—	—	++	+/-	—	—	—
Frío	+	+	+	+++	+	—	—
Embarazo	+	+	++	++	+	—	?
Fenómeno de “calentamiento”	++	++	+	—	+	—	—
Afectación de músculos inervados por pares craneales	+	+	+	++	—	—	++
Hipertrofia muscular	++	+	—	—	—	—	—
Miopatía permanente	—	+	++	—	++	—	+
CK en suero durante el ataque	De normales al límite superior	Aumenta 2 a 3 veces	Incremento	Aumento de 5 a 10 veces	Normal a un poco aumentadas	Incremento extraordinario	Normal
K sérico durante el ataque	Normal	Normal	Incremento	Normal	Disminución	Normal	Alto, bajo o normal
K sérico entre uno y otro ataque	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Miopatía significativa (miopatía vacuolar)	—	—	++	—	++	Rabdomiólisis, núcleos	Agregados tubulares
Tratamiento	Mexiletina, si es necesaria para la miotonía	Mexiletina, si es necesaria para miotonía	Durante el ataque, usar solución glucosada y de calcio; en la profilaxis, usar <a href="#">acetazolamida</a> , CHO y dieta con poco potasio	Mexiletina, si es necesaria para la miotonía	KCl durante los ataques y <a href="#">acetazolamida</a> entre uno y otro	<a href="#">Dantroleno</a> intravenoso	<a href="#">Acetazolamida</a>

CHO, carbohidratos; +, leve; ++, moderada; +++, grave.

## Enfermedades de los conductos del cloro

### Miotonía congénita (enfermedad de Thomsen)

Es una enfermedad poco frecuente del músculo esquelético que inicia al principio de la vida y se caracteriza por miotonía, hipertrofia muscular, evolución no progresiva y herencia dominante. Se diferencia claramente de la distrofia miotónica, que se caracteriza por una degeneración progresiva de las fibras musculares y tiene una base genética diferente. La enfermedad de Thomsen es causada por uno de varios defectos moleculares hereditarios en el gen del conducto del cloro que depende de voltaje (*CLCN1*), (véase [Koch et al.](#)). Es interesante que muchas mutaciones se comporten como rasgos dominantes en tanto que otras tengan un patrón de herencia dominante o recesivo ([cuadro 46–4](#)). Más adelante se describe el mecanismo fisiológico por el cual estas mutaciones alteran los flujos de iones a través de la membrana muscular y causan miotonía.

#### Historia

Este trastorno fue identificado por primera vez en 1876 por Julius Thomsen, un médico danés que sufría la enfermedad junto con otros 20 miembros de su familia de cuatro generaciones distintas. La designación de *ataxia muscular* no fue correcta, pero su descripción no dejó ninguna duda respecto de su naturaleza, caracterizada por “calambres tónicos de los músculos voluntarios acompañados de indisposición psíquica hereditaria”. Este aspecto no fue sometido a estudios ulteriores y ahora se considera que sus causas fueron un error de interpretación. En 1881, Strümpell asignó a la enfermedad el nombre *miotonía congénita* y en 1883 Westphal la denominó *enfermedad de Thomsen*. Erb ofreció la primera descripción de la patología y resaltó otros dos aspectos particulares: la hiperexcitabilidad y la hipertrofia musculares. En 1923, Nissen, sobrino nieto de Thomsen, amplió la genealogía original a 35 casos en siete generaciones, y en 1948 Thomsen, en su monografía actualizó la información del trastorno que aún es una referencia clínica útil.

La miotonía, que es el espasmo tónico del músculo después de una contracción voluntaria potente, es el signo principal y el más representativo de la enfermedad. Como se destaca en el [capítulo 2 y 45](#), ese fenómeno refleja hiperexcitabilidad eléctrica de la membrana muscular. En la [figura 2–19](#) se incluye la representación electrofisiológica del espasmo, y en el [capítulo 2](#) se describe su fisiología. Es más intensa después de un periodo de inactividad. Las contracciones repetidas “desgastan” el músculo, por decirlo de algún modo, y los movimientos posteriores de una serie se tornan más rápidos y eficaces. Rara vez se observa lo contrario, en cuyo caso sólo los movimientos ulteriores de una serie inducen miotonía (*miotonía paradójica*); por lo general, éste es un rasgo de otro trastorno, la paramiotonía congénita inducida por frío (véase más adelante). A diferencia de los calambres, el espasmo miotónico es indoloro, pero después de la actividad prolongada pueden surgir mialgias nocturnas (sensaciones de pinchazos dolorosos en los músculos hiperactivos) que resultan muy molestas. La observación de cerca revela reblandecimiento de los músculos durante el reposo y la contracción inicial no parece ser mucho más lenta.

Como ya se mencionó, la enfermedad por lo común se hereda como un rasgo dominante, de modo que suele afectar a otros miembros de la misma familia. Su naturaleza congénita se advierte incluso en la etapa neonatal porque los ojos del pequeño se abren con lentitud después de haber llorado o estornudado y las extremidades inferiores son notablemente rígidas cuando intenta dar los primeros pasos. En otros casos la miotonía se manifiesta más tarde, durante el primer o el segundo decenio de vida. Los músculos están bien proporcionados y pueden hipertrofiarse, pero rara vez al grado que se observa en la forma recesiva de la enfermedad, que se describe más adelante.

A pesar de tener un aspecto musculoso, estos pacientes son incompetentes en las actividades deportivas a consecuencia de la miotonía. Cuando es grave, la miotonía afecta todos los músculos esqueléticos, pero sobre todo resulta muy notable en las extremidades inferiores. A veces los intentos de caminar y correr se ven tan impedidos que el paciente da traspiés y cae. Otros músculos de las piernas y el tronco también entran en espasmo, lo mismo que los de la cara y las extremidades superiores. Uno de los signos característicos es la miotonía de la prensión, en la que la persona no puede relajar la mano después de prender o sujetar algo y extiende los dedos en forma lenta uno por uno. En ocasiones un ruido repentino o un susto producen rigidez generalizada y caída al suelo. Los movimientos suaves y pequeños, como el parpadeo o la excitación de los reflejos tendinosos, no inician la miotonía, en tanto que el cierre firme de los párpados, como cuando se estornuda, desencadena un espasmo que durante varios segundos puede impedir la abertura completa de los ojos. En algunos casos ocurren espasmos de los músculos extraoculares que dan por resultado estrabismo. Si el paciente no habla durante algún tiempo, a veces desarrolla disartria importante; al despertar por la noche no puede caminar sin antes mover las piernas durante unos minutos. Es posible que tenga dificultades para levantarse de una silla o para subir escaleras luego de un periodo de reposo. Aflojar un grupo de músculos después de una sucesión de contracciones no impide la aparición de la miotonía en otro grupo ni en



el mismo si se emplea en otro tipo de movimientos. Los músculos liso y cardíaco no se afectan y la inteligencia es normal. Tampoco se observa la cara estrecha, calvicie frontal, cataratas y cambios endocrinos de la distrofia miotónica, como se señala en el [capítulo 45](#). Es muy probable que la miotonía que se torna evidente durante la lactancia represente más la variante congénita que distrofia miotónica, en la que la miotonía rara vez inicia durante los primeros años de la vida.

En la mayor parte de los casos, la miotonía también puede inducirse con un golpecito sobre un músculo del vientre con un martillo de percusión (miotonia de percusión). A diferencia del bulto o el reborde producido por el músculo hipotiroideo o caquético (mioedema), la contracción miotónica abarca todo un fascículo o todo un músculo y, a diferencia del fenómeno de irritabilidad idiomuscular (contracción de un fascículo en respuesta a un golpe en el músculo), persiste durante varios segundos. La lengua reacciona de manera similar cuando se le percute. Un estímulo eléctrico descargado en el punto motor en un músculo induce una contracción prolongada (reacción miotónica de Erb). En la enfermedad de Thomsen, como en casi todas las formas de miotonía, la rigidez se intensifica un poco con el frío. En un día frío, las personas afectadas pueden tener un gesto contraído persistente, con ojos cerrados después de un estornudo. Los autores atendieron a dos hermanos con este problema que, un día cálido de verano, permanecieron casi inmóviles varios segundos en el fondo de una piscina fría por muchos segundos hasta que cedió la rigidez lo suficiente para nadar y salir a la superficie. Sin embargo, como ya se mencionó, la miotonía notable inducida por el frío es un signo más característico de la paramiotonía congénita (véase más adelante).

La biopsia no revela ninguna otra anomalía más que aumento de tamaño de las fibras musculares, cambio que sólo ocurre en los músculos hipertróficos. Como a menudo sucede en las fibras de volumen incrementado, la nucleación central es un poco más frecuente que en el músculo normal. Las fibras grandes contienen mayor número de miofibrillas de estructura normal. Schröder y Adams no pudieron discernir ningún cambio morfológico importante en el material de biopsia bien fijado que examinaron bajo el microscopio electrónico.

DeJong aplicó el nombre de *miotonia de Levior* a una forma hereditaria dominante de miotonía congénita en la que los síntomas se expresan de manera más leve y aparecen más tarde que en la enfermedad de Thomsen. [Lehmann-Horn et al. \(1995\)](#) identificaron en dos pacientes con miotonía familiar de Levior una mutación del mismo conducto del cloro (*CLCN1*) implicado en la enfermedad de Thomsen. Por ello, parece que este padecimiento es sólo una forma leve de la enfermedad de Thomsen.

#### Diagnóstico

En los pacientes que refieren espasmos, calambres y rigidez, la miotonía debe diferenciarse de varios de los trastornos con actividad muscular persistente descritos en el [capítulo 45](#). Ninguna de estas enfermedades cursa con miotonía por percusión o con la anomalía característica de la descarga miotónica en el electromiograma (EMG). Las únicas posibles excepciones son el síndrome de Schwartz-Jampel de rigidez hereditaria combinada con talla baja e hipertrofia muscular y el síndrome del hombre rígido, que se analizan en el [capítulo 45](#).

Surge incertidumbre diagnóstica en pacientes que *sólo presentan miotonía* durante una fase temprana de la vida y en quienes luego se comprueba la existencia de distrofia miotónica clásica (tipo 1) o quienes detectan la miotonía en la edad adulta coexistente con debilidad proximal leve y se observa que tienen distrofia miotónica tipo 2 (véase más adelante). La miotonía de la distrofia miotónica suele ser leve, y en varias familias a las que los autores dieron seguimiento era posible apreciar cierto grado de debilidad y la facies que caracteriza al síndrome incluso en la niñez temprana. Éste no es el caso en la distrofia miotónica tipo 2, que es menos frecuente, en la que no hay características dismórficas (también denominada miopatía miotónica proximal [PROMM, *proximal myotonic myopathy*]; véase el [cap. 45](#) y secciones posteriores de este capítulo). Además, en la paramiotonía congénita ocurre miotonía de inicio temprano, pero de nuevo tiende a ser leve y afecta sobre todo los músculos orbiculares de los ojos, los elevadores de los párpados y la lengua; rara vez hay duda respecto del diagnóstico por el empeoramiento con la actividad continua y episodios notorios de parálisis y miotonía inducidas por frío.

En pacientes con músculos muy voluminosos es necesario considerar no sólo miotonía congénita, sino también hiperdesarrollo de tipo familiar, miopatía hipotiroidea, síndrome de Bruck-de Lange (hipertrofia muscular congénita, retraso mental y trastorno extrapiramidal del movimiento), miotonía de Becker (véase más adelante), distrofia de Duchenne y, sobre todo, miopatía hipertrófica (hipertrofia muscular verdadera); este último trastorno causa interés debido a que en fecha reciente se describieron la proteína aberrante (miostatina) y el defecto genético que le son propios. Por supuesto, la hipertrofia muscular no es un signo de distrofia miotónica. La demostración de miotonía mediante percusión y estudio EMG suele resolver el problema, aunque debe notarse que en casos excepcionales de enfermedad de Thomsen puede ser difícil demostrar la persistencia de la contracción. En el hipotiroidismo tal vez el EMG muestre descargas extrañas de alta frecuencia (seudomiótónicas). Sin embargo, no ocurre miotonía verdadera, el mioedema es notable y, junto con otros signos de deficiencia tiroidea, hay dilación de la contracción y la relajación de los reflejos

tendinosos que no se observa en la miotonía congénita.

### Tratamiento

La quinina es eficaz para reducir la miotonía, pero se utiliza en la actualidad con poca frecuencia debido al riesgo (bajo) que conlleva de producir taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (*torsade de pointes*). La [procainamida](#), en dosis de 250 a 500 mg cada 6 h, y la mexiletina, 100 a 300 mg cada 8 h, ayudan a aliviar la miotonía, pero ambas han dejado de usarse por diversas razones. Dosis de 100 mg de difenilhidantoinato tres veces al día también son útiles en algunos casos. Asimismo, el antiarrítmico cardiaco tocainida (1 200 mg al día) demostró ser benéfico, pero a veces causa agranulocitosis y, por tanto, ya no se recomienda. En un estudio se demostró que la mexiletina puede ser útil en un grupo de miotonías no distróficas raras ([Statland et al.](#)).

### Miotonía generalizada (enfermedad de Becker)

Es una segunda forma de miotonía congénita que se hereda como rasgo autosómico recesivo. Al igual que la forma dominante de Thomsen, se debe a una mutación alélica del gen que codifica el conducto del ion del cloro de la membrana de la fibra muscular. Las manifestaciones clínicas de las variantes recesiva y dominante son similares, excepto porque la miotonía en la variante recesiva no se manifiesta sino hasta los 10 a 14 años de edad, o incluso después, y tiende a ser más grave en la forma que se hereda con variante dominante. La miotonía aparece por primera vez en las extremidades inferiores y se extiende hacia el tronco, brazos y cara. La presencia de hipertrofia es invariable. Puede haber debilidad distal leve y atrofia relacionada; esto se observó en los antebrazos de 28% de 148 pacientes de Becker y en los músculos esternocleidomastoideos en 19%. La dorsiflexión de los pies estaba limitada y las contracturas fibrosas eran frecuentes. También los músculos proximales de la pierna y el brazo pueden estar debilitados. El aspecto más preocupante de la enfermedad es la debilidad transitoria que sigue a la contracción muscular inicial tras un periodo de inactividad. El progreso de la enfermedad continúa hasta cerca de los 30 años de edad, y, de acuerdo con [Sun y Streib](#), después la evolución se mantiene sin cambios. A diferencia de lo que ocurre en la enfermedad de Thomsen, la concentración de creatina cinasa (CK, *creatine kinase*) puede aumentar. La atrofia testicular, las anomalías cardíacas, la calvicie frontal y las cataratas (rasgos que caracterizan la distrofia miotónica) están notablemente ausentes.

### Enfermedades del conducto del sodio

Las enfermedades principales dentro de esta categoría son la *parálisis periódica hiperpotasémica* y la *paramiotonía congénita*. Variantes de la parálisis periódica hiperpotasémica son los trastornos derivados *parálisis periódica normopotasémica*, *miotonía que reacciona a acetazolamida*, *miotonía fluctuante* y *miotonía permanente*. Todas ellas provienen de mutaciones en el gen que codifica la subunidad  $\alpha$  del conducto del sodio operado por voltaje en la membrana del músculo esquelético (*SCN4A*).

### Parálisis periódica hiperpotasémica

Los signos esenciales de esta enfermedad son debilidad generalizada episódica de comienzo rápido e incremento de la concentración de potasio sérico durante las crisis. Un signo característico es la debilidad posterior a un lapso de reposo después del ejercicio. Este tipo de parálisis periódica fue descrito por primera vez y diferenciado de la forma más común (hipopotasémica) por [Tyler et al.](#) en 1951. Cinco años después, Gamstorp describió los casos de dos familias más con la enfermedad y le dio el nombre de *adinamia episódica hereditaria*. Conforme se publicaron más ejemplos se advirtió que en muchos de los enfermos había grados menores de miotonía, lo cual hizo que se vinculara el trastorno con paramiotonía congénita (véase más adelante). La parálisis periódica hiperpotasémica se relaciona con un defecto de la subunidad  $\alpha$  del gen del conducto del sodio ([Fontaine et al., 1990](#)). En la actualidad se advierte que existen variantes propias de la parálisis periódica hiperpotasémica que son genéticamente distintas; todas se acompañan de hiperexcitabilidad de la membrana a causa de retrasos en el proceso de inactivación del conducto del sodio después de despolarización de la membrana, lo que se expone más adelante.

### Manifestaciones clínicas

El mecanismo de herencia es autosómico dominante y el trastorno suele comenzar en la lactancia y la niñez. De modo característico, los ataques de debilidad aparecen antes del desayuno y más adelante en el día, en particular cuando la persona reposa después de haber realizado algún ejercicio; en este caso, la debilidad aparece 20 a 30 min después de la posición sedentaria. El individuo advierte dificultad que comienza en piernas, muslos y parte baja de la espalda y que se extiende a manos, antebrazos y hombros en cuestión de minutos o más. Los músculos del cuello y craneales se

afectan sólo en las crisis más graves; los músculos respiratorios suelen estar indemnes. Los reflejos tendinosos disminuyen o se pierden conforme los músculos dejan de ser excitables. Por lo general, las crisis duran 15 a 60 min y la recuperación puede acelerarse con ejercicio moderado. Después de un ataque, la debilidad leve puede persistir durante uno o dos días. Los ataques pueden ocurrir todos los días en los casos graves; durante la adolescencia tardía y los primeros años de la edad adulta, cuando el paciente se vuelve más sedentario, los ataques pueden disminuir e incluso desaparecer del todo. En ciertos grupos musculares, si la miotonía coexiste, es difícil separar los efectos de la paresia de los de la miotonía. De hecho, cuando se previene un ataque de paresia mediante movimientos continuos, pueden formarse bultos dolorosos firmes en los músculos de la pantorrilla. Sin embargo, por lo general la presencia de miotonía sólo puede detectarse con electromiografía. Algunos pacientes con ataques repetidos quedan con debilidad permanente y agotamiento de los músculos proximales de las extremidades.

A menudo, aunque no siempre, el K sérico se eleva durante el ataque de debilidad hasta un nivel de 5 a 6 mmol/L. Esto se relaciona con aumento de la amplitud de las ondas T en el electrocardiograma (ECG) y disminución sérica de sodio (Na) debido a su entrada en el músculo. Con el incremento de la excreción urinaria de potasio (K), el K sérico disminuye y la crisis se interrumpe. El K sérico es normal o sólo un poco alto entre los ataques.

Las crisis de parálisis son virtualmente idénticas en todas las variantes clínicas de la enfermedad. En la variante paramiotónica que se analiza más adelante, las crisis se vinculan con miotonía paradójica (miotonia inducida por el ejercicio y también por el frío).

La *prueba de provocación*, que se efectúa cuando el paciente tiene desempeño normal y con una supervisión cuidadosa, consiste en administrar por vía oral 2 g de KCl en un líquido sin azúcar y repetir la dosis cada 2 h hasta completar cuatro, si es que se necesitan todas para provocar el ataque. La prueba se administra en estado de ayuno y de preferencia de inmediato después del ejercicio. Lo habitual es que la debilidad tenga una latencia de 1 a 2 h luego de la administración del potasio. El paciente debe monitorizarse de manera rigurosa con ECG y estimaciones frecuentes del K sérico. La prueba nunca debe efectuarse durante un ataque de debilidad o en caso de función renal reducida ni en diabéticos que necesitan insulina.

El *tratamiento* de este síndrome es el mismo que el de la paramiotonía congénita, que se describe más adelante.

#### Parálisis periódica normopotasémica

Esta forma de parálisis episódicas se asemeja a la forma hiperpotasémica casi en todo, excepto en que el potasio sérico no se incrementa y no rebasa los límites normales, incluso durante los ataques más graves. Sin embargo, algunos pacientes son sensibles a la carga de potasio ([Poskanzer y Kerr](#)); no sucede así en otras patologías semejantes ([Meyers et al.](#)). El trastorno se transmite como rasgo autosómico dominante y está demostrado que el defecto básico se origina en la misma mutación que la parálisis periódica hiperpotasémica, de la cual puede considerarse una variante.

#### Paramiotonía congénita (enfermedad de Eulenburg)

##### Manifestaciones clínicas

En esta enfermedad los ataques de parálisis periódica se relaciona con la miotonía, que puede ser de tipo paradójico, es decir, que se desarrolla durante el ejercicio y empeora conforme éste prosigue. Además, una miotonía generalizada, a menudo acompañada de debilidad, es inducida por la exposición al frío. En algunos pacientes la miotonía puede desencadenarse incluso en un ambiente tibio. La debilidad puede ser difusa, como la parálisis periódica hiperpotasémica, o limitarse a la parte del cuerpo que está fría. Como se comenta en secciones anteriores, el frío intensifica en cierta medida muchos tipos de miotonía, pero ese signo es más característico de la paramiotonía y es justo en ella donde la debilidad inducida por el frío persiste a horas de haber comenzado, incluso a pesar de que se caliente el cuerpo. La miotonía de percusión puede ser provocada en la lengua y en la eminencia tenar. Según [Haass et al.](#), la miotonía que se presenta de manera constante en un ambiente tibio disminuye con las contracciones repetidas, en tanto que la inducida por el frío se incrementa al repetir las contracciones (miotonia paradójica).

Al igual que la parálisis periódica hiperpotasémica, la paramiotonía congénita se transmite como rasgo autosómico dominante y ambas enfermedades se han relacionado con el mismo gen (*SCN4A*), que codifica la subunidad  $\alpha$  del conducto del sodio de la membrana muscular, y se deben a mutaciones alélicas.

##### Datos de laboratorio

Tanto en la parálisis periódica hiperpotasémica como en la paramiotonía congénita, el K sérico suele exceder los límites normales durante accesos de debilidad, pero la parálisis se observa con concentraciones de 5 meq/L o menos. Cada paciente parece tener una concentración crítica de K en suero

que, si se rebasa, se acompaña de debilidad. (Esto ha generado que algunos autores llamen a la parálisis periódica *dependiente de potasio*.) La administración de **cloruro de potasio** (KCl) que aumenta la concentración sérica de K a más de 7 meq/L (nivel que no tiene efecto alguno en personas normales) invariablemente induce un ataque. Como se mencionó, hay que vigilar en forma seriada el ECG durante las pruebas de provocación comentadas. En el EMG se advierte descarga miotónica en todos los músculos, incluso a temperaturas normales. Puede haber aumento de las concentraciones de CK.

Los estudios *in vitro* del músculo de pacientes con rigidez y debilidad inducidas por el frío demuestran que conforme la temperatura se reduce, la membrana muscular se despolariza de manera progresiva al punto que las fibras son no excitables (Lehmann-Horn et al., 1987). Un antagonista de los conductos del sodio (tetrodotoxina) evita la despolarización inducida por frío. En los individuos con paramiotonía (pero no en los que experimentan parálisis periódica hiperpotasémica), Subramony et al. observaron disminución del potencial de acción muscular compuesto en respuesta al enfriamiento del músculo, lo que plantea la duda de si los dos síndromes (parálisis hiperpotasémica y paramiotonía) son o no iguales.

Algunos pacientes con paramiotonía, como los que tienen otras formas de parálisis periódicas, pueden desarrollar con lentitud, años después, una miopatía que produce debilidad persistente. En algunos casos es tan grave que se asemeja al patrón de una distrofia muscular de cinturas de comienzo tardío. Sin embargo, en el caso de la paramiotonía se advierten pocos cambios histológicos, sobre todo vacuolas en algunas de las fibras musculares, y signos mínimos de degeneración de miofibrillas.

### Tratamiento

La mayoría de los pacientes con parálisis periódica hiperpotasémica y sus variantes se beneficia con el uso profiláctico del inhibidor de la anhidrasa carbónica **acetazolamida**, 125 a 250 mg cada 12 u 8 h (de manera paradójica, puesto que tiende a producir retención del potasio). La **acetazolamida** disminuye la frecuencia de los ataques y brinda alivio moderado de la miotonía. No se han realizado estudios comparativos de la **acetazolamida** en tales trastornos, pero una investigación de la diclorfenamida, un inhibidor similar de la anhidrasa carbónica demostró una menor frecuencia de crisis paralíticas en las formas hipopotasémica e hiperpotasémica de la parálisis periódica (Tawil et al. y Sansone et al.). Sin embargo, en algunos pacientes los ataques de parálisis hiperpotasémica primaria y de miotonía congénita son muy poco frecuentes, demasiado breves o muy leves para emprender tratamiento continuo.

La administración de diuréticos como la **hidroclorotiazida** (0.5 g/día), para mantener la concentración sérica de K <5 meq/L, también previene las crisis, pero conlleva el riesgo de inducir grados peligrosos de hipopotasemia. Cuando la miotonía es más problemática que la debilidad, es posible que 200 mg de mexiletina cada 8 h constituyan la mejor alternativa, debido a que previenen tanto la miotonía inducida por el frío como por el ejercicio, pero no modifican la frecuencia de las crisis agudas. Es posible obtener cierto beneficio adicional cuando se agregan agonistas  $\beta$  adrenérgicos inhalados, como albuterol o **salbutamol**. Algunos estudios sugieren que un fármaco de este grupo, el clenbuterol, podría tener un efecto directo sobre el bloqueo del conducto del sodio, independiente de su activación de los receptores adrenérgicos. Dosis de 400 a 1 200 mg al día de **procainamida** o tocinida, derivado lidocaínico, también son útiles contra la miotonía (la tocinida conlleva un pequeño riesgo de agranulocitosis).

Para el tratamiento de un episodio agudo y grave, lo común es restaurar la potencia con la administración de 1 a 2 g intravenosos de gluconato de calcio. Si no se obtienen buenos resultados después de unos cuantos minutos, conviene probar la solución intravenosa de glucosa o la combinación de glucosa e insulina e **hidroclorotiazida**, para disminuir la concentración de potasio sérico.

### Otros trastornos del conducto del sodio

Otros cuadros iniciales diversos de parálisis periódica hereditaria se relacionan con mutaciones del gen que codifica la subunidad  $\alpha$  del conducto del sodio del músculo esquelético y probablemente representan variantes de la enfermedad. Una de ellas, descrita por primera vez por Ricker et al., se denomina *miotonía fluctuante* porque en ella la gravedad de la rigidez muscular fluctúa de un día a otro. Por lo demás, los aspectos clínicos son semejantes a los de la miotonía congénita, incluso el que se refiere a la provocación de los ataques de miotonía mediante ejercicio. La rigidez muscular sólo es un poco sensible al frío, pero se agravaba de manera notable cuando se ingiere potasio y, lo que es más interesante, nunca progresa hasta debilidad o parálisis muscular. *Miotonía permanente* es el nombre que se ha dado a la miotonía grave y persistente y a la hipertrofia extraordinaria de músculos, en particular del cuello y los hombros. En el EMG se advierte actividad muscular continua. La enfermedad fue identificada durante la genotipificación de un individuo que había sido señalado por Spaans et al. como ejemplo de síndrome de Schwartz-Jampel “miógeno”, pero afecta el mismo conducto de cloro que en la parálisis periódica hiperpotasémica.

Trudell et al. estudiaron a 14 pacientes de una gran genealogía con miotonía autosómica dominante, cuya característica principal era empeoramiento

periódico de la miotonía acompañado de dolor muscular y rigidez más intensos en cara y manos. Los síntomas se incrementaban con el frío (lo que sugirió paramiotonía) y el endurecimiento grave y la rigidez palpable ocurrían al cabo de 15 min de la ingestión de potasio, pero ninguna de estas medidas produjo debilidad muscular. La biopsia muscular descubrió una tasa normal de fibras de los tipos 1, 2A y 2B, lo que diferenció aún más este trastorno de la miotonía congénita típica, en la que el número de fibras del tipo 2B puede estar reducido. Todos los pacientes de una familia tratados con el inhibidor de la anhidrasa carbónica [acetazolamida](#) experimentaron una resolución importante de los síntomas en 24 h, de ahí el nombre *miotonía que responde a la acetazolamida*. En la actualidad este trastorno se relaciona con una alteración molecular específica del gen del conducto del sodio como ocurre en la parálisis periódica hiperpotasémica ([Ptácek et al., 1994b](#)).

[Rosenfeld et al.](#) describieron una forma más de *miotonía congénita dolorosa* atribuible a una mutación nueva en el gen de la subunidad  $\alpha$  del conducto del sodio (*SCN4A*). Los familiares afectados sufrían debilitamiento doloroso, en particular grave en los músculos intercostales. Además, el dolor era resistente al tratamiento con [acetazolamida](#) y otros antimiotónicos (mexiletina y tocainamida) y no lo ocasionaba la ingestión de alimentos ricos en potasio, situación distinta de los casos similares más raros que mejoraban con la [acetazolamida](#). Por último, respecto de las conductopatías debe mencionarse que las toxinas marinas (ciguatoxina, tetrodotoxina, saxitoxina) producen, como se describe en el [capítulo 41](#), su efecto sobre los nervios periféricos y centrales al bloquear los conductos del sodio, pero tienen muy poco efecto evidente sobre la función muscular.

### Fisiopatología de la miotonía y la parálisis periódica hiperpotasémica

Tanto en la miotonía congénita como en la parálisis hiperpotasémica, la ausencia de grandes cambios morfológicos y la importancia del fenómeno miotónico en cada una de las fibras musculares coinciden con un trastorno del conducto del sodio (Véase también el [cap. 2](#)). Esto es compatible con el hecho de que la miotonía persiste después de administrar curare; lo anterior descarta los estímulos nerviosos de entrada como el origen de la hiperexcitabilidad de la miofibrilla.

El patrón electromiográfico de un músculo miotónico indica descargas características que persisten una vez que cesa la contracción voluntaria. La tensión de las fibras del músculo miotónico disminuye poco a poco como consecuencia de esas sucesiones prolongadas de potenciales de acción muscular ([fig. 2-19](#)). Algunos de esos potenciales posdescarga tienen el alcance de las fibrilaciones, pero otros tienen la misma magnitud que las unidades motoras normales. Por tal razón, los trazos electrofisiológicos permiten diferenciar la miotonía de las contracturas (p. ej., las que aparecen en la enfermedad de McArdle, en la que no hay actividad eléctrica del músculo). En experimentos clásicos realizados en la década de 1940 por Denny-Brown y Foley se estimularon fibras aisladas directamente y se advirtió que era posible producir descargas miotónicas sólo con una serie de estímulos y no con un solo estímulo aislado. Esos investigadores también advirtieron que la serie miotónica de potenciales disminuía poco a poco de tamaño. La percusión desencadena la miotonía porque se imparte una excitación breve, repetitiva y relativamente intensa de la membrana muscular.

La base biofísica de la miotonía se comprende bien en la actualidad en lo relativo al funcionamiento de los conductos del cloro y el sodio en la membrana del miocito y sus estructuras internas. Es notable la correspondencia entre los modelos matemáticos de las propiedades eléctricas de la membrana muscular y los signos clínicos de las parálisis miotónicas y periódicas. Durante el potencial de acción normal en todos los tejidos nerviosos y musculares, la despolarización de la membrana termina gracias a dos hechos: la inactivación inducida por despolarización del conducto del sodio (que termina la penetración de la corriente de sodio) y la acción subsecuente de la corriente potásica de salida. En el músculo, la terminación de un potencial de acción obliga a la intervención de otro factor más. Por su gran tamaño, la excitación de la fibra muscular implica despolarización que se propaga no sólo en la superficie de la célula, sino también en sentido radial al centro del miocito a través de los túbulos transversos (túbulos T). Éstos son estructuras muy angostas cuyo espacio interno está en continuidad con el espacio extracelular. Cuando se activa la corriente de repolarización con salida de potasio, los iones de potasio penetran en los túbulos desde el citoplasma muscular. Por sí misma, esta acumulación tubular de potasio despolarizaría la membrana muscular y prolongaría la excitación. Esto no se produce en circunstancias normales porque hay una gran conductancia oponente de cloro en los túbulos que contrarresta la influencia de la acumulación de potasio.

Los primeros datos de la importancia del conducto del cloro en este proceso de estabilización eléctrica fueron generados por Bryant gracias a estudios *in vitro* del músculo miotónico de cabra, en los que advirtió una menor conductancia de cloro en el sistema tubular transversal. Los estudios ulteriores de músculo obtenido de sujetos con miotonía congénita, realizados por [Lipicky y Bryant \(1971\)](#), demostraron una pequeña conductancia similar de cloro. Jentsch y Steinmeyer *et al.* (véase [Koch et al.](#)) confirmaron en un modelo murino la mutación de un conducto del cloro muscular que podía producir miotonía y más tarde describieron las primeras mutaciones del conducto del cloro en seres humanos (*CLCN1*).

Como se indicó, un hecho esencial para la repolarización normal de una membrana excitable es la inactivación rápida de la corriente de sodio al interior de la célula. Este proceso de inactivación rápida y completa del conducto del sodio es entorpecido por las mutaciones del conducto del sodio

implicadas en la parálisis periódica hiperpotasémica. Las mutaciones originan inactivación imperfecta del mismo y culminan en una nueva abertura aberrante y temprana. En tal circunstancia la repolarización es incompleta, de modo que el miocito se torna más reexcitable y esta hiperexcitabilidad es la que origina la miotonía en la parálisis periódica hiperpotasémica. El problema se autorrefuerza porque en la medida que la membrana no se repolariza del todo, su inactivación electrolítica se vuelve cada vez menos eficaz. Si no se detiene tal proceso, el resultado es una despolarización excesiva que vuelve al miocito inexcitable, estado que corresponde a la fase paralítica de la parálisis periódica hiperpotasémica. Estos signos se manifiestan en el músculo hiperpotasémico *in vitro* (Cannon et al.) y pueden ser recapitulados en simulaciones por computadora de conductos aberrantes. Es probable que en el curso de horas diversos mecanismos de compensación (como la activación de las bombas de trifosfatasa de adenosina [ATPasa, *adenosine triphosphatase*] de Na-K) restauren la excitabilidad original de la membrana muscular.

## Enfermedades del conducto del calcio

### Parálisis periódica hipopotasémica

Es la forma mejor conocida de parálisis periódica. La historia de la enfermedad es difícil de rastrear, pero quizá la primera descripción inconfundible sea la de Hartwig en 1874, a la que siguieron las de Westphal (1885) y Oppenheim (1891). Goldflam (en 1895) llamó por primera vez la atención sobre la vacuolización importante de las fibras musculares que es característica del proceso. En 1937, Aitken et al. describieron concentraciones séricas bajas de potasio durante los ataques de parálisis que era posible revertir con la administración de potasio, lo que sentó las bases para que después se diferenciara de las formas hiperpotasémica de la parálisis periódica. Para los lectores de habla inglesa, la monografía de Talbott es la mejor revisión histórica del tema e incluye todos los casos informados hasta 1941; las revisiones recientes de Layzer, y de Lehmann-Horn et al. (2004) son valiosas.

El patrón habitual de herencia es autosómico dominante con penetrancia reducida en mujeres (tasa varones-mujeres de tres o cuatro a uno). Fontaine et al. (1990, 1994) localizaron la mutación en una región que contiene el gen que codifica la subunidad  $\alpha$  del conducto del calcio del músculo esquelético, y se han identificado las mutaciones de aminoácido (sentido equivocado) en el gen actuante (*CACNA1S*). Esta subunidad, que es parte del complejo de receptores de dihidropiridina, se localiza en el sistema tubular transversal. Se cree que esta región actúa tanto como sensor de voltaje que controla la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico (y por tanto media el acoplamiento excitación-contracción), como poro conductor del calcio. Se desconoce la precisión con la que la función reducida del conducto del calcio se relaciona con los ataques de debilidad muscular inducidos por hipopotasemia, pero la mayor parte de las mutaciones afectan la proteína en forma tal que permiten la fuga de un catión (Matthews et al.). Sin embargo, cerca del 10% de los casos se debe a una mutación en el conducto del sodio ya descrito, *SCN4A*.

### Manifestaciones clínicas

En la experiencia de los autores, la enfermedad se manifiesta clínicamente después de la adolescencia y es mucho más grave en los varones. Sin embargo, en la revisión de Talbott de 152 casos, 40 presentaron los síntomas antes del décimo año de vida, y 92, antes del decimosexto. El ataque característico se produce durante la segunda mitad de la noche o las primeras horas de la mañana, después de un día de ejercicio agotador; las comidas ricas en carbohidratos favorecen su aparición. Algunos pródromos son hambre o sed excesivos, xerostomía, palpitaciones, sudoración, diarrea, nerviosismo y sensación de laxitud o fatiga, pero éstos no siempre preceden a los ataques. Por lo regular, el paciente descubre debilidad leve o intensa de las extremidades al despertar. Sin embargo, también ocurren crisis diurnas, sobre todo después de una siesta tras una comida abundante. El ataque evoluciona en un plazo de minutos a varias horas; en su momento álgido puede dejar al paciente tan desvalido que es incapaz de pedir ayuda. Una vez que se establece, la debilidad dura unas cuantas horas si es leve o varios días cuando es grave.

La distribución de la parálisis varía. Los músculos de las extremidades se afectan antes y a menudo con mayor gravedad que los del tronco, y tal vez los músculos proximales son más susceptibles que los distales. Con frecuencia las piernas se debilitan antes que los brazos, pero en casos excepcionales este orden se invierte. Los músculos que escapan al daño con mayor probabilidad son los de ojos, cara, lengua, faringe, laringe, diafragma y esfinterianos, aunque a veces incluso éstos se afectan. Cuando la crisis está en su fase máxima, los reflejos tendinosos se reducen o suprimen y los reflejos cutáneos pueden desaparecer. Por lo general, conforme el ataque cede, la fuerza retorna primero a los músculos que se afectaron al final. Cefalea, agotamiento, diuresis y en ocasiones diarrea pueden seguir al ataque. No se observa miotonía; de hecho, las evidencias clínicas o EMG de miotonía excluyen el diagnóstico de parálisis periódica hipopotasémica.

Las crisis de parálisis tienden a presentarse en intervalos de pocas semanas y a disminuir en frecuencia con la edad. En raras ocasiones la parálisis respiratoria o los trastornos del sistema de conducción del corazón causan la muerte. Estos casos se notificaban sobre todo en la etapa previa a los cuidados intensivos modernos.



Las *variantes atípicas* incluyen debilidad de una extremidad o de ciertos grupos musculares, parálisis braquial bilateral (incapacidad para levantar los brazos o cepillarse el cabello) y debilidad transitoria al llevar a cabo actividades cotidianas como caminar. Algunos pacientes de los autores tenían pie equinovaro desde el inicio de la vida. Otros individuos desarrollaron miopatía proximal grave de progreso lento con fibras vacuoladas y degeneradas y potenciales de acción miopáticos durante la parte media de la vida adulta, en algunos casos mucho después de que los ataques de parálisis periódica se interrumpieran.

#### Datos de laboratorio

Los ataques se acompañan de reducción de las concentraciones séricas de potasio, hasta de 1.8 meq/L, pero casi siempre en niveles que no generan paresia en sujetos normales. La disminución del K sérico se relaciona con poco o ningún aumento de la excreción urinaria de potasio. Es posible que durante una crisis penetren en las fibras musculares grandes cantidades de K, aunque tal explicación quizá sea incompleta. Algunos episodios tienen lugar con concentraciones casi normales de K y la debilidad persiste por un tiempo después de que se han restaurado las cifras séricas. La cantidad sérica de K se normaliza durante la recuperación. Si bien es indudable la importancia de los cambios de K en la patogénesis de la debilidad muscular, la sensibilidad marcada a las reducciones pequeñas del K sérico sugiere la participación de otros factores y concede a la disminución de K un lugar secundario.

Como ocurre en la parálisis hiperpotasémica, la debilidad muscular en esta enfermedad se acompaña de disminución de la amplitud de los potenciales de acción muscular y más tarde su desaparición; asimismo, deja de haber excitación por la estimulación supramáxima del nervio periférico o por un esfuerzo voluntario potente. La disminución de la fuerza precede la pérdida de los potenciales de la unidad motora y la imposibilidad de la propagación de los potenciales de acción sobre la superficie de la fibra. Los potenciales de polarización de fibras musculares calculados mediante registros intracelulares inicialmente son normales a pesar de que el sarcolema no propague los impulsos. Se esperaría que la fibra muscular se hiperpolarizara al pasar K hacia su interior, pero en realidad se despolariza. Rüdél *et al.* atribuyen ese cambio a un incremento de la conductancia del sodio. También los cambios ECG inician con concentraciones de K un poco menores que las normales (cerca de 3 meq/L); consisten en intervalos PR, QRS y QT prolongados, y aplanamiento de las ondas T.

El diagnóstico cuando el paciente se encuentra en estado normal puede ser más fácil con *pruebas de provocación*. Con el paciente bajo vigilancia cuidadosa, incluso ECG, la administración oral de 50 a 100 g de glucosa o la carga con 2 g de NaCl cada hora hasta siete dosis, seguidas por ejercicio vigoroso, desencadenan un ataque que después puede interrumpirse con la administración por vía oral de 2 a 4 g de KCl (lo opuesto de lo que ocurre en la parálisis periódica hiperpotasémica).

#### Cambios patológicos

Las fibras musculares son de manera uniforme un poco grandes, pero el cambio más notable, en particular durante las etapas degenerativas tardías de la enfermedad, es la vacuolización del sarcoplasma. Las miofibrillas están separadas por vacuolas redondas u ovales que contienen líquido transparente, tal vez agua, y unos cuantos gránulos positivos a la tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff*). También se observan cambios patológicos en las miofibrillas y las mitocondrias, e incrementos focales en el glucógeno muscular. Las fibras musculares aisladas pueden experimentar degeneración segmentaria. Los estudios de microscopia electrónica demuestran que las vacuolas surgen como resultado de proliferación y degeneración de los organelos membranosos dentro del retículo sarcoplásmico y los túbulos transversales (A.G. Engel).

#### Tratamiento

Las siguientes medidas pueden ser útiles para evitar los ataques: dieta hiposódica (menos de 160 meq/día), no consumir comidas abundantes, no exponerse al frío y recibir 250 mg de [acetazolamida](#) tres veces al día. Sorprende un poco el hecho de que ese fármaco aminore la frecuencia de ataques porque es calurético, pero quizá actúe por medio de la producción de acidosis; algunos pacientes han empeorado con su consumo. Los individuos que no reaccionan a la [acetazolamida](#) pueden tratarse con el inhibidor más potente de anhidrasa carbónica, diclorfenamida (50 a 150 mg/día), o con la [espironolactona](#) o triamtereno, diuréticos que ahorran potasio (ambos en dosis de 25 a 100 mg/día); sin embargo, en estos casos se debe tener cautela con la administración simultánea de complementos de potasio orales. La administración diaria de 5 a 10 g de [cloruro de potasio](#) (KCl) por vía oral en una solución no endulzada evita los ataques en muchos enfermos; al parecer, esta medida se puede repetir en innumerables ocasiones. Si llega a ser ineficaz, quizá se obtengan buenos resultados mediante una dieta con pocos carbohidratos, poco sodio y abundante potasio, en combinación con un preparado de liberación lenta de dicho ion.

En caso de *ataque agudo*, deben administrarse 0.25 meq de KCl/kg por vía oral o, si no se tolera, alguna otra sal de potasio. Si esa dosis es insuficiente y no hay mejoría en 1 a 2 h, quizá sea necesario administrar KCl por vía intravenosa: 0.05 a 0.1 meq/kg IV al principio en una dosis rápida a una velocidad segura, seguidos por 20 a 40 meq de KCl en [manitol](#) al 5%; deben evitarse la glucosa o el NaCl como soluciones portadoras. Para la polimiopatía progresiva tardía que ocurre después de muchas crisis graves de parálisis periódica, [Dalakas y Engel](#) informaron restablecimiento satisfactorio de la fuerza con la administración de diclorfenamida por largo tiempo. El ejercicio regular (no muy agotador) es conveniente para mantener al paciente en buenas condiciones.

### Parálisis periódicas potasémicas secundarias

Además de las parálisis potasémicas hereditarias descritas, se identifican crisis transitorias de debilidad relacionadas con diversas alteraciones adquiridas del metabolismo del potasio (en especial hipopotasemia); éstas incluyen tirotoxicosis, aldosteronismo, deficiencias de 17 $\alpha$ -hidroxilasa ([Yazaki et al.](#)), intoxicación con bario ([Lewi y Bar-Khayim](#)), ingestión de ácido glicirrónico (una sustancia del regaliz que tiene actividad mineralocorticoide) y abuso de hormona tiroidea ([Layzer](#)). Otras formas de debilidad hipopotasémica secundaria se observan en pacientes que sufren insuficiencia renal y suprarrenal crónica o trastornos causados por pérdida de potasio, como sucede con el uso excesivo de diuréticos o laxantes (la causa más frecuente en la práctica clínica). (La insuficiencia renal con hiperpotasemia también puede inducir debilidad importante.)

### Tirotoxicosis con parálisis periódica

Ésta es una forma especial de parálisis periódica hipopotasémica secundaria y ocurre sobre todo en varones adultos jóvenes (a pesar de la incidencia más elevada de tirotoxicosis en las mujeres), con mucha más frecuencia en los de origen japonés o chino (Pothiwala). [Okinaka et al.](#) observaron que en Japón, 8.9% de los varones con tirotoxicosis tenía parálisis periódica comparado con sólo 0.4% de las mujeres; las cifras correspondientes para la población china fueron 13% y 0.17% ([McFadzean y Yeung](#)). El trastorno paralítico no se relaciona con la gravedad del hipertiroidismo. Se dice que la inducción de hipertiroidismo no incrementa la frecuencia ni la gravedad de los ataques en los pacientes con las formas familiares de la parálisis periódica. Por lo tanto, es probable que la tirotoxicosis desenmascare otro tipo de parálisis periódica hereditaria, aunque la ocurrencia familiar en los casos tirotóxicos es excepcional. En términos clínicos, los ataques de parálisis son muy similares a los del tipo hipopotasémico familiar, excepto por la mayor tendencia a las irregularidades cardíacas. Como en la forma familiar, los músculos paralizados son inexcitables. El [cloruro de potasio](#) restaura la fuerza en los ataques paralíticos y el tratamiento del hipertiroidismo previene su recurrencia.

### Debilidad hipopotasémica en el aldosteronismo primario (síndrome de Conn)

En 1955, [Conn et al.](#) describieron por primera vez la debilidad hipopotasémica causada por hipersecreción de aldosterona, mineralocorticoide suprarrenal de importancia primordial. En el *aldosteronismo primario*, la causa de la hipersecreción se encuentra en la propia glándula suprarrenal, por lo general un adenoma cortical suprarrenal y menos a menudo hiperplasia corticosuprarrenal. Aunque el trastorno no es frecuente (se produce en cerca del 1% de pacientes hipertensos no seleccionados), su reconocimiento es esencial para administrar un tratamiento eficaz. A menudo el aldosteronismo persistente se relaciona con hipernatremia, poliuria y alcalosis, que predisponen a los pacientes tanto a los ataques de tetania como a la debilidad hipopotasémica. En un análisis de 145 pacientes con aldosteronismo primario, [Conn et al. \(1964\)](#) observaron que la debilidad muscular persistente era un síntoma principal en 73% de los casos; hubo ataques intermitentes de parálisis en 21% y tetania en 21%. Estas manifestaciones fueron mucho más frecuentes en las mujeres que en los varones, a diferencia de la preponderancia de los varones entre los pacientes con parálisis periódica hipopotasémica de tipo familiar. Como ya se mencionó, en ocasiones excepcionales el aldosteronismo primario es producido por la ingestión crónica de regaliz; la causa es su contenido de ácido glicirrónico, un mineralocorticoide potente ([Conn et al., 1968](#)).

Las fibras musculares de los pacientes con aldosteronismo primario muestran necrosis y vacuolización. Desde el punto de vista ultraestructural, las áreas necróticas se caracterizan por disolución de los miofilamentos con vacuolas degenerativas; las fibras no necróticas contienen vacuolas fijas a la membrana y muestran dilatación del retículo sarcoplásmico y anomalías del sistema tubular transversal, lo que sugiere que la vulnerabilidad de esas estructuras puede ser la causa de la necrosis de la fibra muscular ([Atsumi et al.](#)).

### Hipertermia maligna

Este impresionante síndrome se manifiesta durante la anestesia general en personas susceptibles; algunas de ellas sufren de una conductopatía evidente. Se caracteriza por incremento extraordinario y rápido de la temperatura corporal, rigidez muscular extrema y una tasa alta de mortalidad. Desde el informe original de Denborough y conforme se obtuvo más experiencia con esta entidad, se demostró que en algunos casos es una

polimiopatía metabólica heredada como rasgo dominante que hace al individuo vulnerable a cualquier anestésico volátil, en particular halotano y el relajante muscular succinilcolina. La causa fundamental en un gran número de casos es una aberración en un componente del conducto del calcio, rianodina. Se calcula que la hipertermia maligna ocurre aproximadamente una vez cada 50 000 anestesiases generales.

## Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico completo es sorprendente, pero los anestesiólogos se han vuelto expertos en detectar sus primeras fases e interrumpir el proceso. A medida que la anestesia con halotano o un fármaco inhalado similar se induce o se administra succinilcolina para la relajación muscular, los músculos maxilares se tornan inesperadamente tensos (en vez de relajarse), rigidez que pronto se extiende a todos los demás músculos. A continuación, la temperatura corporal aumenta a 42°C o 43°C y hay taquipnea y taquicardia. El pH sanguíneo puede disminuir a 7 o menos. Es posible que ocurra mioglobinuria franca y la CK sérica suele alcanzar concentraciones muy altas. Puede sobrevenir un colapso circulatorio y muerte en alrededor del 10% de los casos, o quizás el paciente sobreviva y su recuperación sea gradual. En algunos casos la misma sucesión de acontecimientos (incremento de la temperatura y acidosis) ocurre sin espasmo muscular. Con la muerte temprana del paciente, en la microscopia de luz los músculos pueden parecer normales. Si la persona sobrevive varios días, las muestras de músculo indican necrosis segmentaria dispersa y fagocitosis del sarcoplasma sin inflamación. Los pacientes con una miopatía congénita particular (miopatía central) y aquéllos con el síndrome de King-Denborough mencionado antes son proclives a la hipertermia maligna, como se indicó en el [capítulo 45](#).

## Fisiopatología y etiología

La patogenia de la hipertermia maligna es el tema de investigaciones numerosas. Durante la fase de rigidez, el consumo de **oxígeno** del músculo se triplica mientras el de lactato en suero se incrementa 15 a 20 veces. El músculo de los individuos afectados es anormalmente sensible a la **cafeína**, que induce contractura *in vitro*. Se cree que el halotano actúa de modo semejante a la **cafeína**, es decir, libera calcio desde el retículo sarcoplásmico e impide su reaccumulación, con lo que interfiere en la relajación muscular. El cambio fisiológico esencial es el incremento del calcio intracelular.

Se obtuvo un conocimiento mayor sobre la enfermedad por una variedad de cerdos con cualidades endogámicas producidos para estudiar el desarrollo muscular, en la cual se presentan espasmos musculares (contracturas reales) e hipertermia tras la administración de anestésicos. Esos cerdos tienen un defecto hereditario del receptor de la rianodina, una proteína componente del conducto del calcio del sarcoplasma que es sensible tanto a la **cafeína** como a la rianodina. Sin embargo, en menos del 20% de los seres humanos con susceptibilidad a la hipertermia maligna aparece uno de los distintos defectos similares de la rianodina. Se cree que otras mutaciones alélicas no identificadas de dicha proteína receptora u otra que controla la estructura del conducto del calcio son la causa del resto de los casos. Se desconoce a qué se debe la fiebre; es probable que se explique por espasmo muscular, pero no puede excluirse un efecto del anestésico sobre los centros reguladores del calor.

Los indicios respecto de cuáles pacientes se encuentran en riesgo de padecer este trastorno tienen diversos orígenes. Otros miembros de una familia pueden haber entrado en colapso o fallecido durante la anestesia. Algunos de los individuos susceptibles muestran ciertas anomalías miopáticas y musculoesqueléticas ([Isaacs y Barlow](#)). Una constelación dismórfica de este tipo consiste en talla baja, ptosis, estrabismo, paladar ojival, luxación rotuliana y xifoescoliosis, y fue detectada en varias familias (síndrome de King-Denborough; véase [Denbrough, Forster y Lovell](#)). Como se menciona en el [capítulo 45](#) en relación con las miopatías congénitas, la miopatía de núcleos centrales (en ocasiones denominada de núcleos múltiples) a menudo se complica por hipertermia maligna. Esto se puede entender en la medida en que los dos trastornos están vinculados con el gen que codifica el receptor de la rianodina; las dos enfermedades provienen de variaciones alélicas ([Quane et al.](#)). También se ha señalado que otra enfermedad muscular rara (miopatía de Evans, por haber atacado a esa familia) puede ser un cuadro predisponente común. Su mecanismo de herencia es un rasgo autosómico y puede ser asintomática hasta que surge la reacción al anestésico, pero algunos individuos tienen consunción de la porción distal de músculos del muslo y una mayor concentración de CK sérica (véase [Harriman et al.](#)).

## Métodos diagnósticos

Algunos métodos para valorar la susceptibilidad de hipertermia maligna han tenido diversas fases de aceptación. El único válido en la actualidad consiste en la exposición *in vitro* al halotano y a la **cafeína** de un fragmento de músculo para biopsia y la detección de la contractura con las dos sustancias; la técnica sólo se practica en unos cuantos centros (véase <http://www.mhaus.org>). Conviene consultar la revisión de Denborough en busca de más detalles acerca de este método y los aspectos generales de la enfermedad.

## Tratamiento

Consiste en la interrupción de la anestesia al primer indicio de espasmo de los maseteros o incremento de la temperatura. La administración intravenosa de [dantroleno](#), que inhibe la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, puede salvar la vida. Se administra una infusión inicial de 1 mg/kg y se incrementa poco a poco hasta que los síntomas ceden; la dosis total no debe exceder los 10 mg/kg. Otras medidas consisten en enfriamiento corporal, hidratación intravenosa, administración de solución intravenosa de bicarbonato de sodio para corregir la acidosis e hiperventilación mecánica para disminuir la acidosis respiratoria. A partir de ese momento en estos individuos debe evitarse la administración de halotano y otros anestésicos volátiles, así como succinilcolina, y los procedimientos quirúrgicos, si son necesarios, deben llevarse a cabo con otros fármacos, como [propofol](#), [óxido nítrico](#), [fentanilo](#), [tiopental](#) (u otros barbitúricos) o anestesia local. El [dantroleno](#) intravenoso (2.5 mg/ kg administrados con lentitud 1 h antes de la anestesia) previene el síndrome, pero no es la primera opción en pacientes con este trastorno.

### Síndrome neuroléptico maligno

Este síndrome, en el que la hipertermia ocurre como reacción idiosincrásica a los neurolépticos, también se acompaña de mionecrosis diseminada. Comparte algunas características con la hipertermia maligna, pero es una entidad diferente, como se expone en el [capítulo 41](#).

## Enfermedades del Conducto del Potasio

El descubrimiento de algunos tipos de trastornos convulsivos que tienen como origen defectos hereditarios del conducto del potasio ha despertado enorme interés y apenas en fechas recientes se ha identificado que una forma de parálisis periódica, la enfermedad de Andersen está vinculada con el conducto del potasio sensible a voltaje.

### Enfermedad de Andersen-Tawil

[Andersen et al.](#) fueron los primeros en señalar una forma propia de parálisis periódica sensible al potasio, caracterizada por la tríada: debilidad periódica sensible al potasio, arritmias ventriculares con síndrome de QT largo y rasgos dismórficos (micrognatia, talla corta, escafocefalia, hipertelorismo, nariz ancha, orejas de implantación baja y dedo índice corto). Este trastorno, llamado a veces “enfermedad de Andersen” no debe confundirse con la enfermedad por almacenamiento de glucógeno de igual nombre, que se expuso en el [capítulo 45](#).

[Sansone et al.](#), después de estudiar el síndrome en cinco grupos familiares, señalaron que el ataque de la parálisis puede acompañarse de hipopotasemia, normopotasemia o hiperpotasemia y que el intervalo QT prolongado es un signo integral de la enfermedad (y a veces el único en una familia particular). [Plaster et al.](#) demostraron que muchos casos de la enfermedad son consecuencia de mutaciones negativas dominantes en el gen *KCNJ2* que codifica un tipo particular de conducto del potasio. Los datos de estudios *in vitro* indican que la mutación merma la capacidad de los conductos preformados para emigrar a la superficie de la membrana, y también anula la capacidad de transporte de corriente del sistema de conductos del potasio. Se esperaría que el defecto entorpezca o disminuya la repolarización de la membrana muscular, y de ese modo vuelva hiperexcitables los músculos estriado y cardíaco.

### Corea fibrilar de Morvan (*Chorée Fibrillaire*)

Esta enfermedad de nombre extraño se incluye en este capítulo porque en muchos pacientes (anti-VGKC) se ha identificado una anomalía en los conductos de potasio regulados por voltaje (VGKC, *voltage-gated potassium channels*) o anticuerpos circulantes contra el conducto. Algunos de estos últimos surgen como resultado de una reacción paraneoplásica al timoma y en ese contexto los autores la han detectado unas 10 veces en un lapso de 40 años. Se caracteriza por una actividad continua de la fibra muscular que se denomina “neuromiotonía” y por ende también puede considerarse entre los trastornos semejantes con actividad muscular constante que se analizan más adelante en este capítulo. Es posible que se presenten hiperhidrosis, pérdida ponderal, insomnio y alucinaciones, y en la mayor parte de los casos descritos hasta ahora el desenlace fue letal en cuestión de meses ([Serratrice y Azulay](#)). Otros anticuerpos pueden acompañar al anti-VGKC, incluido el que actúa contra CASPR2 (más bien en casos de timoma), y LGI1 y cada uno surge en diversas regiones cerebrales, como lo indicó la serie de [Irani et al.](#)

El recambio plasmático (plasmaféresis) revirtió el síndrome en el caso descrito por [Ligouri et al.](#) En algunos casos existe un timoma asociado y su extirpación puede ser curativa. En ocasiones se encuentran bandas oligoclonales débiles en el LCR. No se sabe si los anticuerpos son la causa de las alucinaciones y otros síntomas cerebrales, pero la relación es factible.

Surgió una categoría interesante de enfermedad desencadenada por anticuerpos contra el conducto del potasio controlado por voltaje ([Thieben et](#)

al.), algunas veces paralela a una encefalitis “límbica” idiopática o paraneoplásica, que se describe en el [cap. 30](#).

## OTRAS ENFERMEDADES QUE AFECTAN LA EXCITABILIDAD DE LA MEMBRANA MUSCULAR

Además de los trastornos anteriores, varios síndromes convulsivos ([cap. 15](#)) y una categoría de ataxias espinocerebelares también son atribuibles a mutaciones de los conductos iónicos y se abordan en otras secciones del libro. Para ofrecer una exposición más completa, también se mencionan aquí varias enfermedades causadas por la disfunción secundaria de estos mismos conductos iónicos. La mayor parte de estos trastornos es adquirida y de origen autoinmunitario, como el síndrome miasténico de Lambert-Eaton, resultado de un ataque autoinmunitario a los conductos del calcio que se expuso antes, el síndrome de Isaacs que se debe al daño autoinmunitario a los conductos del potasio y causa neuromiotonía, la encefalitis por anticuerpos contra el conducto del potasio activado por voltaje y contra NMDA ([cap. 30](#)) y la eritromelalgia, con anomalía en el conducto del sodio ([cap. 10](#)). Por tanto, podría esperarse que las alteraciones de los conductos iónicos, ubicuos en todos los tejidos excitables, produzca una gran variedad de enfermedades que afectan estructuras nerviosas centrales y periféricas. A pesar de esto, cada proceso genético y adquirido tiene rasgos muy específicos que sólo afectan al conducto como se expresa en un tejido particular.

### Contractura muscular, seudomiotonía, tétanos y estados relacionados

Muchos de estos estados se describen en el [capítulo 45](#) que aborda las enfermedades musculares. Se reintroducen aquí en relación con enfermedades específicas con las que se asocian.

### Contractura fisiológica causada por deficiencia de fosforilasa (enfermedad de McArdle) y deficiencia de fosfofructocinasa (enfermedad de Tarui)

Las contracturas son ejemplos de un tipo por completo distinto de acortamiento y dureza dolorosos del músculo. En estas dos enfermedades, un niño, adolescente o adulto por lo demás sano empieza a quejarse de debilidad y rigidez, a veces también de dolor con el uso de las extremidades. La contracción y relajación musculares son normales cuando el paciente está en reposo, pero la actividad extenuante, sobre todo en condiciones de isquemia, hace que los músculos se acorten de manera gradual por la falta de relajación. Los músculos contraídos en estos trastornos, a diferencia de los músculos con un calambre, síndromes por actividad muscular continua o miotonía y otros espasmos involuntarios, ya no utilizan energía, razón por la cual no hay casi ninguna actividad eléctrica en el EMG. Este trastorno se denomina *contractura fisiológica*. Las enfermedades de McArdle y Tarui se describen con más detalle en una sección posterior.

### Seudomiotonía

Este fenómeno se observa en el *hipotiroidismo*, en el que las fibras musculares se contraen y relajan despacio, una respuesta fácil de demostrar en los reflejos tendinosos, sobre todo en el de Aquiles. Los músculos son grandes y experimentan edema. Cuando se contraen generan ondas de contracción lenta. Parece que la base de este trastorno es la lentitud en la reacumulación de iones calcio en el retículo endoplásmico, así como el desacoplamiento de los filamentos de actina y miosina. El EMG muestra pospotenciales después de la contracción voluntaria, pero no se parecen a las descargas típicas que se desvanecen (“carreras miotónicas”; [fig. 2-19](#)) de la miotonía verdadera.

[Lambert y Goldstein](#), así como Brody, describieron un síndrome muy relacionado en el que el ejercicio induce contractura indolora. La contracción muscular es normal, pero la fase de relajación se vuelve cada vez más lenta durante el ejercicio. [Lambert y Goldstein](#) se refirieron a esto como un tipo inusual de miotonía, y Brody, como una disminución del “factor relajante”. La relajación lenta también se ha atribuido a la menor captación de calcio en el retículo sarcoplásmico. En algunos casos, la enfermedad se transmite como rasgo recesivo con una mutación que afecta la función de la *adenosina* trifosfatasa (ATP-asa) de calcio del retículo sarcoplásmico. En otros casos, la enfermedad se transmite como rasgo dominante sin vínculo genético con la ATP-asa de calcio. Es probable que este último proceso esté más relacionado con las distrofias musculares y se menciona en el [capítulo 45](#) en esa sección.

### Tétanos

Este trastorno tóxico se caracteriza por espasmos persistentes de los músculos esqueléticos debido al efecto de la toxina tetánica en las neuronas espinales (células de Renshaw y otras), cuya función natural es inhibir las neuronas motoras (véase “[Tétanos](#)” en el [cap. 41](#)). Conforme la enfermedad evoluciona, las actividades que estimulan las neuronas en condiciones normales (p. ej., contracción voluntaria y sobresalto por estímulos visuales y

auditivos) inducen espasmos involuntarios. El sueño tiende a disminuirlos y se suprimen con la anestesia raquídea y el curare. La EMG muestra el patrón de interferencia esperado de los potenciales de acción musculares. Una vez que el músculo se mantiene en contracción persistente, se dice que el estado acortado no se elimina mediante el bloqueo con [procaína](#) ni el corte del nervio (en animales), pero este tipo de *contractura miostática* no se ha demostrado en seres humanos.

El efecto de la toxina tetánica en las neuronas inhibitoras espinales es análogo al de la estricnina. La toxina también actúa en la unión neuromuscular, lo que ha sido más difícil de evaluar en vista de su potente acción central. [Price et al.](#) aplicaron inyecciones locales de esta toxina en animales y demostraron su ubicación en las placas terminales motoras. Se une al gangliósido en la membrana axónica y se transporta por flujo retrógrado a la médula espinal, donde induce los efectos locales del tétanos. Las neuronas que inervan las fibras musculares tipo 1 de sacudida lenta son más sensibles que los que inervan fibras tipo 2 de sacudida rápida. El número de las vesículas presinápticas aumenta, la [acetilcolina](#) (ACh) se bloquea y la lesión axónica terminal puede paralizar las fibras musculares. Luego siguen los potenciales de fibrilación y los brotes axónicos. Las similitudes con el síndrome del hombre rígido se mencionan más adelante.

### Mordedura de araña viuda negra

Unos cuantos minutos después de la mordedura, la toxina producida por esta araña causa un síndrome impresionante de calambres y espasmos, luego hay rigidez dolorosa de los músculos del abdomen, tronco y piernas. Los espasmos van seguidos de debilidad. También hay vasoconstricción, hipertensión e hiperactividad autonómica. Si la muerte no ocurre en las primeras 24 a 48 h, la recuperación es completa. El veneno de la araña se localiza en la región presináptica e induce la liberación rápida de cuantos de ACh. Las vesículas se agotan. Hay cierta evidencia de que el veneno impide la endocitosis de las vesículas al introducirse en las membranas presinápticas, lo que altera los conductos de conductancia iónica ([Swift](#)).

El tratamiento consiste en infusiones de gluconato de calcio y una diazepam. El [sulfato de magnesio](#) intravenoso también ayuda a reducir la liberación de ACh y controla las convulsiones que a veces se producen. Se vende un antisuero en regiones en las que es frecuente este envenenamiento; acorta el cuadro de manera considerable.

La intoxicación metálica o de otro tipo puede simular una polineuropatía recidivante.

### Estados con actividad muscular persistente

Este grupo de estados clínicos relacionados se caracteriza por cierto grado de actividad muscular regional continua que en algunos casos no pueden distinguirse entre sí. En términos clínicos, es útil clasificarlos en grupos que son causados por: 1) hiperexcitabilidad de los nervios motores periféricos (fasciculaciones y mioquimia); 2) hiperexcitabilidad de las señales motoras de origen central (síndrome de Isaacs, síndrome del hombre rígido); y 3) hiperexcitabilidad no miotónica del músculo (enfermedad del músculo ondulante, síndrome de Schwartz-Jampel).

#### Hiperexcitabilidad del nervio periférico

Este término comprende un conjunto de trastornos en los que la actividad del nervio motor periférico aumenta de tal manera que hay contracciones excesivas, a veces sostenidas, de la unidad motora. Su manifestación más leve es la fasciculación benigna. En la forma más grave, las manifestaciones incluyen neuromiotonía, síndrome de Isaacs y una enfermedad de los conductos iónicos activados por potasio (enfermedad de Morvan o corea fibrilar de Morvan, descrita más adelante) que también puede afectar el cerebro. Por lo general, estos procesos no son familiares y varias líneas de investigación sugieren un origen autoinmunitario adquirido ([Newsom-Davis](#)). Por ejemplo, salvo las fasciculaciones benignas, todos se relacionan más a menudo de lo esperado con enfermedades autoinmunitarias como miastenia grave, y algunas responden a tratamientos inmunitarios, como la plasmaféresis; en el suero del paciente existen anticuerpos contra los conductos del potasio regulados por voltaje, como se mencionó, o con menor frecuencia contra los receptores nicotínicos para [acetilcolina](#) (ACh) ([Vernino y Lennon](#)).

#### Fasciculaciones benignas

Se observan unas cuantas fasciculaciones aleatorias en los músculos de la pantorrilla, los músculos pequeños de la mano, de la cara o de alguna otra parte en la mayoría de las personas normales. Tienen poca relevancia, pero pueden ser motivo de preocupación para los médicos y pacientes que leyeron que las fasciculaciones son un signo temprano de la esclerosis lateral amiotrófica. Una regla clínica sencilla es que las fasciculaciones en los músculos relajados no indican enfermedad del sistema motor, a menos que se acompañen de debilidad, atrofia o cambios en los reflejos.



Las personas sanas experimentan espasmos intermitentes de un músculo (o incluso de una parte de un músculo), como alguno de los músculos de la eminencia tenar, párpados, pantorrillas u orbicular de los párpados. Pueden continuar por días. En la electromiografía, las fasciculaciones benignas tienden a tener una localización más constante y a ser más frecuentes y rítmicas que las fasciculaciones ominosas de la esclerosis lateral amiotrófica, pero estas diferencias no son confiables del todo. Los aspectos fisiológicos de las fasciculaciones se revisan en el [capítulo 2](#) y se muestran en la [fig. 2-20](#). El estudio cuantitativo del tamaño de la unidad motora puede ser útil en estas circunstancias porque demuestra unidades de modelo normal en la forma benigna y unidades grandes anormales de reinervación en caso de enfermedad de la neurona motora.

En ocasiones, las fasciculaciones benignas están diseminadas y pueden durar meses o incluso años. En varios pacientes de los autores recurrieron en brotes separados por meses y duraron varias semanas. No hay cambios en los reflejos, pérdida sensitiva, anomalías en la conducción nerviosa, alteraciones EMG (aparte de las fasciculaciones) ni aumento de las enzimas musculares en suero. La baja energía y la tendencia a la fatiga de algunos de estos pacientes sugieren una enfermedad depresiva endógena, aunque las fasciculaciones no se explican por este mecanismo. A menudo los pacientes refieren una sensación de que los músculos afectados por las sacudidas están débiles, pero esto no puede confirmarse en las pruebas y varios de los pacientes de los autores, que peculiarmente eran casi todos médicos, se quejaban de zonas migratorias de parestesias problemáticas. El dolor sordo o ardoroso puede aumentar después de la actividad y cesa durante el reposo. Son frecuentes la fatiga y la sensación de debilidad. Los autores sospechan que este estado de fasciculaciones refleja una enfermedad de los nervios motores terminales, ya que unos cuantos de los pacientes tenían prolongación de las latencias distales; además, Cöers *et al.* observaron degeneración y regeneración de terminaciones nerviosas motoras en casos similares. Sin embargo, la mayoría de estos casos son benignos y se resuelven en unas semanas o meses. En los casos publicados por [Hudson et al.](#), incluso después de años, el trastorno no evolucionó a atrofia muscular espinal, polineuropatía o esclerosis lateral amiotrófica. Esto concuerda con la experiencia de los autores y con lo publicado por la *Mayo Clinic*, en la que 121 pacientes con fasciculaciones benignas vigilados en algunos casos por más de 30 años, no tuvieron progresión de los síntomas ni padecieron una enfermedad de la neurona motora o neuropatía ([Blexrud et al.](#)). Sin embargo, hay que reconocer que hay casos infrecuentes con fasciculaciones en apariencia benigna en los que la EMG muestra algunos rasgos anormales (p. ej., fibrilaciones raras) en muchos músculos y que más tarde tienen otras manifestaciones de enfermedad de neurona motora. La [carbamazepina](#) y en menor grado el difenilhidantoinato y otros antiepilépticos, ayudan a reducir las fasciculaciones y sensación de debilidad en algunos casos; hay informes de muchos otros fármacos útiles.

### Síndrome de calambre-fasciculación

Es probable que este trastorno sea una variante de la entidad benigna descrita antes en la que las fasciculaciones se acompañan de calambres, rigidez y manifestaciones sistémicas, como intolerancia al ejercicio, tendencia a la fatiga y dolores musculares. Aunque estos síntomas pueden causar cierto grado de discapacidad a las personas afectadas, el pronóstico es bueno. El hallazgo sobresaliente en los estudios fisiológicos es que la estimulación de los nervios periféricos causa disparos musculares sostenidos por los trenes de potenciales de acción prolongados en el nervio motor distal. Este fenómeno puede revelarse en pruebas electrofisiológicas especiales, como describieron [Tahmouh et al.](#) En efecto, ésta es una forma leve de neuromiotonía, que se describe más adelante. En un pequeño número de pacientes con síndrome de calambre-fasciculación es posible demostrar la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra los conductos de potasio activados por voltaje axónicos. La [carbamazepina](#) y la [gabapentina](#) pueden ser beneficiosos.

Además de estos estados benignos, hay varios síndromes de actividad muscular anormal. Los principales son la *mioquimia*, un estado de contracciones sucesivas de las unidades motoras que causan una ondulación casi continua en la superficie corporal, y varios síndromes de *actividad continua de la fibra muscular que se describen a continuación*.

### Mioquimia

Este estado de actividad muscular ondulante anormal puede ser generalizado o limitarse a una parte del cuerpo, como los músculos de los hombros o de las extremidades inferiores. Se observa más a menudo con la desmielinización de un nervio periférico después de una lesión, por lo que es de origen neuropático. Los trastornos subyacentes frecuentes son esclerosis múltiple o síndrome de Guillain-Barré que afecta el nervio facial, así como daño por radiación al plexo braquial o lumbar. En la EMG, las descargas mioquímicas consisten en disparos repetitivos de una unidad motora, con frecuencia de 5 a 60 Hz y recurrencia regular a intervalos de 0.2 a 10 s. Los impulsos surgen en las partes más periféricas del axón de los nervios con daño crónico. En algunos pacientes también hay calambres y los músculos con calambres pueden tener también sacudidas o tener contracciones ondulantes espontáneas premonitorias; es posible que los calambres se acompañen de sudoración. Por tanto, la mioquimia, fasciculación y calambres parecen ser trastornos relacionados, pero no idénticos en términos clínicos.

## Actividad continua de la fibra muscular (síndrome de Isaacs)

La relación de la mioquimia con el estado llamado *actividad continua de la fibra muscular* es ambigua. En la bibliografía hay descripciones esporádicas de pacientes cuyos músculos empezaron a “trabajar” de manera continua en algún momento ([Isaacs](#)). Los términos *neuromiotonía* y *mioquimia diseminada con relajación muscular tardía* son otros nombres aplicados al mismo trastorno. Por ahora hay poca razón para distinguir entre ellos, salvo en los niveles de gravedad. En todos los casos, la actividad excesiva y espontánea puede atribuirse a la hiperexcitabilidad de las partes terminales de la fibra nerviosa motora, quizá como resultado de una pérdida parcial de la inervación motora y los brotes colaterales compensatorios de los axones sobrevivientes ([Cöers et al.](#); [Valli et al.](#)). En relación con el timoma y el síndrome de Morvan se mencionó el vínculo de dicho trastorno contra los conductos de potasio regulados por voltaje.

Son evidentes las sacudidas, espasmos y ondulaciones musculares (mioquimia); estas últimas son el principal signo clínico. En los casos avanzados hay rigidez muscular generalizada y sensación de debilidad. Son frecuentes las quejas de dolorimiento muscular, pero la mialgia intensa es poco frecuente. Los reflejos tendinosos pueden estar disminuidos o abolidos. Puede haber afectación de cualquier grupo muscular. La rigidez y lentitud de movimiento dificultan la marcha (síndrome de “armadillo”); en casos extremos se bloquea todo movimiento voluntario. La actividad muscular persiste durante el sueño. Los calambres visibles y dolorosos continuos de la enfermedad de Satoyoshi ya descrita pueden ser difíciles de distinguir de la mioquimia con base en el cuadro clínico, pero se trata de un fenómeno diferente. La anestesia general y raquídea no siempre suprime la actividad muscular, pero el curare sí; por lo general el bloqueo carece de efecto o sólo reduce la actividad, como en el caso descrito por [Lütschg et al.](#) Los hallazgos EMG son como los descritos antes.

Hay tipos especiales de mioquimia que aparecen en la infancia o en la edad adulta, a veces relacionados con una polineuropatía o, rara vez, con un tipo hereditario de ataxia episódica con respuesta variable a la [acetazolamida](#) o que remite de manera espontánea ([cap. 5](#)). Hay una forma heredada de actividad continua de la fibra muscular cuyo origen puede rastrearse a una mutación en el conducto para potasio del nervio periférico ([Gutmann y Gutmann](#)). Además de la relación con la polineuropatía, también se ha descrito un estado de actividad muscular continua en presencia de cáncer pulmonar y timoma, en cuyos casos se infiere un mecanismo inmunitario como se menciona en el síndrome de Morvan (véanse las revisiones de [Thompson y Newsom-Davis y Mills](#), así como la discusión sobre síndromes paraneoplásicos en el [cap. 30](#)).

### Tratamiento

El difenilhidantoinato o la [carbamazepina](#) a menudo abolen la actividad muscular continua y permiten recuperar los reflejos. La [acetazolamida](#) es útil en otros casos ([Celebisoy et al.](#)). Muchos de los casos idiopáticos mejoran de manera espontánea después de varios años, pero puede intentarse la plasmaféresis si los síntomas son intratables.

## Síndrome del hombre rígido (persona rígida)

Éste es un trastorno con espasmos persistentes e intensos, sobre todo en la parte proximal de las extremidades inferiores y los músculos paravertebrales lumbares. Fue descrito por primera vez por [Moersch y Woltman en 1956](#) como síndrome del hombre rígido. Desde entonces se han publicado muchos ejemplos en todo el mundo y se ha usado el término *síndrome de la persona rígida* para indicar su presencia en mujeres y varones. A falta de un mejor sitio en el libro para describirlo, se incluye aquí con otros procesos que causan espasmos y calambres musculares.

El inicio es gradual, casi siempre en la edad madura. No se conoce una predisposición genética. Al principio, la rigidez y los espasmos son intermitentes, luego se vuelven más o menos continuos en la parte proximal de la pierna y en los músculos axiales del tronco; también son cada vez más dolorosos. Los espasmos dan una apariencia robótica a la marcha y lordosis lumbar exagerada. Los intentos de movimiento pasivo de la parte afectada causan una inmovilidad casi pétrea, muy distinta a la espasticidad, paratonía o rigidez extrapiramidal. En los casos avanzados es posible que haya afectación de los músculos de la respiración y deglución, así como los de la cara, pero no hay trismo, un rasgo frecuente en el tétanos. Los autores han observado periodos breves de cianosis y paro respiratorio durante los episodios de espasmo intenso, y uno de nuestros pacientes murió durante un episodio de ese tipo. La afectación de los músculos oculares es rara.

Conforme la enfermedad progresa, cualquier ruido u otro estímulo sensitivo y el intento de movimiento pasivo o voluntario pueden desencadenar espasmos dolorosos de toda la musculatura afectada. Los reflejos tendinosos son normales, si pueden valorarse. A la palpación, los músculos afectados, en particular los paravertebrales lumbares y los glúteos, se encuentran tensos en extremo y al final experimentan hipertrofia. Este espasmo axial es el más característico de la enfermedad y causa la lordosis lumbar típica. Los autores tuvieron un caso inusual de esta enfermedad que produjo

el espasmo frontal (en flexión) de la musculatura abdominal con camptocormia.

[Barker et al.](#), así como otros autores ([Saiz et al.](#); [Brown et al.](#)), distinguieron la rigidez semejante de una extremidad (*síndrome de “extremidad rígida”*) de la variedad generalizada, pero la mayoría de los casos localizados tienen anticuerpos contra la ácido glutámico descarboxilasa, como se describe más adelante. La forma limitada del trastorno comienza en una pierna y se extiende a la contraria, pero permanece aislada a las extremidades inferiores, como el tétanos localizado.

El origen central de los espasmos musculares se nota en la desaparición durante el sueño, durante la anestesia general y con un bloqueo nervioso proximal. Las características electrofisiológicas difieren de las de la mioquimia y el síndrome de actividad continua de la fibra muscular, ya que en el síndrome de la persona rígida la EMG muestra sólo unidades motoras activadas, pero de configuración normal, sin ninguna evidencia de trastorno en el nervio motor distal.

Es interesante el hallazgo de que casi dos tercios de los casos del síndrome de persona rígida tienen anticuerpos circulantes contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), la enzima que sintetiza el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA, [Solimena et al.](#)). En varias ocasiones, la prueba para este anticuerpo se ha vuelto positiva después de obtener resultados negativos más de dos años antes. Se identificó un anticuerpo contra el receptor para glicina (GlyR) en un subgrupo de pacientes con este síndrome, además de anticuerpos anti-GAD ([McKeon et al.](#)), casos raros que incluyeron encefalopatía y mioclono mortales ([Turner et al.](#)) y pocos pacientes con un cuadro especial de rigidez cervical, que tuvieron anticuerpos contra ampifisina ([Murinson y Guarnaccia](#)). En todos esos casos raros se detectó un anticuerpo contra GAD y se sabe de versiones paraneoplásicas del síndrome, como se comenta más adelante.

Se presume que la disminución del GABA espinal produce un desbalance entre las señales espinales inhibitoras (gabérgicas) y las señales estimulantes a las neuronas motoras  $\alpha$ . Esta interpretación se apoya en el hecho de que los espasmos se agravan bajo la influencia de fármacos que intensifican la actividad aminérgica, lo que facilita los reflejos espinales de latencia prolongada, o que inhiben a los transmisores catecolaminérgicos o gabérgicos. También se sugiere un mecanismo autoinmunitario por la incidencia alta de diabetes dependiente de insulina (presente al final en casi todos los casos atendidos por los autores), con anticuerpos detectables contra las células del islote; unos cuantos pacientes tienen tiroiditis, anemia perniciosa o vitíligo inmunitario.

Hay variedades paraneoplásicas del síndrome de la persona rígida, sobre todo en presencia de cáncer mamario, y relacionados en algunos casos con anticuerpos circulantes dirigidos contra la anfifisina o gefirina, proteínas vinculadas con los receptores sinápticos para GABA. Algunos de estos casos con anticuerpos contra antianfifisina también tienen tipos más convencionales de trastornos neurológicos paraneoplásicos, como encefalopatía u opsoclono ([cap. 30](#)). También se han publicado casos, aunque no resulta sorprendente, de un síndrome cerebeloso variable con “hombre rígido” y títulos altos de anticuerpos contra GAD ([Rakoevic et al.](#)).

El síndrome de la persona rígida debe distinguirse del tétanos (véase “Tétanos” en el [cap. 41](#) y más adelante), el síndrome de Isaacs y el raro síndrome de neuronitis espinal mioclónica subaguda, descrito en los capítulos 32 y 42. Tanto en el síndrome del hombre rígido como en la neuronitis espinal mioclónica, los espasmos intensos y la rigidez de los músculos son resultado de la desinhibición de las interneuronas en la sustancia gris de la médula espinal.

Los síndromes de actividad muscular continua casi siempre pueden distinguirse por los hallazgos clínicos y electromiográficos de las alteraciones extrapiramidales y corticoespinales, como la distonía, discinesia y rigidez, aunque las etapas tempranas de los trastornos distónicos axiales y el síndrome de la persona rígida tienen similitudes.

## Tratamiento

En el síndrome de la persona rígida, lo más eficaz es el [diazepam](#) en dosis de hasta 50 a 250 mg al día con aumento gradual; a veces también son efectivos el [clonazepam](#), [vigabatrina](#) y el [baclofeno](#). Acorde con el supuesto mecanismo autoinmunitario en la mayoría de los casos, la plasmaféresis, las dosis altas de corticosteroides y la gammaglobulina intravenosa son útiles en algunos pacientes, aunque sólo por varias semanas o meses antes de necesitar otra infusión. Varios de los pacientes de los autores han necesitado gammaglobulina intravenosa durante varios años a intervalos de seis a 12 semanas, pero de cualquier manera quedaban discapacitados si la dosis de [diazepam](#) se reducía a menos de 100 mg al día. Un pequeño estudio con asignación aleatoria de inmunoglobulina intravenosa realizado por [Dalakas et al.](#) demostró la eficacia de este tratamiento; en su estudio, los beneficios tuvieron duración variable, desde seis semanas hasta un año. La dosis típica es 0.4 mg/kg al día durante cuatro o cinco días consecutivos. La inmunodepresión con [rituximab](#) se usa cada vez más con base en los numerosos informes de casos y pequeñas series, pero un pequeño estudio

con distribución al azar tuvo resultados negativos (Dalakas et al, 2017). En casos intratables, en particular con el ataque de una extremidad, en contadas ocasiones ha sido eficaz el [propofol](#) en dosis que no producen sedación (Hattan et al).

### Rigidez neonatal congénita

Es probable que el síndrome de “lactante rígido”, observado por Dudley *et al.* en cuatro familias de orígenes étnicos mixtos, pudiera incluirse en esta categoría general. El trastorno llamó la atención médica por la insuficiencia respiratoria como resultado de la rigidez muscular generalizada que comenzó alrededor de los dos meses de edad. La rigidez se extendió con lentitud de los músculos cervicales a los del tronco y extremidades, y con la persistencia indujo ligera hipertrofia. El uso de asistencia respiratoria y una gastrostomía para alimentación permitió que los lactantes sobrevivieran. La rigidez disminuyó despacio en el segundo año de edad. La evolución clínica fue distinta a la del tétanos. En los casos letales había zonas con pérdida de fibras, con fibrosis en los músculos esqueléticos y cardíacos, así como una variación mayor a la normal en el tamaño de las fibras. Al microscopio electrónico se observó alteración de las líneas Z en algunas fibras.

### Hiperexcitabilidad primaria del músculo

Se conocen al menos tres variedades de trastorno muscular primario no miotónicos que producen actividad muscular continua. El primero que se describe a continuación se debe a un defecto en la membrana muscular; el segundo es una enfermedad de la matriz extracelular del músculo. El tercer trastorno, la enfermedad de Brody, sólo se menciona en favor de la completitud, ya que es muy rara, incluso más que los demás trastornos inusuales de esta sección.

#### “Enfermedad muscular ondulante”

Los grupos de Ricker y de Burns describieron un raro trastorno familiar (autosómico dominante) en el que los músculos tienen una sensibilidad inusual al estiramiento manifestada por ondas de contracción muscular. La percusión de los músculos induce la formación de un montículo local doloroso. La activación es un tipo de mioquimia. En casos familiares y esporádicos similares se descubrió un defecto en la caveolina, una proteína implicada en una de las distrofias musculares (Vorgerd). En algunos otros casos se dedujo un proceso autoinmunitario (Ashok Muley y Day). La EMG no revela descargas miotónicas ni potenciales de acción de calambres, lo que indica que la alteración básica está en la membrana muscular.

### Síndrome de Schwartz-Jampel

Éste es un síndrome caracterizado por actividad continua de la fibra muscular, con rigidez y blefaroespasmos, acompañado de características dismórficas evidentes (enanismo, cara respingada con orejas de implantación baja, blefarofimosis, paladar alto, mentón retraído, displasia ósea difusa metafisaria y epifisaria con vértebras aplanadas). Fue descrito por Schwartz y Jampel en 1962. Se han publicado casos con otros nombres, como *condrodistrofia miotónica*. Es probable que haya miotonía por percusión. Por lo general, la inteligencia está conservada. Los músculos rígidos alteran la marcha de manera evidente.

La rigidez muscular es resultado de actividad muscular frecuente, casi continua, con una combinación de unidades motoras normales, descargas de alta frecuencia y posdescargas similares a las observadas en el síndrome de Isaacs. Es posible demostrar que las descargas se originan en las fibras musculares mismas, ya que la actividad no se anula con curare. Los fármacos como la [procaïnámida](#), que bloquea los conductos del sodio en el músculo, inhiben las descargas, tal como lo hace en otros trastornos miotónicos. Sin embargo, Spaans et al., que revisaron las características clínicas, EMG e histológicas de 30 casos de este síndrome, refieren una disminución de la conductancia de cloro en el sarcolema, lo que puede suprimirse con [procaïnámida](#) y aun mejor con mexiletina.

Por lo general, el trastorno se hereda como rasgo autosómico recesivo causado por mutaciones en el perlecano, un proteoglucano del sulfato de [heparina](#) unido con la membrana basal del músculo esquelético y el cartílago. La pérdida de la función de la proteína altera la organización de la membrana basal, lo que conduce a la aglomeración anormal de la ACh esterasa y expresión anormal de los conductos iónicos. Los estudios al microscopio electrónico del músculo producen hallazgos inconsistentes: sistema T dilatado, continuación de la banda Z y dilatación de las mitocondrias; además, en un caso publicado por Fariello et al., la biopsia muscular reveló signos de desnervación (atrofia grupal). En este último caso, el tratamiento con [procaïnámida](#), difenilhidantoinato, [diazepam](#) y barbitúricos no surtió efecto.

Aberfeld et al. describieron el trastorno en dos hermanos en los que la miotonía se combinaba con enanismo, enfermedad ósea difusa y anomalías oculares y faciales inusuales. Aunque ellos consideraron que se trataba de un trastorno único, es probable que se trate de una variante del síndrome

de Schwartz-Jampel.

## REFERENCIAS

- Aberfeld DC, Hinterbuchner LP, Schneider M: Myotonia, dwarfism, diffuse bone disease, and unusual ocular and facial abnormalities (a new syndrome). *Brain* 88:313, 1965. [PubMed: 4953364]
- Aitken RS, Allot EN, Casteldon LI, Walker M: Observations on a case of familial periodic paralysis. *Clin Sci* 3:47, 1937.
- Andersen ED, Krasilnikoff PA, Overvad H: Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies. *Acta Paediatr Scand* 60:559, 1971. [PubMed: 4106724]
- Argov Z, Mastaglia FL: Disorders of neuromuscular transmission caused by drugs. *N Engl J Med* 301:409, 1979. [PubMed: 223053]
- Ashok Muley S, Day JW: Autoimmune rippling muscle. *Neurology* 61:869, 2003. [PubMed: 14504350]
- Atsumi T, Ishikawa S, Miyatake T, Yoshida M: Myopathy and primary aldosteronism: Electron microscopic study. *Neurology* 29:1348, 1979. [PubMed: 573378]
- Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, et al: Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium channel auto-antibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 47:678, 1996. [PubMed: 8797464]
- Barker RA, Reeves T, Thom M, et al: Review of 23 patients affected by the stiff man syndrome: Clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, and progressive encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:633, 1998. [PubMed: 9810930]
- Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, et al: Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 76:2017, 2011. [PubMed: 21562253]
- Becker PE: Genetic approaches to the nosology of muscle disease: Myotonias and similar diseases: Part 7. Muscle, in Bergsma D (ed): *The Clinical Delineation of Birth Defects*. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1971.
- Beeson D, Higuchi O, Palace J, et al: Dok-7 mutations underlie a neuromuscular junction synaptopathy. *Science* 313:1975, 2006. [PubMed: 16917026]
- Bever CT Jr, Aquino AV, Penn AS, et al: Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 14:516, 1983. [PubMed: 6651238]
- Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS: Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg* 110:544, 1939. [PubMed: 17857470]
- Blexrud MD, Windebank AJ, Daube JR: Long term follow-up of 121 patients with benign fasciculations. *Neurology* 34:622, 1993.
- Bril V, Kojic J, Dhanani A: The long-term clinical outcome of myasthenia gravis in patients with thymoma. *Neurology* 51:1198, 1998. [PubMed: 9781560]
- Brody IA: Muscle contracture induced by exercise: A syndrome attributable to decreased relaxing factor. *N Engl J Med* 281:187, 1969. [PubMed: 4239835]
- Brown P, Rothwell PJ, Marsden CD: The stiff leg syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62:31, 1997. [PubMed: 9010397]
- Buckingham JM, Howard FM Jr, Bernatz PE, et al: The value of thymectomy in myasthenia gravis: A computer-assisted matched study. *Ann Surg* 184:453, 1976. [PubMed: 1015890]
- Burke G, Cossins J, Maxwell S, et al: Rapsyn mutation in hereditary myasthenia. Distinct early and late phenotypes. *Neurology* 61:826, 2003.

[PubMed: 14504330]

Burns RJ, Bretag AH, Blumbergs PC, Harbord MG: Benign familial disease with muscle mounding and rippling. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:344, 1994. [PubMed: 8158184]

Buzzard EF: The clinical history and postmortem examination of 5 cases of myasthenia gravis. *Brain* 28:438, 1905.

Cannon SC: An expanding view for the molecular basis of familial periodic paralysis. *Neuromuscul Disord* 12:533, 2002. [PubMed: 12117476]

Cannon SC, Brown RH Jr, Corey DP: Theoretical reconstruction of myotonia and paralysis caused by incomplete inactivation of sodium channels. *Biophys J* 65:270, 1993. [PubMed: 8396455]

Celebisoy N, Cologlu Z, Akbaba Y, et al: Continuous muscle fibre activity: A case treated with acetazolamide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:256, 1998. [PubMed: 9489543]

Cöers C, Telerman-Toppet N, Durda J: Neurogenic benign fasciculations, pseudomyotonia, and pseudotetany. *Arch Neurol* 38:282, 1981. [PubMed: 7224912]

Cogan DG: Myasthenia gravis: A review of the disease and a description of lid twitch as a characteristic sign. *Arch Ophthalmol* 74:217, 1965. [PubMed: 14318498]

Compston DAS, Vincent A, Newsom-Davis A, Batchelor JR: Clinical, pathological, HLA antigen, and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 103:579, 1980. [PubMed: 6968236]

Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM: Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg* 107:159, 1964. [PubMed: 14099489]

Conn JW, Rovner DR, Cohen EL: Licorice-induced pseudoaldosteronism: Hypertension, hypokalemia, aldosteronopenia and suppressed plasma renin activity. *JAMA* 205:492, 1968. [PubMed: 5695305]

Cortes-Vicente E, Gallardo E, Martinez MA, et al: Clinical characteristics of patients with double-seronegative myasthenia gravis and antibodies to cortactin. *JAMA Neurol* 73:1099, 2016. [PubMed: 27379450]

Croxen R, Hattan C, Shellay C, et al: Recessive inheritance and variable penetrance of slow-channel congenital myasthenic syndromes. *Neurology* 59:162, 2002. [PubMed: 12141316]

Dalakas MC, Engel WK: Treatment of "permanent" muscle weakness in familial hypokalemic periodic paralysis. *Muscle Nerve* 6:182, 1983. [PubMed: 6855804]

Dalakas MC, Fugii M, Li M, et al: High dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 345:1870, 2001. [PubMed: 11756577]

Dalakas MC, Rakocevic G, Dambrosia JM, et al: A double-blind, placebo controlled study of rituximab in patients with stiff person syndrome. *Ann Neurol* 82:271, 2017. [PubMed: 28749549]

Dau PC, Denys EH: Plasmapheresis and immunosuppressive therapy in the Eaton-Lambert syndrome. *Ann Neurol* 11:570, 1982. [PubMed: 7114807]

De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, et al: Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 26:31, 2002. [PubMed: 12115946]

DeJong JGY: Myotonia levior, in Kuhn E (ed): *Progressive Muskeldystrophie-Myotonie-Myasthenie*. Heidelberg, Springer, 1966, pp 255-259.



Denborough MA: Malignant hyperthermia. *Lancet* 352:1131, 1998. [PubMed: 9798607]

Denborough MA, Forster JF, Lovell RR: Anaesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth* 1962;34, 395.

Denny-Brown D, Nevin S: The phenomenon of myotonia. *Brain* 64:1, 1941.

Diaz-Manera J, Matinez-Hernandez E, Querol L, et al: Long-lasting effect of **rituximab** in MuSK myasthenia. *Neurology* 78:189, 2012. [PubMed: 22218276]

Drachman DB: How to recognize an antibody-mediated autoimmune disease: Criteria. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 68:183, 1990. [PubMed: 2183310]

Drachman DB: Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 298:136, -186, 1978. [PubMed: 201840]

Drachman DB: Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 330:1797, 1994. [PubMed: 8190158]

Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA: Treatment of refractory myasthenia: "Rebooting" with high dose cyclophosphamide. *Ann Neurol* 53:29, 2003. [PubMed: 12509845]

Eaton LM, Lambert EH: Electromyography and electric stimulation of nerves and diseases of motor unit: Observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *JAMA* 163:1117, 1957.

Elmqvist D, Lambert EH: Detailed analysis of neuromuscular transmission in a patient with the myasthenic syndrome, sometimes associated with bronchial carcinoma. *Mayo Clin Proc* 43:689, 1968. [PubMed: 4304169]

Engel AG: Evolution and content of vacuoles in primary hypokalemic periodic paralysis. *Mayo Clin Proc* 45:774, 1970. [PubMed: 4099018]

Engel AG: Congenital myasthenic syndromes, in Engel AG (ed): *Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders*. New York, Oxford University Press, 1999, pp 251-297.

Engel AG (ed): *Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders*. New York, Oxford University Press, 1999.

Engel AG, Lambert EH, Howard FM: Immune complexes (IgG and C3) at motor end-plate in myasthenia gravis. *Mayo Clin Proc* 52:267, 1977. [PubMed: 870771]

Engel AG, Lambert EH, Santa T: Study of long-term anticholinesterase therapy. *Neurology* 23:1273, 1973. [PubMed: 4357114]

Engel AG, Ohno K, Sine SM: Congenital myasthenic syndromes: Progress over the past decade. *Muscle Nerve* 27:4, 2003. [PubMed: 12508290]

Engel AG, Tsujihata M, Lambert EH, et al: Experimental autoimmune myasthenia gravis: A sequential and quantitative study of the neuromuscular junction ultrastructure and electrophysiologic correlations. *J Neuropathol Exp Neurol* 35:569, 1976. [PubMed: 956872]

Engel AG, Tsujihata M, Lindstrom JM, Lennon VA: The motor end plate in myasthenia gravis and in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 274:60, 1976. [PubMed: 1066997]

Engel AL, Arahata K: The membrane attack complex of complement at the endplate in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 505:326, 1987. [PubMed: 3318619]

Evoli A, Tonali P, Padua L, et al: Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 126:2304, 2003. [PubMed: 12821509]

- Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S: Neuromuscular junction in myasthenia gravis: Decreased acetylcholine receptors. *Science* 182:293, 1973. [PubMed: 4742736]
- Fariello R, Meloff K, Murphy EG, et al: A case of Schwartz-Jampel syndrome with unusual muscle biopsy findings. *Ann Neurol* 3:93, 1978. [PubMed: 655659]
- Fontaine B, Khurana TS, Hoffman EP, et al: Hyperkalemic periodic paralysis and the adult muscle sodium channel alpha-subunit gene. *Science* 250:1000, 1990. [PubMed: 2173143]
- Fontaine B, Vale Santos JM, Jurkat-Rott JK, et al: Mapping of hypokalemic periodic paralysis (hypo PP) to chromosome 1q31-q32 by a genome-wide search in three European families. *Nat Genet* 6:267, 1994. [PubMed: 8012389]
- Fukunaga H, Engel AG, Osane M, et al: Paucity and disorganization of presynaptic membrane active zones in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 5:686, 1982.
- Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al: Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 41:789, 1997. [PubMed: 9189040]
- Gajdos P, Tranchant C, Clair B, et al: Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: A randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 62:1689, 2005. [PubMed: 16286541]
- Gamstorp I: Adynamia episodica hereditaria. *Acta Paediatr Scand* 45(Suppl 108):1, 1956.
- Greer M, Schotland M: Myasthenia gravis in the newborn. *Pediatrics* 26:101, 1960. [PubMed: 13851666]
- Grob D, Brunner NG, Namba T: The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *Ann N Y Acad Sci* 377:652, 1981. [PubMed: 6951490]
- Gutmann L, Gutmann L: Axonal channelopathies: An evolving concept in the pathogenesis of peripheral nerve disorders. *Neurology* 47:18, 1996. [PubMed: 8710074]
- Haass A, Ricker K, Rüdel R, et al: Clinical study of paramyotonia congenita with and without myotonia in a warm environment. *Muscle Nerve* 4:388, 1981. [PubMed: 6793868]
- Hanna MG, Wood NW, Kullmann DM: Ion channels and neurological disease: DNA based diagnosis is now possible, and ion channels may be important in common paroxysmal disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:427, 1998. [PubMed: 9771758]
- Harriman DGF, Summer DW, Ellis FR: Malignant hyperthermia myopathy. *Q J Med* 42:639, 1973. [PubMed: 4802524]
- Hattan E, Angle MR, Chalk C: Unexpected benefit of propofol in stiff-person syndrome. *Neurology* 70:1641, 2008. [PubMed: 18172065]
- Heatwole CR, Statland JM, Logigian EL: The diagnosis and treatment of myotonic disorders. *Muscle Nerve* 47:632, 2013. [PubMed: 23536309]
- Hoffmann K, Muller JS, Stricker S, et al: Escobar syndrome is a prenatal myasthenia caused by disruption of the acetylcholine receptor fetal gamma subunit. *Am J Hum Genet* 79:303, 2006. [PubMed: 16826520]
- Hudson AJ, Brown WF, Gilbert JJ: The muscular pain-fasciculation syndrome. *Neurology* 28:1105, 1978. [PubMed: 568728]
- Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al: Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol* 72:241, 2012. [PubMed: 22473710]

Isaacs H: Continuous muscle fibre activity in an Indian male with additional evidence of terminal motor fibre abnormality. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 30:126, 1967. [PubMed: 6034105]

Isaacs H, Barlow MB: Malignant hyperpyrexia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 36:228, 1973. [PubMed: 4708457]

Janssen JC, Larner AJ, Harris J, et al: Myasthenic hand. *Neurology* 51:913, 1998. [PubMed: 9748062]

Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al: Myasthenia gravis. Recommendations for clinical research standards. *Neurology* 55:16, 2000. [PubMed: 10891897]

Kakulas BA, Adams RD: *Diseases of Muscle: Pathological Foundations of Clinical Myology*, 4th ed. Philadelphia, Harper & Row, 1985.

Kelly JJ, Daube JR, Lennon VA: The laboratory diagnosis of mild myasthenia gravis. *Ann Neurol* 12:238, 1982. [PubMed: 7137958]

Kerzin-Storarr L, Metcalfe RA, Dyer PA: Genetic factors in myasthenia gravis: A family study. *Neurology* 38:38, 1988. [PubMed: 3336461]

Koch MC, Steinmeyer K, Lorenz C, et al: The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. *Science* 257:797, 1992. [PubMed: 1379744]

Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED: Defect of neuromuscular transmission associated with malignant neoplasm. *Am J Physiol* 187:612, 1956.

Lambert EH, Goldstein NP: An unusual form of "myotonia." *Physiologist* 1:51, 1957.

Lambert EH, Lindstrom JM, Lennon VA: End-plate potentials in experimental autoimmune myasthenia gravis in rats. *Ann NY Acad Sci* 274:300, 1976. [PubMed: 1066990]

Layzer RB: *Neuromuscular Manifestations of Systemic Disease*. Philadelphia, Davis, 1985.

Lehmann-Horn F, Mailänder V, Heine R, George AL: Myotonia levior is a chloride channel disorder. *Hum Mol Genet* 4:1397, 1995. [PubMed: 7581380]

Lehmann-Horn F, Rüdel R, Jurkat-Rott K: Nondystrophic myotonias and periodic paralyses, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1257–1300.

Lehmann-Horn F, Rüdel R, Ricker K: Membrane defects in paramyotonia congenita (Eulenburg). *Muscle Nerve* 10:633, 1987. [PubMed: 3657849]

Lennon VA: Immunologic mechanisms in myasthenia gravis—a model of a receptor disease, in Franklin E (ed): *Clinical Immunology Update—Reviews for Physicians*. New York, Elsevier/North-Holland, 1979, pp 259–289.

Lennon VA, Lindstrom JM, Seybold ME: Experimental autoimmune myasthenia gravis in rats and guinea pigs. *J Exp Med* 141:1365, 1975. [PubMed: 1127382]

Lewi Z, Bar-Khayim Y: Food poisoning from barium carbonate. *Lancet* 2:342, 1964. [PubMed: 14172335]

Ligouri R, Vincent A, Clover L, et al: Morvan's syndrome: Peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 124:2417, 2001. [PubMed: 11701596]

Lipicky RJ, Bryant SH: Ion content, potassium flux, and cable properties of myotonic, human, external intercostal muscle. *Trans Am Neurol Assoc* 96:34, 1971. [PubMed: 5159127]

Lundh H, Nilsson O, Rosen I: Treatment of Lambert-Eaton syndrome: 3,4-Diaminopyridine and pyridostigmine. *Neurology* 34:1324, 1984. [PubMed: 6541305]

Lütschg J, Jerusalem F, Ludin HP, et al: The syndrome of “continuous muscle fiber activity.” *Arch Neurol* 35:198, 1978. [PubMed: 637753]

Mason WP, Graus F, Land B, et al: Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 120:1279, 1997. [PubMed: 9278623]

Matthews E, Labrum R, Sweeney MG, et al: Voltage sensor charge loss accounts for most cases of hypokalemic periodic paralysis. *Neurology* 72:1544, 2009. [PubMed: 19118277]

McFadzean AJS, Yeung R: Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *Br Med J* 1:451, 1967. [PubMed: 6017520]

McKeon B, Martinez-Hernandez E, Lancaster E, et al: Glycine receptor autoimmune spectrum with stiff-man syndrome phenotype. *JAMA Neurol* 70:44, 2013. [PubMed: 23090334]

McQuillen MP, Cantor HE, O'Rourke JR: Myasthenic syndrome associated with antibiotics. *Arch Neurol* 18:402, 1968. [PubMed: 5638543]

Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, et al: Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis. *Neurology* 61:1438, 2003. [PubMed: 14638974]

Meyers KR, Gilden DH, Rinaldi CF, Hansen JL: Periodic muscle weakness, normokalemia, and tubular aggregates. *Neurology* 22:269, 1972. [PubMed: 4110818]

Mills KR, Edwards RHT: Investigative strategies for muscle pain. *J Neurol Sci* 58:73, 1983. [PubMed: 6842260]

Milone M, Fukada T, Shen XM, et al: Novel congenital myasthenic syndromes associated with defect in quantal release. *Neurology* 66:1223, 2006. [PubMed: 16525123]

Moersch FP, Woltman HW: Progressive fluctuating muscular rigidity (“stiff-man syndrome”): Report of a case and some observations in 13 other cases. *Mayo Clin Proc* 31:421, 1956.

Murinson BB, Guarnaccia JB: Stiff-person syndrome with anti-ampiphysin antibodies. *Neurology* 71:1955, 2008. [PubMed: 18971449]

Myasthenia Gravis Clinical Study Group: A randomized clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis: Results of the second interim analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:1157, 1993. [PubMed: 8229026]

Newsom-Davis J: Diseases of the neuromuscular junction, in Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds): *Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992, pp 197–212.

Newsom-Davis J: Neuromyotonia. *Rev Neurol* 160:85, 2004.

Newsom-Davis J, Mills KR: Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). *Brain* 116:453, 1993. [PubMed: 8461975]

Nissen K: Beiträge zur Kenntnis der Thomsen'schen Krankheit (Myotonia congenita), mit besonderer Berücksichtigung des hereditären Momentes und seinen Beziehungen zu den Mendelschen Vererbungsregeln. *Z Klin Med* 97:58, 1923.

Okinaka S, Shizume K, Iinos S, et al: The association of periodic paralysis and hyperthyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 17:1454, 1957. [PubMed: 13481091]

Olanow CW, Lane RJM, Roses AD: Thymectomy in late-onset myasthenia gravis. *Arch Neurol* 39:82, 1982. [PubMed: 7059304]

O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J: The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain* 14:577, 1988.

Osserman KE: *Myasthenia Gravis*. New York, Grune & Stratton, 1958.

Palace J, Lashley D, Newsom-Davis J, et al: Clinical features of the DOK-7 neuromuscular junction synaptopathy. *Brain* 130:1507, 2007. [PubMed: 17452375]

Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B: A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 50:1778, 1998. [PubMed: 9633727]

Panegyres PM, Squier M, Mills KR, Newsom-Davis J: Acute myopathy associated with large parenteral dose of corticosteroid in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:702, 1993. [PubMed: 8509789]

Park HS, Shin DM, Lee JS, et al: Thymoma. A retrospective study of 87 cases. *Cancer* 73:2491, 1994. [PubMed: 8174044]

Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR: Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: Report of 116 cases. *Ann Neurol* 15:291, 1984. [PubMed: 6721451]

Patrick J, Lindstrom JP: Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 180:871, 1973. [PubMed: 4706680]

Patrick J, Lindstrom JP, Culp B, McMillan J: Studies on purified eel acetylcholine receptor and antiacetylcholine receptor antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A* 70:3334, 1973. [PubMed: 4128544]

Pittinger CB, Eryase Y, Adamson R: Antibiotic-induced paralysis. *Anesth Analg* 49:487, 1970. [PubMed: 4102601]

Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, et al: Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 105:511, 2001. [PubMed: 11371347]

Ponseti JM, Azem J, Fort JM, et al: Long-term results of tacrolimus in cyclosporine- and prednisone-dependent myasthenia gravis. *Neurology* 64:1641, 2005. [PubMed: 15883336]

Poskanzer DC, Kerr DNS: A third type of periodic paralysis with normokalemia and favorable response to NaCl. *Am J Med* 31:328, 1961. [PubMed: 13737364]

Price DL, Griffin JW, Peck K: Tetanus toxin: Evidence for binding at presynaptic nerve endings. *Brain Res* 121:379, 1977. [PubMed: 832171]

Ptáček LJ, Tawil R, Griggs RC, et al: Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 77:863, 1994a.

Ptáček LJ, Tawil R, Griggs RC, et al: Sodium channel mutations in acetazolamide-responsive myotonia congenita, paramyotonia congenita, and hyperkalemic periodic paralysis. *Neurology* 44:1500, 1994b.

Quane KA, Healy JMS, Keating KE, et al: Mutations in the ryanodine receptor gene in central core disease and malignant hyperthermia. *Nat Genet* 5:51, 1993. [PubMed: 8220423]

Rabinstein A, Wijdicks EFM: BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. *Neurology* 59:1647, 2002. [PubMed: 12451217]

Rakoevic G, Raju R, Semino-Mora C, et al: Stiff person syndrome with cerebellar disease and high-titer anti-GAD antibodies. *Neurology* 67:1068, 2006. [PubMed: 17000981]

Reman L: Zur pathogenese und therapie der myasthenia gravis pseudoparalytica. *Dtsch Z Nervenheilkd* 128:66, 1932.

Ricker K, Moxley RT, Heine R, Lehmann-Horn F: Myotonia fluctuans: A third type of muscle sodium channel disease. *Arch Neurol* 51:1095, 1994. [PubMed: 7980103]

Ricker K, Moxley RT, Rohkamm R: Rippling muscle disease. *Arch Neurol* 46:405, 1989. [PubMed: 2705900]

Robertson WC, Chun RWM, Kornguta SE: Familial infantile myasthenia. *Arch Neurol* 37:117, 1980. [PubMed: 6243929]

Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM: Myasthenia gravis in children: Long-term followup. *Ann Neurol* 13:504, 1983. [PubMed: 6870202]

Ropper AH, Gress DR, Diringner MN, et al (eds): *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 4th ed. Baltimore, Lippincott Williams Wilkins, 2004, pp 299–311.

Rosenfeld J, Sloan-Brown K, George AL: A novel muscle sodium channel mutation causes painful congenital myotonia. *Ann Neurol* 42:811, 1997. [PubMed: 9392583]

Rüdel R, Lehmann-Horn F, Ricker K, et al: Hypokalemic periodic paralysis: In vitro investigation of muscle fiber membrane parameters. *Muscle Nerve* 7:110, 1984. [PubMed: 6325904]

Russell DS: Histological changes in myasthenia gravis. *J Pathol Bacteriol* 65:279, 1953. [PubMed: 13062030]

Ryan DP, Ptáček LJ: Episodic neurological channelopathies. *Neuron* 68:282, 2010. [PubMed: 20955935]

Saiz A, Graus F, Valldeoriola F, et al: Stiff-leg syndrome: A form of stiff-man syndrome. *Ann Neurol* 43:400, 1998. [PubMed: 9506561]

Sanders DB, Wolfe GI, Benetar M, et al: International consensus guidelines for management of myasthenia gravis. *Neurology* 87:419, 2016. [PubMed: 27358333]

Sansone V, Griggs RC, Meola G, et al: Andersen's syndrome: A distinct periodic paralysis. *Ann Neurol* 42:305, 1997. [PubMed: 9307251]

Santa T, Engel AG, Lambert EH: Histometric study of neuromuscular junction ultrastructure: I. Myasthenia gravis. *Neurology* 22:71, 1972. [PubMed: 4333030]

Sansone VA, Burge J, McDermott MP, et al: Randomized placebo-controlled trial of dichlorphenamide in periodic paralysis, *Neurology* 86:1408, 2016, [PubMed: 26865514]

Satoyoshi E: A syndrome of progressive muscle spasm, alopecia and diarrhea. *Neurology* 28:458, 1978. [PubMed: 565486]

Scadding GK, Vincent A, Newsom-Davis J, Henry K: Acetylcholine receptor antibody synthesis by thymic lymphocytes: Correlation with thymic histology. *Neurology* 31:935, 1981. [PubMed: 6973710]

Schluep M, Willcox N, Vincent A, et al: Acetylcholine receptors in human thymic cells in situ: An immunohistological study. *Ann Neurol* 22:212, 1987. [PubMed: 3662452]

Schröder JM, Adams RD: The ultrastructural morphology of the muscle fiber in myotonic dystrophy. *Acta Neuropathol* 10:218, 1968. [PubMed: 4884471]

Schwartz O, Jampel R: Congenital blepharophimosis associated with a unique generalized myopathy. *Arch Ophthalmol* 68:52, 1962. [PubMed: 13909723]

Scuderi F, Marino M, Colonna L, et al: Anti-p110 autoantibodies identify a subtype of “seronegative” myasthenia gravis with prominent oculobulbar involvement. *Lab Invest* 82:1139, 2002. [PubMed: 12218074]

Senanayake N, Roman GC: Disorders of neuromuscular transmission due to natural environmental toxins. *J Neurol Sci* 107:1, 1992. [PubMed: 1315843]



- 
- Serratrice G, Azulay JP: Que reste-t-il de la chorée fibrillaire de Morvan? *Rev Neurol (Paris)* 150:257, 1994. [PubMed: 7863176]
- 
- Sethi KD, Rivner MH, Swift TR: Ice pack test for myasthenia gravis. *Neurology* 37:1383, 1987. [PubMed: 3614664]
- 
- Simpson JA: Myasthenia gravis: A new hypothesis. *Scott Med J* 5:419, 1960.
- 
- Solimena M, Folli F, Aparisi R, et al: Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. *N Engl J Med* 322:1555, 1990. [PubMed: 2135382]
- 
- Spaans F, Theunissen P, Reekers AD, et al: Schwartz-Jampel syndrome: 1. Clinical, electromyographic, and histologic studies. *Muscle Nerve* 13:516, 1990. [PubMed: 2366824]
- 
- Statland JM, Bundy BM, Wang Y, et al: Mexilitine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia. *JAMA* 308:1357, 2012. [PubMed: 23032552]
- 
- Streib EW: Paramyotonia congenita: Successful treatment with tocainide: Clinical and electrophysiologic findings in seven patients. *Muscle Nerve* 10:155, 1987. [PubMed: 3102961]
- 
- Streib EW, Rothner D: Eaton-Lambert myasthenic syndrome: Long-term treatment of 3 patients with prednisone. *Ann Neurol* 10:448, 1981. [PubMed: 6272625]
- 
- Subramony SH, Wee AS, Mishra SK: Lack of cold sensitivity in hyperkalemic periodic paralysis. *Muscle Nerve* 9:700, 1986. [PubMed: 3785280]
- 
- Sun SF, Streib EW: Autosomal recessive generalized myotonia. *Muscle Nerve* 6:143, 1983. [PubMed: 6855798]
- 
- Swift TR: Disorders of neuromuscular transmission other than myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 4:334, 1981. [PubMed: 6114428]
- 
- Tahmoush AJ, Alonso RJ, Tahmoush GP, et al: Cramp-fasciculation syndrome: A treatable hyperexcitable peripheral nerve disorder. *Neurology* 41:1021, 1991. [PubMed: 1648679]
- 
- Talbott JH: Periodic paralysis: A clinical syndrome. *Medicine (Baltimore)* 20:85, 1941.
- 
- Tawil R, McDermott MP, Brown RH Jr, et al: Randomized trials of dichlorphenamide in the periodic paralyses. Working Group on Periodic Paralysis. *Ann Neurol* 47:46, 2000. [PubMed: 10632100]
- 
- Thieben MJ, Lennon VA, Askanit AJ, et al: Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 62:1177, 2004. [PubMed: 15079019]
- 
- Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al: Myasthenic crisis: Clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 48:1253, 1997. [PubMed: 9153452]
- 
- Thomasen E: *Myotonia, Thomsen's Disease, Paramyotonia, Dystrophia Myotonica*. Aarhus, Denmark, Universitetsforlaget i Aarhus, 1948.
- 
- Thomsen J: Tonische Krämpfe in willkürlich beweglichen Muskeln in Folge von ererbter psychischer disposition (Ataxia muscularis?). *Arch Psychiatr Nervenkr* 6:706, 1876.
- 
- Tindall RSA, Phillips JT, Rollins JA, et al: A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 681:539, 1993. [PubMed: 8357194]
- 
- Turner MR, Irani SR, Leite MI, et al: Progressive encephalomyelitis with rigidity and Myoclonus. *Neurology* 77:439, 20011.
-

Trudell RG, Kaiser KK, Griggs RC: Acetazolamide-responsive myotonia congenita. *Neurology* 37:488, 1987. [[PubMed: 3822145](#)]

Tyler FH, Stephens FE, Gunn FD, Perkoff GT: Studies on disorders of muscle: VII. Clinical manifestations and inheritance of a type of periodic paralysis without hypokalemia. *J Clin Invest* 30:492, 1951. [[PubMed: 14832379](#)]

Valli G, Barbieri S, Stefano C, et al: Syndromes of abnormal muscular activity: Overlap between continuous muscle fiber activity and the stiff-man syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:241, 1983. [[PubMed: 6842232](#)]

Vernino S, Lennon VA: Ion channel and striational antibodies define a continuum of autoimmune neuromuscular hyperexcitability. *Muscle Nerve* 26:702, 2002. [[PubMed: 12402293](#)]

Viets HR: A historical review of myasthenia gravis from 1672 to 1900. *JAMA* 153:1273, 1953.

Vincent A, Newsom-Davis J: Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: Results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:1246, 1985. [[PubMed: 4087000](#)]

Vincent A, Newsom-Davis J, Martin V: Antiacetylcholine receptor antibodies in *d*-penicillamine associated myasthenia gravis. *Lancet* 1:1254, 1978. [[PubMed: 78009](#)]

Vincent A, Wray D (eds): *Neuromuscular Transmission. Basic and Applied Aspects*. New York, Manchester Press, 1990.

Vorgerd M, Ricker K, Ziemssen W, et al: A sporadic case of rippling muscle disease caused by a de novo caveolin-3 mutation. *Neurology* 57:2273, 2001. [[PubMed: 11756609](#)]

Walker MB: Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 1:1200, 1934.

Weinberg DH, Rizzo JF, Hayes MT, et al: Ocular myasthenia gravis: Predictive value of single-fiber electromyography. *Muscle Nerve* 22:1222, 1999. [[PubMed: 10454717](#)]

Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ, et al: Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol* 15:602, 1984. [[PubMed: 6742794](#)]

Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al: Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 375:511, 2016. [[PubMed: 27509100](#)]

Yazaki K, Kuribayashi T, Yamamura Y, et al: Hypokalemic myopathy associated with a 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency: A case report. *Neurology* 32:94, 1982. [[PubMed: 6976525](#)]

## CAPÍTULO 47: Trastornos de ansiedad, histeria y trastornos de la personalidad

### INTRODUCCIÓN

La relación entre la psiquiatría y la neurología, que alguna vez fueron una sola especialidad, ha sido difícil por más de un siglo. Con el surgimiento de muchas teorías sobre la naturaleza de la vida mental y de la mente, aparecieron también sistemas correspondientes para el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica. Muchos de estos sistemas, tipificados antes por el psicoanálisis, parecían tener poco en común con las ideas neurológicas sobre la estructura y función del cerebro. Liberada del arquetipo de la enfermedad mental principal que era consecuencia de un daño estructural al cerebro, la paresia general sifilítica, la psiquiatría pudo centrarse en temas que estaban menos anclados en la medicina. Con el surgimiento de una nueva psiquiatría biológica basada en la neuroquímica, genética e imágenes funcionales del cerebro, parece que se va cerrando la brecha entre las enfermedades de la mente y las del cerebro. Sin embargo, los neurólogos deben ver algunas de estas ideas modernas al menos con cierto escepticismo. Por ejemplo, la observación del funcionamiento cerebral con métodos de imágenes, y la alteración de esa función en la enfermedad, no es equivalente a la enfermedad misma y por supuesto que no puede capturar la experiencia por la cual se manifiesta la enfermedad mental. La disociación de la historia personal y las experiencias de un individuo, aspectos de su vida que quizá no puedan cuantificarse o visualizarse, de las enfermedades mentales todavía es un artificio, como lo era en la época de los filósofos clásicos. Esta posible división entre mente y cerebro, denominada “dualismo”, se pone en evidencia en particular cuando uno comienza a analizar el flujo normal de pensamientos que domina la vida cotidiana en vez de los pensamientos desordenados de los estados de enfermedad mental. El gran Hughlings Jackson era de la opinión de que el cerebro ofrece una plataforma para el pensamiento, pero no lo explica, una propiedad de la mente que él denominó “emergente”. Esto deja abierta la posibilidad de una ciencia de la mente, independiente de la ciencia del cerebro. Además, siempre será un problema la separación de las peculiaridades de la personalidad y los rasgos de carácter, probablemente reflejos de la diversidad biológica del desarrollo cerebral, de la enfermedad genuina. Incluso los límites entre la enfermedad y la disfunción cerebral han sido tema de debate y dieron origen a muchos “síndromes sombra” de origen psicológico que están sujetos a cambios según la cultura popular y la moda. Esto sirve como una introducción apropiada a un capítulo de lo que antes se llamaba “neurosis”.

En todas las sociedades hay individuos perturbados que no son enfermos mentales ni tienen alteraciones en el desarrollo. Difieren de otras personas porque están invadidos por sentimientos de inferioridad y dudas acerca de sí mismos, desconfianza respecto de las motivaciones de las demás personas, poca energía, fatiga inexplicable, timidez, irritabilidad, mal humor, sentimientos de culpa, y preocupaciones y temores irracionales. Sufren a consecuencia de estos sentimientos o se comportan de manera que son molestos para quienes están cerca y para la sociedad en general. Aun así, ninguna de estas situaciones impide que estos sujetos participen en los asuntos de la vida cotidiana, como asistir a la escuela, trabajar, casarse y formar una familia. Cuando estos trastornos se documentaron con más cuidado al comienzo del siglo pasado, se denominaron *neurosis*, y los que creaban dificultades sociales se llamaron *psicopatías*, y en fecha más reciente, trastornos de la personalidad y *sociopatías*.

El tema de la pureza y la homogeneidad de esos estados mentales desencadena una polémica continua en la psiquiatría, la medicina y la sociedad. Las neurosis como grupo parecieron tan diversas que fue necesario hacer subdivisiones en las ediciones anteriores del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [DSM] en no menos de siete tipos diferentes, antes de que el término fuera borrado en 1980. Los autores adoptan una postura neutral sobre el valor del DSM, no por mera iconoclasia, sino porque las definiciones en ese sistema cambian con frecuencia, son tema de controversias importantes y porque a menudo no coinciden con las ideas neurobiológicas de la función cerebral. De cualquier manera, los lectores quizá deseen consultar el DSM-5 cuando lo consideren apropiado para obtener más información sobre el pensamiento de la comunidad psiquiátrica.

Originalmente, Freud separó las neurosis de las psiconeurosis, y ambos temas quedaron inmersos en la teoría psicoanalítica. La hipótesis respecto de la neurosis era que una ansiedad oculta, originada en conflictos inconscientes, era la explicación de todos los tipos distintos de neurosis y de las psicopatías. El término psiconeurosis se reservaba para la neurosis que además tenía un aspecto cerebral (físico), pero las dos diferían muy poco. Más tarde, los psiquiatras ajenos a la teoría psicoanalítica atribuyeron las neurosis a fuerzas sociales que generaban una conducta desadaptada durante la infancia. Los psiquiatras con orientación biológica no aceptaron muchas de estas nociones, y el resultado fue que el término *psiconeurosis* se eliminó de las ediciones posteriores del DSM, y *neurosis* se sustituyó por términos como *trastornos de ansiedad*, *estados fóbicos* y *trastorno obsesivo*.

*compulsivo*. En la actualidad esas designaciones se aplican a cualquier trastorno mental que satisfaga las siguientes características: 1) síntomas que son molestos para el individuo afectado y que los considera inaceptables o extraños; 2) prueba de la realidad (valoración del paciente de la relación entre sí mismo y el mundo externo) que se mantiene intacta; 3) conducta sintomática que no infringe en forma grave las normas sociales, aunque el funcionamiento personal puede estar trastornado en grado considerable; 4) un trastorno de inicio temprano que es duradero y no una respuesta transitoria a la tensión, y 5) ausencia de una causa orgánica discernible o una enfermedad estructural del cerebro. Esta definición de la ansiedad y los trastornos relacionados tiene la virtud de ser descriptiva y no comprometerse con ninguna hipótesis respecto de las causas.

Todavía se desconoce el origen de la ansiedad, fobia y estados obsesivos. Por lo general se acepta que no surgen de la nada. Según se piensa, sus antecedentes son las anomalías en el desarrollo de la personalidad, influidas de manera importante por factores genéticos y moldeadas por hechos agobiantes de la vida personal (Noyes et al.), lo que Engel presentó en 1977 como la teoría biopsicosocial de la salud y la enfermedad mentales. Sin duda, los rasgos de esta índole surgen en varias personas dentro de la misma familia. Por tal razón, cualquier análisis de esos trastornos obliga a realizar una recapitulación breve de los orígenes del desarrollo de la personalidad normal y las desviaciones de éste. Aun si no hay certeza sobre la relación entre el desarrollo y los trastornos psicológicos en la categoría amplia de las neurosis, resulta claro a partir de las interacciones de la vida cotidiana que formas menores de ansiedad contribuyen a la constitución de una personalidad normal.

## TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

El concepto de *personalidad* y su desarrollo se revisa en el [capítulo 27](#). Se señaló que el término comprende la totalidad de los atributos mentales de la persona, su conducta observable y su experiencia subjetiva comunicable, cuya suma distingue a un individuo de todos los demás. Por tanto, abarca elementos de lo que podría denominarse carácter del individuo, e incluye inteligencia, impulsos, temperamento y sentimientos; en resumen, todas las fuerzas que derivan del organismo y determinan las reacciones de una persona al medio predominante. El término *carácter* casi equivale al de personalidad, pero es menos útil en medicina porque se orienta más hacia aspectos interpersonales y éticos y conlleva una connotación moral. Pertinente a este tema es la hipótesis de que en cerca del 15% de la población general hay rasgos de personalidad tan pronunciados que causan tensión al individuo y son molestos para los demás, incluso cuando el paciente no padece una sociopatía o psicosis franca.

Las raíces de los rasgos de la personalidad como la audacia y la timidez, la búsqueda de lo novedoso y el nerviosismo, el nivel de energía y la actividad motora, la cualidad medrosa o la intrépida, la adaptabilidad social y la inflexibilidad o la obstinación, se dejan ver desde los primeros meses de vida. Los gemelos monocigóticos se parecen (pero no son por completo idénticos) en estos aspectos, aunque se les críe por separado. Gesell et al., en sus estudios de lactantes a mediados del siglo pasado (véase [cap. 27](#)), observaron diferencias individuales sin duda innatas; cada una de esas características está probablemente determinada de manera genética, lo mismo que la inteligencia. Las personalidades resultantes son individuales como las huellas digitales. Un ejemplo de predisposición biológica y genética a un rasgo de la personalidad humana, aunque en grado limitado, se observó en la expresión de búsqueda de emociones, exploración y nerviosismo. Por ejemplo, según el trabajo pionero de Cloninger et al. (1996), los polimorfismos del gen para el receptor de la *dopamina* en el cromosoma 11 explican en pequeña medida la variabilidad genética de este tipo de personalidad. Se han reproducido hallazgos como estos para polimorfismos similares que contribuyen a los rasgos de timidez, ansiedad y obsesión. La idea, expresada por autores como Kandel, de que la genética explicará una gran parte de la función mental y la enfermedad mental parece bastante razonable, pero los datos para establecer esto distan mucho de estar completos.

El concepto de “carácter nacional” es un constructo interesante y relacionado que pertenece al discurso social, pero no se ha estudiado de modo amplio. Se menciona para dar una visión más completa del concepto de carácter. Una encuesta de Terracciano et al. indica que los rasgos de la personalidad media en 49 culturas no parecen corresponder a estereotipos generales, por lo que quizá sean sólo artilugios para mantener una identidad nacional. Pueden hacerse comentarios similares sobre las diferencias sexuales en la personalidad que forman parte de los estereotipos culturales, pero estos últimos perfiles de personalidad tienen más datos que sugieren un grado de uniformidad y validez en las diferencias entre varones y mujeres de todas las culturas.

Un problema no resuelto es si cada uno de los tipos de personalidad aceptados por la *American Psychiatric Association* predice o determina un trastorno mental ulterior. Al respecto, pueden reconocerse dos amplios grupos de trastornos de personalidad. En uno (constituido por los tipos de personalidad paranoide, esquizoide, ciclotímica y obsesivo-compulsiva) se observan similitudes evidentes con los tipos principales de enfermedad psiquiátrica. Por tanto, entre las personas que desarrollan esquizofrenia paranoide, un número importante tendrá los atributos descritos bajo el “tipo de personalidad paranoide”. De igual manera, entre los pacientes con esquizofrenia de otro tipo, la anamnesis con frecuencia revelará una personalidad “esquizoide” preexistente. De hecho, puede ser difícil juzgar dónde se interrumpe el trastorno de la personalidad e inicia la enfermedad

esquizofrénica. Asimismo, en diversos estudios familiares parece claro que la personalidad ciclotímica se relaciona con enfermedad bipolar. La personalidad obsesivo-compulsiva se relaciona no sólo con la neurosis obsesivo-compulsiva, como cabe esperar, sino también con la enfermedad depresiva. Se introdujo la noción de conjuntos de rasgos de personalidad y quizá sea más útil para el trabajo clínico que los tipos específicos de personalidad (consúltese Tyrer).

Quizá lo más difícil de clasificar, pero que se detecta con regularidad en la práctica psiquiátrica, sea el “trastorno *borderline* (límitrofe) de la personalidad”. Al igual que otros tipos de personalidad, el patrón de conductas es generalizado y vitalicio en el individuo afectado. Un conjunto de emociones mal reguladas, acciones impulsivas y agresivas, así como autolesión reiterada, constituyen los elementos centrales del trastorno. Estos pacientes suelen expresar diversos “dolores” emocionales profundos y un sentimiento de disforia, que con frecuencia permite el paso de un estado de ánimo a otro sin provocación. Pueden existir otros problemas que no son de carácter psicótico y bordean la paranoia, con sentimientos de autoestima baja. Las relaciones interpersonales se vuelven inestables como resultado del temor a quedar solo combinado con la tendencia a discutir. Están entre los individuos que causan mayor tensión en el trato con familias y médicos, y se ha obtenido poco éxito con su tratamiento. Lieb et al. revisaron las posibles raíces biológicas del trastorno *borderline* de la personalidad; Gunderson lo hizo con las manifestaciones clínicas y resaltó las dificultades para tratar a estas personas. En la actualidad, el tratamiento se limita sobre todo a varios tipos de psicoterapias de introspección.

Las características que definen los trastornos de la personalidad quedan cortas para cubrir los criterios diagnósticos de alguna enfermedad mental más grave. A pesar de lo anterior, al médico puede serle de gran utilidad el conocimiento sobre estas peculiaridades personales y sus rasgos menos prominentes. Este conocimiento permite apreciar su importancia como fuente de quejas continuas, egocentrismo y conflictos familiares, y explicar las reacciones del paciente que interfieren con procedimientos diagnósticos y terapéuticos durante alguna enfermedad médica. Sin embargo, es bastante común que los extremos de la personalidad produzcan depresión y ansiedad, cualquiera de las cuales responde al tratamiento médico y psicoterapéutico. Como comentario final, nunca debe subestimarse el poder de la maduración para mitigar el torbellino de la adolescencia y permitir que la mente joven se asiente.

## TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Aunque se consideran los trastornos mentales más frecuentes, los trastornos de ansiedad están entre los menos comprendidos (Véase También [Cap. 23](#)). Se establecieron como entidades clínicas a finales del siglo XIX, pero todavía hay aspectos importantes no resueltos respecto de su naturaleza, clasificación y etiología. Desde el punto de vista descriptivo, incluyen 1) trastorno de ansiedad; 2) trastorno fóbico, que abarca fobia a la enfermedad, fobia social y agorafobia; 3) estados obsesivo-compulsivos; 4) histeria; y 5) hipocondría. Las clasificaciones previas incluían otros tipos llamados neurastenia (distimia o neurosis depresiva), que ahora se considera con las enfermedades depresivas, y la “neurosis de despersonalización” (trastornos disociativos), que es una forma de neurosis histérica. Aunque todos estos síndromes pueden separarse con base en datos clínicos cuando se presentan en su forma pura, la experiencia muestra que la mayoría de los pacientes sufre síntomas de más de un tipo, por lo que se dice que tienen “neurosis mixtas”. En las clasificaciones más recientes, todas las neurosis se incluyeron de nuevo en tres categorías amplias: 1) *trastornos de ansiedad* (que incluyen estados de pánico, con y sin agorafobia, y las neurosis fóbica y obsesivo-compulsiva); 2) *trastornos somatoformes* (incluyen neurosis histérica o trastorno de conversión e hipocondría); y 3) *trastornos disociativos*.

Una perspectiva interesante de la frecuencia y manifestación relativas de los trastornos mentales de la época provino de un análisis de 1 045 consultas psiquiátricas consecutivas en el *New England Center Hospital* entre 1955 y 1956, en el que el síndrome psiquiátrico predominante en cerca del 20% de los pacientes era un estado de ansiedad. Otros estudios epidemiológicos continuaron descubriendo una incidencia sorprendentemente alta de trastornos de ansiedad en la población general (consúltese la revisión de Winokur y Coryell). Las cifras de prevalencia durante toda la vida para el trastorno de ansiedad indican que por lo menos 11% de la población está afectada, es decir, cerca de 25 millones de personas en Estados Unidos. Esta información sugiere que la incidencia de las neurosis es casi igual en una población urbana (centro de Nueva York) que en una rural (condado Stirling, Nueva Escocia), lo que indica que los factores socioeconómicos, raciales y culturales tienen, hasta cierto punto, poca importancia. Además, en tiempos de desgracia, como durante el bombardeo de Londres en la Segunda Guerra Mundial, se dijo que la incidencia de síntomas neuróticos no aumentó. Por consiguiente, es probable que resulte una simplificación excesiva considerar que las neurosis son sólo consecuencias de la vida en la sociedad civilizada, o reacciones al estrés ambiental (véase también el [cap. 23](#)). De aquí deriva la pregunta que se alude antes y se analiza con más detalle más adelante: ¿cuál es la importancia de los rasgos básicos de la personalidad en la facilitación de la ansiedad extrema y persistente tras eventos traumáticos? (trastorno de estrés postraumático [PTSD, *posttraumatic stress disorder*]; véase [cap. 23](#)).

Los síntomas de los trastornos de ansiedad casi siempre aparecen en la infancia tardía, adolescencia o comienzo de la vida adulta. Desde luego, los síntomas neuróticos pueden reconocerse por primera vez después de esa edad, pero una regla clínica indica que debe sospecharse que cualquier

enfermedad mental que aparece por primera vez después de los 40 años de edad es una depresión o demencia.

## ANSIEDAD Y ATAQUES DE PÁNICO

Como se mencionó, el término *neurosis de ansiedad* fue introducido por Freud para describir un síndrome de irritabilidad general, actitud expectante con ansiedad, ataques de ansiedad, síntomas somáticos acompañantes o equivalentes de ansiedad (disnea, dolor torácico, astenia) y pesadillas. En la neurosis de ansiedad este complejo sintomático constituye toda la enfermedad. Sin embargo, algunas partes de este síndrome también pueden ser parte de muchas otras enfermedades psiquiátricas: trastorno bipolar, esquizofrenia, histeria y neurosis fóbica. Su relación más cercana es con la depresión, a la que se parece en otro aspecto, en concreto, un factor hereditario potente en ambos, como lo señalaron [Cohen y White en 1949](#).

### Presentación clínica

El trastorno de ansiedad es un estado crónico, algunos lo llamarían enfermedad, marcado por ataques recurrentes de ansiedad aguda o pánico. Los ataques agudos son la piedra angular de la enfermedad y algunos psiquiatras se resisten a establecer el diagnóstico de neurosis de ansiedad en ausencia de ellos. Los ataques de pánico son de interés especial para los neurólogos y los médicos generales por sus manifestaciones clínicas y sobre todo por su naturaleza episódica, que simula una enfermedad médica aguda. Si bien la ansiedad puede inferirse a partir de la observación de las actividades de los niños pequeños, y se refiere como una variante de nerviosismo en niños mayores y adolescentes, es más frecuente que existan síntomas físicos en momentos de transición o estrés durante el día o el año.

Los ataques de pánico en su manifestación completa suelen comenzar después de esta edad y son casi tan impresionantes como las crisis convulsivas. Muy a menudo, inician con síntomas angustiantes de miedo y aprensión. El paciente se ve asaltado por un sentido de extrañeza, como si su cuerpo hubiera cambiado o su entorno fuera irreal. Se encuentra asustado, algunas veces por el miedo a la muerte inminente (*angustia del alma*) o por perder la mente o el autocontrol. Puede experimentar una sensación de asfixia. “Estoy muriendo” o “no puedo respirar” son expresiones características de alarma y pánico. El corazón se acelera, la respiración se vuelve rápida, las pupilas se dilatan y el paciente suda y tiembla. Las palpitaciones y las dificultades respiratorias son tan notables que a menudo se llama a un cardiólogo. Algunos colegas psiquiatras identifican la disnea o la sensación de sofocación como elemento central para el diagnóstico del pánico (y le atribuyen un significado psicológico al síntoma), pero la observación que han hecho los autores de este texto en pacientes afectados no respalda ese punto. Los síntomas disminuyen de manera espontánea después de 15 a 30 min y dejan al paciente agitado, tenso, perplejo y con frecuencia avergonzado. No hay confusión y, después del suceso, el episodio se recuerda por completo.

La mayor parte de los ataques de ansiedad tiene intensidad menor, con síntomas de aprensión, tendencia ligera al desmayo, palpitaciones o sensación de inestabilidad postural que el paciente refiere como mareo. Disnea, malestar torácico o abdominal superior vago, sensación de palpitación que parece indicar que el corazón late con gran fuerza, y sensación generalizada de “desgaste” (astenia) son otros síntomas frecuentes. Hace más de 50 años Cohen y White enumeraron los siguientes síntomas de sus pacientes en orden de frecuencia: palpitaciones, 97%; fatiga fácil, 93%; disnea, 90%; nerviosismo, 88%; dolor torácico, 85%; suspiros, 79%; mareos, 78%; aprensión, 61%; cefalea, 58%; parestesias, 58%; debilidad, 56%; insomnio, 53%, e infelicidad, 50%. Lo evidente a partir de este listado es que la experimentación de ansiedad va acompañada de un síndrome físico polisintomático. Esto era la base de la teoría de la emoción de James-Lang: que la experiencia física-sensitiva es lo que define la emoción. Por tanto, no resulta sorprendente que muchos pacientes con síntomas crónicos o recurrentes consulten primero a un médico, no por referir “ansiedad”, sino por síntomas que pueden referirse al sistema cardiorrespiratorio o gastrointestinal (dispepsia, hiporexia o “intestino irritable”).

Muchas personas sienten una inquietud constante de que las crisis sucedan de nuevo, sobre todo en público; por ello, tienen miedo de salir de su casa, salvo que cuenten con auxilio en caso de surgir un ataque (agorafobia). Excepto por detalles pequeños, llama la atención que todos los ataques son similares en cualquier paciente. Entre un ataque y otro, la mayoría de los individuos se sienten relativamente bien, pero pueden referir síntomas menores y persistentes de ansiedad y astenia.

La hiperventilación es una manifestación especial, aunque inconstante, del ataque de ansiedad. Por sí misma, al reducir la PCO<sub>2</sub> causa mareos, parestesias de los dedos de las manos, la lengua y los labios, y en ocasiones tetania franca. Sin embargo, a diferencia de lo señalado en algunos textos, sólo en un número pequeño de pacientes el lapso de 3 min de respiración profunda reproduce los síntomas de un ataque de ansiedad o pánico. No obstante, esta maniobra puede utilizarse para auxiliar al individuo a describir algunos aspectos del ataque.

Los ataques menores, sin la intensidad total de los síntomas físicos concomitantes, pueden presentarse de forma infrecuente o varias veces al día. Con



gran sorpresa para el paciente, suelen presentarse en situaciones en las que no hay fuentes fácilmente reconocibles de temor, como cuando se encuentra sentado con tranquilidad en casa o acaba de despertar. En otros casos, una experiencia difícil o perturbadora induce el ataque, que de cualquier modo es desproporcionado respecto del suceso que lo provocó. En algunos pacientes, los ataques se deben al confinamiento en un espacio cerrado (claustrofobia): por ejemplo, un elevador, o por las multitudes, como en la iglesia, un restaurante o un teatro. Es frecuente que tras un accidente ocurra un estado de ansiedad y, de acuerdo con Modlin, podría ser luego una fuente de discapacidad persistente, una condición más vinculada con el trastorno de estrés postraumático. Cuadros similares de ansiedad constituyen también una característica prominente de los síndromes de estrés posconmoción y postraumático.

Es posible discernir dos modelos de neurosis de ansiedad a partir de la historia de vida del paciente. En el primero hay antecedentes de poca tolerancia al ejercicio, poco vigor físico e incapacidad de hacer trabajo físico pesado o participar en deportes rudos, tensiones, nerviosismo y aversión a las multitudes, es decir, lo que antes se llamaba neurastenia (o agotamiento nervioso), nombrada así por el neurólogo George Beard en 1869 y rebautizada innumerables veces por otros autores debido a su aplicabilidad generalizada en todas las ramas de la medicina. Cuando estos síntomas se manifestaron durante el servicio militar, y desde la Guerra Civil estadounidense se les conoció como *astenia neurocirculatoria*, “corazón irritable” o “corazón del soldado”.

La evolución de los rasgos de ansiedad es variable. Un estudio de vigilancia de 20 años efectuado por [Wheeler et al.](#) demostró que 88% todavía tenía síntomas, pero sólo en 15% de los casos eran incapacitante en grado moderado o grave. La mayoría de los pacientes era capaz de trabajar y disfrutar una vida familiar y social razonablemente normal. Su única tendencia a enfermedad psiquiátrica ulterior fue a la depresión ansiosa; en tanto que las llamadas enfermedades psicosomáticas y otros trastornos psiquiátricos no ocurrieron con mayor frecuencia que en la población general. Quienes experimentan neurosis de ansiedad no complicada rara vez cometen suicidio.

## Etiología y patogenia

El trastorno de ansiedad se ha atribuido a una anomalía genética, a una “debilidad constitucional” del sistema nervioso, a factores sociales y psicológicos, y a disfunciones fisiológicas y bioquímicas; sin embargo, ninguno de estos factores aporta una explicación satisfactoria del problema primario.

El inicio de la ansiedad aguda y la crónica, como se mencionó, rara vez precede los 18 años o es posterior a los 35 a 40 años (edad promedio de inicio: 25 años). El trastorno en algunas series es dos veces más frecuente en mujeres que en varones, y hay una incidencia familiar alta muy clara. En un estudio ([Wheeler et al.](#)) se detectó una prevalencia de 49% entre hijos mayores de pacientes con neurosis de ansiedad, en comparación con 5% en la población general. Slater y Shields observaron que hay una tasa de concordancia de 40% en gemelos idénticos, en comparación con 4% en dicigóticos. Entre los familiares de casos índice, las madres sufrían neurosis por ansiedad con más frecuencia que los padres; en los últimos, el alcoholismo era más frecuente que en la población en general ([Modlin](#)). No se ha definido un modelo hereditario claro, pero la incidencia se aproxima a la de la dominancia autosómica con penetrancia incompleta. Nemiah revisó las teorías psicodinámicas que intentan aportar una explicación unificada de estos estados de ansiedad distintos, y los autores no las descartan, pero no están facultados para hacer comentarios al respecto.

Los síntomas de la ansiedad se asemejan a los del temor en muchos sentidos, no obstante, casi siempre los primeros tienen duración mayor y son menos diferenciados. A pesar de esto, la diferencia más relevante es que la causa del temor es conocida para el paciente, en tanto la de la ansiedad no lo es. La interpretación más extrema, pero concebible, de la ansiedad es la teoría de la emoción de James-Lange, que se menciona antes, y que atribuye la experiencia psicológica en su totalidad a los síntomas físicos acompañantes.

En el aspecto fisiológico y bioquímico se observa que la ira provoca secreción excesiva de noradrenalina, en tanto que el miedo se acompaña de incremento de la secreción de adrenalina. De hecho, el miedo activa todo el sistema nervioso autónomo y el aumento de la adrenalina se compensa con una descarga parasimpática. La atención se centra en la hiperactividad del locus cerúleo y los núcleos de la parte alta del tronco del encéfalo como posible sustrato anatómico de la ansiedad ([Judd et al.](#)). Otros investigadores atribuyen el problema a centros serotoninérgicos. Es evidente que la capacidad de respuesta del sistema nervioso autónomo en estos pacientes se mantiene alta y que diversos estímulos (frío, dolor, esfuerzo muscular) pueden producir respuestas anormales de pulso, respiración, consumo de [oxígeno](#) y rendimiento en el trabajo. Otra anomalía interesante (que [Cohen et al.](#) observaron por primera vez) consiste en que las concentraciones sanguíneas de ácido láctico en respuesta al ejercicio son más altas que las normales. La presencia de estos cambios no siempre significa que son causales; es probable que sean secundarios a otros factores, como mala condición física y la aprensión que acompañan al síndrome. No obstante, diversos investigadores encontraron que la administración de ácido láctico puede desencadenar ataques de pánico en las personas con neurosis de ansiedad ([Liebowitz et al.](#)). Tiempo después se propusieron otras teorías

sobre las causas con base en informes de que diversas sustancias provocaban ataques de pánico: dióxido de carbono, yohimbina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA, *gamma-aminobutyric acid*), isoproterenol y otros. Sin embargo, ninguna brinda una explicación biológica integral.

Los estudios que correlacionan la función cerebral y el flujo sanguíneo indican que cuando se produce pánico con una inyección intravenosa de lactato de sodio, ocurre un aumento inmediato del flujo sanguíneo hacia la corteza de ambos lóbulos temporales. En los estados de miedo se activan tanto las puntas de los lóbulos temporales como los núcleos amigdaloides. Según algunos estudios, en el periodo de relajación entre uno y otro ataque de pánico el sistema límbico derecho y la circunvolución parahipocámpica muestran actividad anormal. Como ocurre con los modelos bioquímicos comentados, al parecer constituyen más bien un reflejo de la actividad encefálica en reacción a la experiencia psíquica, que una explicación del hecho. Sin embargo, quizá algunas partes del sistema límbico intervienen en la aparición y perpetuación de la ansiedad y estados similares.

El descubrimiento de que las benzodiazepinas se unen a sitios específicos en el complejo del receptor del GABA, y que los efectos sedantes y amnésicos (subunidad  $\alpha_1$ ) de estos medicamentos al parecer pueden separarse de los ansiolíticos (subunidad  $\alpha_2$ ), da lugar a la posibilidad de que existen anomalías en el sistema del GABA que subyacen de forma directa a la ansiedad. Sin embargo, sólo hay evidencia indirecta de este mecanismo. De importancia quizá mayor es el hallazgo de polimorfismos genéticos que tienen relación estadística con la presencia de estados de ansiedad, como uno que afecta al gen transportador de la serotonina (Lesch et al.). Se estima que las diferencias alélicas en ese cromosoma contribuyen con alrededor de 10% a la tendencia general de ansiedad, y se dice que muchos otros genes pueden participar en forma semejante. Hay investigadores que no advierten esa relación particular o sólo la detectan en personas con ansiedad generalizada, pero no en quienes tienen ataques de pánico. Por tal razón, en este momento es imposible plantear la relación precisa de los polimorfismos genéticos con los estados de ansiedad, si bien resulta evidente la intervención de un componente hereditario.

## Diagnóstico diferencial

Además de los componentes psicológicos de la aprensión y el miedo, en esencia el ataque de ansiedad y pánico consiste en una descarga excesiva del sistema nervioso autónomo, principalmente del simpático. Algunos de los síntomas del sistema nervioso autónomo, por tanto, se duplican en presencia de feocromocitoma. El dolor torácico agudo y la insuficiencia respiratoria durante un ataque de ansiedad agudo puede dar la impresión de isquemia miocárdica; en ese caso, a menudo se somete al paciente a una serie de estudios del funcionamiento cardíaco. Otra variante de la enfermedad (en que las características más prominentes son mareo indefinido, pérdida vaga de la agudeza visual y temor de perder la conciencia) puede confundirse con un problema del aparato vestibular (véase “Tipos de mareo no vertiginoso” en el capítulo 14) o epilepsia. Por el contrario, la cefalea es (de forma sorprendente) un síntoma relativamente infrecuente, y el diagnóstico debe sospecharse si se trata de una manifestación prominente. Otras enfermedades médicas que vienen a la mente con algunos elementos del estado de ansiedad son embolia pulmonar, arritmias cardíacas, hipoglucemia, hipoparatiroidismo, abstinencia de alcohol, drogas y nicotina y, sobre todo, crisis parciales complejas. El síndrome de autoanticuerpos que se asocia a anticuerpos contra el receptor de NMDA, y algunos casos sin estos anticuerpos, pueden tener ansiedad como manifestación inicial. Sin embargo, en relación con las convulsiones como simuladoras de ansiedad, en los episodios de ansiedad no se presentan pérdida de la conciencia, incontinencia, ni movimientos clónicos o mioclónicos. El apego a los criterios diagnósticos de estos estados patológicos permite diferenciarlos con facilidad de la ansiedad aguda, pero el diagnóstico podría complicarse si los síntomas son breves.

La relación entre ansiedad y depresión tiene la misma importancia. Una proporción alta de pacientes con depresión tiene síntomas de ansiedad. De hecho, algunos psiquiatras creen que la neurosis de ansiedad corresponde sobre todo a una variante de la depresión. Como se mencionó, muchas veces es posible comprobar que un estado de ansiedad que aparece por vez primera después de los 40 años de vida es en realidad una depresión primaria, aunque podría ocurrir que existiera algún rasgo de personalidad predisponente. La presencia de síntomas como fatiga extrema, desprecio personal, sentimientos de desesperanza y, por supuesto, ideas de autodestrucción, hace de la depresión el diagnóstico fundamental, con la ansiedad como característica asociada (depresión ansiosa). Como se mencionó, una cantidad muy pequeña de pacientes con un trastorno diagnosticado como neurosis de ansiedad pura han cometido suicidio, pero esto no se aplica cuando la depresión es la enfermedad central.

La esquizofrenia también puede iniciar con síntomas marcados de ansiedad. En este caso, el diagnóstico se sustenta en la identificación del trastorno característico de pensamiento de la esquizofrenia, que puede aparecer sólo con el tiempo y después de varias entrevistas. Es posible que la histeria incluya síntomas de ansiedad, aunque rara vez son pronunciados, y las neurosis fóbica y obsesivo-compulsiva crean de manera constante un estado de ansiedad en pacientes afectados, pero cada una tiene características distintas.

## Tratamiento

Algunos fármacos, en particular los ansiolíticos y antidepresivos, son muy eficaces para suprimir los ataques de pánico y generar una sensación de bienestar. En la actualidad se prefiere el **alprazolam**, una benzodiazepina, pero **lorazepam** y **clonazepam** tienen casi la misma eficacia e incluso se considera que tienen menor probabilidad de originar dependencia. Su eficacia se manifiesta en horas. En casos leves, las benzodiazepinas se pueden utilizar de manera intermitente y no varias veces al día, pero tienden a ser menos útiles una vez que se establecen los ataques de pánico. Esos ataques tienden a reaparecer cuando se interrumpe el uso de los fármacos, incluso después de una administración prolongada (seis a 12 meses). Por ello, es necesario que los intentos para disminuir las dosis sean graduales.

Los antidepresivos tricíclicos y fármacos que aumentan las concentraciones de serotonina en el sistema nervioso (inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina [SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*]) también son eficaces para evitar los ataques de pánico y la agorafobia, pero comienzan a actuar después de varias semanas. Son útiles en casos de síntomas de ansiedad que persisten por más de algunos meses. Las dosis son similares a las que se prescriben para el tratamiento de la depresión, y las diferencias pequeñas entre ellas no parecen tener relevancia clínica (véase [cap. 48](#)). La **bupiriona**, un agonista específico de 5-HT<sub>2</sub> (serotonina), es eficaz en el tratamiento de la ansiedad y como sustituto de las benzodiazepinas; sin embargo, en opinión de los autores su beneficio es mínimo. Es importante destacar que durante las primeras semanas de administración de los antidepresivos pueden empeorar los síntomas básicos de la ansiedad, y por lo regular se necesita un ansiolítico hasta que los fármacos comienzan a actuar. El **propranolol**, a razón de 10 a 20 mg tres veces al día, o un bloqueador adrenérgico de larga acción, reduce muchos de los síntomas de ansiedad acompañantes (de tipo autónomo) y es útil en muchos pacientes. La consulta con el psiquiatra es, por supuesto, indispensable. En lo que respecta a la psicoterapia, se ha dicho que es beneficiosa la corriente conductista (exposición progresiva de la persona a situaciones que desencadenan pánico), en particular si la agorafobia es un síntoma importante. Muchos pacientes se benefician de actividades de relajación, como biorretroalimentación y meditación, aunque se necesita constancia para realizar estos ejercicios cuando menos una vez al día, y son menos útiles una vez que comienza el ataque de pánico. Según datos de Andreasen y Black, la psicoterapia cognitivo-conductual, que se expone en relación con el tratamiento de la depresión ([cap. 48](#)), al parecer también es útil en el tratamiento del trastorno de pánico.

A veces se necesita la consulta con el cardiólogo y la práctica de estudios sencillos (electrocardiograma, radiografías de tórax) para reforzar al paciente la naturaleza benigna de los síntomas cardíacos y respiratorios y aplacar su temor de cardiopatía. Goodwin y Guze abordan éstos y otros conceptos del tratamiento de la ansiedad. Los síntomas de ansiedad que surgen por un episodio amenazante particular en un individuo que no es neurótico conllevan el pronóstico más positivo, pero podrían ser prolongados, una característica del trastorno de estrés postraumático.

## TRASTORNO FÓBICO

En esta patología, la persona está abrumada por el miedo intenso e irracional a un animal, un objeto, una situación social o enfermedades. A pesar de que se reconoce que no hay razón para sentir miedo (por lo tanto, no es una idea delirante) y que los estímulos que lo provocan en gran parte son inocuos, la persona queda inerte y no puede suprimirlos. Desde Hipócrates se conocía este trastorno, y él estableció una diferencia entre miedos normales y temores morbosos. En 1871, Westphal fue el primero en conceder el estado de enfermedad a los miedos morbosos.

A diferencia de un ataque de ansiedad, la fobia se centra en un objeto o situación específicos. El paciente tiene un miedo crónico a algún animal o situación particular y muestra ansiedad extrema o pánico y se queda incapacitado cuando se le sitúa en un contexto que desencadena la fobia. En consecuencia, evita a toda costa esas situaciones; como resultado, tal vez sea imposible que salga de su casa o vecindario sin compañía o se mezcle con la multitud, cruce un puente o viaje en avión. El temor de estar en lugares o situaciones de los que sería difícil o muy vergonzoso salir o escapar se conoce como *agorafobia*. (Sin embargo, la agorafobia puede ser un signo secundario de otros trastornos psiquiátricos de los cuales el más frecuente es la ansiedad con ataques de pánico, como ya se mencionó.) La fobia más común (y una que no causa discapacidad en la mayoría de los casos) es la claustrofobia, el temor a estar confinado en un espacio cerrado, como un elevador o un aparato para resonancia magnética. Hay otras fobias, como a sitios abiertos (agorafobia), cerrados o altos, perros, gatos, insectos, mugre, aerosoles y otros contaminantes, viajes en avión, VIH, cáncer, locura y muerte. Después de años de neurosis fóbica hay sentimientos de fragilidad, desánimo y abatimiento, que son los signos característicos de un cuadro depresivo. A veces también surgen tendencias obsesivo-compulsivas, y algunas personas son hipocondríacas. En esencia, las fobias son *miedos obsesivos* y en cierta forma guardan un vínculo con esta última categoría de neurosis. Los autores observaron pacientes cuya neurosis fóbica (u obsesivo-compulsiva) se intensificó en gran medida cuando apareció una depresión endógena. Después de recuperarse de la depresión, el enfermo volvió al estado fóbico anterior más leve.

## TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

Al igual que los estados fóbicos puros, un estado dominado por obsesiones y compulsiones es hasta cierto punto raro y se observa en menos del 5% de los pacientes que solicitan ayuda en una clínica externa de psiquiatría, pero puede ser muy discapacitante. Igual que las fobias menores, las compulsiones menores (p. ej., no pisar las grietas de las aceras, etc.) son frecuentes en niños, producen poca molestia o ninguna y tienden a desaparecer en la vida ulterior. Unas cuantas, como verificar de manera repetida que una puerta se cerró con llave o que la válvula de una estufa de gas se cerró, pueden persistir durante toda la vida. Asimismo, determinados hábitos y formas rígidas y obsesivas de pensamiento, terquedad, puntualidad extrema y atención excesiva a los detalles, son frecuentes y persistentes, pero llaman poco la atención del médico a menos que interfieran con algún procedimiento diagnóstico o el tratamiento de alguna enfermedad.

El *trastorno obsesivo-compulsivo* comienza en la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta, aunque es probable que no se busque tratamiento hasta la madurez. Ambos sexos se afectan por igual. El inicio suele ser gradual y no puede identificarse con exactitud, pero en algunos casos lo precipita algún acontecimiento de la vida del paciente, como la muerte de un familiar. A menudo los antecedentes familiares revelan una incidencia alta de personalidad obsesiva o fóbica en otros miembros de la familia. Suele haber un trasfondo prevalente de inseguridad y ansiedad.

Las *obsesiones* se definen como pensamientos e impulsos imperativos y alarmantes que persisten en la mente del paciente a pesar del deseo de resistirse y deshacerse de ellos. Las obsesiones adoptan diversas formas. Las más frecuentes son: *obsesiones intelectuales*, en las que frases, rimas, ideas e imágenes vívidas (a menudo absurdas, blasfemas, obscenas y en ocasiones alarmantes) se entrometen en forma constante en la conciencia; *obsesiones impulsivas*, en las que la mente está dominada por un impulso de matarse, apuñalar a un hijo o efectuar algún otro acto reprochable, y *obsesiones inhibitorias*, en las que cada acto debe rumiarse y analizarse antes de efectuarlo, un estado que se denomina con propiedad *manía de duda*. Ningún esfuerzo de distracción libra al paciente del pensamiento obsesivo. Envuelve toda la mente del individuo y lo vuelve disfórico y, a menudo, ineficiente. Es probable que las obsesiones más perturbadoras sean las impulsivas, en las que las personas luchan constantemente contra el miedo de poner en acción algún pensamiento terrible. Incluso conforme relatan su obsesión, revelan una ansiedad subyacente intensa y buscan que se les convenza de que no cederán a ella. Por fortuna, esos pacientes rara vez obedecen a sus impulsos patológicos. Como se mencionó, algunas autoridades consideran que las fobias son en esencia miedos obsesivos y que podrían incluirse en esta categoría de neurosis.

Las *compulsiones* son actos que resultan de las obsesiones. Se trata de uno o una serie de actos (rituales) que el individuo tiene que llevar a cabo para tranquilizar su mente. Ejemplos de ello son verificar de manera repetida que se cerraron las llaves de la estufa o las cerraduras de las puertas, ajustar las prendas de ropa, lavarse las manos de manera reiterada, usar un paño limpio para asear los objetos que otras personas tocaron, probar los alimentos de maneras específicas y tocar o disponer los objetos en una secuencia particular. La más común de las obsesiones y compulsiones gira alrededor de preocupaciones por la contaminación, lo que origina que la persona se lave las manos o se bañe en repetidas ocasiones. Otras obsesiones y compulsiones pueden identificarse como grupos de pensamientos que provienen de la preocupación que se mencionó antes de lesionarse o lesionar a otros, y el consecuente control sobre los demás. Los grupos menos frecuentes de pensamientos consisten en centrarse de manera excesiva en la simetría, precisión y orden, así como en ahorrar y acumular objetos.

Determinados trastornos motores (como los espasmos o los tics habituales) son, en cierto sentido, *compulsiones motoras*. Consisten en movimientos repetitivos de hombros, brazos, manos y algunos de los músculos faciales (véase [cap. 4](#)). Una característica que distingue los tics casi voluntarios y los movimientos involuntarios de tipo extrapiramidal es la sensación del paciente de que debe efectuar los tics para aliviar la tensión. Sin embargo, a diferencia de las compulsiones, los tics no se basan en pensamientos obsesivos; tal vez la excepción sea el síndrome de Gilles de la Tourette, en el que los múltiples tics se combinan con expresiones compulsivas, a menudo ofensivas (véase más adelante).

En todas estas obsesiones y compulsiones y en las fobias, los pacientes reconocen la irracionalidad de sus ideas y su conducta, pero al mismo tiempo son incapaces de controlarlas. Es esa comprensión de la experiencia obsesiva y la lucha contra ella lo que distingue las obsesiones de las ideas delirantes. Una vez que la condición persiste algún tiempo, es posible que las personas sufran depresión y crisis típicas de ansiedad.

## Mecanismos del trastorno obsesivo

Durante muchos años, diversos planteamientos conceptuales psicoanalíticos han señalado que las neurosis obsesivas son producto de conflictos intrapsíquicos. Sólo hace relativamente poco tiempo se integró un modelo neurobiológico más razonable. Deriva en gran medida de los hallazgos de la imagenología funcional, que son bastante constantes en cuanto a la demostración de aumento de la actividad metabólica en la corteza orbitofrontal y del cíngulo y, en grado menor, en el estriado. Se informa que en otros casos la corteza orbitofrontal y la amígdala están contraídas. Sin embargo, en un estudio de 13 pacientes que desarrollaron elementos de obsesividad y trastorno compulsivo después de sufrir lesiones cerebrales focales, [Berthier et al.](#) observaron lesiones en diversos lugares, incluso la corteza del cíngulo, frontal y temporal, así como los ganglios basales. Dos de las lesiones

localizadas con más precisión en esas series fueron un hamartoma de la circunvolución parahipocámpica derecha y un infarto en la porción posterior del putamen. La presencia de lesiones cerebrales y trastornos convulsivos en otros pacientes dificultan la localización precisa.

En muchos casos se han obtenido conocimientos adicionales de trastornos obsesivo-compulsivos en los que el daño adquirido del estriado se vincula con la conducta obsesiva. Una entidad de esa índole es un trastorno de tic después de una infección estreptocócica conocido como *PANDAS* (trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunitarios vinculados con infecciones estreptocócicas [*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*]), abordado en el [capítulo 4](#). Es probable que el trastorno se vincule con otro cuadro extrapiramidal, la corea de Sydenham, en el cual desde hace tiempo coexisten tics y trastornos cinéticos similares, así como anomalías conductuales obsesivas. Los estudios de imagen funcionales en personas con *PANDAS* han generado datos variables, pero en términos generales se advierte mayor actividad en el núcleo caudado y en la corteza orbitofrontal relacionada con las ideas compulsivas del individuo.

El *síndrome de Gilles de la Tourette* con tics múltiples, que incluyen los de tipo vocal, que comienza durante la niñez o la adolescencia y perdura más de un año, tiene un componente intenso del trastorno obsesivo-compulsivo en más de la mitad de los pacientes. Los dos trastornos se presentan con un tipo de herencia que se aproxima al de un rasgo autosómico dominante con penetrancia incompleta ([Kurlan](#)). Los antagonistas de la *dopamina* (Haldol fue el primero de ellos en probarse de manera sistemática por Sahpiro) son beneficiosos en el tratamiento del síndrome de la Tourette, razón por la cual diversas hipótesis etiológicas giran alrededor de los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos y dopaminérgicos ([Baxter](#)). Las alteraciones neuroquímicas en el trastorno obsesivo-compulsivo se definieron en parte con base en las respuestas a los fármacos, de manera notoria a los inhibidores de la recaptación de serotonina, como se menciona más adelante. Se ha observado que estos medicamentos aportan beneficio terapéutico, al igual que las lesiones neuroquirúrgicas estereotácticas en la circunvolución del cíngulo (véase más adelante). En el [capítulo 4](#) se pueden encontrar comentarios más detallados sobre el síndrome de Gilles de la Tourette.

## Tratamiento

Corresponde a un psiquiatra experimentado. Por lo menos debe efectuarse una prueba terapéutica mediante técnicas de modificación de la conducta. En la neurosis fóbica, su finalidad consiste en reducir el miedo del paciente en la medida en que pueda tolerar la exposición a la situación fóbica. Una forma de tratamiento muy en boga es la *desensibilización sistemática*, que consiste en una exposición graduada del paciente al objeto o la situación que le produce miedo. Si se somete a psicoterapia, ésta no debe ser intensiva sino basarse en repetidas y tranquilizadoras explicaciones y orientación para afrontar los síntomas. Al igual que con la neurosis fóbica, algunos informes indican que en ocasiones las técnicas de terapia conductual ayudan a anular algunos rituales compulsivos. En gran boga se encuentra la psicoterapia cognitivo-conductual, que se aborda en el [capítulo 48](#).

Se considera que algunos fármacos, en particular los SSRI (como *fluoxetina*), son muy eficaces porque anulan o aplacan las obsesiones y compulsiones en más de la mitad de los casos. La *clomipramina* (agente menos selectivo) también es muy eficaz (como lo fueron los antidepresivos tricíclicos), pero no es tan bien tolerada como los SSRI habituales (consultar la revisión de Stein).

En el pasado, la cingulotomía permitía la mejoría sintomática en las neurosis fóbica y obsesiva; se consideraba un procedimiento razonable. Esta medida se encuentra en gran parte fuera de uso, puesto que la implantación de electrodos para estimulación eléctrica (estimulación cerebral directa) en esta región o en el núcleo subtalámico ha probado ser eficaz para el trastorno obsesivo-compulsivo resistente y discapacitante, aunque no modifica el grado de ansiedad y conlleva un número moderado de complicaciones quirúrgicas ([Mallet et al.](#)).

## HISTERIA (ENFERMEDAD DE BRIQUET; TRASTORNO DE SOMATIZACIÓN; ENFERMEDAD NEUROLÓGICA PSICÓGENA)

Este tema es de gran importancia para los neurólogos y los médicos generales debido a su frecuencia. Cualquier idea de que éste era un trastorno de la época victoriana desmiente la experiencia cotidiana del neurólogo moderno. Lo que cambió para bien es que se redujo la estigmatización del trastorno, y la manera de tratarlo es más directa y sin juicios.

Si bien la histeria se conoce desde la antigüedad, muchos autores atribuyen el crédito de la primera descripción del síndrome al médico francés Briquet, en 1859. Después, Charcot analizó algunas de sus manifestaciones, en particular su aspecto teatral, mismo que interesó a Freud y Janet. Charcot demostró que los síntomas pueden ser generados y aplacados con hipnosis (mesmerismo). Se han escrito muchos ensayos extensos sobre el trabajo de Charcot en este campo y su opinión respecto de que la histeria era una enfermedad orgánica, quizá aliada con la epilepsia, pero en cualquier caso representa un trastorno “funcional” del encéfalo. Uno de los autores de este texto dedicó un libro al tema ([Ropper y Burrell](#)). Janet,

alumno de Charcot, postuló un *estado de disociación* de la mente para explicar algunos signos como los trances y estados de *fuga*, término que reapareció en la psiquiatría moderna. Freud y sus pupilos concibieron los síntomas histéricos como un producto de los “mecanismos de defensa del yo”, en el que la energía psíquica generada por los conflictos sexuales inconscientes se “convertía” en síntomas físicos. Este último concepto se aceptó de manera generalizada, al punto en que el término *conversión* se incorporó a la nomenclatura de las neurosis, y los términos *síntomas de conversión* y *reacción de conversión* se equipararon con el de histeria. Los autores no consideran justificada la dicotomía (basada en una teoría psicodinámica sin comprobar) de un tipo de conversión distinto de uno disociativo, como se afirma en la clasificación del DSM. Nemiah, quien en otros aspectos es partidario de la interpretación psicoanalítica, concuerda con esto. El término *histeria* se reserva mejor para una *enfermedad* que se distingue por una edad particular de inicio, predilección por un sexo, evolución natural y muchos síntomas y signos somáticos característicos que suelen incluir síntomas físicos que no pueden explicarse con base en la estructura y función del sistema nervioso, reacciones disociativas o estados de “personalidad múltiple”. Los autores usan el término “psicógeno” en este capítulo y en todo el libro, a manera de un concepto etiológico que se vincula de manera amplia con dichos signos y síntomas dramáticos neurológicos que no pueden explicarse por alguna lesión en el sistema nervioso.

En la neurología clínica el médico se enfrenta a dos tipos de histeria o signos neurológicos sin explicación posible en términos de enfermedad del sistema nervioso: 1) una enfermedad crónica que afecta sobre todo a niñas y mujeres, caracterizada por síntomas que se manifiestan a menudo con dramatismo y anomalías somáticas de la “histeria clásica” y 2) un cuadro predominantemente de varones, pero también de mujeres, con síntomas físicos o discapacidad inexplicable a fin de obtener una compensación, influir en un pleito legal o evitar deberes militares o la prisión, o para manipular alguna otra situación interpersonal o social. Este último cuadro recibe el nombre de *neurosis* o *histeria de compensación*, o *histeria con sociopatía*, en otras palabras, *simulación*.

### Histeria clásica (enfermedad de Briquet)

Antes representaba 1% a 2% de los ingresos a un servicio neurológico y un mayor número de visitas en la consulta externa, pero ahora está representada principalmente por convulsiones y crisis epilépticas histéricas, “convulsiones no epilépticas psicógenas” o PNES (véase más adelante y el [cap. 15](#)). La forma crónica más general que no comprende ataques de tipo epiléptico suele comenzar antes de los 20 o 25 años de edad, casi siempre en mujeres jóvenes, aunque en muy pocos casos inicia antes de la pubertad. Una vez que se establece, los síntomas reaparecen de manera intermitente, aunque con menor frecuencia, durante toda la vida adulta, incluso hasta la edad avanzada. Sin duda hay casos de menos gravedad en los que los síntomas se producen sólo unas cuantas veces, o quizá nada más una, del mismo modo que se observan formas leves de otras enfermedades. La persona puede acudir a consulta por primera vez en la parte media de la vida o después, y quizá los antecedentes al principio no ofrezcan ninguna aclaración; sin embargo, la investigación cuidadosa casi siempre revela que las manifestaciones más tempranas de la enfermedad aparecieron antes de los 25 años.

También se descubren otros datos importantes cuando se efectúa una investigación cuidadosa de los antecedentes personales durante la anamnesis. A menudo las actividades normales del paciente, incluso sus estudios, se interrumpieron por periodos de enfermedad indefinida en la infancia y la adolescencia. En el pasado, la fiebre reumática, y en la actualidad la fatiga crónica, la enfermedad de Lyme, el síndrome del edificio enfermo o las alergias ambientales múltiples, pueden tenerse como diagnósticos explicativos que establecen otros médicos o que se derivan de las búsquedas que hace el paciente en Internet. En etapas ulteriores de la vida, son frecuentes los problemas de adaptación laboral y matrimonial; en muchos casos es notoria la incidencia alta de incompatibilidad marital, separación y divorcio. La historia de vida del paciente se caracteriza por síntomas que no concuerdan con patrones identificables de enfermedades médicas y quirúrgicas. Para tales molestias se realizan innumerables formas de terapia, incluidos procedimientos quirúrgicos.

En el pasado, en raras ocasiones el sujeto llegaba a la vida adulta sin haber sido operado (como mínimo una vez) del vientre, por lo común por dolor abdominal indeterminado, náusea, vómito persistente o alguna molestia imprecisa del aparato genital de la mujer. Con frecuencia las indicaciones para los procedimientos quirúrgicos no están claras; es más, los mismos síntomas u otros recurrieron para complicar la convalecencia. Además, las biografías de estas personas están repletas de trastornos que se centran en las funciones menstrual, sexual y de procreación. Los periodos menstruales pueden ser dolorosamente postrantes, irregulares o excesivos. Es posible que el coito sea doloroso o desagradable. En otros casos los embarazos son difíciles; el vómito habitual del primer trimestre quizá persista durante todo el periodo gestacional, con pérdida de peso y postración; en otros casos el trabajo de parto es en extremo difícil y prolongado, y se dice que todas las complicaciones impredecibles ocurrieron durante el parto y después del mismo.

Por lo tanto, la histeria en su forma más completa es un trastorno polisintomático que abarca, en algún momento y en algunos pacientes, casi todos los sistemas orgánicos. En un estudio de 50 casos inconfundibles de histeria (que se compararon con un grupo control de 50 mujeres sanas), los



síntomas que [Purtell et al.](#) informaron con más frecuencia fueron cefalea, visión borrosa, sensación de opresión en el cuello, pérdida de la voz, disnea, palpitaciones, ataques de ansiedad, anorexia, náusea y vómito, dolor abdominal, alergias inusuales a alimentos, dismenorrea intensa, retención urinaria, dispareunia, parestesias, crisis de mareo, nerviosismo y tendencia al llanto.

La exploración mental de la persona con histeria revela falta de precisión sobre los detalles de la enfermedad. Las preguntas en cuanto al síntoma principal suelen desencadenar la narración de una serie de incidentes o problemas que tienen poca o ninguna relación con la pregunta. Suelen ser evidentes fallas de memoria (brechas amnésicas) mientras se elabora el interrogatorio: la paciente parece haber olvidado segmentos importantes de la historia, algunos de los cuales describió antes con claridad y forman parte de su expediente médico. La descripción de los síntomas puede ser dramática y no coincidir con los datos proporcionados por otros miembros de la familia. A menudo se observa una conducta despreocupada: la paciente insiste en que todo en su vida está bastante normal y controlado cuando de hecho su registro médico presenta datos de conducta dramática y enfermedades inexplicables. Esa tranquilidad hacia una enfermedad turbulenta y lo que parecen signos físicos incapacitantes es tan frecuente que se considera como una característica importante de la histeria, *la belle indifférence* (la bella indiferencia). Por el contrario, otras personas están muy tensas y ansiosas e indican que presentan ataques francos de ansiedad. Las reacciones emocionales son superficiales y la persona olvida con facilidad escenas que serían perturbadoras para los demás. Son frecuentes las referencias a abuso sexual o físico en etapas tempranas de la vida, y a menudo se demuestra que son ciertas, o algunas veces no lo son; cuando sí las hubo, es probable que tengan que ver con la génesis de algunos casos (véase más adelante).

No se conocen signos patognomónicos. Aunque en el pasado muchos comentaban sobre el aspecto relativamente juvenil o aninado y la conducta de coquetería (“seductora”) de las pacientes, de ninguna manera estos elementos caracterizan a la mayoría en la actualidad. Puede haber dolor difuso e intenso al tacto en el abdomen, pero sin otros signos de enfermedad de esa zona. Los llamados estigmas de la histeria, como anestesia corneal, ausencia del reflejo faríngeo, puntos dolorosos e hipersensibilidad sobre la piel cabelluda, el esternón, las mamas, las costillas inferiores y los ovarios, a menudo son sugeridos por el examinador y son muy inconstantes como para tener utilidad en el diagnóstico. El valor relativo de varios datos de la anamnesis, la exploración y el perfil psicológico que pueden ser útiles para el diagnóstico fueron resumidos por Lazare, y las manifestaciones psiquiátricas, por [Raskin et al](#) (en términos ahora actualizados), pero lo importante es que pocos de ellos son definitivos. La variación y el pleomorfismo de los signos físicos se limitan sólo por la capacidad de la paciente para producirlos mediante un esfuerzo voluntario. Por tanto, los síntomas y signos ajenos al control de la voluntad no pueden aceptarse como manifestaciones de histeria. A veces los signos físicos son imitación de los de otro miembro de la familia (“folie à deux”) o desencadenados por un hecho difícil en la vida personal. Sin embargo, quizá ello no se presente al momento de la primera exploración.

## Síndromes neurológicos especiales de origen psicógeno

Algunos síndromes histéricos se presentan con tanta regularidad, que todos los médicos llegan a toparse con ellos. En su mayor parte son neurológicos y constituyen algunos de los problemas diagnósticos más desconcertantes en la medicina.

### Dolor histérico

Puede afectar cualquier parte del cuerpo; los más frecuentes y problemáticos son cefalea generalizada o localizada, “dolor facial atípico”, dolor abdominal vago y dorsalgia crónica con camptocormia. En muchos de esos casos la respuesta a los analgésicos es extraordinaria y algunos pacientes se vuelven adictos a ellos. La paciente histérica puede responder a un placebo como si fuera un fármaco potente, pero debe señalarse que éste es un medio poco confiable para distinguir entre el dolor histérico y el de otras enfermedades. Un error aún más importante consiste en confundir el dolor de la osteomielitis, el carcinoma metastásico u otro tumor (antes que otros síntomas surjan) con una manifestación de histeria. Hay varias características diagnósticas de utilidad del dolor histérico: 1) incapacidad del paciente para elaborar una descripción clara y concisa del dolor; 2) localización del dolor que no se ajusta a la configuración dolorosa en los síndromes médicos comunes; 3) expresiones dramáticas de su intensidad (se expresan metáforas exageradas: “como si me clavarán un gran cuchillo”) y sus efectos en el cuerpo (“como si me arrancaran la pierna”); 4) su persistencia continua o intermitente durante periodos prolongados; 5) la adopción de actitudes y posturas extrañas y, lo que es más importante, 6) la coexistencia de otras manifestaciones clínicas o ataques previos de naturaleza histérica.

### Vómito histérico

A menudo se combina con dolor e hipersensibilidad en la parte baja del abdomen y da por resultado apendicectomías y extracción de órganos pélvicos innecesarias en niñas adolescentes y mujeres jóvenes. Con frecuencia los vómitos se producen después de una comida y dejan a la paciente

hambrienta y lista para comer otra vez; las circunstancias desagradables pueden inducirlos. Algunas de estas pacientes pueden vomitar a voluntad al regurgitar los alimentos desde el estómago como si fueran rumiantes. Es posible que los vómitos persistan durante semanas sin que se encuentre la causa. En otros casos ocurre pérdida de peso, pero rara vez al grado esperado. Como ya se señaló, el vómito usual del primer trimestre del embarazo puede proseguir durante los nueve meses y a veces el embarazo se interrumpe a causa de ellos. La anorexia puede ser un síntoma notable y debe distinguirse de la anorexia nerviosa y bulimia, otra enfermedad de las mujeres jóvenes. El vómito facticio auto-inducido se asocia más a la simulación, con la que la histeria puede aliarse.

### Convulsiones psicógenas (PNES), trances y fugas

Estas condiciones parecen tener frecuencia similar a la propia de los días de Charcot, cuando “los grandes ataques de histeria” (la grande attaque d’hystérie) solían mostrarse ante las audiencias médicas, pero es bastante familiar para todos los neurólogos y constituye una de las inquietudes principales de quienes estudian la epilepsia (véase también [cap. 15](#)). Presenciar un ataque ayuda mucho al diagnóstico, pero muchas veces es indispensable la monitorización electroencefalográfica (EEG) para tener certeza. Algunos datos típicos del ataque psicógeno son: falta de aura, llanto inicial, caídas dolorosas, incontinencia, presencia de movimientos peculiares como gesticulaciones, retorcimientos y agitación de las extremidades, movimientos de la cabeza de un lado a otro y resistencia a quienes ofrecen ayuda; conservación de la conciencia durante la convulsión motora que abarca los dos lados del cuerpo, duración prolongada del estado convulsivo, terminación repentina de éste mediante estimulación sensitiva, falta de estupor poscrítico, además de que no aumenta la producción de creatina cinasa. En ocasiones la hiperventilación inicia un ataque y por tanto es una maniobra diagnóstica de utilidad. Tanto la epilepsia, en particular del tipo del lóbulo frontal, como la histeria pueden presentarse en la misma persona, combinación que genera dificultades diagnósticas, como se señala en el [capítulo 15](#).

Los trances o fugas histéricas, en los que el paciente vaga durante horas o días y efectúa actos complejos, pueden simular epilepsia del lóbulo temporal o cualquiera de los trastornos que producen psicosis confusional. El factor clave más confiable de la diferenciación proviene de observar a la persona; si es histérica, tiende a manifestar cierto grado de alerta y de respuesta rápida que no se observa en las crisis convulsivas del lóbulo temporal o en los estados de confusión. Después del episodio, la entrevista al paciente (bajo influencia de hipnosis, sugestión profunda o [midazolam](#) [antes se utilizaba amobarbital]) revela con frecuencia recuerdos de lo ocurrido durante el mismo. Esto ayuda a descartar la posibilidad de un episodio epiléptico.

### Parálisis, marcha, pérdida sensitiva y temblores histéricos

Las parálisis histéricas pueden abarcar un brazo, una pierna, un lado del cuerpo o ambas piernas (Véanse [caps. 3, 4 y 6](#)). Si la extremidad afectada puede moverse de algún modo, la acción muscular es débil y trémula. Los movimientos son lentos, titubeantes e inconstantes; muchas veces puede demostrarse que la fuerza del movimiento voluntario es proporcional a la resistencia que ofrece el explorador, lo que le imparte una característica de “dar de sí”, como se señala en el análisis de estos signos en el [capítulo 3](#). El médico detecta por palpación la contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas; por consiguiente, la persona sostiene la extremidad fija en vez de ejercer fuerza contra el explorador, y cuando la fuerza cesa repentinamente, no hay un fenómeno de rebote, como ocurre en condiciones normales. Se han definido muchos otros signos que demuestran incongruencias con los principios fisiológicos normales, y la falta voluntaria de cooperación. Los datos anteriores son estudiados de modo más exhaustivo en los artículos de [Stone et al. \(2002b y 2013a, b\)](#). Estas discrepancias se ponen de manifiesto cuando se somete a prueba un movimiento agonista, antagonista o fijador mientras el paciente se centra en un esfuerzo con otro grupo de músculos (p. ej., signo de Hoover, véase [cap. 3](#)). El tono muscular en las extremidades afectadas suele ser normal, pero en ocasiones se encuentra un poco de rigidez. Una aparente falta de esfuerzo y el incumplimiento de todas las indicaciones del médico durante la exploración de la fuerza muscular, común en pacientes con histeria, no se limitan a ese grupo; muchas veces se encuentran esos datos durante la exploración de pacientes sensibles a la sugestión que no padecen histeria y cursan con enfermedad neurológica, y en aquéllos con alguna condición dolorosa en alguna articulación adyacente.

Caminar y ponerse de pie puede resultar imposible (astasia-abasia) o la marcha puede ser grotesca, con colapso de las piernas que obliga a la persona a quedar en cuclillas, o una marcha “deslizante”, en la que un pie se impulsa hacia adelante del cuerpo. Otras variantes (algunas bastante absurdas, como se señala en el [cap. 6](#)) se reconocen con facilidad por su discordancia con el comportamiento del sistema nervioso enfermo. Debilidad y falta de equilibrio son elementos combinados en las formas tanto cuadriparética como hemiparética. En la serie de Keane de 60 casos de marcha histérica, las formas hemiparética y monocrural fueron dos veces más frecuentes que la cuadriparética. A veces es difícil describir el trastorno de la marcha por su variabilidad. Las caídas repentinas sin movimientos protectores voluntarios y la falta de consistencia del equilibrio son datos útiles. Por supuesto, la dificultad para caminar o mover las piernas que desaparece cuando la persona se sienta no es peculiar y única de la histeria; también se observa en la apraxia del lóbulo frontal y en la ataxia de las lesiones cerebelosas de la línea media y en la hidrocefalia.

En los casos más singulares y reacios del trastorno de movimiento psicógeno, conservar las extremidades dentro de una postura rígida o distónica por largo tiempo puede causar un estado de invalidez total que lleve a la persona al confinamiento en cama, con pseudocontracturas en flexión intensa de las extremidades inferiores. Los autores atendieron un caso tal que duró 18 años. Por lo común, los reflejos tendinosos son normales, si es posible estudiarlos, pero con la rigidez y las contracturas histéricas a veces quedan suprimidos los reflejos abdominales y plantares.

La anestesia o la hiperestesia casi siempre surgen de manera inesperada durante el examen médico. Rara vez el paciente presenta de modo espontáneo hipoestesia, aunque en los histéricos a veces se reportan “adormecimiento” y parestesias. La hipoestesia puede afectar una o más extremidades por debajo de una línea de demarcación (distribución en media y guante) o la mitad del cuerpo; a veces desaparece el sentido de vibración precisamente en la mitad del cráneo (estudio por el cual se inclinan los médicos para demostrar hemianestesia histérica). En ese lado del cuerpo puede haber afectación de los sentidos como tacto, dolor, gusto, olfato, visión y audición, lo cual es anatómicamente imposible a partir de una lesión simple. Otros aspectos de la alteración sensitiva psicógena se analizan en el [capítulo 8](#). El síndrome más cercano es el que deriva del infarto del tálamo, pero éste también puede distinguirse con facilidad de la hemianestesia psicógena.

Para [Stone et al. \(2002a\)](#), la noción de que las parálisis histéricas y los déficits sensitivos son más comunes en el lado izquierdo es incorrecta.

Las manifestaciones del temblor histérico y otros trastornos del movimiento se describen en el [capítulo 4](#). Debe subrayarse que el temblor puede cesar si la persona se distrae, por ejemplo, si sigue patrones complejos de movimientos de dedos en el lado contrario al temblor (como tocar los dedos cuarto, segundo y quinto de la mano en sucesión rápida), fijar los ojos en un nuevo blanco o caminar sobre el borde externo de los talones. La capacidad del explorador para “identificar” el temblor en porciones proximales distales de la extremidad cuando sostiene e inmoviliza otras zonas es un dato muy característico. Asimismo, un signo muy confiable es el empeoramiento del temblor con las cargas que se observaría si se colocara un objeto pesado en la mano del enfermo (con esta maniobra se aplacan muchos de los temblores de los ganglios basales y el cerebelo).

Algunas características generales de los trastornos de movimiento psicógeno que se aplican a las experiencias de los autores con pacientes se resumen en una revisión de Hinson y Haren; incluyen inicio casi siempre agudo y progresión rápida de los movimientos, tendencia a la distracción, variabilidad y la presencia simultánea de varios movimientos anormales, además de parálisis, pérdida sensitiva o dolor inexplicables. No es necesario decir que los movimientos no son explicables por las características convencionales de las enfermedades cerebrales orgánicas, pero como sucede con todas las formas de histeria, el diagnóstico no puede basarse en esta sola característica. Aunque resulta paradójico, esos investigadores señalan que la presencia de un trastorno depresivo o de ansiedad relacionado es un indicio de buen pronóstico.

### Ceguera histérica

Este suceso dramático puede afectar uno o ambos ojos y acoplarse con hemiparesia o aparecer solo (Véase también [cap. 12](#)). Los síntomas suelen aparecer de manera repentina, a menudo después de un altercado u otro suceso cargado de emoción. La persona mira en línea recta hacia adelante, con suavidad, cuando no se le perturba, pero puede fruncir el ceño o mover la cabeza como si se esforzara por ver cuando se le pide que observe un objeto. Algunas de estas personas pueden reducir el parpadeo reflejo en respuesta a una amenaza visual, pero la enfermera que observa al paciente tomar una taza o el teléfono se percata de la naturaleza psíquica del problema. Se confirma que la persona conserva la visión por la manifestación de reflejos pupilares normales y nistagmo optocinético, aunque a veces algunos pacientes también aprenden a suprimir esa respuesta. El espejo que se pasa con lentitud frente a la zona central de la visión suele captar los movimientos oculares. Exploradores diversos se inclinan por maniobras similares. La presencia de respuestas visuales provocadas confirma que las conexiones retinooccipitales están intactas. La persona expresa poca preocupación por su trastorno, que suele ser de corta duración. La ceguera cortical y las variantes del síndrome de Balint son los diagnósticos diferenciales primordiales ([cap. 21](#)).

El *espasmo de convergencia*, que se presenta como un fenómeno aislado, casi siempre es de naturaleza histérica. Otro fenómeno relacionado es la *autoadministración de gotas oftálmicas midriáticas* por el personal de salud. El paciente llega a la sala de urgencias con quejas de reducción de la visión (esperada) o cefalea y afirma que tiene un tumor intracraneal. Quizá esa conducta sea más sociópata (o de simulación) que histérica.

### Amnesia histérica

Los pacientes que llegan al hospital en estado de amnesia, sin conocer su propia identidad, suelen ser mujeres histéricas o varones sociópatas que participaron en un delito. Por lo general, después de unas cuantas horas o algunos días divulgan la historia de su vida si se les anima. Los pacientes epilépticos o las víctimas de conmoción cerebral, amnesia global transitoria o psicosis confusional aguda no llegan al hospital en busca de ayuda para

establecer su identidad. Es más, en ningún otro trastorno se observa pérdida completa de la memoria y de todas las experiencias previas de la vida en pacientes que por lo demás actúan de manera normal.

En el *síndrome de Ganser* (amnesia, alteración de la consciencia y alucinaciones) los pacientes fingen haber perdido la memoria o haberse vuelto locos. Actúan de modo absurdo, según creen que lo haría una persona que perdió la razón, y ofrecen una respuesta sin sentido o sólo aproximada a cada pregunta que se les plantea (dicen que es *azul* el color rojo, o que la suma de dos y dos es cinco).

## Simulación

Como se señaló antes, los síntomas histéricos también aparecen en los varones, más a menudo en los que tratan de evadir problemas legales o el servicio militar, o que intentan obtener compensaciones por incapacidad o lesiones (Véase Sociopatía más adelante en este capítulo). Los sociópatas a menudo se presentan con este tipo de enfermedad. A menos que pueda identificarse un factor de esa clase, el diagnóstico de histeria en el varón debe establecerse con precaución. En la neurosis de compensación, como en la forma clásica de la histeria, se observan muchos síntomas, varios de ellos idénticos a los señalados para la histeria femenina. En otros casos el paciente puede ser monosintomático (p. ej., sufre “convulsiones”), y los síntomas, en particular el dolor crónico, pueden confinarse al cuello, cabeza, brazo o parte baja de la espalda. La descripción de los síntomas tiende a ser lenta y circunstancial, y el paciente no ofrece los detalles necesarios para el diagnóstico. Por lo general, el interrogatorio simple permite descubrir que el paciente obtendrá una ganancia tangible gracias a la enfermedad, la cual suele tomar la forma de una compensación monetaria que incluso llega a ser menor de lo que el paciente ganaría si regresara a trabajar. Muchos de estos sujetos se hallan enfrascados en litigios cuando se les ve por primera vez. Otra característica interesante es la frecuencia con la que el individuo expresa insatisfacción extrema con la atención médica que recibe, por lo que a menudo se muestra hostil hacia los médicos y las enfermeras. Muchos de estos pacientes se sometieron antes a un número excesivo de hospitalizaciones y alegan que fueron víctimas de una serie de errores en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. En la mayoría de estos individuos se ha sospechado simulación previamente.

Curiosamente, las mujeres que sufren lesiones en el trabajo o accidentes automovilísticos pueden manifestar los mismos síntomas y signos de neurosis de compensación que los varones, pero en la experiencia de los autores eso es poco frecuente, o es menos evidente.

## Etiología y patogenia

Resulta imposible aceptar o rechazar la teoría psicoanalítica, que sostiene que tanto los síntomas de conversión como los disociativos se basan en mecanismos psicodinámicos particulares. A los autores, a pesar de algunas dudas sobre la posibilidad de que se trate de un recuerdo prefabricado, les impresiona la cifra alta de abuso sexual infantil reportada por mujeres con casos monosintomáticos profundos de histeria o de fuga. Esto corresponde en cierto grado a los planteamientos psicoanalíticos. El reconocimiento del paciente de un antecedente de abuso infantil alerta al médico sobre la posibilidad de histeria. Es probable que los factores sociológicos y el nivel de estudios sean importantes, puesto que en general se acepta que, como grupo, las mujeres histéricas son menos inteligentes y con un nivel educativo más bajo que las no histéricas, pero hay muchas excepciones. También debe considerarse una causa genética porque los estudios de familias descubren que cerca del 20% de los parientes de primer grado de las mujeres histéricas tiene la misma enfermedad, una incidencia 10 veces mayor que la observada en la población general. Esto se inclina en favor de que la histeria es una enfermedad y no sólo el afloramiento de un trastorno básico de la personalidad (consúltese Goodwin y Guze).

## Fisiopatología de la histeria

Si los síntomas de conversión son producidos de modo consciente por el paciente o surgen de manera inconsciente, sin que el enfermo se percate, es un debate infinito que no se resuelve. Babinski los atribuyó a *hipersugestibilidad*; de hecho, definió la histeria como una enfermedad cuyos síntomas pueden inducirse (y eliminarse) mediante sugestión. Se cuenta con evidencias convincentes en favor de esa idea puesto que la mayoría de las personas pueden ser hipnotizadas con facilidad y sus síntomas se eliminan por un tiempo mediante ese procedimiento, o bien con una entrevista y exploración bajo la influencia del [midazolam](#). Los autores conceden gran importancia a la hipersugestibilidad, en concordancia con estudios antiguos que insisten en la susceptibilidad extraordinaria de estos pacientes a la sugestión y la hipnosis. Al respecto, resultan fascinantes las observaciones de los alumnos de Charcot en el sentido de que los síntomas de los pacientes desaparecieron cuando Charcot murió.

Es posible tener alguna idea a partir de los estudios de imagen funcional realizados en personas con parálisis histérica (véase también [cap. 3](#)). En términos generales, queda suprimida la corteza prefrontal contralateral cuando el individuo histérico intenta mover una extremidad, lo que llevó a [Spence et al.](#) a considerar que se trata de una “decisión” de no mover la extremidad en intento activo. El patrón de activación fue muy distinto del

registrado en voluntarios que simulaban en forma intencional una parálisis, y que no mostraron reducción de la actividad prefrontal de ese tipo. Cuando se estimula la extremidad afectada en una persona con histeria y pérdida sensitiva unilateral, no ocurre activación de la corteza sensitiva contralateral, pero la estimulación bilateral produce activación de las regiones correspondientes de ambos hemisferios (Ghaffar et al.). Carson et al. revisan algunos de los hallazgos recientes provenientes de las imágenes funcionales en los estados histéricos.

Como señalaron Carothers y Guze et al., la histeria y la sociopatía son trastornos que pueden guardar una relación cercana. La histeria es una enfermedad de mujeres, y la sociopatía, sobre todo de varones; como afirmaron una vez más Cloninger et al. (1975), pueden constituir expresiones de una sola variable subyacente. Esta relación encuentra apoyo en los estudios familiares. Los parientes varones de primer grado de mujeres con histeria tienen una incidencia mayor de sociopatía y alcoholismo; entre las mujeres parientes de primer grado de los delincuentes varones convictos se observa aumento de la prevalencia de histeria. Además, las anamnesis cuidadosas de adolescentes sociópatas revelan que muchas de ellas desarrollan el síndrome completo de histeria. De acuerdo con Cloninger y Guze, a menudo las mujeres delincuentes presentan un cuadro mixto de histeria y sociopatía.

## Diagnóstico

En la mayoría de los casos puede establecerse un diagnóstico exacto si se obtienen o presentan los siguientes datos: edad característica de inicio; interrogatorio longitudinal de los síntomas recurrentes múltiples (como se señaló antes); actitudes del paciente y forma en que se presentan sus síntomas; incongruencia del afecto y el estado clínico; discrepancias entre el déficit neurológico y los signos en la exploración; imposibilidad de explicar los signos del paciente con bases anatómicas o fisiológicas, y ausencia de síntomas o signos de otras enfermedades médicas y quirúrgicas. Ya se mencionaron algunos estudios creados para mostrar el funcionamiento normal de una extremidad, la visión o la marcha. Stone et al. valoraron a más de 1 000 pacientes en quienes se había establecido el diagnóstico de un trastorno funcional e informaron que solo en 0.4% se encontró después una explicación orgánica de sus síntomas.

Se advierten muchos puntos comunes entre la histeria y otras enfermedades médicas y neurológicas. Se sabe de innumerables estudios en que las personas fueron vigiladas por años después de que los médicos generales diagnosticaron histeria. Se supo que incluso 33% de ellas (menos en muchas series) al final presentaron un “trastorno orgánico” que, en retrospectiva, explicaba los síntomas iniciales (Couprie et al.). Esto pone de relieve que el diagnóstico clínico original de histeria en ocasiones es erróneo, aunque muchos otros estudios resaltan lo contrario, como se señala adelante. Cuando los criterios diagnósticos en estos casos se analizan de cerca, se hace evidente que el diagnóstico se efectúa sólo mediante el “método de discrepancia”, es decir, los síntomas o signos del paciente no se consideran manifestaciones dignas de crédito de la enfermedad con base sobre todo en la experiencia clínica del examinador. Desde luego, esto implica que el examinador tiene amplia experiencia; por desgracia, para el novicio muchos síndromes resultan desconocidos o incomprensibles.

Sin embargo, cuando el diagnóstico se basa en la totalidad del cuadro clínico, y no en el “método de discrepancia”, puede ser muy exacto. El médico puede tener la tranquilidad de que en los estudios de vigilancia de personas con el llamado trastorno de conversión (haciendo caso omiso de las pseudoconvulsiones), prácticamente ninguno mostró una lesión neurológica que en retrospectiva estuviese relacionada con el episodio inicial, como ocurrió en el estudio de Stone et al. (2003). Un dato interesante es que en la serie citada, muchos enfermos mostraron discapacidad funcional persistente que nació de sus síntomas de conversión, incluso 10 años después.

Las pruebas de proyección (pruebas de Rorschach y apercepción temática), que durante una época pusieron muy en boga los psiquiatras dinámicos, al parecer no ayudan a establecer el diagnóstico y en la actualidad se emplean muy poco. La presencia de sugestibilidad extrema y la tendencia a dramatizar los síntomas, a juzgar por una parte del *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI) y otras pruebas psicométricas, contribuyen a establecer el diagnóstico, pero no son patognomónicas de la enfermedad; estos rasgos aparecen bajo ciertas condiciones en personas que nunca desarrollan histeria.

Por último, hay que insistir de nuevo en que las crisis aisladas de parestesia histérica, ceguera y anestesia son muy frecuentes en la práctica neurológica y no anticipan ningún trastorno histérico crónico. Lo mismo sucede con los signos neurológicos transitorios mostrados durante la exploración, que pertenecen más bien a la hipoestesia inusual o cambiante o a debilidad asténica de una extremidad.

## Tratamiento de la histeria y síntomas histéricos

En este punto las opiniones difieren, pero las posturas modernas, como se mencionó, carentes de prejuicios, directas y dirigidas a que la persona reanude el buen funcionamiento, son muy utilizadas. El tratamiento puede considerarse desde dos perspectivas: el mejoramiento del defecto de

personalidad básico de larga duración y el alivio de los síntomas físicos recién desarrollados. Es poco o nada lo que puede hacerse en el primer caso. Los psicoterapeutas han intentado modificar el defecto de la personalidad con reeducación a largo plazo, pero sus resultados no son interpretables y no se cuenta con estudios de control de los pocos informes de buenos resultados terapéuticos. Muchos psiquiatras se inclinan a considerar a la mujer histérica con antecedentes de toda su vida de mala salud como una persona que tiene un trastorno grave de la personalidad, es decir, sociopatía. En otros casos menos graves, en especial en los que los síntomas histéricos aparecen bajo la presión de una crisis muy importante, la psicoterapia explicatoria y de apoyo parece ser de utilidad, y los pacientes pueden retomar sus actividades en sociedad.

Los síntomas agudos pueden ser mitigados por persuasión y demostración. Un planteamiento actual consiste en explicar la naturaleza de la enfermedad y destacar lo frecuente que es, además de ofrecer apoyo para revertir las manifestaciones principales. Puede ser muy útil asegurar al paciente que la recuperación es posible y que parece estar en ese proceso de recuperación. Stone y Edwards, que han reflexionado mucho sobre este tema, sugirieron mostrar a la persona evidencia objetiva de la naturaleza funcional de la debilidad, como el signo de Hoover, como una manera de demostrar que el diagnóstico es correcto y que el problema es potencialmente reversible. Cuanto más próximo a la aparición de los síntomas se tome tal medida, mayores probabilidades de aliviarlos. A veces una maniobra particular puede frenar un síntoma aislado como la hemiparesia o el temblor, y tal demostración basta para comenzar la recuperación. En las personas que han estado un tiempo prolongado confinadas en la cama, es indispensable ejercer presión para que se levanten y reanuden sus actividades normales.

Se han sugerido algunas estrategias para el momento en que se comenta con el paciente su cuadro sintomático. En un extremo está la estrategia de confrontación, en la que el médico le dice a la persona que los síntomas son de origen psicológico y, por lo tanto, “están en su mente”. Los autores han observado que esto es contraproducente y casi siempre desencadena la ira del paciente, lo que no ayuda a conseguir la mejoría clínica. En el otro extremo, el médico puede ignorar por completo la situación, enfoque que tampoco es productivo. Los autores prefieren preguntar si los síntomas son en algún modo consecuencia de estrés o de una experiencia perturbadora reciente. En ocasiones preguntan, en un entorno íntimo, si de niño fue víctima de abuso sexual y a menudo las respuestas son afirmativas, información que luego confirman el cónyuge o un hermano. En seguida se le asegura a la persona, sin prejuicios, pero de manera firme, que no padece ninguna enfermedad grave, lo que resulta muy convincente. A los autores les ha sido útil enumerar las enfermedades que han sido descartadas por exploración y estudios: tumor del encéfalo, accidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y otras. Esta medida hace que el paciente reconozca que alguna de las enfermedades le preocupaba. Los autores recomiendan que después el médico comente, sin utilizar términos psicológicos, que en ocasiones el cerebro adopta algunos patrones de conducta que no reflejan daño estructural y que, además, tales patrones pueden ser desaprendidos con fisioterapia y tiempo (como se describe más adelante).

No es motivo de sorpresa la gran variación que existe en las respuestas de cada paciente a las conversaciones. Para algunos eso no parece importar y manifiestan alivio ante la expresión de interés y explicación verbal de que no hay una enfermedad peligrosa como base del problema. Estas personas pueden referirse con el fisioterapeuta y evolucionarán satisfactoriamente en un plazo breve. En cambio, otro grupo muestra indignación y no regresará a consulta; otros más inclusive se han rehusado a pagar la consulta. Algunos objetan la explicación del médico según sus propios criterios (a menudo basados en búsquedas en Internet y consultas con personas que tienen la misma enfermedad) y atribuyen el problema a la enfermedad de Lyme o una infección viral crónica, toxinas del ambiente, alergias, entre otros. Algunos de estos casos tienen el aspecto de una idea delirante. Todo lo que el médico puede hacer es mostrarse dispuesto a atender y explorar de nuevo al paciente después de varios meses; para muchos de estos sujetos la palabra “curación” no tiene significado ni importancia alguna, por lo que es muy probable que acudan a muchos médicos.

Algunos de los mejores resultados obtenidos por los autores derivan de indicar que los síntomas neurológicos corresponden a una “configuración de circuitos cerebrales” o a debilidad “constitucional”, que pueden superarse con terapias físicas y de otros tipos. Una vez que desaparece el trastorno neurológico, en ocasiones resulta útil indicar algunas medidas para evitar que reaparezca. También es útil brindar la misma explicación a los parientes más cercanos. Se recomienda emprender un régimen de fisioterapia, en el cual se sugiere recurrir a un terapeuta y fijar metas sencillas. También debe evaluarse todo padecimiento subsecuente, a fin de identificar una enfermedad médica o quirúrgica que pueda afectar a la paciente histérica, de la misma manera que afecta a cualquier otra persona.

El éxito que cualquiera de estos programas puede tener a largo plazo no se conoce. Es relativamente fácil erradicar algún síntoma histérico de aparición reciente, pero la verdadera prueba de un tratamiento exitoso ocurre cuando la persona se reincorpora de manera satisfactoria a la familia y a la sociedad, y realiza con eficacia actividades de la vida diaria sin adicciones ni tratamientos médicos o quirúrgicos innecesarios. Los estimados de la tasa de recurrencia de síntomas histéricos varían mucho, de 12% a 80%. En la serie señalada por Gatfield y Guze y por Merskey, la cifra de reaparición de síntomas somáticos de tipos similares o de otra índole fue tan alta como la de la sociopatía. Los autores han atendido casos de histeria monosintomática (paraparesia, marcha anormal, distonía invalidante) que, sin importar el tratamiento y a pesar de éste, se mantuvieron sin mejoría



durante muchos años. En estos casos, un signo de mal pronóstico es el empleo de una silla de ruedas durante varios días.

## Hipocondría

Hipocondría es la preocupación por las funciones corporales o los signos y las sensaciones físicas, que resulta en miedo a contraer una enfermedad grave o convicción de que se la padece. Las características distintivas de este trastorno son la imposibilidad de identificar una base física de los síntomas en exploraciones repetidas y de tranquilizar al paciente para modificar los síntomas o su convicción de estar enfermo. Se estima que 85% de las hipocondrías es secundario a otros trastornos mentales, sobre todo depresión, pero también esquizofrenia y neurosis por ansiedad. Sin embargo, en cerca del 15% de los casos no parece haber una enfermedad relacionada (*hipocondría primaria*). En esta última categoría se encuentra la mayoría de los pacientes de las clínicas de consulta externa, que pasan de un especialista a otro y dejan perplejos e inquietos a los médicos porque sus síntomas desafían tanto el diagnóstico satisfactorio como la curación.

En relación con la hipocondría, pero tal vez más con las ideas delirantes, están los adultos jóvenes que se presentan con una creencia fija somática respecto de un síntoma peculiar como el de que la lengua se hincha, la mandíbula se desalinea o el pene se ulcera, cuando en realidad no existen esas anomalías. El aspecto preocupante para la familia y el médico del padecimiento es la persistencia del síntoma y la discapacidad que se prolonga por años, pero todas las pruebas resultan negativas. Probablemente dichos pacientes deban tratarse como esquizofrénicos, que quizá muchos de ellos lo son. Lo que debe hacerse con quienes tienen afectación menos grave, pero que sostienen la convicción inquebrantable de que padecen enfermedad de Lyme o “alergias” ambientales depende del contexto, pero la posibilidad de disuasión es casi tan baja como en el peor de los pacientes hipocondríacos.

El tratamiento de la hipocondría primaria es difícil, a menos que el médico tenga en mente la personalidad del paciente y las metas terapéuticas. Un punto de vista psicodinámico sugeriría que estos individuos necesitan conservar sus síntomas, de tal manera que el concepto habitual de “curar” no puede aplicarse. La presencia de los síntomas brinda el contexto para una relación con el médico. Es la continuación de tal relación la que a menudo ofrece el único contacto humano confiable en la vida del paciente, y es la motivación de algunos hipocondríacos. El mejor tratamiento queda en manos de un médico general capaz de percatarse de que los pacientes no necesariamente quieren o esperan la curación y que están contentos con ganancias pequeñas, y que busque evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias.

## SOCIOPATÍA

De todos los tipos de personalidad anormal que se señalan en el [cuadro 47-1](#), la antisocial es la mejor definida y la que tiene más probabilidad de causar problemas en la familia y la comunidad. Se ha definido (en el DSM) como un estado en el que el individuo “está siempre en problemas, sin sacar provecho de la experiencia o el castigo, incapaz de establecer relaciones cordiales con los familiares o los amigos, o de conservar la lealtad a cualquier persona, grupo o código. Es probable que sea superficial, duro y hedonista, y muestre inmadurez emocional notable con ausencia de sentido de responsabilidad, falta de juicio sensato y capacidad para razonar su conducta de modo que parezca justificada y razonable”.

Cuadro 47-1

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

TIPO	CARACTERÍSTICAS
Paranoide	Desconfianza crónica, suspicacia, inclinación al pleito; hipersensibilidad, celos, envidia; falta de introspección o de humor; tendencia a culpar a otros; prepotencia, y autoritarismo
Ciclotímico	Periodos recurrentes de depresión (baja energía, pesimismo, desesperanza, desesperación) y elación (mucha energía, ambición, entusiasmo, optimismo) que las circunstancias no explican con facilidad
Esquizoide	Aislamiento, retraimiento, reservas; malestar en las relaciones; a menudo, excentricidad y falta de energía; pocos amigos, desprendimiento de las cosas anheladas; incapacidad para expresar ideas y sentimientos, en especial la ira
Explosivo	Arrebatos de ira y agresividad que no concuerdan con la personalidad habitual, a menudo en respuesta a provocaciones menores; sentido de pérdida del control seguido de arrepentimiento
Obsesivo-compulsivo (anancástico)	Preocupaciones crónicas por los estándares establecidos; preocupación excesiva por la imagen propia; tensión en las relaciones que resulta en aislamiento; incapacidad para relajarse e inhibiciones excesivas; meticulosidad extrema, consciente y perfeccionista; predisposición a la depresión y la neurosis obsesivo-compulsiva
Histérico	Inmadurez, conducta histriónica, excitabilidad, inestabilidad emocional, sexualización de las relaciones, poca tolerancia a las frustraciones y lazos interpersonales superficiales; dependencia
Asténico	Debilidad crónica, fatigabilidad, sensación de vulnerabilidad, hipersensibilidad a las situaciones que ponen a prueba la resistencia física y emocional, pocas ambiciones o agresividad; nivel bajo de energía, anhedonia
Pasivo-agresivo	Conducta obstruccionista, terquedad, errores u omisiones intencionales; intolerancia a la autoridad con lucha por el control, que a menudo crea dificultades en los centros médicos; externalización de los conflictos y atribución de la culpa a otros por los sucesos indeseables
Inadecuado	Incapacidad crónica para satisfacer las demandas ordinarias de la vida en ausencia de retraso mental; dependencia intensa de otras personas; tendencia al internamiento en una institución o a volverse dependiente de las instituciones
Antisocial	Conducta no socializada o antisocial en conflicto con la sociedad; egoísmo, insensibilidad, impulsividad, falta de lealtad y poca culpa; baja tolerancia a las frustraciones, tendencia a culpar a los demás; antecedentes prolongados de dificultades interpersonales y sociales, así como de arrestos policíacos
Pasivo-dependiente	Falta de confianza en sí mismo, indecisión, tendencia a aferrarse a otras personas y a buscar la ayuda de ellas
Inmaduro	Respuestas ineficaces a las demandas sociales, psicológicas y físicas; falta de energía, adaptación deficiente a las situaciones ordinarias; se dice que el individuo es un “perdedor”
Borderline	Emociones mal reguladas, autolesión, disforia, relaciones interpersonales inestables
Narcisista	Grandiosidad, fantasías de poder, éxito, amor idealizado y la convicción de que se es especial o único, y que sólo quienes tienen un estatus alto pueden comprenderlo o relacionarse con él/ella

Desde que en 1835 Prichard describiera por primera vez este trastorno bajo el término *insanidad inmoral*, se han realizado muchos intentos por

definirlo con precisión y evitar su empleo como comodín. En el cambio del siglo, Koch creó el término *inferioridad psicopática*, que implica una desviación de la personalidad determinada constitucionalmente. Más tarde el término *personalidad psicopática* se hizo de uso común; en el pasado algunos autores emplearon ese término de manera indiscriminada para abarcar todas las formas de personalidad desviada. Más adelante se utilizó en un sentido más restringido para definir un subgrupo de psicópatas antisociales o agresivos (*trastorno antisocial de la personalidad*, en DSM-IV). Aubrey Lewis realizó una descripción lúcida de la historia del concepto de sociopatía. Desde luego, el mejor estudio moderno de la sociopatía es el de L. N. Robins, basado en la vigilancia durante 30 años de 524 casos de una clínica de orientación infantil y 100 testigos. Otras investigaciones sobresalientes son las de [Cleckley](#), [McCord y McCord](#) y [Guze et al.](#), quienes estudiaron la enfermedad psiquiátrica en un gran número de delinquentes y sus parientes en primer grado. En fecha más reciente el descriptor “juventud insensible” se convirtió en parte del síndrome. Gran parte del material que sigue y la cita previa se tomaron de esos escritos y los de Reid.

## Descripción clínica

El cuadro mencionado, a diferencia de la mayor parte de los trastornos psiquiátricos, se manifiesta entre los 12 y 15 años y a menudo antes. Las manifestaciones de conducta sociopática en niños y adultos tienen una frecuencia cinco a 10 veces mayor en varones que en mujeres. Consiste sobre todo en conducta desviada, en la que los individuos parecen ser impulsados a ocasionar dificultades en todo lo que hacen o actuar de tal forma que la mayor parte de las sociedades los identifica como delinquentes flagrantes. Estos sujetos rompen las reglas impuestas por la familia, la escuela, la religión y la sociedad. Al parecer, el sociópata actúa por impulso, pero después de cometer un acto antisocial no muestra remordimientos. Las actividades antisociales más frecuentes son robo, ausentismo escolar, huidas, asociación con sujetos indeseables, relaciones sexuales indiscriminadas, peleas repetidas, rebeldía e impulsividad, mentir sin motivo alguno, vandalismo, abuso de sustancias y alcohol, y al final incapacidad para trabajar en forma constante o para conservar un trabajo. La criminalidad se relaciona muy de cerca. La producción de incendios y la crueldad con los animales guardan una relación particular con una sociopatía futura, según distintos autores (la “juventud insensible” a la que se hace referencia antes). En el estudio de [Robins et al.](#), realizado en niños y adolescentes que tuvieron 10 o más síntomas antisociales, 43% de ellos fue calificado como sociópata en la vida adulta. Si sólo ocho o nueve de estos rasgos estaban presentes, 29% se clasificó así; con sólo seis o siete, 25%, y con tres a cinco, 15% de los casos. A la inversa, no se observó ningún sociópata adulto aislado que no hubiera mostrado síntomas antisociales durante una etapa temprana de su vida. Resulta de interés que otros problemas de la infancia y la adolescencia (como enuresis, aspecto desaseado, sonambulismo, irritabilidad, mordedura de uñas, hipersensibilidad, malos hábitos de alimentación, nerviosismo, aislamiento personal, infelicidad, tics y miedos) no permitieron pronosticar sociopatía del adulto. Ninguno de los pacientes de Robins presentaba retraso mental.

Al mismo tiempo, debe hacerse notar que más de la mitad de los niños incluidos en el estudio de Robins (incluso con 10 o más manifestaciones antisociales) perdieron la mayor parte de sus rasgos sociopatas al llegar a la edad adulta. Ello no significa que permanecieran normales desde el punto de vista psiquiátrico. La gran mayoría de los que no se volvieron sociopatas al llegar a la edad adulta desarrolló otras enfermedades psiquiátricas, en particular adicción al alcohol. Sólo un número razonable (la tercera parte) del grupo de niños con menos de tres síntomas antisociales se conservó bien en términos psiquiátricos durante la vida adulta. Como la conducta sociópata en niños puede terminar de manera espontánea o evolucionar hasta convertirse en otros trastornos, se aconseja que el diagnóstico de personalidad antisocial se reserve para los adultos; el mismo patrón de conducta en niños se designa como *trastorno de la conducta*.

Otro aspecto interesante es el hallazgo de Robins de que los sociopatas muestran incidencia alta de síntomas de “conversión” (que para nosotros sería “simulación”, véase adelante) así como síntomas depresivos y ansiedad, y que estos síntomas neuróticos guardan proporción con los sociopatas. En las mujeres con conducta sociópata se observó una incidencia alta de manifestaciones histéricas, evidencia de que en ellas la histeria pudiera ser el equivalente de la sociopatía de varones. En la serie de Robins, la búsqueda de pruebas de encefalitis (que en el pasado se consideraba como el fundamento de la sociopatía) no aportó datos útiles ni hubo pruebas de daño encefálico de otro tipo. En la época actual, el traumatismo craneoencefálico se menciona como causa de comportamientos problemáticos en adolescentes y adultos jóvenes, pero no hay una base que sustente esta opinión.

Las anomalías en el EEG, que se manifiestan como enlentecimiento bilateral leve o moderado, son más comunes en delinquentes y sociopatas que en la población normal en algunas series, pero la validez de este hallazgo es incierta.

Otros hallazgos sugieren una predisposición genética importante a la personalidad antisocial. En un estudio efectuado por Christiansen en Dinamarca con criminales, se observó que la “conducta impulsiva no psicótica inapropiada” era cinco veces más frecuente en los parientes biológicos de primer grado de los sujetos del estudio que en la población general. La conducta delictiva fue dos veces más frecuente en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos. Ese estudio también descubrió un vínculo entre histeria y sociopatía. Los estudios de Cadoret realizados en niños adoptados,

separados desde que nacieron de sus padres biológicos antisociales, aportan pruebas más directas de un factor genético. En esos niños se advirtió mayor incidencia de conducta antisocial que en los testigos. Ese estudio también sugiere que la hiperactividad excesiva en la niñez y la histeria femenina clásica son manifestaciones fenotípicas de un genotipo de personalidad antisocial, pero de ninguna manera está confirmado.

No se cuenta con datos respecto de los mejores métodos de tratamiento, y la participación y utilidad de la profesión médica nunca ha quedado clara.

### Tratamiento

Muchos psiquiatras se sienten desalentados con los resultados de la psicoterapia, pero lo cierto es que los datos publicados aún no permiten establecer diferencias significativas entre la terapia conductual, el psicoanálisis o los fármacos. El médico debe centrarse en valorar el estado neurológico del paciente, evaluar su inteligencia y explicar la naturaleza del trastorno a los padres y organizaciones sociales, tareas que puede realizar mejor un psiquiatra.

### Simulación

Con frecuencia este problema surge en relación tanto con la histeria como con la sociopatía, y el médico debe saber cómo afrontarlo. El término *simulación* se refiere al  *fingimiento consciente y deliberado de una enfermedad o una incapacidad con el fin de lograr un objetivo deseado*. No surge como fenómeno aislado y debe interpretarse como signo de un trastorno grave de la personalidad (a menudo uno que impide cumplir con el trabajo o el servicio militar), como medio para obtener una recompensa por una supuesta lesión, aunque pueden encontrarse excepciones notables a esta descripción.

En el simulador es posible observar dolor, hiperestesia, anestesia, marcha claudicante, temblor, contracturas, parálisis, amaurosis, sordera, tartamudeo, mutismo, amnesia, pseudoconvulsiones y fugas, elevación brusca de las extremidades al tocarlas y lesiones cutáneas inexplicables; en breve, el mismo conjunto de síntomas y signos, solos o combinados, que muestran las personas con histeria. Desde luego, hay semejanzas muy cercanas entre la histeria y la simulación, pero la naturaleza de la relación es confusa y puede haber grandes dificultades para establecer una distinción clínica. Como Jones y Llewellyn observaron:

*Nada... recuerda más la simulación que la histeria; nada parece más histeria que la simulación. En ambas situaciones el médico afronta la misma discrepancia entre los hechos y lo que se afirma, los signos objetivos y el síntoma subjetivo; al parecer, el aspecto exterior de salud establece el lazo con todas las presuntas incapacidades funcionales. Puede examinarse a una persona histérica y al simulador con las mismas pruebas y obtener los mismos resultados tanto en un caso como en el otro.*

La mayoría de los autores cita las siguientes como las principales diferencias entre los dos trastornos: 1) la calidad consciente o inconsciente de la motivación, que siempre parece más inconsciente en la persona histérica y más consciente en la simuladora. 2) La influencia de la persuasión, que suele ser eficaz en la histeria, pero no en la simulación. 3) La actitud del paciente; la persona histérica parece más genuinamente enferma e invita a la exploración; el simulador parece menos enfermo y la evade. La mayoría de los casos más francos de simulación atendidos por los autores ocurrió en sociópatas, por lo que las descripciones de ambos trastornos se yuxtaponen.

Una forma particular de sociopatía o simulación, que en esencia consiste en tratar de engañar al médico, se describe bajo el título *síndrome de Munchausen*, epónimo mal aplicado y derivado de un soldado alemán del siglo XVII, el barón von Munchausen, quien inventó cuentos increíbles de aventuras y audacia. Ireland et al., quienes analizaron 59 casos (45 hombres, 14 mujeres), hicieron la siguiente lista de manifestaciones características, que pueden ser reconocidas de inmediato por todos los neurólogos que cuentan con experiencia hospitalaria amplia: enfermedad grave fingida de naturaleza dramática y urgente; evidencia falsa de enfermedad, interferencia subrepticia con los procedimientos diagnósticos o automutilación; antecedente de hospitalizaciones numerosas (en ocasiones más de 100); viajes largos o consultas con innumerables médicos; por último, abandono del hospital con regularidad, contra las recomendaciones del médico. A diferencia de las formas habituales de histeria de compensación, no puede discernirse con facilidad un motivo ulterior. La psicopatología de este síndrome es bastante confusa. Varios expertos la consideran como una forma de sociopatía, simulación e histeria de compensación, pero las diferencias entre estos trastornos carecen de valor clínico debido a su excesiva ambigüedad. Es probable que la profesión médica haya confiado demasiado en el grado de percepción consciente del engaño. En estos individuos, inestables e inmaduros, los términos *consciente*, *inconsciente* y *engaño* son muy vagos y subjetivos como para tener utilidad.

### Trastorno explosivo intermitente

Con este nombre se designa un trastorno raro caracterizado por la explosión repetitiva e impredecible de conducta agresiva, violenta y que no guarda proporción con la situación que la provoca. Este trastorno debe separarse de las crisis incontrolables de conducta violenta que a menudo se relacionan con demencia, retraso mental, esquizofrenia, adicción a sustancias y alcoholismo, o las que surgen después de traumatismos craneoencefálicos graves u otras enfermedades del encéfalo. A los autores se les ha solicitado su opinión como neurólogos sobre sujetos afectados con este trastorno, y el problema suele ser de crisis epilépticas como causa del comportamiento aberrante. Algunas personas con trastorno explosivo intermitente reaccionan a la frustración, desde la infancia temprana, con pérdida del autocontrol y agresión, cegados por la ira hacia cualquier persona que se les cruza en el camino (*síndrome episódico de pérdida de control*); como adultos, pueden infligir lesiones graves a los demás o matarlos. Los grados más leves se reconocen como expresiones de “temperamento irascible”. Algunas veces esta conducta parece ser una continuación de los berrinches de la infancia temprana. Lo que resulta sorprendente en algunos de los pacientes que atienden los autores es la discrepancia entre este comportamiento episódico, y un desempeño agradable y comprometido en otras ocasiones. Estas personas saben muy bien que su conducta es inapropiada y que tiene un impacto en los demás; expresan remordimiento y pueden solicitar atención médica para suprimir estos arrebatos. Otros, por supuesto, no tienen ese tipo de introspección y sus episodios de ira son tan sólo una extensión de su sociopatía.

No se conocen bien las causas de la violencia agresiva, pero quizá se trata de una tendencia heredable (Cadoret et al., 1997); se describe predominio masculino y una forma ligada al sexo que se extiende a través de varias generaciones. Los polimorfismos del receptor de andrógenos están implicados en varios estudios preliminares. Sólo en un número reducido de pacientes puede identificarse un trastorno epiléptico, en particular epilepsia del lóbulo temporal, pero la mayoría de los casos aún parece tener naturaleza constitucional. Se ha sugerido, y sustentado en cierta medida, un estado de hiperactividad adrenérgica a partir de la respuesta de estos individuos al *propranolol*, pero esto no explica la conducta (Elliott; Jenkins et al. y Matura; véase también el análisis sobre el sistema límbico en el cap. 25). Es probable que muchos casos representen una variante de sociopatía. Los estallidos de ira y violencia física también son manifestaciones de la categoría diagnóstica del *trastorno borderline de la personalidad*, cuyas otras manifestaciones incluyen “un patrón penetrante de inestabilidad del estado de ánimo, relaciones interpersonales e imagen personal”. Además del *propranolol*, el *litio*, la *carbamazepina* y el difenilhidantoinato han sido útiles para controlar y prevenir los ataques explosivos. En fechas recientes los autores de este trabajo observaron en psiquiatras el uso cada vez más amplio de antidepresivos serotoninérgicos en estos pacientes, pero no hay forma de evaluar sus efectos.

## ANOREXIA NERVIOSA Y BULIMIA

La anorexia nerviosa es un trastorno de la conducta que afecta a adolescentes y mujeres jóvenes previamente sanas, sobre todo de las clases sociales media y alta, quienes experimentan emaciación extrema como resultado de la inanición voluntaria. Es rara entre mujeres asiáticas y estadounidenses de raza negra, y muy rara en el sexo masculino. Herzog y Becker refieren que Richard Morton fue el primero en describirla, en 1649, bajo el título de “tisis nerviosa”, una “consunción nerviosa” que resulta de “la tristeza y las preocupaciones ansiosas”, un título que expresa las enigmáticas raíces de los desvaríos psicológicos. La bulimia (literalmente, con hambre de buey), con la que está muy relacionada, no se distinguió como un trastorno de la alimentación sino hasta la última parte del siglo XIX.

Como regla, la anorexia nerviosa inicia poco después de la pubertad, algunas veces más tarde, pero es rara después de los 30 años de edad. Algunas de las pacientes sufrieron sobrepeso en la infancia, sobre todo en el periodo prepuberal. Pudo habérseles hablado mucho de hacer dietas y hasta se les haya animado a seguirlas, en especial las madres que desean que sus hijas sean más atractivas. En épocas como la actual, en la que hacer dietas y la esbeltez femenina se consideran una norma y elementos deseables, la enfermedad parece ser más frecuente, y las variantes menores pero transitorias del trastorno prevalecen en mujeres jóvenes en grados académicos medios y superiores. Algunas veces parece haber un suceso precipitante, como abandonar el hogar, una alteración de la vida familiar u otro tipo de estrés. Cualquiera que sea el factor que la provocó, conduce a una renuencia obsesiva a comer. Lo que es más importante, los hábitos anormales de alimentación persisten incluso cuando la paciente adelgaza demasiado, y cuando se le aconseja comer en forma normal, se vale de cualquier pretexto para continuar la inanición. Estas pacientes esconden los alimentos en lugar de comerlos, se provocan el vómito después de ingerir un alimento o se vacían el intestino con laxantes. No muestran preocupación respecto de su evidente emaciación y se mantienen activas. Si se les deja solas, se consumen y cerca del 5% sucumbe ante alguna infección intercurrente u otra complicación; esto coloca a la enfermedad entre los padecimientos psiquiátricos más letales.

El grado de emaciación es impactante, al punto que excede la más devastadora de las enfermedades. Con frecuencia, al momento de la consulta médica (por insistencia de la familia) las pacientes han perdido ya 30% o más del peso corporal. La bradicardia y la hipotensión son indicaciones para hospitalización. Se observa lanugo que cubre la cara, el cuerpo y las extremidades. La piel está delgada y seca, sin su elasticidad normal, y las uñas son quebradizas. El esmalte dental se erosiona. El vello púbico y el tejido mamario (excepto por la pérdida de grasa) son normales; en este sentido, la

anorexia nerviosa se diferencia de la caquexia del hipopituitarismo (enfermedad de Simmonds). Sin embargo, es sorprendente que no se observen signos neurológicos de deficiencia nutricional. La paciente está alerta y entusiasmada, indiferente a su alteración. Asimismo, rechaza cualquier comentario de que su delgadez no es atractiva o que está muy demacrada.

La amenorrea casi siempre está presente y puede preceder a la pérdida extrema de peso. La concentración de la hormona luteinizante (LH) se reduce al nivel puberal o prepuberal. El citrato de [clomifeno](#) no estimula el aumento de la LH, como ocurriría en condiciones normales. La administración del factor de liberación de gonadotropina eleva las cifras de LH y hormona foliculoestimulante (FSH), lo que sugiere un trastorno hipotalámico. La tasa metabólica basal es baja; las concentraciones de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) están disminuidas, en tanto que las de 3,3,5-triyodotironina (T3 inversa) son normales o altas. Las cifras de la tirotropina (hormona estimulante de la tiroides [TSH]) plasmática y hormona de crecimiento son normales; por lo regular, también las de cortisol sérico; la excreción de 17-hidroxiesteroides disminuye muy poco. En suma, hay evidencia de disfunción del hipotálamo y la hipófisis, tal vez a consecuencia de inanición, como lo indica el estudio de [Scheithauer et al.](#), quienes no detectaron cambios netos en la hipófisis en 12 pacientes que fallecieron. Las anormalidades endocrinas, muchas de ellas tal vez consecuencia de la pérdida ponderal, se resumen en la revisión de [Becker et al.](#) En los estudios de imagen cerebral se advierte ensanchamiento leve o moderado de los ventrículos laterales y tercero, que se normalizan una vez que cede la enfermedad.

Se desconoce la etiología de la anorexia nerviosa, aunque las hipótesis no escasean. [Holland et al.](#) informaron una concordancia intensa en gemelos monocigóticos, en comparación con dicigóticos. Los signos más tempranos de las tendencias histéricas, es decir, los rasgos de personalidad obsesiva y la depresión, se mencionan con frecuencia en algunas publicaciones, pero no en otras. También se refieren ciertos polimorfismos en el gen transportador de la serotonina, de tipos distintos de los que se relacionan de manera tentativa con la ansiedad y los rasgos obsesivos. Es difícil de interpretar el significado de estos hallazgos genéticos. Un estudio de imagen funcional muestra activación de la ínsula izquierda, la amígdala y el cíngulo durante la ingestión de bebidas altamente calóricas en anoréxicas ([Ellison et al.](#)), lo que demuestra un tipo de ansiedad que los autores llaman *miedo a las calorías*, pero no un rasgo biológico específico de la enfermedad.

Los informes concernientes al porcentaje de los parientes de primer grado con enfermedad bipolar también son contradictorios. Se observa aumento de la prevalencia de neurosis o alcoholismo en otros miembros de la familia. Sin embargo, todos los psiquiatras concuerdan en que la paciente no tiene síntomas que correspondan a alguna de las principales neurosis o psicosis. Es cierto que la pérdida del apetito, la falta de autoestima y el interés en el aspecto personal, así como una conducta autodestructiva (características comunes de la anorexia nerviosa) también son síntomas de la enfermedad depresiva, pero la mayoría de las pacientes no luce desanimada ni admite estarlo. Además, la depresión endógena afecta a los dos sexos. El miedo patológico de engordar y la obsesión por el peso pueden interpretarse como una neurosis fóbica u obsesiva.

El dato de que la anorexia nerviosa casi se restringe a la población femenina debe figurar en cualquier explicación aceptable del síndrome. Entre los trastornos psiquiátricos, sólo la histeria tiene predilección por uno de los géneros. Un dato quizá importante es que la anorexia nerviosa comienza junto con la menarquía, etapa en que la mujer muestra fluctuaciones importantes de apetito y peso; para algunos autores eso sugiere un desequilibrio entre el centro de la saciedad (que al parecer está en la porción ventromedial del hipotálamo) y el centro del hambre, en el hipotálamo lateral.

Aún no se ha definido si hay o no un vínculo entre *anorexia* y alguna enfermedad estructural que afecta los centros del apetito, aunque así lo informan los casos publicados por [Lewin et al.](#) y los de White y Hain. Martin y Reichlin, cuando citan estos casos poco frecuentes, atribuyen la anorexia y la caquexia a lesiones de la porción lateral del hipotálamo. Un trastorno infantil que se describe como “síndrome diencefálico” produce emaciación progresiva y por último letal (“detención del crecimiento y desarrollo”), a pesar del consumo normal de alimentos en un lactante por lo demás alerta y alegre. Según se ha probado, la lesión causal es un astrocitoma de baja gradación de la porción anterior del hipotálamo o de la región del nervio óptico ([Burr et al.](#)). También resulta de interés un caso de anorexia nerviosa profunda y de larga duración que desapareció después de una apoplejía talámica ([Dusoir et al.](#)). Para mayores comentarios y referencias bibliográficas, consúltese el [capítulo 26](#).

## Tratamiento

El tratamiento actual más efectivo consiste en ganar la confianza de la paciente, psicoterapia de apoyo, asignación de un individuo para sentarse junto a la paciente en cada una de las comidas y un aumento gradual de una dieta balanceada ([Anderson](#)). Los casos extremos exigen hospitalización. Si la paciente rechaza comer, la única alternativa es la alimentación por sonda. Conforme gana peso en las siguientes semanas, la paciente suele recuperar una actitud más normal y continúa recuperándose con ese régimen en casa. La menstruación no regresa hasta que se recupera una cantidad considerable de peso (cerca del 10% por arriba del peso al momento de la menarquía). Algunos médicos informan mejores resultados con dicho régimen cuando se agrega [imipramina](#) o [fluoxetina](#). Otros encuentran que esos fármacos son ineficaces, excepto en personas con síntomas marcados



de depresión.

Becker et al. destacaron las complicaciones médicas potencialmente devastadoras a las que están propensas las personas con anorexia profunda, así como la necesidad de valorar y combatir esos problemas al mismo tiempo que se emprende la terapia nutricional. En particular, es esencial un electrocardiograma para descartar el intervalo QT prolongado (cuya presencia contraindica el empleo de antidepresivos tricíclicos y agrava el peligro de taquicardia ventricular).

En promedio, 50% de las pacientes se recupera por completo o casi por completo (Steinhausen y Seidel). El resultado es bastante desfavorable en las restantes: tienen recaídas después de un periodo inicial de recuperación o padecen anorexia de manera crónica. Se dice que muchas pacientes caen en un estado disfuncional crónico caracterizado por una preocupación persistente por la alimentación, el peso y la dieta. No suele apreciarse que la anorexia nerviosa crónica acorte la vida de manera significativa; tras un periodo de seguimiento promedio de 12 años, 11% de un grupo de 84 pacientes murió (Deter y Herzog) y 15% lo hizo después de 20 años (Ratnasuriya et al.). El suicidio es una causa principal de esta tasa alta de mortalidad (Sullivan). Se ha probado la adición de antidepresivos en un régimen conductual, por lo general con resultados desalentadores.

Los pocos adolescentes varones en los que se presenta este síndrome se recuperan con antidepresivos. En el capítulo 26 se mencionaron unos cuantos casos que se debían a tumores del hipotálamo.

En general, el beneficio terapéutico que aportan estos fármacos es mucho mayor en casos de bulimia que en la anorexia nerviosa. Mehler presenta una revisión de la problemática de la bulimia nerviosa, el consumo en atracones seguido por purgas. Pueden presentarse complicaciones médicas propias de cualquiera de estos trastornos, pero sobresalen la hipopotasemia y la alcalosis.

## REFERENCIAS

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed (DSM-5). Arlington, VA, American Psychiatric Publishing, 2013.

Anderson AE: *Practical Comprehensive Treatment of Anorexia Nervosa and Bulimia*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1985.

Andreasen NC, Black DW: *Introductory Textbook of Psychiatry*, 3rd ed. Washington, DC, American Psychiatric Press, 2001.

Baxter LR: Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder: Seeking the mediating neuroanatomy. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE (eds): *Obsessive-Compulsive Disorders: Theory and Management*, 2nd ed. Chicago, Mosby-Year Book, 1990, pp 167–188.

Beard G: Neurasthenia, or nervous exhaustion. *Boston Med Surg J* 18:270, 1868.

Becker AE, Grinspoon SK, Klibanski A, Herzog DB: Eating disorders. *N Engl J Med* 340:1092, 1999. [PubMed: 10194240]

Berthier ML, Kulisevsky J, Gironell A, et al: Obsessive-compulsive disorder associated with brain lesions: Clinical phenomenology, cognitive function and anatomic correlates. *Neurology* 47:353, 1996. [PubMed: 8757004]

Briquet P: *Traite Clinique et Therapeutique a l'Hysterie*. Paris, Ballière, 1859.

Burr IM, Slonim AE, Danish RK: Diencephalic syndrome revisited. *J Pediatr* 88:429, 1976.

Cadoret RJ: Psychopathology in adopted-away offspring of biologic parents with antisocial behavior. *Arch Gen Psychiatry* 35:176, 1978. [PubMed: 623504]

Cadoret RJ, Leve LD, Devor E: Genetics of aggressive and violent behavior. *Psychiatr Clin North Am* 20:301, 1997. [PubMed: 9196916]

Carothers JC: Hysteria, psychopathy and the magic word. *Mankind Q* 16:93, 1975.

Carson AJ, Brown R, David AS, et al: Functional (conversion) neurological symptoms: Research since the millennium. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*

---

83:842, 2013.

---

Christiansen KO: Crime in a Danish twin population. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 19:323, 1970. [[PubMed: 5533786](#)]

---

Cleckley H: *The Mask of Sanity*. St. Louis, Mosby, 1955.

---

Cloninger CR, Adolfsson R, Svrakic NM: Mapping genes for human personality. *Nat Genet* 12:3, 1996. [[PubMed: 8528246](#)]

---

Cloninger CR, Guze SB: Psychiatric illness and female criminality: The role of sociopathy and hysteria in the antisocial woman. *Am J Psychiatry* 127:303, 1970. [[PubMed: 5458595](#)]

---

Cloninger CR, Reich T, Guze SB: The multifactorial model of disease transmission: III. Familial relationship between sociopathy and hysteria (Briquet's syndrome). *Br J Psychiatry* 127:23, 1975. [[PubMed: 1139079](#)]

---

Cohen ME, White PD: Life situations, emotions, and neurocirculatory asthenia (anxiety neurosis, neurasthenia, effort syndrome). *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 29:832, 1949. [[PubMed: 14854336](#)]

---

Cohen ME, White PD, Johnson RE: Neurocirculatory asthenia, anxiety neurosis or the effort syndrome. *Arch Intern Med* 81:260, 1948.

---

Couprie W, Wijdicks EFM, Rooijmans HGM, Van Gijn J: Outcome in conversion disorder: A follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58:750, 1995. [[PubMed: 7608683](#)]

---

Deter H-C, Herzog W: Anorexia nervosa in a long-term perspective: Results of the Heidelberg-Mannheim study. *Psychosom Med* 56:20, 1994. [[PubMed: 8197311](#)]

---

Dusoir H, Owens C, Forbes RB, et al: Anorexia nervosa remission following left thalamic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:144, 2005. [[PubMed: 15608021](#)]

---

Elliott FA: [Propranolol](#) for the control of belligerent behavior following acute brain damage. *Ann Neurol* 1:489, 1977. [[PubMed: 617263](#)]

---

Ellison Z, Foong J, Howard R, et al: Functional anatomy of calorie fear in anorexia nervosa. *Lancet* 352:1192, 1998. [[PubMed: 9777839](#)]

---

Gatfield PD, Guze SB: Prognosis and differential diagnosis of conversion reactions: A follow-up study. *Dis Nerv Syst* 23:623, 1962. [[PubMed: 13946779](#)]

---

Gesell A (ed): *The First Five Years of Life: A Guide to the Study of the Pre-School Child*. New York, Harper & Row, 1940.

---

Ghaffar O, Staines R, Feinstein A: Unexplained neurologic symptoms: An fMRI study of sensory conversion disorder. *Neurology* 67:2036, 2006. [[PubMed: 17159115](#)]

---

Goodwin DW, Guze SB: *Psychiatric Diagnosis*, 5th ed. New York, Oxford University Press, 1996.

---

Gunderson JG: Borderline personality disorder. *N Engl J Med* 364:2037, 2011. [[PubMed: 21612472](#)]

---

Guze SB, Goodwin DW, Crane JB: Criminal recidivism and psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 127:832, 1970. [[PubMed: 5482880](#)]

---

Herzog DB, Becker AE: Eating disorders. In: Nicholi AM (ed): *The New Harvard Guide to Psychiatry*, 3rd ed. Cambridge, MA, Belknap Harvard University Press, 1999, pp 400–414.

---

Hinson VK, Haren WB: Psychogenic movement disorders. *Lancet Neurol* 5:695, 2006. [[PubMed: 16857575](#)]

---

Holland AJ, Sicotte N, Treasure J: Anorexia nervosa: Evidence for a genetic basis. *J Psychosom Res* 32:561, 1988. [[PubMed: 3221331](#)]

---

- 
- Ireland P, Sapira JD, Templeton B: Munchausen's syndrome. *Am J Med* 43:579, 1967. [[PubMed: 4862949](#)]
- 
- Jenkins SC, Maruta T: Therapeutic use of [propranolol](#) for intermittent explosive disorders. *Mayo Clin Proc* 62:204, 1987. [[PubMed: 3546964](#)]
- 
- Jones AB, Llewellyn LJ: *Malingering*. Philadelphia, Lippincott, 1918.
- 
- Judd FK, Brurrows GD, Norman TR: The biological basis of anxiety: An overview. *J Affect Disord* 9:271, 1985. [[PubMed: 2867110](#)]
- 
- Kandel ER: A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 155:457, 1998. [[PubMed: 9545989](#)]
- 
- Keane JR: Hysterical gait disorders: 60 cases. *Neurology* 39:586, 1989. [[PubMed: 2927686](#)]
- 
- Kurlan R: Tourette's syndrome: Current concepts. *Neurology* 39:1625, 1989. [[PubMed: 2685659](#)]
- 
- Lazare A: Conversion symptoms. *N Engl J Med* 305:745, 1981. [[PubMed: 7022216](#)]
- 
- Lesch K-P, Bengel D, Heils A, et al: Association of anxiety-related traits with polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274:1527, 1996. [[PubMed: 8929413](#)]
- 
- Lewin K, Mattingly D, Millis RR: Anorexia nervosa associated with hypothalamic tumour. *Br Med J* 10:629, 1972.
- 
- Lewis A: Psychopathic personality: A most elusive category. *Psychol Med* 4:133, 1974. [[PubMed: 4597903](#)]
- 
- Lieb K, Zanarini MC, Schmal C, et al: Borderline personality disorder. *Lancet* 364:453, 2004. [[PubMed: 15288745](#)]
- 
- Liebowitz MR, Fryer AJ, Goerman JM, et al: Lactate provocation of panic attacks. *Arch Gen Psychiatry* 41:764, 1984. [[PubMed: 6742978](#)]
- 
- Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al: Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive compulsive disorder. *N Engl J Med* 359:2121, 2008. [[PubMed: 19005196](#)]
- 
- Martin JB, Reichlin S: *Clinical Neuroendocrinology*, 2nd ed. Philadelphia, Davis, 1987.
- 
- McCord W, McCord J: *The Psychopath*. Princeton, NJ, Van Nostrand, 1964.
- 
- Mehler PS: Bulimia nervosa. *N Engl J Med* 349:875, 2003. [[PubMed: 12944574](#)]
- 
- Merskey H: *The Analysis of Hysteria*. London, Ballière Tindall, 1979.
- 
- Modlin HC: Postaccident anxiety syndrome: Psychosocial aspects. *Am J Psychiatry* 123:1008, 1967. [[PubMed: 6017824](#)]
- 
- Nemiah JC: The psychodynamic basis of psychopathology. In: Nicholi AM Jr (ed): *The Harvard Guide to Psychiatry*. Cambridge, MA, Belknap Harvard University Press, 1999, pp 203–219.
- 
- Noyes R, Clarkson C, Crowe R, et al: A family study of generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 144:1019, 1987. [[PubMed: 3605423](#)]
- 
- Purtell JJ, Robins E, Cohen ME: Observations on clinical aspects of hysteria. *JAMA* 146:902, 1951.
- 
- Raskin M, Talbott JA, Meyerson AT: Diagnosis of conversion reactions: Predictive value of psychiatric criteria. *JAMA* 197:530, 1966. [[PubMed: 5952809](#)]
- 
- Ratnasuriya RH, Eisler I, Szmukler GJ, Russell GFM: Anorexia nervosa: Outcome and prognostic factors after 20 years. *Br J Psychiatry* 158:495, 1991. [[PubMed: 2054565](#)]
-

- 
- 
- Reid W (ed): *The Psychopath: A Comprehensive Study of Antisocial Disorders and Behaviors*. New York, Brunner-Mazel, 1978.
- 
- Robins E, Purcell JJ, Cohen ME: Hysteria in men. *N Engl J Med* 246:677, 1952.
- 
- Robins LN: *Deviant Children Grown Up: A Sociological and Psychiatric Study of Sociopathic Personality*. Huntington, NY, Krieger, 1974.
- 
- Ropper AH, Burrell BD: *How the Brain Lost Its Mind*. New York, Avery, Penguin Press, 2019.
- 
- Scheithauer BW, Kovacs KT, Jariwala LK, et al: Anorexia nervosa: An immunohistochemical study of the pituitary gland. *Mayo Clin Proc* 63:23, 1988. [\[PubMed: 3336238\]](#)
- 
- Slater B, Shields J: Genetical aspects of anxiety. In: Lader MH (ed): *Studies of Anxiety*. London, Royal Medico-Psychological Association, 1969, pp 62–71.
- 
- Spence SA, Crimlisk HL, Cope H, et al: Discrete neurophysiological correlates in prefrontal cortex during hysterical and feigned disorder of movement. *Lancet* 355:1243, 2000. [\[PubMed: 10770312\]](#)
- 
- Stein DJ: Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 360:397, 2002. [\[PubMed: 12241794\]](#)
- 
- Steinhausen HC, Seidel R: The Berlin follow-up study of eating disorders in adolescence, Part 2: Intermediate-term catamnesis after 4 years. *Nervenarzt* 65:26, 1994. [\[PubMed: 8145873\]](#)
- 
- Stone J, Carson A, Duncan R, et al: Symptoms “unexplained by organic disease” in 1144 new neurology out-patients: How often does the diagnosis change at follow-up? *Brain*. 132:2878, 2009. [\[PubMed: 19737842\]](#)
- 
- Stone J, Edwards M: Trick or treat? Showing patients with functional (psychogenic) motor symptoms their physical signs. *Neurology* 79:282, 2013a.
- 
- Stone J, Reuber M, Carson A: Functional symptoms in neurology. *Pract Neurol* 13:104, 2013b.
- 
- Stone J, Sharpe M, Carson A, et al: Are functional motor and sensory symptoms really more common on the left? A systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:578, 2002a.
- 
- Stone J, Sharpe M, Rothwell PM, et al: The 12 year prognosis of unilateral functional weakness and sensory disturbance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:591, 2003. [\[PubMed: 12700300\]](#)
- 
- Stone J, Zeman A, Sharpe M: Functional weakness and sensory disturbance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:241, 2002b.
- 
- Sullivan PE: Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 152:1073, 1995. [\[PubMed: 7793446\]](#)
- 
- Terracciano A, Abdel-Khalek AM, Ádám N, et al: National character does not reflect mean personality trait levels in 49 cultures. *Science* 310:96, 2005. [\[PubMed: 16210536\]](#)
- 
- Tyrer P: New approaches to the diagnosis of psychopathy and personality disorder. *J R Soc Med* 97:371, 2004. [\[PubMed: 15286188\]](#)
- 
- Wheeler EO, White PD, Reed EW, Cohen ME: Neurocirculatory asthenia (anxiety neurosis, effort syndrome, neurasthenia): A twenty year follow-up study of one hundred and seventy-three patients. *JAMA* 142:878, 1950.
- 
- White LF, Hain RF: Anorexia in association with a destructive lesion of the hypothalamus. *Arch Pathol* 68:275, 1959. [\[PubMed: 13855365\]](#)
- 
- Winokur G, Coryell W: Anxiety disorders: The magnitude of the problem. In: Coryell W, Winokur G (eds): *The Clinical Management of Anxiety Disorders*. New York, Oxford University Press, 1991, pp 3–9.
-



Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 48: Depresión y trastorno bipolar

### INTRODUCCIÓN

Estos trastornos se extienden en todas las sociedades y son causa de mucho sufrimiento. Diferenciar entre depresión, en todas sus formas, y el trastorno bipolar es esencial para orientar el tratamiento. Estos trastornos, si bien se manifiestan como cambios en la vida mental, aun así, están evidentemente mediados por la función encefálica. Revisten una gran importancia para los psiquiatras y neurólogos, pero están integrados en las prácticas de casi todas las ramas de la medicina.

### DEPRESIÓN Y TRASTORNO BIPOLAR

La depresión es quizá la causa de mayor aflicción y sufrimiento que cualquier otra enfermedad a la que el género humano está expuesto. Este concepto, que definió Kline hace casi 50 años, aún lo utilizan todos los que trabajan en el campo de la salud mental. En conjunto, las formas de la depresión son las más frecuentes entre todos los trastornos psiquiátricos. El *Global Burden of Disease Study* de 2016 corrobora esta afirmación y calculó que la depresión es la cuarta causa de discapacidad debida a una enfermedad grave en todo el mundo (después de la lumbalgia, la migraña, la hipoacusia y la anemia), y compone cerca del 7.5% de todos los años vividos con discapacidad. También es el principal factor que contribuye a muertes por suicidio, cuyo número se acerca a 800 000 por año (GBD, 2016). En un hospital general, como se indicó en el capítulo anterior, representan 50% de las consultas psiquiátricas y 12% de todos los internamientos.

Si bien desde hace más de 2 000 años se ha conocido la depresión (la melancolía se describe en los escritos de Hipócrates), ha sido difícil separar los aspectos médicos (concepto kraepeliniano) de la reacción psicológica (concepto meyeriano). En otras palabras, ¿es en esencia una perturbación biológica o una respuesta al estrés psicosocial? Una posición ecléctica es que ambas propuestas son correctas, es decir, que hay dos variantes básicas de depresión: la exógena (con una causa evidente) y la endógena (sin una causa externa clara), y es posible que exista interacción entre ellas y susceptibilidad biológica a cualquiera. Sin embargo, los estados clínicos y fisiológicos de la depresión que no coinciden con las circunstancias externas pueden, cuando es prolongada o grave, constituir una enfermedad. Por tanto, las fronteras entre una enfermedad biológica y la medicalización de la vida cotidiana por fuerza se desdibujan.

Respecto de la depresión endógena y la enfermedad bipolar relacionada, los datos genéticos y neuroquímicos citados más adelante sustentan la idea kraepeliniana de que se trata de una enfermedad. No obstante, persiste un concepto seglar, quizá perpetuado por algunos psiquiatras orientados por el proceso, de que los sucesos de la vida personal de cada individuo, ya sea distantes o actuales, subyacen a ambos tipos de enfermedad depresiva. Una consecuencia de tal postura es asumir que la incapacidad para enfrentar este tipo de estrés representa una especie de fracaso personal que a su vez puede inhibir la aceptación de ayuda psiquiátrica. Es en este tema de la depresión que el interjuego entre *nuestra* conversación interior constante y los estados del encéfalo coinciden. Como se señala más adelante, las dificultades de la vida diaria pueden activar los circuitos que corresponden al sentimiento y afecto depresivos. Buscar la causalidad en cualquiera de estas dos direcciones es complicado y autorreferencial; por ejemplo, los estudios de imagen funcional, que pretenden mostrar los patrones de depresión pueden ser la representación encefálica de esa actividad y no su origen.

Los estados depresivos, de enorme trascendencia en el trabajo clínico, suelen acompañarse de síntomas físicos poco precisos. Por tal razón, es muy probable que en primer lugar el paciente acuda a los médicos generales, y sólo después a un especialista psiquiátrico. Sin embargo, los campos de especialidad médica tienen equivalentes depresivos; los síntomas físicos muchas veces se atribuyen por error a la anemia, a la presión arterial baja o alta, al hipotiroidismo, la migraña, la cefalea tensional, el síndrome de dolor crónico o la infección crónica. Es muy probable que los neurólogos encuentren pacientes deprimidos con síntomas de fatiga y debilidad, cefalea crónica y dificultades para pensar o recordar. Cassidy et al. compararon a 29 pacientes “maníaco-depresivos”, que estaban esencialmente deprimidos (conforme a sus criterios) con 50 pacientes hospitalizados que tenían enfermedades sistémicas. Es revelador que los pacientes deprimidos tuvieran tasas más altas de cefalea, acúfenos, visión borrosa, dolor torácico, palpitaciones y una lista larga de otros síntomas físicos que los que tenían una enfermedad médica. La depresión que se manifiesta como dolor



crónico, fatiga o alguna otra enfermedad médica, se denomina *depresión enmascarada* o *equivalente depresivo*, términos que los autores aún encuentran apropiados y útiles para explicar ciertos síntomas a los pacientes.

Hay muchas razones para separar la depresión endógena del trastorno bipolar, pero la diferenciación clínica puede ser difícil porque este último puede estar dominado por depresiones, y los episodios maníacos o hipomaniacos aparecen sólo como un problema menor o de fondo. Sin embargo, entre las razones principales para considerarlos por separado están sus diferencias en la respuesta al tratamiento. De acuerdo con las ideas actuales, la depresión endógena y el trastorno bipolar se presentan por separado en este capítulo, pero el conocimiento de uno de ellos está incompleto sin el conocimiento del otro.

Otra razón importante por la que los médicos deben conocer la enfermedad depresiva en todas sus formas es el peligro de suicidio, que puede intentarse y culminarse con éxito antes que se identifique la depresión. El diagnóstico oportuno puede evitar esta tragedia, la más lamentable, ya que la mayoría de las enfermedades depresivas pueden tratarse con resultados satisfactorios.

Como se señaló en el [capítulo 23](#), el término *depresión* comprende más que una sensación de tristeza e infelicidad. En realidad conforma *un complejo de sentimientos perturbados* (llamado *trastorno del humor o afectivo*), que incluye desesperación, desesperanza, sentimiento de inutilidad y deseos de hacerse daño, acompañados de disminución de la energía y la libido, pérdida del interés en las cuestiones personales, deterioro de la concentración, diversas anomalías de la conducta y deterioro del aspecto, y algunas veces, síntomas físicos importantes, como ansiedad, insomnio, anorexia o ingestión excesiva de alimentos, cefalea y varios tipos de dolor regional. En un extremo se encuentran los síntomas depresivos de proporciones psicóticas, como las ideas delirantes paranoides o somáticas, que producen caos en la vida del sujeto y las personas cercanas a él. En el otro extremo se hallan los sentimientos comunes de infelicidad, anhedonia (pérdida de las respuestas placenteras), desaliento y resentimiento que se producen en cualquier persona como una reacción a las decepciones de la vida cotidiana, tales como la pérdida del trabajo o la imposibilidad de lograr reconocimiento o la adaptación social.

No está claro en esta nosología el lugar que ocupa el caso particular de la *depresión posparto*, por lo cual se aborda en este y en el siguiente capítulo, ya que a veces es difícil distinguirla de la psicosis posparto, un trastorno más grave y bien definido. Algunos autores contemporáneos cuestionan la existencia de una depresión biológica primaria vinculada con el periodo puerperal (véase el resumen de Brockington), pero esto difiere mucho de la experiencia general, en la que es muy frecuente observar grados variables de depresión en las semanas siguientes al parto y no pueden atribuirse simplemente a factores psicosociales o la privación del sueño.

Como una mera observación fenomenológica, la exaltación anormal del estado de ánimo o *manía*, tiene una frecuencia cercana a un tercio respecto de la frecuencia de la depresión. Puede desarrollarse como un estado clínico recurrente relativamente puro, o más a menudo alternarse o intercalarse con la depresión, en cuyo caso antes se denominaba como *enfermedad maníaco-depresiva* (ahora *trastorno bipolar* en la clasificación del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (véase las referencias en la [American Psychiatric Association](#)). La *hipomanía* y el *trastorno ciclotímico* son los nombres que se asignan a las formas más leves de manía y trastorno bipolar, respectivamente. La clasificación del DSM también reconoce la existencia de *estados esquizoafectivos* mixtos en que se combinan atributos de la depresión y la esquizofrenia. Desde la perspectiva terapéutica y teórica es importante diferenciar entre estos tipos diversos de trastornos depresivos, porque un tipo particular puede reaccionar mejor a una forma de tratamiento que a otra. Por último, el neurólogo nunca debe olvidar la posibilidad de que la demencia en su etapa incipiente asuma la forma de depresión, aunque es más frecuente la situación contraria, es decir, que la depresión origine dificultades en el pensamiento y la memoria (seudodemencia).

## Depresiones reactivas y depresiones por enfermedades médicas y neurológicas

Los pacientes que reaccionan a una enfermedad médica o neurológica rara vez expresan sus sentimientos de tristeza o desesperación sin mencionar los aspectos físicos concomitantes, como fatiga con facilidad, ansiedad, cefalea, mareos, pérdida del apetito, reducción del interés por la vida y el amor, además de despertarse antes de lo habitual o tener problemas para dormir. Cabe concluir que todos los casos en que estos síntomas se manifiestan durante la evolución de una enfermedad médica deben suscitar la sospecha de reacción depresiva ([cuadro 48-1](#)).

Cuadro 48-1

**DEPRESIÓN SECUNDARIA A ENFERMEDADES NEÚROLÓGICAS, MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS, Y FARMACOTERAPIA**

1. Enfermedades neurológicas:
  - a. Degeneraciones neuronales: enfermedad de Alzheimer y Huntington, demencia frontotemporal, enfermedad de cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson y atrofia de múltiples órganos y sistemas
  - b. Enfermedad focal del SNC: accidente cerebrovascular, tumores y traumatismos craneoencefálicos y esclerosis múltiple
2. Enfermedades metabólicas y endocrinas
  - a. Corticoesteroides, exceso o supresión
  - b. Hipotiroidismo y, en raros casos, tirotoxicosis
  - c. Síndrome de Cushing
  - d. Enfermedad de Addison
  - e. Anemia perniciosa (hipovitaminosis B<sub>12</sub>)
3. Infarto del miocardio, operación de corazón abierto y otras intervenciones quirúrgicas
4. Enfermedades infecciosas
  - a. Brucelosis
  - b. Hepatitis viral, gripe (influenza), neumonía
  - c. Mononucleosis infecciosa
  - d. Enfermedad de Whipple
  - e. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
5. Cáncer, en particular pancreático y metastásico
6. Parto
7. Fármacos
  - a. Corticoesteroides y ACTH
  - b. Interferones
  - c. Analgésicos y antiinflamatorios (distintos de los corticoesteroides), como [indometacina](#) y fenacetina
  - d. Anfetaminas (en la etapa en que se interrumpe su uso)
  - e. Antibióticos, en particular cicloserina, etionamida, [griseofulvina](#), [isoniazida](#), ácido nalidíxico y sulfonamidas
  - f. Antihipertensivos: [clonidina](#), [propranolol](#) (y otros bloqueadores β-adrenérgicos)
  - g. Cardiofármacos: digitálicos, [procainamida](#)
  - h. [Disulfiram](#)
  - i. Levodopa
  - j. Metisergida
  - k. Anticonceptivos orales
8. Alcoholismo

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; SNC, sistema nervioso central

El dolor crónico es una manifestación somática frecuente de la depresión. El dolor puede deberse a una enfermedad concurrente, pero es prolongado e incapacitante, algunas veces de naturaleza vaga y resistente a las medidas médicas sencillas y a los métodos quirúrgicos. Además, la depresión exacerba y prolonga el dolor de cualquier tipo. Todos los pacientes con síndrome de dolor crónico deben someterse a una valoración psiquiátrica, como se indicó en el [capítulo 7](#).

En diversas enfermedades médicas de primera importancia se presentan síntomas depresivos con tanta frecuencia que casi se convierten en parte de la enfermedad. Por el contrario, en ciertas enfermedades crónicas ocultas los síntomas como lasitud y fatiga pueden simular una reacción depresiva y confundirse con ella. El hipotiroidismo, mononucleosis infecciosa, hepatitis, linfoma, mieloma, carcinoma metastásico, desnutrición, polimialgia reumática y tumores del lóbulo frontal, en especial meningiomas, pueden semejar depresión durante varias semanas o meses antes que el diagnóstico sea evidente. Se ha sugerido una relación especial con el cáncer pancreático oculto u otros cánceres abdominales, pero esto es difícil de

comprender. Los sedantes, bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, interferones  $\beta$  usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple y hepatitis, y las fenotiazinas también pueden inducir una reacción depresiva; los corticoesteroides pueden generar un estado psiquiátrico peculiar en el que se combinan confusión, insomnio y exaltación o depresión del estado de ánimo, incluso hasta llegar a la psicosis. Durante la disminución de la dosis de los corticoesteroides puede surgir depresión del estado de ánimo (en la experiencia de los autores, es más frecuente un estado hipomaniaco durante el uso activo).

La depresión reactiva que surge cuando la persona se entera de que padece una enfermedad médica o neurológica tiene importancia particular. A menudo esta reacción emocional, que tal vez el médico tienda a ignorar, es la manifestación dominante de un padecimiento que amenaza el tipo de vida y la independencia del individuo. Cuando el paciente admite que sufrió un accidente cerebrovascular o tiene cáncer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica o enfermedad de Parkinson, casi siempre sobreviene cierto grado de depresión reactiva, muchas veces con un elemento de ansiedad. Un ejemplo clásico es la depresión posterior al infarto del miocardio ([Wishnie et al.](#)). Suele comenzar en la etapa final de la permanencia hospitalaria y atrae poca atención. Cuando la persona está en su hogar, el síntoma principal es la fatiga fácil que llega casi al agotamiento, y que interfiere en las actividades habituales y la rehabilitación. Algunas veces se le describe como debilidad y se atribuye de manera incorrecta a insuficiencia cardíaca. En orden de frecuencia aparecen los síntomas de irritabilidad, ansiedad y desaliento, seguidos de insomnio y sentimientos de falta de objetivos y aburrimiento. Aunque muchos de los sujetos se recuperan al final sin auxilio médico, la depresión les impone un intenso sufrimiento mental, y algunas investigaciones sugieren una relación entre la depresión y resultados cardiovasculares más sombríos.

#### **Depresión tras un accidente cerebrovascular y con enfermedad neurológica degenerativa**

En algunos pacientes que sufren un accidente cerebrovascular se presenta una reacción depresiva análoga. Algunos estudios indican que las personas con lesiones cerebrales anteriores en el lado izquierdo que afectan de manera predominante la corteza frontal lateral o los ganglios basales tienen una frecuencia e intensidad mayor de depresión que quienes presentan lesiones en otros sitios ([Starkstein et al., 1987](#); [Robinson](#)). De acuerdo con estos autores, las lesiones en el hemisferio derecho no muestran esta correlación con la depresión, sino coinciden con más frecuencia con alegría de origen patológico o manía. En un estudio efectuado en una comunidad británica de sobrevivientes de accidente cerebrovascular, [House et al.](#) no pudieron confirmar estos datos, quizá porque los infartos fueron muy pequeños (más de la mitad de los pacientes nunca ingresó al hospital) y muchos de ellos se examinaron por primera vez sólo hasta después de seis y 12 meses de los accidentes cerebrovasculares. [Levine y Finkelstein](#), colegas del autor, informaron la aparición de depresión psicótica con alucinaciones e ideas delirantes en individuos con infartos temporoparietales derechos. La experiencia de los autores sugiere una relación no sorprendente entre el grado de incapacidad motora y del lenguaje, y la gravedad de la depresión después del accidente cerebrovascular, pero una relación menos predecible con la localización de la lesión. Los posibles efectos predisponentes de episodios previos menores, antecedentes familiares de enfermedad depresiva y los fármacos todavía no se estudian de manera sistemática; estos temas también se incorporan en el [capítulo 33](#).

En cuanto a las reacciones emocionales en las enfermedades encefálicas degenerativas, la enfermedad de Parkinson se complica por una reacción depresiva en cerca del 25% de los individuos. La debilidad y tendencia a la fatiga, que ya constituyen parte del síndrome motor, se añaden a las manifestaciones psicológicas principales y el problema terapéutico que resulta se vuelve impresionante. Otro peligro en las enfermedades de Parkinson y de cuerpos de Lewy es la tendencia de la propia levodopa a desencadenar una depresión en un escaso número de personas, en ocasiones con tendencias suicidas, ideas paranoides y episodios psicóticos. La corea de Huntington se relaciona a menudo con depresión, incluso antes de que el trastorno cinético y la demencia sean notorios. En una serie, 10 de 101 pacientes con enfermedad de Huntington se suicidaron o lo intentaron, y este resultado se comenta en casi todas las series grandes de la enfermedad. Asimismo, la enfermedad de Alzheimer puede acompañarse de síntomas depresivos, en cuyo caso es difícil o imposible valorar al inicio las intervenciones relativas del trastorno del estado de ánimo y la demencia. En etapas ulteriores, los signos manifiestos de la depresión suelen disminuir.

#### **Depresión durante y después del embarazo**

El principal riesgo de la depresión durante el embarazo es un antecedente de depresiones previas. También participan ciertos factores epidemiológicos, como un antecedente familiar de depresión, el hecho de ser madre soltera, tabaquismo, bajos ingresos, juventud y violencia intrafamiliar. Sin embargo, las consecuencias de la depresión durante el embarazo son grandes, ya que el feto y el recién nacido pueden sufrir por atención prenatal y posnatal inadecuada, y hay un aumento de la tasa de aborto espontáneo. Varias evidencias controvertidas sugieren que la depresión materna puede afectar el crecimiento fetal y el temperamento infantil. Además, la depresión posparto también es más frecuente en mujeres con depresión prenatal y puede generar dificultades similares para la atención del lactante.

El tratamiento de la depresión durante el embarazo ha atraído mucha atención por los riesgos potenciales para el feto que conllevan la nueva clase de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Esto se aborda en una sección posterior. Stewart resume los aspectos clínicos de la depresión durante el embarazo.

## Cuadro clínico

La depresión endógena totalmente desarrollada puede evolucionar en unos cuantos días, aunque es más frecuente que surja de manera gradual, con antecedente de síntomas prodrómicos vagos, presentes por meses. El [capítulo 23](#) incluye una descripción detallada de los síntomas y signos de la depresión. Aquí sólo es necesario repetir que el paciente expresa sentimientos de tristeza, infelicidad, desaliento, desesperanza y abatimiento, con pérdida de la autoestima. Casi siempre hay falta de energía y poca actividad, que suelen expresarse como agotamiento físico y mental, hasta el punto de la catatonía en los casos más graves. En realidad, como se subraya en el [capítulo 23](#), la causa más frecuente de los síntomas derivados de la disminución de la energía y el impulso psíquicos y físicos (conación) es la depresión. Suele haber mucha irritabilidad, casi siempre referida por el cónyuge o los amigos, así como falta de interés en la mayoría de las actividades que antes eran placenteras.

Según el DSM, los criterios diagnósticos esenciales de la depresión endógena (“síndrome depresivo mayor”) consisten en humor disfórico o pérdida del interés o el placer en todas las actividades cotidianas (incluidas las sexuales), en combinación con varios de los síntomas siguientes: 1) trastorno del apetito y cambios ponderales; 2) trastornos del sueño; 3) retraso o agitación psicomotores; 4) disminución de la energía y fatiga; 5) autorreproches, sentimientos de inutilidad o remordimientos; 6) indecisión, síntomas de pérdida de la memoria y dificultades para concentrarse; y 7) pensamientos de muerte o suicidio, o intentos reales de suicidio. En este esquema diagnóstico, cada uno de los cuatro síntomas diagnósticos debe estar presente por lo menos durante dos semanas, y el estado debe representar un alejamiento del funcionamiento previo. Este es un listado útil, pero tan sólo recapitula los aspectos emocionales, conativos y físicos bien descritos de la depresión endógena. Ya se elaboraron varios criterios diagnósticos formalizados para la detección y diagnóstico de la depresión mayor ([cuadro 48-2](#)). Éstos codifican las manifestaciones clínicas descritas en los párrafos previos, pero separan la depresión mayor del trastorno bipolar porque requieren la ausencia de elementos que sugieran un episodio maníaco o hipomaníaco, y además excluyen la depresión que tiene una relación plausible con el sufrimiento personal o el duelo causado por una pérdida, así como la que es consecuencia de un fármaco o sustancia tóxica.

Cuadro 48-2

**CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL EPISODIO DEPRESIVO MAYOR, OBTENIDOS DEL DSM<sup>a</sup>**

Se necesitan cinco o más de los síntomas siguientes durante el mismo periodo de dos semanas, con inclusión de al menos uno de los dos primeros:
Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días.
Disminución notable del interés o placer para realizar todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días.
Pérdida de peso significativa sin una dieta restrictiva, o aumento de peso mayor al 5% del peso corporal en un mes; o descenso o aumento del apetito casi todos los días.
Insomnio o hipersomnio casi todos los días.
Agitación o retraso psicomotores casi todos los días.
Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
Sentimientos de minusvalía, o culpa excesiva o inapropiada casi todos los días.
Disminución en la capacidad para pensar o concentrarse, o falta de decisión casi todos los días.
Pensamientos recurrentes de muerte, ideas suicidas recurrentes sin un plan específico, o intento de suicidio o un plan específico para cometer el suicidio.

<sup>a</sup>Se hacen las exclusiones adecuadas de los episodios maníacos que caracterizan la enfermedad como bipolar; las formas especiales de depresión causadas por duelo, sufrimiento personal o social significativo y fármacos o sustancias tóxicas se abordan en el texto.

El paciente deprimido tiende a moverse despacio, suspira con frecuencia y habla poco. La vida mental de dicho individuo puede reducirse a una preocupación obtusa por su salud física y mental. En el diálogo con el sujeto sus respuestas se vuelven tan estereotipadas que quien lo escucha puede predecir con prontitud y de modo exacto lo que va a escuchar. Hay poca creatividad en las ideas, lo mismo que ausencia importante de introspección. La conciencia es clara y, aunque no suele haber evidencias de un tipo esquizofrénico de trastorno del pensamiento, las ideas delirantes y menos a menudo las alucinaciones pueden ser notables en algunos pacientes, lo que justifica el término de *psicosis depresiva*. Por lo general, las ideas delirantes son congruentes con el humor del individuo y no tan fijas o bizarras como las de la esquizofrenia o la paranoia. En experiencia de los autores, las ideas delirantes son más frecuentes en los ancianos y tienden a aparecer después de semanas o meses de síntomas de depresión más típicos. Algunas frecuentes en la experiencia de los autores con sus pacientes son las de intoxicación con gas en su casa, una actitud de desconfianza desacostumbrada, presuntos allanamientos de su domicilio, insuficientes recursos económicos o la idea de que les han robado o estafado. (Algunas de estas ideas se observan también al inicio de la demencia). Las alucinaciones, cuando aparecen, suelen ser vocales, transitorias y vagamente acusatorias; su presencia siempre debe generar la posibilidad de una enfermedad cerebral estructural relacionada, intoxicación farmacológica o alucinosis alcohólica auditiva.

Muchas veces, las anomalías principales de la conducta son agitación e irascibilidad, más que inactividad física y lentitud mental. En general, el origen de la agitación parece corresponder a un estado subyacente de ansiedad. Caminar con pasos lentos por la habitación y retorcerse las manos, en particular durante las primeras horas de la mañana, son característicos. Tales pacientes tienden a ser parlanchines y a ofender con su manera de expresarse; son irritables, con escasa disposición, impacientes e intolerantes a los problemas menores, cambios que advierten sobre todo los miembros de la familia. Los intentos para tranquilizarlos pueden lograr buenos resultados al principio, sólo para que el paciente los rechace en su siguiente crisis dubitativa. Estos individuos se mantienen insensibles al raciocinio y la lógica en relación con sus síntomas, aunque son razonables y lógicos en grado variable en otros aspectos de su vida. En su peor faceta, la enfermedad adopta la forma de estupor depresivo; el sujeto enmudece, se vuelve indiferente a sus necesidades nutricionales e incluso descuida sus funciones intestinal y vesical (depresión anérgica). El trastorno en esta forma extrema es una *depresión catatónica*. Estos pacientes deben ser alimentados y es necesario satisfacer sus demás necesidades hasta que el tratamiento

(por lo general electroconvulsivo [ECT, *electroconvulsive therapy*,]) logre la mejoría.

La principal preocupación en personas con depresión de mediana edad o ancianas es el suicidio, un tema que se aborda adelante con más detalle. Dado que muchos de ellos tienen reputación de personas sensatas, dignas de confianza y estables, y niegan estar deprimidos, el médico se inclina por dudar de la posibilidad de autodestrucción. Sin embargo, debe interrogarse a dichos pacientes en forma directa sobre este tema: ¿siente que la vida no vale la pena?, ¿ha pensado en el suicidio?, ¿se considera capaz de consumar el suicidio?, ¿ha planeado o intentado suicidarse?, ¿existe un antecedente familiar de suicidio?, ¿posee un arma de fuego?, ¿tiene miedo de morir?, ¿tiene un gran sentido religioso que le prohíbe el suicidio? Estas preguntas se relacionan con signos que, según se ha demostrado, ponen en riesgo (o menos riesgo) a los individuos deprimidos de suicidarse, pero ninguno de ellos es una guía infalible para el riesgo de suicidio. Con base en sus respuestas, si se juzga que están expuestos a un peligro inminente de suicidio, habrá que orientarlos para que los atienda el psiquiatra y, en términos generales, internarlos en un hospital. En años recientes comenzó a reconocerse que los ancianos tienen una tendencia creciente al suicidio, y que los varones caucásicos ancianos tienen las tasas más altas de consumación del mismo (sobre todo con armas de fuego).

En algunos cuadros depresivos, la preocupación hipocondríaca por las funciones intestinales y digestivas es el punto de partida de las visitas repetidas al médico. En un estudio, 21 de 120 pacientes de este tipo se diagnosticaron subsecuentemente con depresión. El síntoma principal del individuo deprimido puede ser el insomnio persistente. El despertar a una hora temprana resulta característico, y las primeras horas de la mañana son entonces el peor periodo del día debido al abatimiento emocional. Otros enfermos tienen dificultad para conciliar el sueño, sobre todo si también tienen un estado de ansiedad. Una queja en el varón es la pérdida de la libido, y la disfunción eréctil es otra forma de presentación monosintomática; el diagnóstico es evidente sólo después de la anamnesis sobre otros trastornos comunes en la depresión.

Sin duda, la adhesión a los criterios recién mencionados o criterios diagnósticos similares ([cuadro 48-1](#)) facilita el diagnóstico, pero no es raro que uno de estos síntomas domine tanto el cuadro clínico que sugiera el diagnóstico de otro estado patológico y oculte la presencia de depresión subyacente. Como ya se señaló, los pacientes deprimidos que se remiten al neurólogo tienden a quejarse de manera desmedida de síntomas físicos y cognitivos, y minimizar o negar los emocionales. Por ejemplo, los síntomas de fatiga, debilidad, malestar o dolores generalizados sugieren diversas alteraciones médicas como anemia, enfermedad de Addison, hipotiroidismo, infección crónica, polimiositis o inicio de artritis reumatoide. A menudo el estado de fatiga se interpreta de modo erróneo como debilidad muscular y esto dirige la búsqueda médica a enfermedades neuromusculares. Asimismo, las quejas de cefalea persistente pueden sugerir la presencia de enfermedad intracraneal. Los síntomas de mala memoria, incapacidad para concentrarse y otros trastornos cognitivos plantean la posibilidad de demencia, hasta que la exploración cuidadosa revela que la capacidad mental desmiente la percepción del paciente de sus propios defectos supuestos.

Se usan diferentes escalas psicológicas para detectar y valorar la gravedad de la depresión. Aunque son muy valiosas sobre todo para los estudios clínicos, varias de ellas pueden ayudar al trabajo clínico, puesto que son sensibles a uno u otro aspecto de la depresión. No reemplazan a la exploración clínica en lo que se refiere a determinar si una persona está deprimida o puede cometer suicidio, pero pueden ayudar a diferenciar la depresión de la demencia, y a detectar la depresión en casos en los que las molestias físicas son más prominentes que las psíquicas. Las más familiares para los neurólogos son las escalas de Hamilton y Beck, pero hay otras con igual validez y de amplio uso.

## TRASTORNO BIPOLAR Y MANÍA

La enfermedad bipolar es un trastorno del estado de ánimo que consiste en episodios prolongados de depresión, interrumpidos o coexistentes con episodios de manía. Kraepelin le dio el nombre de enfermedad maniaco-depresiva en 1896 y fue con él que se originó el concepto clínico actual de este trastorno. Consideró los ataques maniacos y depresivos como polos opuestos del mismo proceso subyacente y señaló que, a diferencia de la demencia precoz (el nombre que Pick le asignó en esa época a la esquizofrenia), la psicosis bipolar no conlleva deterioro intelectual. Una idea tradicional de esta enfermedad era la de un trastorno periódico o cíclico en el que un cambio sustancial en el estado de ánimo iba seguido de otra oscilación igual, pero en sentido opuesto. Sin embargo, esto ocurre pocas veces. Los episodios de depresión tienen una frecuencia dos veces mayor que los maniacos y según los expertos contemporáneos, la forma más frecuente de la enfermedad se caracteriza por depresión episódica sola y muchos pacientes tienen varios episodios de depresión antes de su primer periodo de manía.

La recurrencia de los episodios de manía pura sin episodios intercalados de depresión es conocida, pero relativamente menos frecuente. En consecuencia, la psicosis bipolar se divide en dos subtipos: el *grupo unipolar*, en el que sólo hay una enfermedad depresiva endógena, y un *grupo bipolar*, en el que hay uno o más episodios de manía, con o sin depresión. La variedad bipolar se observa en cerca del 10% de los pacientes con trastorno afectivo. La exactitud biológica de esta clasificación no está bien determinada. Se hizo una subdivisión adicional arbitraria de *bipolar I* para



señalar la presencia de al menos un episodio de manía completa, y *bipolar II* cuando el proceso incluye un episodio de hipomanía.

Además, se reconocen *estados mixtos de afectividad* en los que aparecen síntomas de depresión y manía por igual dentro de un episodio aislado de la enfermedad. Se ha identificado la llamada forma de “ciclado rápido” de la enfermedad bipolar y en ella cuatro o más episodios bien delimitados se suceden en el curso de un año. A semejanza de otras variantes de la enfermedad, tiende a mostrar una respuesta aberrante o impredecible a los fármacos. Otros sujetos con elementos afectivos de la depresión muestran al principio signos atípicos; por ejemplo, en vez de anorexia, pérdida de peso e insomnio, duermen y comen de forma excesiva.

La prevalencia de la enfermedad bipolar no puede establecerse con precisión, sobre todo a causa de los distintos criterios para el diagnóstico. Es cierto que la depresión y los episodios depresivos son ubicuos y la manía es menos frecuente. Es probable que el aumento aparente de la enfermedad en los últimos 50 años refleje una consciencia cada vez mayor del trastorno entre los médicos y el público general. Los estudios de grandes grupos de pacientes de áreas aisladas de Islandia y las islas danesas de Bronholm y Samsø indican que el 5% de los varones y 9% de las mujeres tendrán síntomas de depresión mayor, manía o ambos en algún momento de su vida (Goodwin y Guze). Más estudios recientes, como el realizado por la *National Comorbidity Survey*, informan una prevalencia de por vida para el trastorno bipolar en Estados Unidos de 4.5% (Merikangas et al.). De acuerdo con el estudio Global Burden of Disease Study, la incidencia de trastorno bipolar aumentó cerca de 50% entre 1990 y 2013, pero todavía se considera infrecuente en comparación con la depresión y otras enfermedades médicas (Ferrari).

La enfermedad bipolar ocurre con más frecuencia durante los años intermedios y tardíos de la vida adulta, con una edad máxima de inicio entre los 55 y 65 años para ambos sexos. Sin embargo, una proporción considerable de los individuos experimenta su primera crisis durante la infancia, la adolescencia o el principio de la vida adulta. La depresión es también un problema importante en los ancianos. Blazer y Williams, quienes estudiaron a 997 personas mayores de 65 años de edad en Carolina del Norte, observaron síntomas de una enfermedad depresiva mayor en 3.7% de los casos. La afección fue dos o tres veces más frecuente entre las mujeres. No hay una explicación de esta diferencia, pero algunos investigadores conjeturan que un número igual de varones se deprime, sólo que ellos lo niegan y se refugian en el alcohol. Los pacientes del grupo bipolar tienen una edad de inicio más temprana, ciclos más frecuentes y breves de la enfermedad y mayor prevalencia del trastorno afectivo entre sus parientes que los sujetos con depresión unipolar (Winokur).

## Cuadro clínico

En muchas formas el *estado maniaco* es el polo contrario del estado de depresión y se caracteriza por fuga de ideas eufórica, hiperactividad motora y del habla e intensificación del apetito y la urgencia sexual. El estado plenamente desarrollado podría considerarse como psicosis. Tras un periodo mínimo de sueño, el paciente despierta con entusiasmo y grandes esperanzas. El individuo maniaco parece poseer un gran impulso y mucha confianza, pero carece de capacidad para poner en práctica sus planes. Es característica en él la conducta obstinada, impulsiva y socialmente impertinente. Su juicio puede estar tan trastornado que hace inversiones cuantiosas y gasta fortunas en los juegos de azar o se embarca en compras extravagantes y excesivas. Los reveses no perturban al paciente, y más bien actúan como alicientes para emprender nuevas actividades. Algunas veces la euforia y la generosidad degeneran en delirios de poder y grandeza, que a su vez pueden volver al sujeto en extremo agresivo. La alegría y los buenos ánimos pueden ser contagiosos hasta cierto punto, al grado de haber quienes se adhieren a sus carcajadas; sin embargo, si el paciente se siente contrariado su calidez y buen humor pueden cambiar de manera repentina a ira. Quizá el estado del humor preponderante sea irritabilidad más que júbilo. El umbral para el pensamiento paranoide es bajo, lo que torna al individuo sensible y desconfiado.

El descuido personal puede llegar a un punto en que el sujeto se vuelve desarreglado y descuida su higiene personal. En su forma más avanzada, un trastorno que se describe como “manía delirante”, el individuo se vuelve por completo incoherente y su conducta es desorganizada. (Así se describía en algunas de las grandes publicaciones de los siglos XIX y XX la manía de la neurosífilis.) En esta etapa las alucinaciones visuales y auditivas y los delirios paranoides pueden ser descontrolados.

La *hipomanía* representa un grado más leve del trastorno, pero este término también se utiliza de manera informal para referirse a una conducta fuera de lo común en individuos con funcionamiento normal que presentan energía y actividad poco habitual. En este último sentido, la hipomanía es un rasgo de personalidad que muchas personas talentosas y productivas poseen y no debe despertar preocupación a menos que se vuelva excesiva y desproporcionada. Como se comentó en la revisión de Belmaker, diversas personas muy creativas han tenido trastornos bipolares, pero la manía florida siempre destruye las carreras y las relaciones personales. Tales individuos son en realidad más creativos si reciben medicación apropiada. Aunque muchos autores literarios, como Thomas Mann en su personaje de Adrian Leverkühn, idealizan el vínculo entre la locura y la creatividad, ese vínculo tiene sus limitaciones.

Las primeras crisis de depresión o manía duran un promedio de seis meses si no reciben tratamiento, aunque la duración varía sobremanera. Con tratamiento, este periodo puede reducirse a menos de la mitad en la mayoría de los casos. Aunque la mayor parte de las crisis de enfermedad bipolar cede en cuestión de meses, un número alto de enfermos permanece con enfermedad crónica durante periodos prolongados. Según [Winokur et al.](#), 14% de sus pacientes bipolares aún no se recuperaba después de dos años y 5% no lo hizo luego de cinco. Las cifras comparativas de los sujetos unipolares primarios fueron de 19% y 12%, respectivamente. La mayoría de los pacientes con depresión tiene una o más recurrencias. Las variables que permiten predecir una evolución desfavorable son los grados intensos de ansiedad, antecedente familiar positivo importante de enfermedad psiquiátrica similar, y existencia de circunstancias que desencadenan la depresión ([Hirschfeld et al.](#)). Como elemento quizá de mayor importancia está la duración de la enfermedad antes de tratarse, es decir, la terapéutica inmediata suele acompañarse de un pronóstico más favorable.

#### Manía que se manifiesta como encefalopatía

El paciente maniaco puede estar desorientado y un poco agitado, con obnubilación. Este extremo no es frecuente, pero los autores han internado varias veces a pacientes en el servicio de neurología con manía que se manifestaba de tal manera que sugería una encefalopatía con estado de confusión global. La persona se conducía de manera tranquila, sin psicosis, habla apresurada ni comportamiento motor hiperactivo, pero con falta de atención y confusión como manifestación dominante. Se consideraron trastornos como la encefalitis herpética, abstinencia de alcohol o drogas, accidente cerebrovascular y encefalitis paraneoplásica, hasta que el paciente empezó a llenar cuadernos con escritos, a manifestar insomnio y a establecer conexiones entre ideas y eventos que tenían validez para él, pero estaban lejos de lo probable. Alguno insistía que uno de sus médicos tratantes era también el cardiólogo de su esposa y otro que uno de los autores había anotado el *touchdown* ganador en un juego de fútbol universitario en el que estuvo presente. Las historias sobre figuras públicas eran correctas en cuanto a los hechos, pero adjudicadas a la persona equivocada. El paciente se sentó cerca de la puerta de su habitación en el hospital y de manera incesante, pero agradable, atraía la atención de los médicos para hablarle cada vez que alguno aparecía. Al mismo tiempo, el desempeño en cuanto a orientación, función aritmética y tareas de lenguaje eran normales. Esta clase de individuos se describen en *Reaching Down the Rabbit Hole*, de [Ropper y Burrell](#).

## ETIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN Y EL TRASTORNO BIPOLAR

A continuación, se presentan las teorías principales, que no se excluyen entre sí, y que se propusieron para explicar el origen de la depresión; para consultar una revisión detallada sobre el tema, se recomienda al lector la revisión realizada por [Belmaker y Agam](#).

#### Factores genéticos

La capacidad de sentir tristeza y depresión es común en todas las personas, pero indudablemente algunas tienen mayor propensión a la segunda que otras sometidas a las mismas fuerzas psicosociales. Se calcula mediante el uso de varias técnicas genéticas que hasta 40% del riesgo relacionado con la depresión es hereditario (menos que para la esquizofrenia y el trastorno bipolar). Los niños adoptados cuyos padres biológicos tenían un trastorno afectivo tuvieron un mayor riesgo de padecer esta enfermedad que los adoptados cuyos padres biológicos no estaban afectados ([Mendlewicz y Rainer; Cadoret](#)). La frecuencia de estas enfermedades aumenta de manera exponencial en los parientes de los individuos afectados (tasa de prevalencia de 14% a 25% en los parientes de primer grado). De manera similar, el riesgo de morbilidad entre los parientes de primer grado aumentó (15% en comparación con 1% a 2% de riesgo en la población general). Si se toman en conjunto varios estudios efectuados con gemelos, 72% de los gemelos monocigóticos es concordante para la enfermedad bipolar, en comparación con 14% de los gemelos dicigóticos del mismo sexo; las cifras comparativas para el trastorno unipolar son 40% y 11%, respectivamente (consúltese [Goodwin y Guze](#)). Todos estos datos indican un factor genético. Los genes de la enfermedad bipolar aún no se descubren y la teoría actual sostiene que es posible que varios genes participen. Una de las primeras pruebas de que genes específicos pueden alterar la susceptibilidad a la depresión ha sido la que presentaron [Ogilvie et al.](#); ellos y otros identificaron variaciones alélicas en el gen transportador de serotonina (el objetivo principal de los antidepresivos serotoninérgicos selectivos), que se acompañaban de un riesgo siete veces mayor de que surgiera depresión profunda. No hay concordancia en todos los estudios respecto de tales puntos. El resultado lo han apoyado [Caspi et al.](#), quienes señalaron que una variante del transportador de serotonina se relaciona con un aumento de la depresión como reacción al estrés. Otras hipótesis han sugerido varios locus de susceptibilidad, pero, de nuevo, es poco probable que todo se reduzca a un solo locus génico (consúltese [Sanders et al.](#)).

#### Correlaciones anatómicas

Varias líneas de investigación, incluidas las que utilizan las imágenes funcionales, señalan que algunas regiones del encéfalo intervienen en la

patogenia de los síntomas complejos de la depresión ([Drevets](#)). Uno de los datos más constantes es el hipometabolismo de la corteza frontal izquierda; en muchos estudios se destacan también los cambios metabólicos en la corteza del cíngulo y la orbitofrontal, partes vinculadas del sistema límbico medial y el hipocampo. Como sucede con todos los estudios de imágenes funcionales, es difícil saber si los cambios que se observan son la causa o sencillamente la representación de la actividad que corresponde al estado depresivo.

Una observación desconcertante, y que no coincide del todo con lo comentado, fue la que plantearon [Bejjani et al.](#) en el curso de la estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Uno de sus pacientes mostró signos transitorios pero impresionantes de depresión cuando se aplicó estimulación con ondas de alta frecuencia a la sustancia negra del lado izquierdo. La CT por emisión de positrones realizada durante la estimulación reveló activación de la corteza orbitofrontal izquierda y, con menor frecuencia, de la amígdala, globo pálido, tálamo y lóbulo parietal derecho. En otros dos casos sin síntomas psiquiátricos previos, la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico indujo un estado maniático reversible ([Herzog et al.](#); [Kulisevsky et al.](#)). Fisher señaló un episodio hipomaniaco en las fases iniciales de la encefalitis herpética y se han notificado numerosos casos de manía secundaria temporal después de accidente cerebrovascular y traumatismo craneoencefálico; este último afectó más a menudo al lóbulo temporal derecho. Es probable que las estructuras implicadas en estos casos sean parte de una red más grande y con una distribución muy amplia que se activa durante la depresión.

En el plano histopatológico, algunos estudios han señalado disminución y cambios en las neuronas piramidales de la región CA3 del hipocampo en cuadros de depresión y estrés, pero no se ha precisado el significado de tales observaciones ([Sapolsky](#)). Se mencionan más adelante en relación con la neurogénesis (el desarrollo de neuronas nuevas en los adultos) en el lóbulo temporal y la recuperación después de la depresión. Estas ideas, en relación con la neurogénesis, que siguen siendo en cierta forma conjeturas en cuanto a la relación que guardan, se exponen en el [capítulo 28](#). Es interesante que en un modelo de depresión en roedores se necesitó dicha neurogénesis para que se produjeran los efectos beneficiosos de los antidepresivos ([Santarelli](#)). Con base parcial en tal observación, se ha sugerido una relación entre el cuadro depresivo y el desarrollo ulterior de demencia. Las revisiones de [Starkstein \(1987, 1991\)](#) y [Robinson et al.](#), así como las de [Belmaker y Agam](#) que se mencionan antes, pueden consultarse para obtener información adicional sobre las lesiones anatómicas que producen cambios en el afecto. El trabajo que se está realizando sobre las alteraciones en el conectoma del encéfalo en la manía han producido resultados variados, pero se centra en la disminución de la actividad entre varios nodos de interconexión del encéfalo que se consideran “ricos” en conectividad, y entre los hemisferios ([Collin et al.](#)), pero estos no son conceptos que puedan aplicarse con facilidad y es probable que cambien a medida que se realicen más investigaciones.

## Teorías bioquímicas

Durante varios años ha sido evidente que las monoaminas biógenas (noradrenalina, serotonina y [dopamina](#)) intervienen en cierta medida en los aspectos biológicos de la depresión. Sin embargo, el punto débil de muchas de las teorías neuroquímicas de la depresión son resultado de algún tipo de razonamiento retrógrado basado en los efectos de los antidepresivos en diversos neurotransmisores para supuestos mecanismos de la enfermedad. Las observaciones de que los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO, *monoamine oxidase inhibitor*) ejercen su efecto mediante el aumento del contenido de noradrenalina y serotonina en los sitios receptores adrenérgicos centrales del sistema límbico y el hipotálamo, y que los fármacos productores de depresión (como la reserpina) agotan las aminas biógenas en estos sitios, sirvieron de fundamento para formular la hipótesis según la cual las depresiones que ocurren de manera natural podrían relacionarse con una deficiencia de estas últimas sustancias. Por otra parte, los pacientes con depresión y sus familiares en primer grado, al igual que los individuos sanos, desarrollan un estado de ánimo deprimido después de una disminución alimentaria del precursor de monoaminas triptófano, y las concentraciones de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG, *3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol*), un metabolito de la noradrenalina, se reducen en el líquido cefalorraquídeo durante la depresión endógena, en tanto que aumenta en los estados maniáticos. Algunos estudios de imágenes neuroquímicas corroboran estos datos, pero otros no lo hacen. De igual modo, los niveles del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA, *5-hydroxy indolacetic acid*), un metabolito desaminado de la serotonina, disminuyen en el líquido cefalorraquídeo de sujetos deprimidos ([Carroll et al.](#)).

Algunos de los nuevos antidepresivos actúan como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) y al parecer ejercen sus efectos benéficos gracias al aumento de la cantidad de serotonina funcionalmente activa en la sinapsis (también aumentan las concentraciones de noradrenalina). Por estas razones, en la actualidad se ha sostenido que en la génesis de la depresión intervienen la serotonina y sus vías neuronales. Pese a ello, no debe olvidarse que apenas hace unos 20 años se afirmaba que tal función la cumplía el agotamiento de noradrenalina. Tampoco se sabe con claridad si las alteraciones neuroquímicas son primarias y cuáles de ellas modulan a otros sistemas. Por ejemplo, hay informes que sugieren que la sustancia P interviene en grado notorio en las causas de la depresión ([Kramer et al.](#)) y que el bloqueo de sus receptores posee efectos antidepresivos. Ninguno de los modelos neuroquímicos explica el mecanismo del retraso de varias semanas para que se produzca la mejoría de la depresión después de diversos antidepresivos.

Otro componente de la depresión que ha captado la atención por más de 10 años es un trastorno de las funciones del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (que resumieron [Schlesser et al.](#)). Desde hace algunas décadas se ha observado que la administración parenteral de 1 a 2 mg de [dexametasona](#) no suprimía la secreción de cortisol sérico en tanto la persona presentaba depresión endógena, pero sí después de la recuperación. En una serie similar de depresiones reactivas se identificó la supresión normal de la secreción de cortisol. Al principio se pensó que por medio de la prueba de supresión con [dexametasona](#) se podían diferenciar los dos grandes grupos de sujetos deprimidos y así anticipar la respuesta a la farmacoterapia. Sin embargo, estudios ulteriores han señalado que la especificidad de tal prueba es menor de la que indicaron los primeros informes ([Amsterdam et al.](#); [Insel et al.](#)). Las pruebas acumuladas indican que la mitad de los sujetos con depresión profunda no presenta supresión de la secreción de cortisol, y se obtuvo un resultado positivo de dicha prueba en un número considerable de individuos con otros problemas psiquiátricos.

La imposibilidad de suprimir la [dexametasona](#) se ha atribuido a la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis y un aumento correspondiente de la secreción de hormona liberadora de corticotropina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) y glucocorticoides. Se ha planteado la teoría de que los niveles más altos de glucocorticoides impiden la neurogénesis en el lóbulo temporal medial y quizá expliquen o intensifiquen la pérdida de neuronas del hipocampo demostrada en algunos estudios forenses del encéfalo de individuos que sufrían depresión. La afirmación de que el ECT aumenta las concentraciones de factores neurotróficos es congruente con tal criterio y con la hipótesis de que un componente de la recuperación después de la depresión se vincula en alguna forma con la restauración de la configuración neuronal normal en regiones del hipocampo y el hipotálamo ([Chen](#)). Algunos de estos cambios, aunque no son más que conjeturas, explican quizá la mejoría tardía que se observa después de la administración de antidepresivos.

En la actualidad hay que aceptar que no existe un estudio biológico fiable de la depresión. El médico debe recurrir a análisis clínicos, no sólo para el diagnóstico, sino para diferenciar también los tipos especiales de reacciones depresivas.

### Teorías psicosociales

Muchos psiquiatras de gran experiencia también destacan la importancia de los factores psicosociales en la génesis de la enfermedad depresiva. Entre los pacientes con trastornos depresivos primarios se reconoce que los sucesos de la vida de naturaleza estresante ocurrieron con más frecuencia en los meses que anteceden al desarrollo de la depresión respecto de los grupos testigo similares. En el estudio de [Thomson y Hendrie](#) también se constató esto en los sujetos con antecedentes familiares positivos de depresión y los que carecían de ellos. Tampoco los individuos con depresión endógena difieren en este sentido de los que tienen depresión reactiva. Quedan sin contestar la pregunta: ¿por qué algunos individuos están sometidos a una depresión reactiva? ¿Tienen predisposición debida a factores psicológicos, de personalidad o de transmisión genética que aumentan la vulnerabilidad a los efectos del estrés psicosocial? Se ha querido concluir que muchas depresiones que se atribuyen al estrés psicosocial son contaminantes de un grupo de depresiones endógenas. Los psiquiatras tampoco han logrado encontrar una correlación constante entre la enfermedad depresiva y el tipo de personalidad o un mecanismo psicodinámico particular. Las teorías biopsicológicas de la enfermedad mental son a las que más se recurre para explicar la depresión, pero es difícil discernir qué elementos son los que operan en cada individuo.

## TRATAMIENTO

El consumo de antidepresivos está tan generalizado en la actualidad que seguramente todo médico los conoce bien. Sin embargo, debe reconocerse que la magnitud del efecto en la depresión de estos fármacos ha estado bajo el control de unas cuantas investigaciones. Los metaanálisis de varios estudios grandes sobre los efectos terapéuticos de los antidepresivos sugieren que la mejoría clínica atribuible a los propios fármacos surge en cerca del 50% de los pacientes; es sorprendente que una mejoría adicional en hasta 25% se atribuye al efecto placebo o, más probablemente, al curso natural de la enfermedad. El porcentaje restante no mejora en el plazo debido o recae mientras está en tratamiento. El beneficio que agregan algunas formas de psicoterapias se analiza más adelante.

Sería imprudente que el médico no capacitado en psiquiatría indicara el tratamiento de la enfermedad bipolar o la depresión endógena sin la ayuda de un psiquiatra. Por otro lado, si los síntomas son en especial neurológicos (es decir, cefalea crónica, debilidad generalizada y fatiga), y si el riesgo de suicidio es bajo, resulta apropiado que el neurólogo experto instituya tratamiento con antidepresivos.

### Medicación antidepresiva

En general, en el tratamiento de la enfermedad bipolar y depresiva se emplean seis categorías principales de fármacos: antidepresivos tricíclicos, un

grupo de compuestos “atípicos” o no tricíclicos, inhibidores de la MAO, agonistas de la serotonina (inhibidores de la recaptación), antiepilépticos y compuestos de litio. En el [capítulo 41](#) se consideraron, en el contexto de sus efectos secundarios, las propiedades farmacológicas y los modos de acción de estos fármacos. Otros aspectos de interés se mencionan aquí.

En la actualidad, la mayoría de los psiquiatras prefiere iniciar el tratamiento con uno de los agonistas de la serotonina funcional (SSRI): [fluoxetina](#), [sertralina](#), [paroxetina](#), [citalopram](#), [escitalopram](#) y otros, o uno de los fármacos de un grupo relacionado (inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina), ejemplificado por la [venlafaxina](#) y la nefazodona. Cada año aparecen nuevos tipos similares. Estos fármacos tienen efectos sedantes y anticolinérgicos menores que los antidepresivos tricíclicos que se analizan más adelante, y pueden tener un inicio de acción un poco más rápido contra la depresión. La [fluoxetina](#) tiende a producir insomnio y pérdida de peso, lo que la hace de utilidad particular para tratar las depresiones caracterizadas por comer en exceso e hipersomnia. Algunas pacientes de los autores experimentaron un efecto opuesto, es decir, aumentaron de peso. Los pacientes con anorexia, insomnio y ansiedad de niveles altos pueden evolucionar mejor con un medicamento más sedante, como la [amitriptilina](#). La [fluoxetina](#) sería un fármaco lógico para los individuos en quienes el letargo es un síntoma importante. En una proporción de pacientes hay ciertos efectos secundarios, como la pérdida de la libido y la disfunción eréctil, y es difícil diferenciarlos de los signos de la depresión. En un porcentaje de pacientes se manifiestan otros efectos secundarios, como malestar gastrointestinal, aumento de la ansiedad, como se explicó en el [capítulo 47](#), visión borrosa, mareo, entre muchos otros ([cap. 41](#)).

Los aspectos polémicos sobre 1) inducir manía, 2) desencadenar el suicidio poco después de iniciar estos medicamentos y 3) el uso de estos fármacos en niños son cuestiones importantes que aquí sólo pueden señalarse de forma somera. Ryan resume estos problemas y señala que las tasas generales de suicidio entre adolescentes van en descenso al tiempo que se aumenta el uso de SSRI. La precipitación de un episodio maniaco con los antidepresivos serotoninérgicos en algunos pacientes con trastorno bipolar parece un fenómeno lo bastante regular para que este riesgo ya no se ponga en duda. Además, debe subrayarse que existe un riesgo más alto de hipertensión pulmonar en los lactantes de mujeres expuestas a SSRI durante el embarazo.

Los antidepresivos tricíclicos comprenden [amitriptilina](#), [imipramina](#), desipramina, [doxepina](#), clorimipramina y [trimipramina](#), además de los fármacos muy relacionados [nortriptilina](#) y [protriptilina](#). Dentro de este grupo, la mayoría de los psiquiatras empieza con [imipramina](#) o [amitriptilina](#) porque son los más seguros. En general, estos fármacos tienen la misma eficacia, aunque un paciente determinado puede tener mejor respuesta a uno que a otro. La dosis inicial de ambos fármacos es de 25 mg/día, que luego se aumenta 25 mg cada tres a cuatro días, según se necesite, hasta 150 mg/día. Estos fármacos, si se toman a la hora de dormir, también son muy útiles para aliviar el insomnio que acompaña a la depresión. El efecto terapéutico de los medicamentos tricíclicos no suele evidenciarse durante dos a cuatro semanas después de iniciar el tratamiento y es importante que se explique así al paciente y sus familiares. Algunos efectos secundarios frecuentes son la hipotensión ortostática, xerostomía, estreñimiento, taquicardia, vacilación o retención urinaria (en especial en sujetos con hipertrofia prostática), temblor y somnolencia. El glaucoma de ángulo cerrado puede descompensarse. Debe tenerse cautela en pacientes ancianos con trastornos cardíacos de cualquier tipo debido a la posibilidad de inducir un bloqueo cardíaco o arritmias. Para estos casos podrían ser preferibles los fármacos serotoninérgicos o un antidepresivo de algún grupo más reciente, que no sea tricíclico ([bupropión](#) y [trazodona](#)), pero los segundos producen hipotensión ortostática y sedación en las dosis que se necesitan para lograr efectos antidepresivos constantes. Al parecer, estos últimos fármacos son tan eficaces como los tricíclicos para tratar la depresión sin los efectos anticolinérgicos y cardiotóxicos adversos.

Si el SSRI o un tricíclico y los fármacos relacionados no producen el efecto deseado cuando se administran en dosis completas durante cuatro a seis semanas o, como ocurre con frecuencia, si el paciente no tolera el medicamento administrado, es posible intentar con uno de otro grupo, por ejemplo, un inhibidor de la MAO. En uno de los muchos estudios clínicos nuevos patrocinado por los *National Institutes of Mental Health* sobre “efectividad”, a diferencia de la “eficacia” en los estudios clínicos con grupo testigo y con asignación al azar, cuando no se logró la remisión de la depresión con [citalopram](#), se cambió a [bupropión](#), [sertralina](#) o [venlafaxina](#) y se obtuvieron buenos resultados en 25% de los casos ([Rush et al.](#)). En el caso del SSRI deben transcurrir una a dos semanas sin fármacos antes de emprender el uso de un inhibidor de la MAO para no ocasionar un síndrome serotoninérgico. Algunos estudios sugieren que los inhibidores de la MAO son mejores fármacos en la depresión con manifestaciones atípicas, como aumento del apetito. Fenelzina, isocarboxazida y [tranilcipromina](#) pertenecen a esta categoría; de ellos, se dice que el primero es el que tiene menor probabilidad de producir efectos secundarios importantes. La dosis habitual de inicio es de 15 mg tres veces al día, que aumenta en forma gradual, según se necesite, hasta un máximo de 45 mg al día. El efecto secundario más grave de los inhibidores de la MAO es una crisis hipertensiva; por tanto, estos fármacos se prescriben con precaución extrema a personas con hipertensión y con enfermedades cardiovasculares o vasculares cerebrales. Quienes reciben estos fármacos deben evitar los alimentos con alto contenido de tiramina (queso añejo, muchos alimentos encurtidos, hígado de pollo, cerveza, vinos y extracto de levadura de cerveza), así como fármacos que contienen simpaticomiméticos o levodopa (descongestivos,

anfetaminas, [cafeína](#)) y los agonistas de la serotonina, mencionados con anterioridad. El uso de inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOI)-B en la enfermedad de Parkinson (véase [cap. 38](#)) también está contraindicado.

Complementar los antidepresivos con la administración de un antiepiléptico como “estabilizador del humor” ha sido una estrategia generalizada que siguen muchos psiquiatras. Se utiliza valproato o [gabapentina](#), pero también se administra [carbamazepina](#) o difenilhidantoinato. Se cuenta con pocos estudios confiables para juzgar el valor de esta estrategia, pero tales medicamentos pueden brindar algún beneficio, aunque sea sólo como fármacos ansiolíticos. Más persuasivos son los datos que sugieren que los anticonvulsivos ayudan en el tratamiento del estado maníaco.

Como muchos pacientes suelen responder a uno de los fármacos tricíclicos, los inhibidores de la MAO o los agonistas de la serotonina, pero no a todos, es importante encontrar el fármaco que mostró mayor utilidad en episodios en el pasado. Como ya se señaló, la respuesta a los antidepresivos se espera después de varias semanas. El tratamiento, si tiene buenos resultados, se continúa por seis a nueve meses, y por lo general se combina con algún tipo de psicoterapia. La interrupción prematura de los fármacos es una fuente importante de recaída. La reducción de la dosis puede llevarse a cabo con lentitud en un periodo de semanas. La reducción rápida puede desencadenar síntomas de abstinencia (náusea, vómito, malestar general y dolores musculares). Si los síntomas depresivos reinciden una vez que se interrumpe el medicamento, es necesario reinstituir de manera gradual la dosis efectiva. [Mann \(2005\)](#) realizó una revisión completa del tratamiento médico de la depresión; los efectos secundarios de cada fármaco se presentan en un formato tabular y se adaptan para integrar el [cuadro 48-3](#).

Cuadro 48-3

**CLASIFICACIÓN Y EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS**

	EFECTOS SECUNDARIOS						
CLASIFICACIÓN FUNCIONAL	INSOMNIO Y AGITACIÓN	SEDACIÓN	HIPOTENSIÓN	EFECTOS ANTICOLINÉRGICOS	NÁUSEA O EFECTOS GASTROINTESTINALES	DISFUNCIÓN SEXUAL	GANANCIA PONDERAL
<b>Inhibidores de la recaptación</b>							
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI)							
<a href="#">Fluoxetina</a>	++	-/+	-/+	-/+	++	++	+
<a href="#">Paroxetina</a>	++	-/+	-/+	+	++	++	+
<a href="#">Sertralina</a>	++	-/+	-/+	-/+	++	++	+
<a href="#">Fluvoxamina</a>	++	+	-/+	-/+	++	++	+
<a href="#">Citalopram</a>	++	-/+	-/+	-/+	++	++	+
<a href="#">Escitalopram</a>	++	-/+	-/+	-/+	++	++	+
Inhibidores no selectivos de la recaptación de noradrenalina							
<a href="#">Desimipramina</a>	+	-/+	++	+	-/+	+	+
<a href="#">Nortriptilina</a>	+	+	+	+	-/+	+	+
<a href="#">Maprotilina</a>	+	-/+	+	+	-/+	+	++
Inhibidores de la recaptación mixtos o de acción dual							



Fármacos antiguos (TCA)							
Amitriptilina	-/+	++	++	+++	-/+	+	++
Dotiepina	-/+	++	++	++	-/+	+	++
Imipramina	++	+	++	++	-/+	+	++
Fármacos nuevos (no TCA)							
Venlafaxina	++	-/+	-/+	-/+	++	++	-/+
Bupropión	++	-/+	-/+	+	+	-/+	-/+
Duloxetina	-/+	+	-/+	+	+	-/+	-/+
MAOI							
Fenelzina	++	+	++	+	+	++	+
Tranilcipromina	++	+	++	+	+	++	+
Isocarboxazida	++	-/+	++	+	+	++	++
Selegilina	+	-/+	+	+	+	+	+
Fármacos nuevos de acción mixta							
Mirtazapina	-/+	+++	+	-/+	-/+	-/+	+++
Nefazodona	-/+	++	+	+	+	-/+	+
Trazodona	-/+	+++	+	-/+	+	++	+

-, nulo; +, leve; ++, moderado; +++, intenso; DRI, inhibidor de la recaptación de **dopamina** (dopamine reuptake inhibitor); MAOI, inhibidor de la monoaminoxidasa; TCA, antidepresivo tricíclico (*tricyclic antidepressant*).

Fuente: Adaptada de Mann (2005).

## Tratamiento electroconvulsivo y estimulación magnética transcraneal

Lo que solía denominarse de manera infortunada terapia de “electrochoque” sigue constituyendo un tratamiento muy efectivo en la depresión endógena grave, y también puede utilizarse para interrumpir los episodios maníacos. La técnica es relativamente simple y bastante segura en clínicas con supervisión apropiada. Se anestesia al paciente mediante inyección intravenosa de un barbitúrico, benzodiazepina o **propofol**, y se medica con un relajante muscular (succinilcolina). En el método convencional, se coloca un electrodo sobre cada región temporal y se hace pasar una corriente alterna de cerca de 400 mA y 70 a 120 V entre ellos durante 0.1 a 0.5 s. El aparato mismo tiene como elemento esencial un capacitor grande, que se descarga para producir una convulsión electrográfica. La succinilcolina impide los espasmos musculares potentes y dañinos. El paciente despierta en 5 a 10 min y se levanta en cerca de 30 min. El mecanismo por el que la ECT produce sus efectos se desconoce. En el tratamiento de la depresión suele administrarse en días alternos por seis a 14 tratamientos. La única contraindicación absoluta es la presencia de presión intracraneal alta, como puede

ocurrir en caso de neoplasia o hematoma. Aún se discute si la ECT precipita o empeora la epilepsia, pero la presencia de epilepsia en general se considera una contraindicación. Este tratamiento también debe emplearse con precaución ante hipertensión general no controlada o en personas con sensibilidad conocida a los anestésicos utilizados como premedicación.

La principal desventaja de la ECT es la producción de un trastorno transitorio de la memoria reciente durante el periodo de tratamiento y los días que siguen, y el grado de trastorno se relaciona con el número de sesiones administradas. La colocación de ambos electrodos en el lado no dominante (ECT unilateral) o el empleo de corrientes menos intensas y un pulso en vez de una onda sinusal pueden producir menos trastornos de la memoria, y se han adoptado porque tienen casi la misma eficacia contra la depresión.

Con base en el reconocimiento de que la estimulación motora magnética transcraneal algunas veces produce una exaltación del estado de ánimo, se sugiere su empleo como sustituto de la ECT. La técnica magnética ofrece la gran ventaja de no ocasionar ninguno de los efectos físicos, excepto los menores, y puesto que no produce pérdida de la conciencia, no se necesita anestesia ni parálisis neuromuscular. Se utilizan pulsos breves de estímulos de alta frecuencia. Se han realizado estudios controlados escasos y podría concebirse que esta técnica sustituya a la ECT, pero la percepción inicial es que no tiene la misma eficacia contra depresiones graves y prolongadas, y quizá no sea útil en la catatonía. Los métodos relacionados, como la estimulación directa de la corteza con el empleo de corriente, han producido resultados mixtos, pero generalmente negativos (Brunoni et al.)

Hasta el advenimiento de los antidepresivos, la ECT era el tratamiento de elección para la depresión agitada en la parte media y tardía de la vida y para la catatonía. Cerca del 90% de los pacientes se recupera en dos meses o menos después de un ciclo de seis a 14 sesiones. En la época anterior al empleo de la ECT, dicho tipo de depresión podía durar dos años o más antes que la remisión o el suicidio tuvieran lugar. En casos de catatonía o depresión psicótica profunda, la mayoría de los psiquiatras prefieren comenzar con el uso de uno de los antipsicóticos más recientes, seguido de una prueba terapéutica con un antidepresivo, antes de recurrir a la ECT. Después de la ECT, es necesario el tratamiento de mantenimiento con un antidepresivo o litio para evitar la recaída. La estimulación cerebral profunda está en estudio para la depresión resistente al tratamiento.

## Tratamiento de la enfermedad bipolar

### Carbonato de litio

Hasta hace poco, este fármaco había sido el fármaco de elección durante décadas para el tratamiento de la fase maníaca de la enfermedad bipolar; ayuda a evitar las recaídas depresivas en algunos pacientes. Algunos de los nuevos antipsicóticos, descritos en el siguiente capítulo, sustituyeron al litio en el tratamiento de la enfermedad bipolar, con poca evidencia de que sean mejores. Durante una crisis aguda de manía, a veces se necesita la hospitalización para proteger al paciente maníaco del comportamiento impulsivo y agresivo que pudiera causar dificultades personales e interpersonales, o poner en peligro una trayectoria de vida. Pueden usarse haloperidol o uno de los nuevos antipsicóticos descritos en el capítulo 49, o ECT (véase más adelante) si estos fármacos fueran poco efectivos para controlar la manía hasta que el carbonato de litio sea efectivo, casi siempre en cuatro o cinco días. La dosis ordinaria de litio es de 1 200 a 2 400 mg/día repartidos en varias dosis orales, que producen la concentración sérica deseada de 0.9 a 1.4 meq/L. La concentración sérica del litio debe verificarse con frecuencia para garantizar la dosis terapéutica que se administra y proteger al paciente contra la toxicidad (véase adelante).

Los efectos secundarios del litio son náusea y vómito, diarrea (en especial si la dosis se aumenta con demasiada rapidez), sensación de embotamiento mental, temblor intencional, debilidad, ataxia, balbuceo, visión borrosa, mareos, nistagmo (sobre todo vertical o mixto), estupor y coma. Si se alcanzan niveles tóxicos, algunas veces surge una psicosis confusional con polimioclono y ataxia, que simula la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (incluidas ondas periódicas acuminadas en el electroencefalograma). En individuos que no toleran el litio puede administrarse carbamazepina, valproato u otro antiepiléptico. La combinación de litio y un fármaco tricíclico o SSRI a la dosis eficaz más baja posible es el mejor tratamiento preventivo de largo plazo para la enfermedad bipolar, y la misma combinación es de utilidad en los individuos con trastorno bipolar mixto que presentan manifestaciones depresivas y maníacas en una sola crisis de la enfermedad.

### Antipsicóticos

Quizá el mayor cambio en el tratamiento de la enfermedad bipolar sea iniciar con uno de los antipsicóticos aprobados (quetiapina, fluoxetina), en lugar del litio, para controlar la depresión y el cambio cíclico episódico a la manía. Cuando esto falla, se ha usado un “estabilizador del estado de ánimo”, como la lamotrigina o divalproex. Como se mencionó antes, hay poca evidencia de que estas estrategias sean mejores que el litio, pero el punto es que ahora se favorece menos el uso de los antidepresivos convencionales por el riesgo de agravar la depresión hasta llegar a un estado

suicida, o de inducir manía. Se han usado otras combinaciones, como [olanzapina](#) con un antidepresivo serotoninérgico (p. ej., [fluoxetina](#)). Estas alternativas se encuentran en un excelente resumen en la revisión de Frye. La efectividad conjunta de estas nuevas opciones sirve para subrayar la importancia del diagnóstico correcto de la enfermedad bipolar, distinta de la depresión unipolar. El [haloperidol](#) puede ser necesario para controlar un episodio maniaco peligroso, en tanto uno de estos nuevos fármacos surte efecto.

## Psicoterapia

En todas las personas con depresión o enfermedad bipolar, explicar con cuidado la enfermedad, convencer al paciente de que la enfermedad se resuelve por sí sola y ofrecer apoyo e instrucción a los familiares representan una valiosa ayuda para que el paciente y su familia comprendan la enfermedad y puedan enfrentarla. Al mismo tiempo, debe mantenerse vigilancia para descartar tendencias suicidas, situación que se admite constituye una tarea difícil dada la imposibilidad de predecirlas. Como regla general, lo mejor es que la enfermedad bipolar la trate un médico dispuesto a vigilar al individuo durante un periodo prolongado y a valorarlo de nuevo en caso de que se sospeche una recaída. Aunque el pronóstico de cualquier crisis es relativamente satisfactorio, es prudente contar con un plan de acción que comience a funcionar ante el primer signo de recidiva.

Se han escrito innumerables artículos y libros respecto de los enfoques psicodinámicos de la psicoterapia, y para los autores es muy difícil hacer algún comentario fidedigno en ese sentido. Ha tenido enorme difusión desde que Beck introdujo en la década de 1970 el enfoque estructurado y orientado a problemas en la psicoterapia, para lo cual utilizó estrategias “cognitivo-conductuales” e “interpersonales”. En grado limitado se basa en teorías psicoanalíticas y psicodinámicas de otra índole y se lo ha utilizado en individuos con depresión y en los que tienen neurosis, dolor crónico y otros problemas. Según Blenkiron, la terapia cognitivo-conductual es más eficaz en individuos con depresión leve o moderada (no crónica), trastorno de ansiedad o pánico generalizados y trastornos obsesivo-compulsivo y fóbico. En esencia, en el corto plazo el terapeuta ofrece a la persona información sobre la naturaleza de su enfermedad, sus síntomas frecuentes y las intervenciones activas que debe emprender para modificar percepciones erróneas específicas y conductas disfuncionales que nacen de ella. En variantes crónicas de depresión difíciles de tratar, [Keller et al.](#), compararon un antidepresivo (nefazodona), la terapia cognitivo-conductual o su combinación, y a las 12 semanas observaron remisiones en alrededor del 50% en cada uno de los primeros dos grupos y en 85% en la cohorte con tratamiento combinado. Esto constituye una de las mejores demostraciones del valor de la psicoterapia moderna orientada con base en resultados. Una estrategia derivada que se ha generalizado es la “Terapia de aceptación y compromiso”, que ayuda a aceptar las dificultades de la vida. El lector interesado puede acudir a la edición actual de [Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry](#) ([Sadock y Sadock](#)) para más información sobre el tema. Vale la pena notar la opinión de Gabbard en cuanto a que se ha demostrado que la psicoterapia cognitivo-conductual no es mejor ni peor que otras modalidades de psicoterapia, pero que cuenta con las virtudes de brevedad relativa, aplicación uniforme y estrategia directa que evita culpar al paciente, la familia, el medio u otras fuerzas externas.

## SUICIDIO

En Estados Unidos, cada año se registran cerca de 30 000 suicidios y los intentos de cometerlo exceden este número cerca de 10 veces. Todos los psiquiatras coinciden en que estas cifras son conservadoras. El suicidio es la octava causa principal de muerte entre los adultos de Estados Unidos y la segunda entre las personas de 15 a 24 años de edad, cifras que resaltan la importancia de reconocer que las depresiones tienen un potencial alto de autodestrucción. Todo médico debe familiarizarse con los pocos indicios con que se cuenta para identificar a los pacientes que intentan terminar con sus vidas. Algunas de las preguntas que pueden incluirse en la entrevista relativa a la depresión se listaron antes, pero resaltan: “¿Ha pensado en causarse daño o quitarse la vida?”, y la que le sigue en profundidad, “¿tiene usted algún plan?” Los médicos también deben saber que la mayor parte de los suicidios se consuma con la ingestión de una sobredosis de los medicamentos prescritos, por lo que es necesario tener mucha precaución durante su prescripción y administración en personas deprimidas.

Algunas ideas, resumidas por [Mann \(1998\)](#), indican que el intento de suicidio es una forma especial de depresión o una variante importante de ésta, y que algunos individuos tienen una susceptibilidad natural, resultado de factores biológicos. En otras palabras, el suicidio no es sólo una respuesta cognitiva al estrés o el desánimo extremo. Sin duda, la impulsividad, un fenómeno del lóbulo frontal, parece ser un elemento del acto suicida en muchos casos, pero esto también es difícil de anticipar y prevenir. No hay manera de que los autores juzguen esta opinión, pero los que lo defienden refieren índices particulares de disfunción serotoninérgica que difieren entre los individuos deprimidos que intentan suicidarse y los que no. También se observa que la introducción de los antidepresivos modernos no alteró en forma importante la tasa de suicidio entre los pacientes deprimidos. La enfermedad bipolar, la depresión endógena, la depresión que es resultado de una enfermedad debilitante (en particular corea de Huntington, cáncer y VIH), el duelo patológico y la depresión en un sujeto alcohólico o esquizofrénico, conllevan el riesgo de suicidio. En la enfermedad bipolar y la depresión endógena el riesgo de suicidio durante toda la vida del paciente se acerca a 15% ([Guze y Robins](#)). En la serie de Robins de 134 individuos que

cometieron suicidio, 47% tenía una enfermedad depresiva y 25% era alcohólico. Otras series registran tasas incluso más altas de depresión, alcoholismo y otras formas de abuso de sustancias (consúltese [Andreasen y Black](#)).

A pesar de los comentarios anteriores respecto de la impulsividad, casi todos los suicidios son planeados, no impulsivos. Además, con mucha frecuencia la intención de cometer suicidio se informa a alguna persona importante en la vida del paciente. El mensaje puede ser una comunicación verbal directa del intento, o indirecta, como deshacerse de una posesión atesorada y revisar un testamento. Se sabe que el suicidio consumado es tres veces más frecuente en los varones que en las mujeres, y es en particular frecuente entre varones de 40 años de edad o más. Los sujetos con antecedentes de suicidio de la madre o el padre tienen un riesgo más alto que los que carecen de tales antecedentes. Un intento previo de suicidio aumenta el riesgo. Como se menciona antes, algunos elementos importantes que se interponen al suicidio son el catolicismo devoto o alguna creencia religiosa semejante, la preocupación en cuanto al sufrimiento que pudiera causar a la familia y la expresión sincera del paciente de temor de la muerte. Sin embargo, ninguno de estos aspectos sobresale como elemento absoluto de predicción del suicidio. En consecuencia, a los médicos les resta su criterio clínico y el índice de sospecha como sus guías principales. La única regla básica consiste en que todas las amenazas de suicidio deben tomarse en serio y que todos los pacientes que amenazan con matarse deben someterse rápidamente a una valoración psiquiátrica.

## PROBLEMAS ESPECIALES EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD DEPRESIVA

En la experiencia de los autores, las siguientes son las situaciones clínicas más frecuentes y problemáticas en las que puede ser difícil reconocer una depresión subyacente:

1. *Pacientes con dolor crónico.* La relación entre el dolor crónico y la depresión se conoce desde hace mucho. Los pacientes que muestran esta relación están muy lejos de ser un grupo homogéneo. El caso especial de la cefalea crónica, que a menudo atienden los neurólogos, se menciona más adelante y en el [capítulo 9](#). Los signos y síntomas de la depresión son bastante evidentes en algunos sujetos con dolor crónico. Es probable que la respuesta al tratamiento antidepressivo sea favorable si el dolor ha estado presente durante menos de un año e inició al mismo tiempo que otros síntomas depresivos. Es mucho más difícil comprender y tratar a los individuos con dolor persistente como única manifestación; la cabeza, la cara y la parte baja de la espalda son los sitios más frecuentes. Semanas o meses de cefaleas constantes, diarias y de tipo tensional dentro de un marco de signos normales en la exploración sugieren de modo consistente depresión en cualquier edad. Si no es fructífera la investigación exhaustiva de la fuente del dolor, al final se concluye que éste es “psicógeno”. La atribución del dolor a algún mecanismo psicológico enmascarado ayuda poco. Sin embargo, en una proporción importante de estos pacientes, el hecho de que el dolor responda al uso de antidepressivos sugiere un vínculo entre el síntoma y la depresión. El problema podría haberse complicado más por cirugías repetidas, así como por la dependencia de analgésicos, que por sí mismos agotan la energía y tienen otros efectos farmacológicos secundarios. Es fácil reconocer a enfermos de ese tipo entre los discapacitados después de múltiples operaciones, prolapso de algún disco intervertebral o caderas artríticas o dolor facial atípico.
2. *Depresión y alcoholismo.* Muchas veces estos dos fenómenos están relacionados y es importante determinar cuál es el primario y cuál el secundario. Un síndrome depresivo que se desarrolla por primera vez con un antecedente de alcoholismo es una combinación muy frecuente. En una gran serie de alcohólicos que estudiaron [Cadoret y Winokur](#) la depresión secundaria se presentó en 30 de 61 mujeres y 41 de 112 varones; además, una vez que el alcoholismo se estableció, la depresión se hizo evidente con mucha mayor prontitud en las mujeres que en los varones. Lo contrario (es decir, desarrollo de alcoholismo con un antecedente de depresión primaria) es menos habitual. También en este caso las mujeres se afectan de manera desproporcionada. Como se mencionó antes, estas diferencias pueden ser espurias; los estudios familiares de [Winokur \(1991\)](#) sugieren que la misma predisposición genética produce depresión en las mujeres, y alcoholismo y sociopatía en los varones. No está claro si hay un vínculo similar entre la depresión y la adicción a sustancias, por ejemplo, a los opiáceos, pero parece que no, de acuerdo con la experiencia de los autores.
3. *Depresión durante la infancia y la adolescencia.* Con frecuencia los autores observan estados depresivos en niños, que a menudo pediatras y psiquiatras diagnosticaron de manera errónea. Las manifestaciones comunes son cefalea crónica, reticencia para ir a la escuela, rechazo de las actividades sociales, anorexia, vómito y pérdida de peso, además de fracasos escolares. La pubertad es la época de inicio de muchos casos, pero los autores han visto la enfermedad al final de la infancia y es en extremo frecuente entre estudiantes de preparatoria y universidad. Es un error trágico no percatarse de este hecho e instituir tratamiento para algunos presuntos síntomas nerviosos no afectivos, sólo para que el paciente se suicide posteriormente.
4. *Ansiedad, hipocondría y seudodemencia.* Hay otras circunstancias clínicas en las que una enfermedad depresiva subyacente no se evidencia de inmediato, pero siempre debe sospecharse, como se describe a detalle en el [capítulo 47](#). El síntoma de fatiga crónica intensa sin explicación

médica debe despertar la misma sospecha ([cap. 23](#)). En una persona anciana con aparentes signos iniciales de demencia, la exploración más minuciosa puede descubrir que padece una enfermedad depresiva grave.

## REFERENCIAS

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed (DSM-5). Washington, DC, APA, 2013.

Amsterdam JD, Winokur G, Caroff SN, et al: The dexamethasone suppression test in outpatients with primary affective disorder and healthy control subjects. *Am J Psychiatry* 139:287, 1982. [[PubMed: 7058940](#)]

Andreasen NC, Black DW: *Introductory Textbook of Psychiatry*, 2nd ed. Washington, DC, American Psychiatry Press, 1995.

Beck AT: *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*. New York, International Universities Press, 1976.

Bejjani B-P, Damier P, Arnulf I, et al: Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med* 340:1476, 1999. [[PubMed: 10320386](#)]

Belmaker RH: Bipolar disorder. *N Engl J Med* 351:476, 2004. [[PubMed: 15282355](#)]

Belmaker RH, Agam G: Major depressive disorder. *N Engl J Med* 358:55, 2008. [[PubMed: 18172175](#)]

Blazer D, Williams CD: Epidemiology of dysphoria and depression in an elderly population. *Am J Psychiatry* 137:439, 1980. [[PubMed: 7361929](#)]

Blenkiron P: Who is suitable for cognitive behavioural therapy. *J R Soc Med* 92:222, 1999. [[PubMed: 10472256](#)]

Brockington I: Postpartum psychiatric disorders. *Lancet* 363:303, 2004. [[PubMed: 14751705](#)]

Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, et al: Trial of electrical direct-current therapy versus *escitalopram* for depression. *N Engl J Med* 376:2523, 2017. [[PubMed: 28657871](#)]

Cadore RJ: Evidence for genetic inheritance of primary affective disorder in adoptees. *Am J Psychiatry* 135:463, 1978. [[PubMed: 637144](#)]

Cadore RJ, Winokur G: Depression in alcoholism. *Ann N Y Acad Sci* 233:34, 1974. [[PubMed: 4523801](#)]

Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, et al: A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. *Arch Gen Psychiatry* 38:15, 1981. [[PubMed: 7458567](#)]

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al: Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301:386, 2003. [[PubMed: 12869766](#)]

Cassidy WL, Flanagan NB, Spellman M, Cohen ME: Clinical observations in manic-depressive disease. *JAMA* 164:1535, 1957.

Chen B, Dowlathshahi D, MacQueen GM, et al: Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 50:260, 2001. [[PubMed: 11522260](#)]

Collin G, van den Heuvel MP, Abramovic L, et al: Brain network analysis reveals affected connectome structure in bipolar I disorder. *Hum Brain Mapp* 37:122, 2016. [[PubMed: 26454006](#)]

Drevets WC: Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 11:240, 2001. [[PubMed: 11301246](#)]

Ferrari AJ, Stockings E, Khoo JP, et al: The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disord* 18:440, 2016. [PubMed: 27566286]

Fisher CM: Hypomanic symptoms caused by herpes simplex encephalitis. *Neurology* 47:1374, 1996. [PubMed: 8960713]

Frye MA: Bipolar disease—A focus on depression. *N Engl J Med* 364:51, 2011. [PubMed: 21208108]

Gabbard GD: Mood disorders: Psychodynamic aspects. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds): *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 1328–1338.

GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 390:1211, 2017. [PubMed: 28919117]

Goodwin DW, Guze SB: *Psychiatric Diagnosis*, 5th ed. New York, Oxford University Press, 1996.

Guze SB, Robins E: Suicide and primary affective disorders. *Br J Psychiatry* 117:437, 1970. [PubMed: 5481206]

Herzog J, Reiff J, Krack P, et al: Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 18:1382, 2003. [PubMed: 14639687]

Hirschfeld RMA, Klerman GL, Andreasen NC, et al: Psycho-social predictors of chronicity in depressed patients. *Br J Psychiatry* 148:648, 1986. [PubMed: 3779243]

House A, Dennis M, Warlow C, et al: Mood disorders after stroke and their relation to lesion location. *Brain* 113:1113, 1990. [PubMed: 2397385]

Insel TR, Kalin NH, Guttmacher LB, et al: The dexamethasone suppression test in patients with primary obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 6:153, 1982. [PubMed: 6953457]

Keller MB, McCullough JP, Klein DN, et al: A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 342:1462, 2000. [PubMed: 10816183]

Kline N: Practical management of depression. *JAMA* 190:732, 1964. [PubMed: 14201588]

Kramer MS, Cutler N, Feighner J, et al: Distinct mechanisms for anti-depressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 281:1640, 1998. [PubMed: 9733503]

Kulisevsky J, Berthier ML, Grionell A, et al: Mania following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurology* 59:1421, 2002. [PubMed: 12427895]

Levine DN, Finkelstein S: Delayed psychosis after right temporoparietal stroke or trauma. *Neurology* 32:267, 1982. [PubMed: 6801540]

Mann JJ: The medical management of depression. *N Engl J Med* 353:1819, 2005. [PubMed: 16251538]

Mann JJ: The neurobiology of suicide. *Nat Med* 4:25, 1998. [PubMed: 9427602]

Mendlewicz J, Rainer JD: Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature* 268:327, 1977. [PubMed: 887159]

Merikangas KE, Akisaki HS, Angst J, et al: Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 64:543, 2007. [PubMed: 17485606]

Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ, et al: Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet*

Downloaded 2020-10-12 3:9 P Your IP is 190.106.205.238



346:731, 1996.

Robins E: *The Final Months: A Study of the Lives of 134 Persons Who Committed Suicide*. Oxford, UK, Oxford University Press, 1981.

Robinson RG: Mood disorders secondary to stroke. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2:244, 1997. [PubMed: 10320468]

Ropper AH, Burrell BD: *Reaching Down the Rabbit Hole*. St. Martin's Press, New York, 2014.

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski R, et al: Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 354:1231, 2006. [PubMed: 16554525]

Ryan ND: Treatment of depression in children and adolescents. *Lancet* 366:933, 2005. [PubMed: 16154022]

Sadock BJ, Sadock VA (eds): *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 10th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017.

Sanders AR, Detera-Wadleigh SD, Gershon ES: Molecular genetics of mood disorders. In: Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS (eds): *Neurobiology of Mental Illness*. New York, Oxford University Press, 1999, pp 299–316.

Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al: Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301:805, 2003. [PubMed: 12907793]

Sapolsky RM: Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 57:925, 2000. [PubMed: 11015810]

Schlesser MA, Winokur G, Sherman BM: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 37:737, 1980. [PubMed: 7396653]

Starkstein SE, Fedoroff P, Berthier ML, Robinson RG: Manic-depressive and pure manic states after brain lesions. *Biol Psychiatry* 29:149, 1991. [PubMed: 1995084]

Starkstein SE, Robinson RG, Price TR: Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of poststroke mood disorders. *Brain* 110:1045, 1987. [PubMed: 3651794]

Stewart DE: Depression during pregnancy. *N Engl J Med* 365:1605, 2011. [PubMed: 22029982]

Thomson KC, Hendrie HC: Environmental stress in primary depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 26:130, 1972. [PubMed: 5060398]

Winokur G: *Mania and Depression: A Classification of Syndrome and Disease*. Baltimore, MD, Johns Hopkins University Press, 1991.

Winokur G, Coryell W, Keller M, et al: A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 50:457, 1993. [PubMed: 8498880]

Wishnie HA, Hackett TP, Cassem NH: Psychological hazards of convalescence following myocardial infarction. *JAMA* 215:1292, 1971. [PubMed: 5107558]

Adams y Victor. Principios de neurología, 11e >

## CAPÍTULO 49: Esquizofrenia, ideas delirantes y estados paranoides

### ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia está dentro de las más graves de todas las enfermedades incurables. Ésta fue la opinión expresada hace 60 años en la *Medical Research: A Mid-Century Survey*, que patrocinó la American Foundation. Es probable que su prevalencia mundial de casi 0.85%, y en particular su inicio temprano, cronicidad y relación con incapacidades personales, profesionales y sociales obliguen a concluir lo mismo hoy día (consúltese Carpenter y Buchanan). La esquizofrenia se ha detectado en todos los grupos raciales y sociales estudiados a la fecha. En promedio, cada año surgen 35 casos nuevos por 100 000 personas (Jablensky). Los estudios de prevalencia sugieren que en cualquier momento particular 0.85% de la población mundial padece esquizofrenia, y se calcula que las tasas esperadas sean de hasta una posibilidad en 100 de que una persona presente el problema en algún momento de su vida. El *Global Burden of Disease Study* procedente de múltiples fuentes (Charlson et al.) ofrece estimados de 2016 de 0.28% de la población mundial que no varía mucho entre poblaciones o regiones. A pesar de la baja incidencia, el número resultante de años de vida con discapacidad es enorme.

La incidencia de esquizofrenia se mantuvo casi igual en los decenios pasados. Los varones y las mujeres se afectan con igual frecuencia. Por razones desconocidas, la incidencia es mayor en las clases sociales que muestran alta movilidad y desorganización. Se ha sugerido que el deterioro funcional por la enfermedad resulta en una “deriva inexorable” hacia el estrato socioeconómico más bajo, donde se hallan pobreza, hacinamiento, pocas posibilidades de estudiar y otras deficiencias; empero, los mismos datos han servido para respaldar la idea de que la esquizofrenia puede deberse a estos factores sociales.

Los esquizofrénicos ocupan alrededor de la mitad de las camas en los hospitales para enfermos mentales: más camas de hospital que las destinadas para cualquier otra enfermedad. Estos casos constituyen 20% a 30% de los nuevos ingresos en los hospitales psiquiátricos (100 000 a 200 000 casos nuevos por año en Estados Unidos). La edad de ingreso al hospital varía entre 20 y 40 años, con un nivel máximo entre los 28 y los 34 años. La carga económica generada por esta enfermedad es enorme: los costos directos e indirectos en Estados Unidos se han estimado en 50 000 millones de dólares.

En la actualidad, neurólogos y psiquiatras aceptan la idea de que la esquizofrenia comprende un grupo de trastornos relacionados muy de cerca y que se caracterizan por un tipo particular de alteración del pensamiento, el afecto y la conducta. Los síndromes mediante los que estos trastornos se manifiestan difieren de los del delirio, los estados de confusión, la demencia y la depresión en las formas que se aclaran en las páginas siguientes. Por desgracia, el diagnóstico depende del reconocimiento de las alteraciones psicológicas características, para las que no se cuenta con datos físicos y de laboratorio de apoyo. Esto siempre resulta en un cierto grado de imprecisión. En otras palabras, cualquier grupo que se clasifique como esquizofrénico incluirá a pacientes con enfermedades que sólo se asemejan a la esquizofrenia, en tanto es posible que no se incluyan variantes o cuadros incompletos de ésta. Además, no hay consenso general respecto de si todos los trastornos llamados esquizofrénicos son la expresión de una sola enfermedad. Por ejemplo, en Estados Unidos, la *esquizofrenia paranoide* suele considerarse un subtipo del síndrome común, en tanto que en Europa se piensa que es una enfermedad distinta.

#### Historia

El concepto actual de la enfermedad denominada esquizofrenia es el que estableció en Munich el psiquiatra alemán Emil Kraepelin, el primer médico en separarla claramente de la psicosis bipolar. Este investigador la denominó *demencia precoz* (un término que había introducido antes Morel) para referirse al deterioro de la función mental a una edad temprana, a partir de un estado previo de normalidad. Al principio, Kraepelin creyó que la “catatonia” y la “hebefrenia”, que describieron con anterioridad Kahlbaum y Hecker, respectivamente, así como la forma paranoide de la esquizofrenia, eran enfermedades diferentes, pero después, en 1898, llegó a la conclusión de que todas eran subtipos de una sola afección. El inicio en la adolescencia o en el comienzo de la edad adulta y la evolución crónica, que termina a menudo en deterioro marcado de la personalidad, destacaron como las características definitorias de todas las formas del padecimiento. A principios del siglo xx, el psiquiatra suizo Eugen Bleuler

sustituyó el término demencia precoz por *esquizofrenia*. Esto significó un adelanto porque el término *demencia* ya se utilizaba para especificar los efectos clínicos de otra categoría de la enfermedad, pero por desgracia el nuevo nombre implicaba “personalidad dividida” o “mente escindida”. Mediante “división” de las funciones psíquicas, Bleuler quería decir que no había una correspondencia entre ideación y despliegue emocional: los afectos del paciente no son los apropiados para sus pensamientos y conducta. Por el contrario, en la enfermedad bipolar, el estado de ánimo del sujeto y el afecto reflejan de manera exacta sus pensamientos mórbidos. Bleuler también introdujo el término *autismo* (“el pensamiento se aparta de la realidad”) como un aspecto del trastorno de pensamiento.

Bleuler consideraba que todos los síndromes esquizofrénicos se componían de síntomas básicos o primarios, que los autores subsecuentes resumieron en las “cuatro A” (pérdida de **a**sociación, **a**fecto plano, **a**mbivalencia y **a**utismo) y “fenómenos parciales” o secundarios, como ideas delirantes, alucinaciones, negativismo y estupor. Sin embargo, por muy interesante que fuera esta formulación, es tan difícil definir con precisión las anormalidades psicológicas, que esta división arbitraria sólo tiene valor nemotécnico.

Meyer, quien introdujo el “modelo psicobiológico” a la psiquiatría, buscó los orígenes de la esquizofrenia y otros síndromes psiquiátricos en la historia personal y médica del paciente, con un énfasis particular en sus reacciones habituales a los acontecimientos de la vida. Freud consideraba la esquizofrenia como una manifestación de un “yo débil” y una incapacidad para controlar la ansiedad y las fuerzas instintivas: el resultado de una fijación de la libido en una fase temprana (“narcisista”) del desarrollo psicosexual. No se ha confirmado ninguna de estas teorías, y ninguna obtuvo nunca una aceptación generalizada, en particular porque el modelo biológico de la esquizofrenia, impulsado por los buenos resultados del tratamiento farmacológico, definió una enfermedad y no un trastorno psicológico.

El concepto contemporáneo de la esquizofrenia, resumido más adelante, ha incorporado sus muchos signos psíquicos y conductuales en tres conjuntos: 1) *síntomas negativos* de actividad psicomotora disminuida (deficiencia del habla y movimientos espontáneos, afecto aplanado); 2) síndrome de “desorganización” o *trastorno del pensamiento* (fragmentación de las ideas, pérdida de la asociación, tangencialidad y expresión emocional inapropiada), y 3) *distorsión de la realidad*, que comprende alucinaciones e ideas delirantes, o los llamados síntomas positivos (consúltese Liddle). En una época se pensó que sería útil separar la conducta en síntomas “positivos” y “negativos” para diferenciar los tipos de esquizofrenia y tal vez alinear el estado mental con análisis convencionales fisiológicos, pero esta idea es una simplificación excesiva, como lo advierte Andreasen. Aunque persiste el desacuerdo sobre si cada una de estas manifestaciones es primaria o secundaria, positiva o negativa, tienen la utilidad de que permiten un estudio objetivo.

## Síndrome clínico de esquizofrenia

Las anomalías básicas de la esquizofrenia son alucinaciones (principalmente auditivas) y un trastorno especial de la percepción del *self* de la persona en relación con el mundo externo. Es distinta de la condición que prevalece en el delirio y otros estados confusionales, la demencia y la depresión. Algunos sujetos con esquizofrenia crónica, antes de comenzar la psicosis flagrante, o cuando están en etapa de remisión, no muestran ninguno de los síntomas habituales, y durante un estudio breve de su estado psíquico incluso pasan por personas normales. Sin embargo, en la observación a largo plazo su actitud es vaga y están inmersos en sus propios pensamientos. Parece que no pueden tener ideas abstractas ni entender oraciones en sentido figurado o separar los datos importantes de los intrascendentes. Se observa lo que ha sido llamado circunstancialidad y tangencialidad de sus pensamientos y afirmaciones. No logran comunicar sus ideas con claridad; su pensamiento ya no respeta los límites lógicos de tiempo y espacio, confunden las partes con el todo o las agrupan o condensan de una manera ilógica. En el análisis de un problema o situación tienden a ser demasiado incluyentes y no a la situación contraria, es decir, no incluir factores (como ocurre en la demencia). En las conversaciones y la escritura, interrumpen de forma repentina la dirección de algún argumento o serie de ideas y, como consecuencia, se trastorna la comunicación verbal. Estos trastornos del pensamiento se reflejan en el comportamiento del sujeto. Con el tiempo hay deterioro general de las funciones, aislamiento social y a veces acciones atípicas, ensimismamiento y falta de objetivos.

El pensamiento está incluso más desintegrado en los esquizofrénicos más graves. Parecen estar por completo absortos en su vida psíquica interior (de aquí el uso primero del término *autismo*) y pueden no hacer más que proferir una serie de frases sin sentido o neologismos, o su vocabulario se reduce a una “ensalada de palabras”. No pueden ocuparse de ninguna tarea ni concentrarse, y su desempeño es interrumpido por un “bloqueo” repentino o por la introducción de alguna idea extraña o un acto inexplicable, algo similar a lo que se observa en individuos muy confusos o delirantes. En algunos momentos estos pacientes hablan mucho y muestran una conducta extraña, y en otros están callados y ociosos. En el extremo, los sujetos permanecen en silencio o asumen y mantienen posturas impuestas o permanecen inmóviles (catalepsia). Con la remisión, pueden recordar la mayor parte de lo ocurrido o sólo tienen recuerdos fragmentarios.

Es típica de la esquizofrenia la expresión de experiencias e ideas en extremo inusuales. El individuo puede expresar la idea de que su cuerpo está separado de alguna manera de su mente, que no se siente como él mismo, que su cuerpo pertenece a alguien más o que está inseguro de su propia identidad o incluso de su sexo. Estas experiencias se denominan de manera global *despersonalización*. La *inserción de pensamientos*, en la que al parecer se implantan ideas en la mente del paciente, o el *robo de pensamientos*, en el que un agente externo extrae una idea de su mente, son otras partes de ese problema. Relacionadas de manera cercana, y características de la esquizofrenia, son las ideas del sujeto de estar bajo el control de fuerzas externas o de que otros lo hacen hablar y actuar en cierta forma, a menudo a través de medios como el radar, la telepatía o la Internet (*sentimientos de pasividad*). La proyección del pensamiento, la noción de que los elementos externos del ambiente están controlados por la mente del paciente, es similar. Con frecuencia, hay *ideas de referencia*: que los comentarios o las acciones de los demás van dirigidas de manera sutil o abierta hacia el paciente. Por último, el sujeto puede sentir que el mundo que lo rodea cambió o no es natural, o su percepción del tiempo está alterada, no en episodios breves como en la ilusión de un fenómeno jamás visto (*jamais vu*) de las convulsiones del lóbulo temporal, sino en forma continua, éste es el fenómeno de *desrealización*. Sin embargo, el carácter bizarro de estas ideas delirantes, alguna vez consideradas una manifestación característica, se eliminó de los criterios diagnósticos de la esquizofrenia en la última revisión del DSM (*American Psychiatric Association*) por su falta de especificidad y la dificultad para determinar con exactitud lo que constituye algo bizarro.

Las *alucinaciones auditivas* son frecuentes y un signo central del trastorno; consisten en voces que comentan acerca del carácter y las actividades del paciente y por lo general son acusatorias, amenazadoras o controladoras de sus acciones. Estas voces pueden reconocerse o no; pertenecen a una, dos o más personas que conversan con el enfermo o entre ellas. Muy pocas veces las voces son ubicadas fuera del individuo. Por el contrario, provienen al parecer de su interior, de tal modo que no pueden distinguirse de sus propios sentimientos y pensamientos. Hay determinadas alucinaciones somáticas e ideas delirantes que pueden predominar en una persona específica. Con menos frecuencia ocurren alucinaciones visuales, olfativas y de otros tipos. El paciente cree en la realidad de estas alucinaciones y a menudo las entreteje en un sistema de ideas delirantes.

Hay que insistir en que las alucinaciones son parte de diversos procesos neurológicos, pero en muchas personas predominan las visuales, en tanto que las auditivas son el signo característico de la esquizofrenia. Como aspecto interesante en este sentido, Sidgwick sugirió en 1894 en su *"The Report on the Census of Hallucinations"* (citado por Frith) que casi uno de cada 10 sujetos cuya respuesta era ostensiblemente normal había experimentado alucinaciones, muchas de ellas visuales. Frith revisó las principales enfermedades en que son prominentes las alucinaciones y las ideas delirantes, por ejemplo, la ingestión de fármacos alucinógenos y el síndrome de Charles Bonnet (véase [cap. 12](#)).

La afirmación tardía de la importancia de los signos negativos en la esquizofrenia ha despertado interés. Liddle y Barnes, al mirar de manera objetiva todos los aspectos del pensamiento y la conducta esquizofrénicos, los dividieron en cuatro grupos: 1) aplanamiento del afecto, disminución de los gestos expresivos, latencia de respuesta, reducción de los movimientos espontáneos, apatía, restricción de las actividades de recreación, incapacidad para sentir intimidad o cercanía, y retraso motor; estos síntomas negativos, que tienen semejanza con los síndromes de conducta propios del lóbulo frontal, se relacionan con una reducción del flujo en los mismos lóbulos y pronóstico sombrío; 2) desorganización del pensamiento, incoherencia, afecto inapropiado, tendencia a lo ilógico, comportamiento atípico, agresividad, agitación y tangencialidad; estas anomalías no son de origen frontal; 3) alucinaciones e ideas delirantes de que se está leyendo la mente del paciente y que los pensamientos están siendo extraídos de la misma, o son controlados o difundidos, quizá en relación con la función del lóbulo temporal, y 4) sospecha, hostilidad e ideas delirantes de referencia. Estos autores también observaron que los cuatro síndromes pueden coexistir en combinaciones distintas. Sin importar la validez que estas subdivisiones pudieran tener, dirigen la atención hacia la anatomía funcional y la fisiología de sistemas neuronales específicos en el encéfalo (véase más adelante y también la referencia de [Friston et al.](#)).

La conducta del esquizofrénico que experimenta estas ideas y sentimientos se altera en forma correspondiente. En la etapa temprana de la enfermedad pueden disminuir o interrumpirse las actividades normales. El desempeño del sujeto en la escuela o el trabajo deja de ser apropiado. Tal vez los compañeros y los parientes encuentren inquietantes las quejas e ideas de la persona. El individuo puede permanecer sin hacer nada durante periodos prolongados (ocupado en sus cavilaciones internas) y suele apartarse del entorno social. El pánico o el frenesí de la excitación pueden conducirlo a una visita de urgencia al consultorio (un alto grado de ansiedad que aparece por primera vez en una persona joven casi siempre hace sospechar el desarrollo de esquizofrenia); en otros casos el paciente enmudece y queda inmóvil, es decir, *catatónico*. Los ataques de catatonía son infrecuentes, pero la falta de voluntad, impulso, asertividad y actividad motora es característica de la enfermedad. Al final, el individuo presenta deterioro y agotamiento, que en los casos extremos dan lugar a una situación de desnutrición y descuido que la sociedad, por desgracia, asocia a la esquizofrenia. Personas de este tipo vagan por las calles y viven en situaciones deplorables, marginadas de la sociedad y víctimas del comportamiento delictivo de otros.

No todos los médicos que no son psiquiatras se dan cuenta que la esquizofrenia de cualquier tipo conlleva un riesgo sustancial de suicidio. En un

estudio de seguimiento de pacientes esquizofrénicos y bipolares, Winokur y Tsuang observaron que la proporción de pacientes que habían cometido suicidio era la misma en todos los grupos (cerca del 10%). El suicidio sucede con mayor frecuencia en esquizofrénicos jóvenes que viven lejos de su familia, que están amedrentados y abrumados por sus síntomas y las dificultades de llevar una vida independiente. Algunas veces el suicidio es una reacción a alucinaciones vocales terroríficas y exigentes. El esquizofrénico también puede ser homicida, casi siempre bajo el influjo de la idea delirante de haber sido agraviado o amenazado por la víctima. Los incidentes de este tipo son impredecibles, pero es importante estar alerta en cuanto a la presencia de paranoia cada vez más grave.

Por último, durante años se ha debatido si la demencia genuina es consecuencia de la esquizofrenia crónica. Se descartó la noción de este tipo de “demencia precoz”, pero los médicos aún atienden a pacientes con deficiencias intelectuales generalizadas y progresivas, en ocasiones graves, en casos agudos y antiguos de esquizofrenia; todo ello se ha observado antes y después de la era moderna de la terapéutica. Vries et al. destacaron el problema después de analizar lo que, según su opinión, era un tipo de demencia frontotemporal en ocho individuos después de nueve a 30 años de sufrir la esquizofrenia; ellos identificaron cambios pequeños en la tomografía computarizada (CT) y deficiencia de riego en los lóbulos frontales o temporales en la MRI funcional.

## Criterios diagnósticos

Las definiciones originales de la enfermedad, que formularon Kraepelin y Bleuler, incluían la característica personalidad premórbida, un comienzo gradual de los síntomas más evidentes en la adolescencia o principios de la vida adulta y una evolución crónica pero fluctuante con tendencia al deterioro progresivo. Ambos investigadores pioneros consideraron que las alucinaciones y las ideas delirantes eran síntomas secundarios que no siempre aparecían, como en su categoría “esquizofrenia simple”. Dentro de sus definiciones estaba el concepto de enfermedad caracterizado por un mal pronóstico y, como se comentó, una constelación peculiar de síntomas distintos de los del delirio, la confusión, la depresión, la manía y la demencia, que son manifestaciones de enfermedades cerebrales. Muchas de sus ideas primordiales se han conservado, y otras descritas más adelante, pero muchas se eliminaron de los criterios diagnósticos modernos. No obstante, establecieron un léxico para la descripción clínica y la gradación de los trastornos esquizofrénicos, y en esencia todo el avance subsiguiente ha sido el perfeccionamiento de sus ideas. Por esa razón se resumen aquí, para que el estudiante pueda apreciar la naturaleza evolutiva de los criterios diagnósticos expresados en el DSM, ahora en su quinta revisión.

Era difícil aplicar los primeros criterios diagnósticos, sobre todo en ausencia de alucinaciones e ideas delirantes. Schneider, para superar tal situación, planteó que se abandonara la distinción entre manifestaciones primarias y accesorias. Asignó más importancia y confiabilidad a la presentación de alucinaciones auditivas, ideas delirantes de percepción (interpretación errónea de lo que el paciente escucha y siente) y alteraciones del pensamiento (experiencias de alienación e influencia). Dicha constelación de síntomas, que fue más precisa y fácil de reconocer, terminó por identificarse como *síntomas de primer rango de Schneider* de esquizofrenia activa. Los criterios diagnósticos de dicho autor, aplicados a un grupo de pacientes hospitalizados con el diagnóstico de esquizofrenia, permitió diferenciar entre quienes tenían mejores y peores pronósticos (Taylor). Los que no experimentaban alucinaciones, ideas delirantes ni control o proyección de ideas tuvieron una reacción menos adecuada al tratamiento y necesitaron un lapso más duradero dentro del hospital y dosis mayores de neurolépticos que quienes tuvieron tales signos. Los dos grupos corresponden de forma cercana a las dos categorías de problemas esquizofrénicos que reconocieron Robins y Guze con base en el pronóstico. La esquizofrenia con síntomas positivos de Schneider y mal pronóstico (conocida en las antiguas publicaciones como *esquizofrenia nuclear o en proceso*) mostraba correspondencia clara con la esquizofrenia kraepeliniana; en tanto que muchos de los pacientes con los síntomas negativos de Schneider y con buen pronóstico era probable que tuvieran otros cuadros no esquizofrénicos, como enfermedad bipolar (véase cap. 48). Habiendo hecho estos comentarios, debe reconocerse que las clasificaciones nuevas de la esquizofrenia dan menos credibilidad a estas distinciones y apuntan a diferencias marginales en el desenlace y las respuestas al tratamiento.

Feighner et al., quienes propusieron una serie de criterios diagnósticos para la investigación de los principales síndromes psiquiátricos (que después se incorporaron en ediciones sucesivas del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [DSM]), establecieron que el diagnóstico de esquizofrenia es sostenible sólo en presencia de: 1) enfermedad crónica de al menos seis meses de duración e imposibilidad (después de una crisis aguda) de volver al nivel premórbido de adaptación psicosocial; 2) ideas delirantes o alucinaciones sin confusión o desorientación significativas (es decir, sin que se pierda la consciencia); 3) producción verbal tan ilógica y confusa que dificulta la comunicación (el diagnóstico debe diferirse si el paciente enmudece), y 4) al menos tres de las siguientes manifestaciones: a) entre adultos, ausencia de una pareja o cónyuge; b) antecedentes premórbidos de desadaptación social o laboral; c) antecedentes familiares de esquizofrenia, o d) inicio de la enfermedad antes de los 40 años de edad. Los aspectos negativos importantes incluyen ausencia de antecedentes familiares de enfermedad bipolar, ausencia de enfermedad previa con síntomas depresivos o maníacos y ausencia de alcoholismo, abuso de drogas u otras enfermedades orgánicas.

Aunque los criterios de Feighner son tan estrictos que excluyen a determinados pacientes con enfermedad esquizofrénica, los que se ajustan a ellos constituyen un grupo bastante homogéneo. Morrison et al., quienes aplicaron estos criterios, observaron que después de un periodo de 10 años casi no existía necesidad de modificar el diagnóstico a otra categoría de enfermedad mental; en otras palabras, habían diferenciado de manera confiable la esquizofrenia de las psicosis esquizofreniformes (en las que sólo estaba presente el síndrome agudo con ideas delirantes y alucinaciones) y de la psicosis bipolar.

Los criterios diagnósticos más recientes no son menos elaborados, pero son más claros cuando señalan que un paciente debe tener al menos uno de los síntomas de ideas delirantes, alucinaciones y habla desorganizada (no pensamiento). En la actualización del DSM-5 también se eliminó la necesidad de que las ideas delirantes fueran “bizarras” y de que hubiera lo que antes se llamaban síntomas de primer rango de Schneider, o sea una experiencia auditiva de dos o más voces conversando.

## Subtipos de la esquizofrenia

Los psiquiatras siempre han distinguido varios subtipos de esquizofrenia, aunque en los últimos años se ha cuestionado la utilidad de estas distinciones y la edición más reciente del DSM-5 los elimina por completo porque se demostró que tienen poca importancia clínica y terapéutica. En realidad, los autores observan que los diversos tipos pueden encimarse o cambiar durante el curso de la enfermedad. Y hay muchos casos que no corresponden con exactitud a los subtipos convencionales o que muestran las características de más de un tipo (se refieren como *indiferenciados* o tipos mixtos). En esta sección se presenta una breve revisión por su interés histórico y porque su eliminación de los trabajos modernos indica una disposición de los especialistas a avanzar en la clasificación de la enfermedad mental con base en diferencias biológicas y terapéuticas demostradas. Sin embargo, sí permiten una explicación de los síntomas y signos más interesantes de la esquizofrenia que aunque son sólo descriptivos, resultan instructivos y conservan cierto interés clínico.

La *esquizofrenia simple* es una forma más discreta, el paciente manifiesta trastornos del pensamiento, emociones insulsas, aislamiento social y reducción del habla y los movimientos, todo lo cual altera el desempeño en el trabajo. La poca actividad psicomotora es un rasgo característico, y el sujeto no experimenta alucinaciones ni ideas delirantes. Estos pacientes llaman la atención en los niveles escolares secundario y preparatorio porque se comportan de manera extraña, con tendencia a permanecer ensimismados (“solitarios”), sin hacer esfuerzo alguno por adaptarse al grupo social de la escuela o encontrar trabajo, tener una pareja o, más adelante, formar una familia.

La *esquizofrenia catatónica* todavía es el tipo más fácil de identificar por el notorio síndrome de catatonía, y aunque todavía resulta distintiva cuando se encuentra, por razones desconocidas ahora es muy infrecuente. El inicio es relativamente agudo en la mayoría de los casos. En otros, después de un prolongado pródromo de disminución del interés, apatía y abstracción, sobreviene un estado de estupor desganado con mutismo, inactividad, rechazo del alimento y tendencia a mantener una posición “de momia” (*catalepsia*). Como otras formas de catatonía, este tipo de esquizofrenia fue la que mejor se distinguía por la conservación de una postura: si el examinador eleva una extremidad, se mantiene en esa posición por horas (*flexibilidad cérea*). El paciente debe alimentarse por sonda (de lo contrario come de forma mecánica) y necesita que lo vistan y lo desvistan. Los pinchazos no inducen ninguna reacción. Algunos casos se caracterizan por “negativismo” extremo y resistencia a cualquier orden. Ya que estas personas pueden estar por completo conscientes de lo que se les dice o de lo que sucede a su alrededor, reproducen mucha de esta información durante la remisión espontánea o la inducida por amital sódico o *midazolam* intravenoso. Incluso si el sujeto no recibe tratamiento, después de semanas o meses en ese estado comienza a hablar y actuar en forma más normal, tras lo cual sobreviene una recuperación rápida. En determinadas fases de la catatonía puede haber un periodo de excitación e impulsividad durante el cual el enfermo puede suicidarse o cometer un homicidio. En la actualidad, la catatonía se reconoce como una manifestación de otras enfermedades mentales y es más frecuente en la depresión involutiva grave que en la esquizofrenia (el estado catatónico se expone en el [capítulo 16](#), en Coma y trastornos relacionados con la consciencia).

La *esquizofrenia hebefrénica* o *desorganizada* fue considerada por Kraepelin una forma en particular maligna. Tiende a ocurrir a edad más temprana que las otras variedades y de ahí el prefijo *hebe* (“juventud”). El trastorno del pensamiento es pronunciado: hay una incoherencia sorprendente de ideas y emociones burdamente inapropiadas; las alucinaciones e ideas delirantes frecuentes dejan pocas dudas de que el paciente es psicótico. Kraepelin destacó el carácter cambiante, fantástico y bizarro de las ideas delirantes. Los síntomas motores en forma de gestos, el comportamiento estereotípico y otras rarezas de la conducta son notables. Es factible que desde el principio de la vida los pacientes hebefrénicos tengan antecedentes de enojos y sean demasiado devotos, tímidos, miedosos, solitarios, escrupulosos e idealistas, rasgos que identifican a estos individuos como extraños. Este último estado corresponde a lo que antes se denominaba *personalidad esquizoide*, pero también puede representar la fase temprana de la propia enfermedad (véase [cap. 47](#)).



La *esquizofrenia paranoide* todavía es uno de los tipos más frecuentes y mejor circunscritos, aun cuando ya no forma parte de los criterios diagnósticos de la esquizofrenia en el DSM-5. La edad promedio de inicio es el principio del cuarto decenio, más tardía que los tipos precedentes (Winokur). El signo fundamental es que el paciente está abstraído y centrado en una o más ideas delirantes relacionadas con un solo tema o un conjunto limitado de temas, acompañadas de alucinaciones auditivas. Más a menudo, el contenido del delirio alucinatorio es la persecución, pero también puede ser religioso, depresivo, de grandiosidad o de naturaleza hipocondríaca. Puede agregarse el delirio de celos. Muchos de estos pacientes desarrollan una psicosis alucinatoria crónica con trastornos del pensamiento caracterizados por desconfianza y recelo. Se muestran fríos, distantes e indiferentes. Algunos psiquiatras europeos, impresionados por la ausencia de rasgos esquizoides durante el periodo premórbido y el inicio tardío, insistieron en que la esquizofrenia paranoide era una enfermedad distinta. Los estudios de Rosenthal et al., además de las investigaciones clínicas y familiares de Winokur, tienden a considerar que los tipos simple, catatónica y hebefrénica de la esquizofrenia son enfermedades diferentes de la esquizofrenia paranoide. Por lo tanto, las clasificaciones modernas consideran que no se alinea con la esquizofrenia y describen por separado un trastorno paranoide delirante, que se aborda más adelante en esta sección. Además, existe una forma especial de *trastorno de ideas delirantes* en el que un solo sistema delirante de persecución, grandiosidad o amoroso, sin ningún otro trastorno del pensamiento, consume al individuo. Una forma rara se conoce como *folie à deux*, que consiste en que dos personas relacionadas de manera cercana comparten un sistema de ideas delirantes. Estos diversos tipos de paranoia se comentan más adelante en este capítulo.

## Evolución de la esquizofrenia

Hay esquizofrénicos sujetos a exacerbaciones periódicas de su enfermedad, algunas veces a intervalos regulares, como si su padecimiento estuviera determinado por un trastorno metabólico. Cuando la persona recibe farmacoterapia son más frecuentes y duraderas las etapas de remisiones que permiten algún grado de funcionalidad dentro de la sociedad, lo cual evita las hospitalizaciones prolongadas. Una pequeña proporción de sujetos (cerca de 10%), después de un episodio esquizofrénico agudo, tiene una prolongada y casi completa remisión antes de caer en una forma crónica de la enfermedad. Por desgracia, estos últimos casos, al momento de la psicosis aguda, no pueden diferenciarse de los que muestran una remisión permanente.

Los programas terapéuticos modernos han reducido de manera importante el número de pacientes en hospitales mentales. Sin embargo, las tasas de readmisión también aumentan (fenómeno de la puerta giratoria) y el número total de individuos muy jóvenes y viejos en los hospitales incluso ha aumentado un poco. La esperanza de vida de los esquizofrénicos es un poco reducida, en parte a causa de la desnutrición, la negligencia y la exposición a infecciones que ocurren en algunas instituciones públicas, además de vivir en las calles o en circunstancias marginales. Casi todos estos aspectos de la enfermedad fueron definidos hace muchas décadas por Langfeldt (1937 y 1969).

## Anomalías neurológicas y neuropsicológicas en la esquizofrenia

Los primeros hallazgos de Kraepelin y Bleuler de que muchos pacientes esquizofrénicos mostrarán algunas anomalías neurológicas durante la exploración detallada fueron ampliados en forma sustancial por Stevens, Kennard, Hertz y Birch, Tucker et al. y Woods. Todos observaron una frecuencia mucho más alta de “signos neurológicos leves” en esquizofrénicos que en la población normal. Los signos leves a los que se refieren son falta de persistencia en las tareas asignadas, astereognosis y grafestesia, extinción sensitiva, hiperreflexia e hiporreflexia, ligera tendencia a agarrar, alteración leve de la coordinación, trastornos del equilibrio, movimientos anormales (coreiformes), anomalías de la actividad motora, movimientos adventicios y de sobreflujo, anisocoria, esotropía ligera y deficiencias de la integración visual y auditiva. Se observaron signos de este tipo en 50% de los individuos y se correlacionaron con el grado de trastorno cognitivo. En la mitad de los esquizofrénicos también son evidentes defectos en los movimientos de búsqueda visual (Levin et al.). Éstos toman la forma sobre todo de movimientos lentos de búsqueda e intrusión de sacudidas oculares durante la huida; algunos parientes de esquizofrénicos mostraron los mismos signos visuales cuando se les efectuaron pruebas cuidadosas. A diferencia de ello, no se observan los “signos neurológicos duros” (como los defectos motores o sensitivos unilaterales), salvo que provengan de otra enfermedad neurológica intercurrente. En cerca de 33% de los sujetos se han identificado anomalías electroencefalográficas (EEG), pero casi siempre son insignificantes; no hay certidumbre sobre su importancia, en particular si han surgido después de un tratamiento sostenido por largo tiempo. En el pasado, cuando eran el objeto central de la investigación, fueron más frecuentes en el grupo de sujetos esquizofrénicos que mostraron antecedentes familiares positivos y en quienes tuvieron ventriculomegalia.

Las pruebas psicométricas avanzadas descubren anomalías no tanto de inteligencia y memoria (que son un poco menores en 20% a 30% de los casos) como de otras funciones psicológicas. El estado de alerta no se afecta, pero la capacidad para mantener la atención, medida por la realización continua de las tareas, se reduce (Seidman). En pruebas de patrones de aprendizaje visual y verbal, solución de problemas y memorización, Cutting

observó un grado sorprendente de alteración en personas con grados agudo y crónico de esquizofrenia no atribuibles a tratamientos previos. En la esquizofrenia aguda se afectó más la memoria verbal que la visual, de conformidad con los hallazgos de Flor-Henry de que las funciones del hemisferio izquierdo están más reducidas que las del hemisferio derecho; en la esquizofrenia crónica se observaron evidencias de alteración de ambos hemisferios.

## Teorías de causas y mecanismos

Aunque no hay aceptación unánime acerca de la causa de la enfermedad, se han acumulado cada vez más evidencias que apuntan hacia una interacción entre una predisposición genética y uno o más trastornos del desarrollo temprano. Una hipótesis actual que ha ganado gran aceptación señala que la enfermedad refleja un trastorno subyacente del desarrollo, ya sea de origen genético o como consecuencia de un daño ambiental que conduce a anomalías de la conectividad sináptica y que afecta de manera predominante el hipocampo y la corteza prefrontal. Más adelante se resumen las evidencias que sustentan este criterio. Las revisiones de Waddington, Carpenter y Buchanan, Harrison, Pearlson y Freedman incluyen un análisis más detallado de las posibles causas.

## Factores genéticos

Varios autores han calculado que los factores genéticos pueden significar más del 80% del riesgo de que surja esquizofrenia, más que para cualquier otra enfermedad mental. Los estudios tempranos de Kallmann demostraron que la frecuencia de la enfermedad en 5 000 hermanos de pacientes con esquizofrenia fue de 11%, en comparación con 1% (o tal vez menos) en la población general. En 90 pares de gemelos en los que uno era esquizofrénico, la incidencia de la enfermedad en el otro fue también de 11%, la misma que en los hermanos no gemelos; empero, en 62 pares de gemelos monogigóticos la incidencia en el segundo gemelo fue de 68%. El riesgo de que el niño de padres esquizofrénicos desarrolle esquizofrenia es el mismo para los hermanos de individuos esquizofrénicos (alrededor de 11%); el riesgo es de 17% si uno de los hermanos y uno de los padres tiene el trastorno; cuando ambos padres son esquizofrénicos, las posibilidades de que el niño lo sea son de 46%. Estudios subsecuentes de familias y gemelos confirmaron de manera reiterada estos hallazgos (consúltese Goodwin y Guze para obtener información estadística más completa). Sin embargo, resulta notorio que la penetrancia de este rasgo parezca menor que la del trastorno bipolar, y que los factores genéticos parezcan tener una mayor participación en pacientes en los que la enfermedad se manifiesta en la adolescencia.

Aunque la importancia de los factores genéticos en el origen de la esquizofrenia es innegable, aún no se determina un tipo de herencia mendeliano. En los últimos años se ha dicho que los polimorfismos en varios genes constituyen factores de riesgo de que surja la esquizofrenia; entre estos genes figuran los que expresan la neuregulina, disbindina, COMT (catecol-O-metiltransferasa), prolina deshidrogenasa y DISC1 ("perturbado en la esquizofrenia 1" [*disrupted in schizophrenia 1*]). Sin embargo, los sitios más intrigantes tienen alelos raros en genes que también tienen una representación exagerada en el autismo (*NRXN1*, *SHANK3*, *CNTNAP2* y *PRODH*), como resumen McLellan y King. No hay una mutación particular que explique más de quizá el 1% de los casos, pero en conjunto parecen relacionarse con una proporción considerable de casos de esquizofrenia. También hay variaciones en el número de copias en "sitios críticos" genéticos particulares que ocurren en la esquizofrenia, autismo y otros trastornos del desarrollo. Lo que se ha obtenido de grandes estudios poblacionales que emplean la detección en el genoma entero mediante micromatrices es que probablemente no existen variantes de riesgo comunes para la esquizofrenia (o para ninguna otra enfermedad psiquiátrica), sino que la contribución acumulada de muchas variantes pequeñas, cada una con un efecto menor, podría explicar los aspectos hereditarios de estos trastornos. Hay que señalar que muchos de los polimorfismos mencionados parecen tener un origen evolutivo reciente o, en muchos casos, surgieron como rasgos nuevos. Algunos de los hallazgos más sugerentes han sido las conexiones con locus en los locus de genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), lo que al parecer crea una teoría inmunitaria de la esquizofrenia, que suele citarse, pero no se ha confirmado. La revisión de Lieberman y First divide los locus de genes potenciales en variantes comunes con baja penetrancia y variantes poco comunes con alta penetrancia.

Los estudios que indican la participación de dichos genes deben interpretarse con cautela, ya que no se ha definido la importancia funcional (si la tienen) de las variantes alélicas. Sin embargo, en conjunto, los datos obtenidos orientan hacia la posibilidad de trastornos en el desarrollo neuronal y la neurotransmisión. Esta afirmación se refuerza con el hallazgo de que las variantes alélicas asociadas a los sistemas de neurotransmisores específicos que intervienen en la orientación del desarrollo están sobrerrepresentados en la esquizofrenia; estos datos son de mayor peso que los mencionados antes, dado que las variantes genéticas tienen consecuencias funcionales bien definidas.

## Aspectos del entorno y del desarrollo

Persiste el debate sobre la importancia relativa de los factores genéticos, en comparación con los del entorno en la génesis de la enfermedad. La falta

de concordancia completa entre gemelos monocigóticos y el hecho de que, en promedio, 80% de los esquizofrénicos no tiene entre sus parientes otra persona con el trastorno, indican que quizá intervengan factores distintos de los genéticos. Algunos de ellos son al parecer acontecimientos tempranos que tienen lugar *in utero* o la lactancia y alteran los programas de desarrollo normal de la estructura del encéfalo.

Las publicaciones neuropsiquiátricas contienen evidencias preliminares y sólo circunstanciales de que la esquizofrenia se asocia a lesión encefálica durante el periodo intrauterino o neonatal, pero según algunos informes, hay una mayor incidencia de complicaciones obstétricas en el periodo gestacional y el nacimiento de los esquizofrénicos. Otro dato congruente con el factor ambiental adverso y temprano es la observación en algunos grupos de que en latitudes septentrionales nacen más sujetos esquizofrénicos en los meses fríos (de invierno) y de mujeres expuestas a la gripe (influenza) en la etapa intermedia de su gestación, todo lo cual permite conjeturar que las infecciones virales lesionaron el encéfalo del producto. Mortensen et al. observaron que quienes nacen en una región urbana, en particular en febrero o marzo, tienen un riesgo más alto de padecer la enfermedad, que tener un padre o hermano afectado. Estos investigadores sugieren que tales características demográficas inexplicables aclaran la mayor parte de los casos que la herencia no puede explicar. De 5 362 lactantes vigilados en forma prospectiva desde que nacieron en 1946, tarea que realizaron Jones et al., los 30 que después presentaron la esquizofrenia mostraron retraso en la fecha en que alcanzaban los objetivos motrices y el habla, además de mayor retraimiento social y ansiedad dentro del aula, así como un rendimiento escolar menor. Por lo tanto, parece que los pacientes esquizofrénicos no son del todo normales durante la niñez temprana, pero aún no se dilucida si sus anomalías son ya manifestaciones tempranas de esquizofrenia o factores de riesgo de la enfermedad.

### Aspectos neuropatológicos, estudios de imagen del encéfalo y signos neurofisiológicos

Es notoria la ausencia de datos neuropatológicos en todos los informes publicados de cambios propios del desarrollo. Dunlap rechazó en 1928, en un análisis crítico, todas las interpretaciones acumuladas sobre alteraciones celulares señaladas en el encéfalo de esquizofrénicos. Señaló que muchas de ellas, como las neuronas oscuras “escleróticas”, eran artefactos no reales, y que la presencia de lipofusina constituye un cambio inespecífico propio del envejecimiento. Afirmó también que la pérdida neuronal que describió Alzheimer se basaba en impresiones y que no se podía corroborar por métodos cuantitativos. En forma semejante, el planteamiento de Oscar Vogt respecto de la pérdida neuronal en la corteza fue rechazado por sus contemporáneos Spielmeyer y Scholz, quienes no pudieron detectar en forma constante anomalías celulares en la esquizofrenia. Spielmeyer, en un estudio crítico del problema efectuado en 1930, concluyó que los cambios descritos para esa fecha no se podían diferenciar con claridad de lo normal, y que en algunos casos era posible que las modificaciones más pronunciadas fueran causas coincidentes o circunstanciales. En 1976, Corsellis, después de otra revisión muy minuciosa de datos neuropatológicos, no reconoció razón alguna para apartarse de la opinión de Spielmeyer. Los signos neuropatológicos inciertos fueron la causa de que en forma enigmática se calificara a la esquizofrenia de trastorno “funcional”, es decir, sin bases estructurales.

A pesar de todo, hay una idea general de que si bien el número de neuronas en la sustancia gris es normal, las células piramidales tienen menor tamaño y están agrupadas de modo más denso, con lo cual se adelgazan las láminas II y III. Estos cambios citoestructurales han sido los más difíciles de interpretar y confirmar. Métodos caprichosos como la tinción rápida de Golgi revelaron que el número de espinas dendríticas disminuye en la corteza frontal y temporal de los esquizofrénicos crónicos.

Hay informes más actualizados que utilizan técnicas especiales de marcado celular y que han señalado anomalías citoestructurales en el encéfalo de los esquizofrénicos. Por ejemplo, Akbarian et al., después de hallazgos similares previos, describieron una distribución aberrante de neuronas intersticiales en la sustancia blanca del lóbulo frontal. Estas neuronas provinieron de la sublámina embrionaria que orienta la migración neuronal y de ello se dedujo que las células con migración anormal formaron conexiones neuronales aberrantes. Benes et al. observaron que el número de neuronas pequeñas disminuyó al menos una capa (por lo regular la capa II) en la corteza anterior del cíngulo. Éstas eran neuronas que liberaban ácido aminobutírico gamma (GABA, *gamma-aminobutyric acid*) y que tenían acción inhibitoria. Benes también señaló que el conjunto de macrocolumnas de neuronas corticales era menor en los lóbulos occipitales (aumentó el número de axones verticales). Estudios más recientes han descrito también escasas interneuronas inhibitorias gabaérgicas (las llamadas células candelabro) en la corteza prefrontal (Woo et al.). Estas observaciones sugieren una lesión ocurrida en el desarrollo y no adquirida, y la ausencia de gliosis refuerza (aunque no corrobora) que el trastorno del desarrollo tiene lugar en la etapa prenatal.

El advenimiento de la tomografía computarizada (CT) y posteriormente las imágenes por resonancia magnética (MRI) del encéfalo dieron un nuevo impulso al estudio anatómico de la esquizofrenia. Johnstone et al. fueron los primeros en describir el agrandamiento ventricular y el ensanchamiento de los surcos en 18 casos y los correlacionaron con torpeza intelectual y emocional. En un estudio de 58 pacientes esquizofrénicos crónicos menores de 50 años de edad, Weinberger et al. (1979) observaron crecimiento de los ventrículos laterales en 40% de ellos. En nueve de 11 casos estudiados con

tomografía se encontró aumento de tamaño del tercer ventrículo, y en 14 de 17 estudios los surcos estaban ensanchados. En 15 pares de gemelos monocigóticos, uno de los cuales tenía esquizofrenia, la porción anterior del hipocampo era más pequeña y los ventrículos tercero y laterales eran más grandes en el gemelo afectado (Suddath et al.). Shenton et al. demostraron reducción del volumen de la sustancia gris en la parte posterior de la circunvolución temporal superior izquierda, incluidos la circunvolución de Heschl y el plano temporal. El grado de reducción volumétrica guardaba relación con la gravedad del trastorno del pensamiento. La disminución de volumen de la porción superior de la circunvolución temporal también se relacionó con el surgimiento de alucinaciones auditivas (Barta et al.). Otros estudios de MRI demostraron cambios volumétricos en la sustancia gris del hipocampo izquierdo, la circunvolución parahipocámpica y la amígdala (en pacientes diestros). Igual de convincente es el hallazgo de que los individuos jóvenes que tienen dos o más parientes con la enfermedad, y por tanto están en riesgo de padecer esquizofrenia, tienen determinados cambios volumétricos en el encéfalo detectados con estudios de imagen (Lawrie et al.). La región hipocámpica-amigdalóide izquierda era más pequeña en los parientes no afectados que en los normales y un poco más grande que en los familiares afectados.

Murray et al., en un intento de organizar los signos neurorradiológicos, han planteado la posibilidad de que existan dos tipos de la enfermedad: uno con ventriculomegalia y sin antecedentes familiares y el otro con ventrículos normales y antecedentes familiares. En el primer grupo de la esquizofrenia “adquirida” y esporádica se consideró que eran más frecuentes los factores ambientales como la lesión natal y las anomalías EEG (véase adelante). Al resumir los innumerables cambios cerebrales observados en los esquizofrénicos, Harrison concluyó que algunos eran muy constantes. Entre ellos, agrandamiento leve del ventrículo lateral y del tercer ventrículo; menor volumen cortical, quizá desproporcionado en el lóbulo temporal y, en el estudio microscópico, disminución del tamaño de las neuronas corticales y del hipocampo; menor número de éstas en la porción dorsal del tálamo, y una ausencia notable de gliosis.

Los datos del EEG, en su mayor parte sin utilidad, se citan en párrafos anteriores. Los estudios neuropsicológicos detallados han identificado déficit de la atención y anomalías de las ondas P300 (potenciales corticales “que surgen en diversos fenómenos”). Los déficits de atención guardan relación con actividad cognitiva reducida en MRI funcional. Sin embargo, no se sabe si estos cambios constituyen defectos primarios o son consecuencia de la falta inherente de motivación.

También se ha concedido atención a las alteraciones regionales de la perfusión cerebral en esquizofrénicos estables y crónicos, como lo han indicado los datos de la PET y la MRI funcional. Weinberger et al. (1986), y Liddle y Barnes han destacado disminución de la perfusión en áreas prefrontales durante tareas cognitivas. Friston et al. identificaron siempre anomalías en la región parahipocámpica izquierda en todas las formas de esquizofrenia crónica. Los estudios del metabolismo de la glucosa regional y mediciones forenses de noradrenalina han generado datos dudosos, aunque muchos pacientes mostraron una disminución del metabolismo de dicho carbohidrato en el tálamo y la corteza frontal. Algunas pautas de investigación señalan que el foco de la anomalía del desarrollo es la porción medial del lóbulo temporal izquierdo y algunos sistemas límbicos y frontales vinculados con él (consúltense las referencias correspondientes en Tsuang et al. y Friston et al.). Según Sabri et al., los hallazgos inconstantes en las imágenes funcionales podrían explicarse por correlaciones entre algunos patrones de corriente sanguínea y síntomas específicos. Por ejemplo, el trastorno formal del pensamiento correspondió a un mayor flujo de las regiones frontal y temporal, en tanto que las ideas delirantes y las alucinaciones se asociaron a disminución de flujo en la región del cíngulo, la frontal izquierda y la temporal. Silbersweig, colega de los autores, y sus colaboradores llevaron a cabo estudios con PET en pacientes con esquizofrenia mientras experimentaban alucinaciones auditivas, y observaron aumento del flujo sanguíneo, sobre todo en tálamo, hipocampo izquierdo y cuerpo estriado derecho, pero también en las regiones parahipocámpica, orbitofrontal y del cíngulo. Uno de sus pacientes que no había recibido fármacos y que tenía alucinaciones visuales y auditivas repetitivas mostró activación de dichas regiones.

### Alteraciones en neurotransmisores

Cuando se observó por primera vez que algunos alucinógenos, como la mezcalina y la dietilamida del ácido lisérgico (LSD, *lysergic acid diethylamide*), inducían alucinaciones y anomalías del pensamiento, se esperaba que dichas sustancias produjeran modelos experimentales de esquizofrenia. Esta esperanza nunca se consumó, pero hay casos, difíciles de interpretar, en los que estos agentes indujeron recaídas prolongadas en esquizofrénicos. La psicosis causada por estos agentes tiene que ver con sistemas de serotonina (5-HT<sub>2A</sub>), una idea que ahora ha resurgido, como se señala adelante.

Asimismo, cuando se observó que la metionina, una fuente potente de grupos metilo, exacerbaba los síntomas en algunos esquizofrénicos, se pensó que se había descubierto una falla de metabolismo primario.

La hipótesis de la **dopamina**, que antes era la principal, se basaba en gran medida en la respuesta de los síntomas psicóticos a la fenotiazina y fármacos relacionados, que implica al sistema dopaminérgico del lóbulo temporal (véase la revisión de Carlsson). La evidencia de esto ha sido circunstancial, pero se apoya en las observaciones de que los antipsicóticos reducen la actividad eléctrica de las neuronas dopaminérgicas

mesolímbicas en modelos experimentales. Además, se cuenta con diversas demostraciones de concentraciones altas de **dopamina** o su metabolito, el ácido homovanílico, en encéfalos de esquizofrénicos obtenidos en la necropsia. Los hallazgos de que los receptores de la **dopamina** se organizan en dos sistemas, uno límbico y otro cortical, apuntalaron afirmaciones cada vez más amplias, pero puramente hipotéticas de que el exceso de actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico producía los síntomas positivos de la esquizofrenia, es decir, psicosis, en tanto que la actividad disminuida del sistema mesocortical es la causa de los síntomas negativos. La afección del sistema mesolímbico, que participa en la atención, da lugar a más conjeturas respecto de que el trastorno del pensamiento en los esquizofrénicos es atribuible a la desintegración de la “filtración” normal de los estímulos que alcanzan la cognición. Como ya se mencionó, se ha observado que en la esquizofrenia está sobrerrepresentada una variante del gen de COMT que intensifica el metabolismo de la **dopamina**; el dato adjudicaría a un trastorno de la neurotransmisión dopaminérgica el origen del cuadro fisiopatológico de la enfermedad (Egan et al.).

Sin embargo, como ha destacado la revisión de Freedman, la hipótesis de la **dopamina** tiene muchos puntos débiles y el más importante es la ineficacia relativa de los fármacos que bloquean la **dopamina** para aliviar muchos aspectos de la enfermedad. La complejidad de los sistemas dopamínicos y su interacción con otros circuitos de neurotransmisores hacen que sea poco factible la participación de un mecanismo simple. Dentro de las modificaciones a la hipótesis de la **dopamina** respecto de la psicosis, se incluye la deficiencia de receptores GABA o NMDA, los cuales mantienen el equilibrio entre los sistemas de **dopamina** y glutamato.

En fecha reciente se planteó una hipótesis basada en cambios del sistema serotoninérgico. Al igual que ocurrió con el modelo dopaminérgico, se prestó atención a los mecanismos que se vinculaban con la serotonina cuando se observó que una nueva clase de antipsicóticos (**clozapina**, **risperidona**), que ejercían efectos en este último sistema, mejoraba la psicosis. Varios grupos de estudiosos han señalado alteraciones en los receptores de serotonina en el encéfalo de esquizofrénicos (véase adelante). Una nueva relación se basó en el hallazgo de Williams et al. de que surgía una variación alélica en el gen del cromosoma 13, que codifica al receptor de serotonina (5-HT<sub>2A</sub>), que confiere susceptibilidad a la esquizofrenia. La variación del gen mencionado es insuficiente para explicar la enfermedad, excepto que no se disponga de otro factor para dar cuenta de los muchos pacientes homocigotos para el alelo sospechoso que no desarrollan esquizofrenia. Quizá haya deficiencia en una región contigua a la del receptor, por medio de un desequilibrio del ligamiento (consúltense los comentarios de Harrison y Geddes). Una tercera hipótesis bioquímica que se favorece en la actualidad derivó del síndrome de psicosis producido por la ingestión crónica de fenciclidina (PCP, *phencyclidine*), un antagonista del *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Tal hipótesis atribuye el problema al sistema glutaminérgico, pero hay que señalar que los sistemas dopaminérgico y glutaminérgico convergen en algunas neuronas corticales y que la **dopamina** modula en varios sitios del encéfalo la liberación glutaminérgica. Estas hipótesis diversas sobre la neuroquímica las resumen Lieberman y First.

Se ha aducido una gran variedad de diferencias fisiológicas y endocrinas entre los esquizofrénicos y los sujetos normales. Aún no se demuestra que alguna sea significativa. Puesto que las psicosis pueden complicar la administración de corticosteroides y algunos trastornos endocrinos (síndrome de Cushing, tirotoxicosis, véase adelante), ha habido muchos intentos para descubrir dichas anomalías en el paciente esquizofrénico. Todos han fallado.

### Hipótesis psicosociales

La idea de que los factores psicosociales desempeñan una función importante en la génesis de la esquizofrenia fue un tema recurrente en los escritos psiquiátricos antiguos, pero ahora se les otorga poca credibilidad. Destaca de entre estos primeros trabajos el planteamiento de Freud de que el proceso esquizofrénico representa una fijación en una etapa autoerótica temprana del desarrollo sexual. No hay una forma de afirmar o refutar esta propuesta. Lo mismo puede decirse de las diversas sugerencias según las cuales la alteración de las relaciones intrafamiliares da lugar a los rasgos esquizofrénicos o tal vez a psicosis en personas con vulnerabilidad genética. Atrás de todas estas afirmaciones estaba la noción de que la perturbación de las relaciones interpersonales dentro de la familia interfería en cierta forma con la maduración normal de la personalidad. No es posible establecer en qué medida estas alteraciones de las relaciones familiares son primarias o secundarias.

Las observaciones de Harlow citadas a menudo respecto de los efectos dañinos de la ausencia de la madre en primates sugieren que las privaciones similares en el ser humano son la causa del desarrollo de la esquizofrenia. Sin embargo, rara vez se documentan grados tan importantes de carencia familiar en el ser humano; cuando ocurre así, como en algunos orfanatorios, los efectos son sólo transitorios.

### Diagnóstico diferencial

Desde la perspectiva neurológica, la distinción inicial que debe establecerse es entre la psicosis esquizofrenoide aguda y la enfermedad crónica, es

decir, la esquizofrenia. La *enfermedad esquizofreniforme aguda* adquiere la forma de un síndrome de delirio alucinatorio en el que hay, si acaso, poco trastorno de la consciencia. Aunque este síndrome es característico de la esquizofrenia, puede ocurrir en la fase maniaca de la enfermedad bipolar, la encefalitis, la epilepsia del lóbulo temporal, la intoxicación crónica por anfetaminas, la abstinencia de alcohol después de un periodo sostenido de intoxicación y, más a menudo, en el departamento de urgencias en intoxicaciones por fenciclidina (PCP), “polvo de ángel”, dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y otras sustancias. En raras ocasiones se observa con la psicosis puerperal (véase más adelante) y con algunos trastornos endocrinos y metabólicos, en los que no hay disminución de la consciencia. Por lo tanto, estas causas graves deben distinguirse en todos los casos en que este síndrome se reconozca. En los servicios donde laboran los autores se demostró que se debe a esquizofrenia en menos de uno de cada cinco casos de psicosis esquizofrénica aguda. Esta diferencia se establece mediante los antecedentes premórbidos y el curso de la enfermedad. El diagnóstico de esquizofrenia es más probable si el sujeto permanece solitario, retraído y mal adaptado socialmente, y no parece recuperarse por completo de la psicosis aguda. Ante la ausencia de estas características, y en particular de la remisión completa, puede asumirse la ocurrencia de hipomanía o una psicosis tóxica-metabólica, que suele detectarse mediante la valoración de laboratorio para fármacos y enfermedades endocrinas. Sólo 10% de los pacientes con esquizofrenia común sufre dicho episodio agudo. Si se cumplen los criterios mencionados, en especial los que elaboraron Feighner et al., pueden evitarse muchos errores en el diagnóstico.

La opinión actual de los autores es que el carácter de la esquizofrenia aguda y los llamados estados esquizotímico y esquizoaectivo traen a la luz un problema nosológico crucial. ¿Es sólida desde el punto de vista biológico la separación tradicional de enfermedad depresiva, enfermedad bipolar y esquizofrenia? Se ha señalado que están vinculadas de algún modo por estas formas de transición. Los neurólogos deben tener la mente abierta a estos y otros problemas teóricos que carecen de una base genética y neuropatológica firme.

Además de la psicosis esquizofreniforme aguda descrita, los autores encuentran las mayores dificultades en el diagnóstico de esquizofrenia en las siguientes situaciones clínicas:

1. Un paciente con familia sana y antecedentes premórbidos *con una enfermedad aguda* que tiene muchas de las características típicas de la esquizofrenia, pero *relacionada con confusión, mala memoria u obnubilación*. En consecuencia, la enfermedad combina las características de la esquizofrenia y un estado de confusión. Este síndrome es característico de la encefalitis autoinmunitaria, en particular una forma causada por el anticuerpo anti-NMDA (cap. 30), del uso de alucinógenos, en particular intoxicación por fenciclidina, psicosis por corticoesteroides (inducida por fármacos o enfermedad de Cushing) y psicosis tirotóxica. La recuperación suele ser completa si se administra el tratamiento adecuado, y el hecho de que el paciente se mantenga bien excluye la esquizofrenia.
2. *Los adolescentes y adultos jóvenes, cuyas relaciones sociales están desorganizadas*, y que son extraordinariamente sensibles, rencorosos, rebeldes, temerosos y desanimados, que tienen problemas con las autoridades escolares y la ley y consumen drogas. Estos pacientes suelen clasificarse con personalidad límite o “sociopatía” que parece tener varios años de evolución. Por lo general, los trastornos de la personalidad y la desadaptación social de estos tipos no son esquizofrenia.
3. Otro tipo de problema diagnóstico se presenta en el *individuo que es sólo marginalmente competente a causa de sus problemas de personalidad y sus diversos síntomas hipocondríacos y neuróticos vagos*, que a menudo exigen psicoterapia prolongada. En realidad, muchos de estos individuos tienen esquizofrenia simple (la llamada forma pseudoneurótica).
4. *En un estado crónico de delirio alucinatorio en un sujeto con alcoholismo crónico* (alucinosis por alcoholismo crónico), la anamnesis suele revelar que la enfermedad empezó cuando se interrumpió el consumo de alcohol tras un periodo de embriaguez constante, y al principio tomó la forma de alucinosis auditiva aguda, caracterizada por alucinaciones auditivas amenazadoras exteriorizadas para las que la reacción emocional del paciente fue adecuada. Sólo más adelante algunos de estos pacientes cayeron en un estado paranoide más ligero por completo alucinatorio, con afecto insulso. Las evidencias de personalidad esquizoide psicótica no pueden detectarse y no suele haber antecedentes familiares de esquizofrenia. Los casos de este tipo que los autores estudiaron iniciaron entre los 45 y 50 años de edad, es decir, mucho más tarde que la edad a la que la esquizofrenia comienza.
5. *Un paciente confuso o estuporoso y al parecer catatónico-negativo, que se niega a hablar, ejecutar órdenes o estar activo en cualquier forma*. Si los signos de enfermedad cerebral focal o del tronco del encéfalo están ausentes, tal vez el examinador se incline por diagnosticar esquizofrenia catatónica, sin percatarse de que la *catatonía como fenómeno* puede ser indistinguible del mutismo acinético (véase cap. 15). Y también puede aparecer con enfermedad difusa de las cortezas de asociación y, como se mencionó antes, depresión grave, ciertos estados de confusión e histeria. Los autores han atendido casos de hipoxia y otras encefalopatías metabólicas, enfermedad de Schilder, ciertas afecciones del



almacenamiento y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que se confundieron con esquizofrenia como resultado de soslayar este principio.

6. *Un paciente con epilepsia del lóbulo temporal* que, además de convulsiones psicomotoras intermitentes, tiene periodos prolongados (semanas o meses) de alucinaciones, ideas delirantes, conducta bizarra y desorganización del pensamiento. A menudo estos trastornos mentales reflejan la presencia de un estado persistente de convulsiones del lóbulo temporal (estado epiléptico del lóbulo temporal), que en algunos casos se demuestra mediante electrodos profundos que se originan en la región amigdaloides u otras áreas temporales mediales. La naturaleza de los trastornos de la emocionalidad y la actividad mental en dichos individuos, lo cual constituye un tema un tanto controvertido, se aborda en los [capítulos 15 y 24](#).
7. *Los esquizofrénicos con síntomas depresivos importantes que intentaron suicidarse en repetidas ocasiones* presentan problemas en extremo difíciles. En el pasado se denominaban *esquizotímicos* y ahora no hay seguridad de que tengan esquizofrenia, enfermedad depresiva crónica (distimia), o ambas (“enfermedad esquizoafectiva”). Por lo general, los sujetos con trastornos afectivos son normales cuando están en remisión, en tanto que los enfermos con esquizofrenia no lo son.
8. *Siempre debe reconsiderarse un diagnóstico de esquizofrenia durante la infancia*, aunque tal diagnóstico se ha contemplado en niños que tienen una diversidad de problemas del desarrollo y adaptación y que en algún momento se vuelven psicóticos, es decir, comienzan a agitarse, deprimirse o experimentar alucinaciones y expresar ideas extrañas. No hay evidencia de que dichos niños padezcan esquizofrenia más adelante en la vida. Y aunque se piensa que los rasgos “esquizoides” pueden reconocerse en la infancia, es difícil registrar una psicosis franca a esta edad. Excluir la presencia de errores metabólicos, retraso mental o la aparición temprana de enfermedad depresiva es de importancia particular en estos niños. Asimismo, el autismo infantil y en particular sus formas más leves, como el síndrome de Asperger, revisado en el [capítulo 38](#), no debe confundirse con esquizofrenia. El hecho de que la incidencia de esquizofrenia no aumente en las familias de niños autistas apoya la idea de que son trastornos distintos entre sí.
9. El problema especial de la *manía que se manifiesta por primera vez como un estado de encefalopatía confusional* se describe en el [capítulo 48](#).

## Tratamiento

Los objetivos terapéuticos son suprimir los síntomas psicóticos, aminorar el trastorno del pensamiento y el estado apático, prevenir las recaídas y optimizar la adaptación social. Tras establecer el diagnóstico de esquizofrenia y decidir el régimen ideal de medicación, muchas veces el médico general puede compartir la responsabilidad del seguimiento con un trabajador social psiquiátrico o una enfermera. El médico reconoce en poco tiempo el tipo particular de conducta del paciente y puede ayudar a éste y su familia durante los periodos difíciles. La recaída con descompensación psicótica exige farmacoterapia, y la hospitalización es necesaria si hay riesgo de lesión o suicidio, o bien dificultad para la asistencia en el hogar. Muchos hospitales generales e instituciones psiquiátricas especializadas tienen instalaciones para el tratamiento de tales casos; los hospitales estatales y otras instituciones pueden proporcionar el tratamiento de largo plazo. La finalidad de la hospitalización es proteger al paciente, liberar a la familia de la necesidad de vigilancia y supervisión constantes y asegurar la administración de medicamentos hasta que la exacerbación ceda por sí misma. Después, en vez de los meros cuidados de custodia, el sujeto necesitará un programa supervisado de actividades planeadas y terapia vocacional y del entorno, a menudo en “centros intermedios de asistencia”, lo que implica que el paciente se involucre como miembro activo durante las fases más crónicas de la anomalía. Con frecuencia, el individuo puede volver a la familia y la comunidad si con los medicamentos se consigue prevenir la descompensación progresiva. Es de enorme utilidad contar con una trabajadora social o enfermera competentes que mantengan contacto frecuente con el paciente y su familia y aseguren la continuidad de la farmacoterapia.

En años recientes ha ganado aceptación una tendencia de intervención temprana con un primer episodio psicótico. Consiste en una valoración médica más exhaustiva que la tradicional que se realizaba antes y una atención en equipo para reorientar al paciente mediante la administración directa de psicoterapia cognitivo conductual o psicoterapia y asesoramiento familiar. En algunos sistemas, parece que esto ha reducido la incidencia de recaídas.

El tratamiento actual de la esquizofrenia comenzó en 1952 con la demostración casual que efectuó el cirujano francés Henri Laborit de las propiedades antipsicóticas de la [clorpromazina](#). Después se utilizó para combatir la psicosis crónica y aguda un gran número de otras fenotiazinas. En esencia, el tratamiento consiste en la administración de este fármaco o uno de varios antipsicóticos similares. Las diversas clases de antipsicóticos, su modo de acción y efectos neurológicos secundarios (“neurolépticos”) se abordan en el [capítulo 41](#).

En la actualidad se utilizan los antipsicóticos no fenotiazínicos “atípicos” de segunda generación más recientes que ejercen efectos complejos en los

sistemas dopamínicos y serotoninínicos, y se prefieren a los antagonistas dopamínicos habituales, como las fenotiazinas y las butirofenonas. Su carácter atípico se debe a que son menores sus efectos adversos extrapiramidales, en comparación con las fenotiazinas. Todos sirven para calmar al sujeto, atenuar las respuestas emocionales, reducir las alucinaciones y la conducta agresiva e impulsiva y dejar relativamente intactas las funciones cognitivas. Los principales efectos secundarios, correspondientes sobre todo para las fenotiazinas, se resumen en el [cuadro 49-1](#) y en el [capítulo 41](#) (consúltese también la revisión de Freedman y el capítulo de Baldessarini). La acción antipsicótica de estos fármacos es más impresionante a corto y mediano plazos, aunque algunos datos sugieren que también son útiles para prevenir las recaídas. Los síntomas negativos (apatía y retraimiento) responden menos bien que los positivos y es del conocimiento general que 10% a 20% de los individuos responde poco o nada a la medicación.

Cuadro 49-1

SÍNDROMES EXTRAPIRAMIDALES RELACIONADOS CON ANTIPSICÓTICOS NEUROLÉPTICOS TÍPICOS

REACCIÓN	CARACTERÍSTICAS	RIESGO MÁXIMO	MECANISMOS PROPUESTOS	TRATAMIENTOS
Distonías agudas	Espasmos musculares; lengua, cara, cuello, espalda; aterrizantes; letales por asfixia en casos aislados	1-5 días, o con cada inyección de decanoatos	Exceso de <a href="#">dopamina</a>	Anticolinérgicos
Parkinsonismo	Bradicinesia, rigidez, temblor variable, cara inexpressiva, marcha congelada	Evoluciona con lentitud en 1-4 semanas, con frecuencia persiste	Deficiencia dopaminérgica	Anticolinérgicos por vía oral, <a href="#">amantadina</a> ; el uso de dopaminérgicos implica demasiado riesgo
Síndrome maligno	Catatonía, estupor, fiebre, inestabilidad del pulso, la presión arterial y la respiración, elevación de la creatina cinasa sérica y mioglobina; puede ser letal	Días a semanas	Es probable la disfunción hipotalámica y extrapiramidal; no existe problema para el flujo de calcio hacia el interior del músculo, como en la hipertermia relacionada con la anestesia	Interrumpir el neuroléptico; cuidados intensivos expertos; es posible que sea de ayuda el <a href="#">dantroleno</a> o la <a href="#">bromocriptina</a>
Síndrome del "conejo"	Temblor perioral raro; suele ser reversible	Meses a años	Variante del parkinsonismo	Anticolinérgicos por vía oral
Acatisia	Inquietud motriz, con ansiedad y agitación	Puede comenzar de inmediato y suele persistir	Se desconoce; componente adrenérgico	Reducir la dosis o cambiar al <a href="#">propranolol</a> ; antiparkinsonianos y benzodiazepinas
Discinesias tardías	Discinesia oral-facial, coreoatetosis, distonía variable; con frecuencia revierte en forma lenta; es raro que sea progresiva	6-120 meses; empeora cuando el fármaco se suspende	Es posible un exceso dopaminérgico	La prevención es lo mejor; <a href="#">Tetrabenazina</a> y fármacos similares, reintroducción del fármaco dañino y disminución gradual y lenta de la dosis, remisión espontánea lenta.

*Nota:* La acatisia y la discinesia tardía temprana con frecuencia no se detectan, a menos que se busquen de manera específica en la exploración. Los riesgos para la mayor parte de las reacciones son más altos cuando se utilizan los neurolépticos típicos con potencia elevada, y todas son más comunes en los ancianos, excepto la distonía aguda (los varones jóvenes tienen el riesgo más alto de distonía tanto aguda como tardía) y la acatisia (personas de cualquier edad). Los niños también pueden tener riesgo mayor de parkinsonismo, así como de discinesia reversible relacionadas con la suspensión de neurolépticos. (Reimpreso con permiso del editor de Baldessarini RJ: Psychopharmacology, en Nicholi AM Jr. [ed]: *The Harvard Guide to Psychiatry*, 3a ed., p. 454, Cambridge, MA, The Belknap Press of Harvard University Press, Copyright © 1988, 1999, por el President and Fellows of Harvard College.)

Los fármacos atípicos de introducción reciente, con propiedades farmacológicas aún no definidas del todo, pero con menos afinidades por algunos

receptores son: [clozapina](#), [olanzapina](#), [risperidona](#), [quetiapina](#) y otros más incluidos en el [cuadro 49-2](#). Además de que producen menores efectos secundarios de tipo motor, inducen mejoría clínica en casi 50% de los pacientes que no mejoraban con otros antipsicóticos. Estos fármacos se unen a los receptores de serotonina y los inhiben y, en cierta medida, a los receptores de [dopamina](#) (Meltzer y Nash), pero su afinidad es mucho menor por receptores dopamínicos del cuerpo estriado, lo cual constituye una ventaja importante, es decir, no suscitan efectos secundarios extrapiramidales inmediatos ni tardíos; ello ha hecho que muchos psiquiatras utilicen algunos de los fármacos nuevos y no las fenotiazinas, como productos de primera línea. La adición de un segundo fármaco, de manera específica la combinación de [clozapina](#) con [risperidona](#), no se encontró útil en el estudio clínico conducido por [Honer et al.](#) Además, en otro de los estudios clínicos de efectividad patrocinados por los *National Institutes of Mental Health*, [Lieberman et al.](#) (Investigadores del “CATIE”) se observó que la mayoría de los esquizofrénicos crónicos interrumpía sus antipsicóticos en el transcurso de 18 meses. Entre los medicamentos que compararon, la [olanzapina](#) fue un poco más efectiva que la [quetiapina](#), la [risperidona](#) y la [ziprasidona](#); de igual interés, la [perfenazina](#) de fenotiazina contó con eficacia y tolerancia equivalentes a los últimos tres fármacos de segunda generación (atípicos). Cerca de 1% de los individuos tratados con algunos de los más eficaces, como la [clozapina](#), termina por mostrar leucopenia, que puede ser letal; surge menor peligro con su agente afín, la [olanzapina](#), pero en raros casos también han provocado leucopenia y agranulocitosis. En los primeros días y semanas tras administrar cualquier fármaco de esta categoría pueden ser molestos signos como hipotensión ortostática, taquicardia, fiebre e hipersialorrea. La [risperidona](#) es un antagonista de receptores serotoninínicos y dopamínicos de gran potencia. Según algunos informes, dosis bajas atenúan los signos negativos de la esquizofrenia (apatía, retraimiento emocional, falta de interacción social) y es pequeña la incidencia de efectos secundarios extrapiramidales, siempre que la dosis no exceda los 6 mg/día.

Cuadro 49-2

**ANTIPSICÓTICOS “ATÍPICOS” CON EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES SECUNDARIOS LIMITADOS**

FÁRMACO	DOSIS INICIAL	DOSIS OBJETIVO O MÁXIMA	POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS <sup>a</sup>
<a href="#">Olanzapina</a>	5 mg	10 mg	Hipotensión ortostática, aumento de la concentración de transaminasas, hiperprolactinemia
<a href="#">Quetiapina</a>	25 mg dos veces al día	300 mg	Hipotensión ortostática, cataratas, incremento de la concentración de transaminasas
<a href="#">Clozapina</a>	12.5 mg dos veces al día	300 mg	Agranulocitosis, fiebre transitoria, actividad anticolinérgica, hiperglucemia
<a href="#">Risperidona</a>	1 mg dos veces al día	3 mg dos veces al día	Hipotensión ortostática
<a href="#">Ziprasidona</a>	20 mg	160 mg	Menor incremento ponderal respecto de otros fármacos de esta clase. Prolongación del intervalo QT
<a href="#">Aripiprazol</a>	5 mg	30 mg	Menor aumento de peso respecto de otros fármacos de esta clase. Prolongación del intervalo QT
Amisoprida	100 mg	1 000 mg	

<sup>a</sup> Todos tienen la capacidad de ocasionar discinesias tardías y síndrome neuroléptico maligno (véase [cuadro 49-1](#)), pero tales complicaciones son menos frecuentes en comparación con el uso de fenotiazinas y [haloperidol](#). Con esta categoría de fármacos es frecuente el aumento de peso.

En el [cuadro 49-2](#) se incluyen las dosis típicas de tales antipsicóticos. En las dosificaciones más altas pueden aparecer, pese a todo, signos parkinsonianos. Sin embargo, son poco frecuentes las discinesias tardías. No obstante, con todos los fármacos de esta clase se observa aumento de peso variable y algunos elementos del “síndrome metabólico”, como hiperlipidemia e hiperglucemia, incluso de 20% respecto del peso original del

sujeto con el tratamiento de largo plazo. En unos cuantos casos, los antipsicóticos de la nueva generación han inducido algunos síntomas obsesivos-compulsivos. Según [Leucht et al.](#), quienes realizaron un metaanálisis de síntomas extrapiramidales y diversos fármacos, los antipsicóticos de la primera generación, que tienen poca potencia (excluido el [haloperidol](#)), pueden tener complicaciones similares a las de la nueva generación cuando se administran cantidades en dosis equivalentes. Muchos médicos parecen no estar de acuerdo con esta perspectiva. Varias series también sugieren que los antipsicóticos atípicos plantean un riesgo excesivo de arritmias ventriculares y muerte súbita, en comparación con los fármacos convencionales. Sin embargo, la serie estudiada por [Ray et al.](#) indica que si bien la frecuencia de estas complicaciones es dos veces mayor en comparación con quienes no utilizan los fármacos, es idéntica tanto para fármacos antiguos como para los más recientes cuando se hacen ajustes con base en la dosis.

La dosis óptima diaria para tratar un episodio psicótico agudo es de 10 a 20 mg/día de [haloperidol](#), una cantidad equivalente (400 a 800 mg) de una fenotiazina como la [clorpromazina](#) o dosis cada vez mayores de los agentes nuevos incluidos en el [cuadro 49-2](#). La administración de cantidades mucho mayores de fenotiazinas o [haloperidol](#) es común entre algunos psiquiatras, pero representa riesgos graves y las ventajas de esta práctica aún no se demuestran en estudios controlados (consúltese Kane y Marder). Se realizan intentos de individualizar y a la larga disminuir la dosis hasta que la conducta del paciente sugiera que la recaída es inminente. Los antidepresivos y el [litio](#) se utilizan en pacientes esquizofrénicos con síntomas afectivos marcados. La terapia electroconvulsiva (ECT) se utiliza raras veces en la actualidad, excepto en personas con catatonia o agitación intensa, o quienes presentan síntomas afectivos prominentes.

En alguna medida, los efectos secundarios extrapiramidales del [haloperidol](#) y las fenotiazinas pueden prevenirse o por lo menos reducirse al mínimo con la administración parenteral simultánea de antihistamínicos (p. ej., [difenhidramina](#), 25 mg tres veces al día) y los anticolinérgicos prescritos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (p. ej., [benztropina](#), 0.5 a 1 mg dos veces al día). Sin embargo, los últimos fármacos deben suministrarse con precaución porque interfieren con la acción de los antipsicóticos y pueden inducir psicosis tóxica si se aplican en grandes dosis. Si es necesario tratar los efectos extrapiramidales secundarios, casi siempre pueden eliminarse los anticolinérgicos después de dos a tres meses sin que reaparezcan los síntomas motores. En personas con medicación crónica, 20% a 40% de las cuales desarrolla discinesia tardía, ésta puede suprimirse con un aumento de la dosis de antipsicóticos, aunque sólo por un tiempo. La complicación más temida de la farmacoterapia es el síndrome neuroléptico maligno. La naturaleza y tratamiento de esta complicación y demás problemas comunes de la discinesia tardía se exponen en el [capítulo 41](#).

## Resultados

Con la farmacoterapia moderna y el tratamiento psiquiátrico de apoyo, más de 60% de los esquizofrénicos se recupera lo suficiente para volver a su hogar y adaptarse socialmente en un grado variable (cerca de 50% de este grupo puede desempeñar alguna ocupación). Una proporción cercana a 30% permanece con incapacidad grave y 10% no abandona la hospitalización.

## TRASTORNOS DE IDEAS DELIRANTES Y PARANOIDE

El término *paranoide* (*para*, al lado de; *nous*, mente) literalmente significa junto a la mente. Designa a los pacientes que muestran “suspición fija, delirio de persecución, ideas dominantes o tendencias de grandiosidad elaboradas de manera lógica y consideradas como reales una vez que las falsas interpretaciones o premisas se aceptan. Otras características que diferencian a la paranoia pura de la esquizofrenia típica son conducta formalmente correcta, reacciones emocionales adecuadas y coherencia de la cadena de pensamientos” ([Rosanoff](#)). En otras palabras, en la paranoia pura (*trastorno de ideas delirantes* en el DSM-IV) se presupone que no hay otro defecto mental más que el sistema delirante, sin demencia, alucinaciones o trastornos emocionales. En el pasado, un número enorme de enfermedades mentales se clasificaba como paranoia. No obstante, con el progreso de los conocimientos cada vez son menos las enfermedades mentales que permanecen en esta categoría.

El problema que los psiquiatras enfrentan para establecer esta definición en términos negativos consiste en que la paranoia es a menudo una característica de otros padecimientos mentales, en particular esquizofrenia, enfermedad bipolar, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de cuerpos de Lewy, psicosis tóxica o alcohólica y parálisis general. Este hecho respecto de la paranoia se conoció desde el principio, cuando en 1818 Heinroth hizo la primera descripción y la clasificó como trastorno limitado del intelecto. Kraepelin, en coincidencia con las ideas de Kahlbaum, distinguió entre paranoia y demencia precoz, pero remarcó que alrededor de 40% de los pacientes que desarrollan paranoia en una etapa temprana de la vida se vuelve esquizofrénico. En el DSM-IV esta alteración se clasifica como “trastorno de ideas delirantes (paranoide)” y se define como idea delirante *persistente* que no se debe a ningún otro trastorno mental. Además, las ideas delirantes no son extrañas, es decir, comprenden situaciones que pueden suceder en la vida real, como ser perseguido, envenenado, infectado, amado a distancia, engañado por el cónyuge o tener una enfermedad.

Es probable que las cifras de la frecuencia de paranoia aislada no sean confiables puesto que se basan por necesidad en los archivos clínicos de los hospitales. Es indudable que muchos individuos con la forma leve del trastorno nunca cruzan el umbral de un hospital mental. Son hasta cierto punto inofensivos y en sus comunidades se los juzga como “apartados”, excéntricos o simplemente raros. Ambos sexos se afectan por igual. La paranoia verdadera aislada es rara entre los pacientes de los hospitales psiquiátricos (0.1% de los ingresos, según Winokur).

## Manifestaciones clínicas

Sería difícil hacer un recuento de todas las formas de comportamiento paranoico. Un simple paradigma será suficiente: un varón de edad madura de naturaleza inquieta, taciturna, asocial y excéntrica; el sujeto desarrolla en forma gradual una idea o convicción dominante de su propia importancia y cree tener poderes especiales que lo hacen la envidia de los demás, quienes se vuelven en su contra para perseguirlo. Conforme el delirio crece, se preocupa más, es menos eficiente y desconfía cada vez más de los otros, con tendencia a interpretar cada una de sus palabras, gestos o acciones como si se refirieran en alguna forma a él. Al examinar a la persona de este tipo, el médico se impresiona por su capacidad de razonamiento cuidadoso, que demuestra incluso buena inteligencia. Cualquiera que sea el tema del delirio (erotomaniaco [otra persona, por lo regular de estatus superior, está enamorada del sujeto], de grandiosidad, celos, persecutorio o somático, de los cuales este último es el más frecuente), los argumentos del paciente son lógicos y reforzados de manera convincente mediante evidencias. Los pacientes expresan sus falsas creencias con certeza y convicción y rechazan por completo todos los argumentos que impugnen su razonamiento. Asimismo, los puntos de vista de estos individuos acerca de asuntos distintos a sus delirios pueden ser muy razonables.

Los pacientes majaderos con paranoia son los más fastidiosos. Por lo general permanecen en la comunidad, y son los que saturan el correo con copias de documentos en los que acusan falsamente a la gente, escriben sin cesar a los periódicos y expresan sus fútiles opiniones acerca de todo y todos. A medida que los años pasan el paciente cambia un poco, aunque más adelante algunos individuos pueden fracasar y empezar a experimentar alucinaciones, hasta terminar en un estado de deterioro muy similar a la esquizofrenia. Esta tendencia apoya la opinión de Bleuler de que la enfermedad es a menudo una variante de la esquizofrenia.

Respecto de los factores etiológicos, se conocen varias ideas interesantes pero inverificables. La escuela freudiana atribuye la paranoia a una homosexualidad reprimida y fijación en el nivel narcisista. Meyer aduce un trastorno de personalidad de larga duración, la *constitución paranoide*, término que utilizó para referirse a personas con tendencia de toda la vida a sostener puntos de vista tendenciosos, interesadas en todo lo que los demás piensan de ellas y que atribuyen intenciones deliberadas a las acciones indiferentes. Manschreck presentó una discusión detallada de los mecanismos psicológicos propuestos de la paranoia.

La experiencia de los autores con casos de paranoia pura en un hospital general es un poco limitada. Desde luego, han atendido a sujetos delirantes, pero sus ideas anormales suelen centrarse en persecución personal, salud y funciones corporales, infidelidad del cónyuge, robo de posesiones y otras situaciones similares. La afirmación de que el envenenamiento por monóxido de carbono dejó a la persona con defectos mal definidos de la concentración y otras funciones mentales o la creencia de que se experimenta una infestación parasitaria cutánea invisible constituyen las ideas delirantes comunes en la experiencia de los autores. No queda claro si en esta categoría pueden entrar las convicciones firmes sobre la enfermedad de Lyme, toxinas ambientales o alergias múltiples imaginadas, pero la concentración y preocupación que durante decenios algunas personas dedican a estos temas y otros similares hacen factible que padezcan este trastorno. Una de las pacientes de los autores, a quien por lo demás podría considerarse normal, tenía la firme idea que la gente husmeaba en su casa por la noche y cuando estaba lejos reacomodaba los muebles. Ella tenía un funcionamiento en extremo apropiado en el noveno decenio de su vida, pero tenía una hermana con esquizofrenia. Asimismo, algunos médicos bajo la tutela de los autores entretejían ideas delirantes alrededor de endebles teorías científicas; estas ideas se aplicaban a episodios de la vida y síntomas físicos y psicológicos, y en algunos casos resultaron en regímenes peculiares de automedicación. Rara vez el paciente regresa al hospital por algún otro motivo médico y se reconoce que ha vivido de modo tranquilo en la comunidad, preocupado por su sistema delirante extraño, pero al parecer sin depresión ni actividad esquizofrénica. Sin duda, el neurólogo presencia a menudo delirios en individuos deprimidos que se descompensan conforme empeora la depresión.

Separados con claridad de los trastornos de ideas delirantes puros se hallan aquellos que tienen lugar como parte de un estado de confusión o delirio. Las ideas delirantes que se observan en etapas posteriores son casi siempre extrañas, cambiantes, mal sistematizadas y, con raras excepciones, transitorias; las más de las veces se relacionan con muchas otras aberraciones de la función mental. Lo mismo puede decirse de las ideas delirantes que se presentan durante la evolución de la enfermedad demencial. Desde luego, estos acontecimientos son frecuentes en ancianos con demencia incipiente o bien compensada (“demencia confusa”, véase el [cap. 19](#)). Rara vez una de las enfermedades demenciales degenerativas de la vida media y tardía (Alzheimer, Huntington y en especial la de cuerpos de Lewy) se presenta con un trastorno delirante. Personas por lo demás sanas,



sin enfermedad psíquica identificada, pueden presentar un breve episodio delirante, en particular después de alguna técnica operatoria o con administración de sedantes. En muchas de ellas no surgen más adelante problemas mentales, pero se ha observado que una fracción de dichos enfermos ancianos termina por mostrar demencia. También existe el problema frecuente de ideas delirantes variadas con estados maniacos que forman parte del trastorno bipolar descrito en el [capítulo 48](#). En este caso, las ideas no siempre tienden a ser claramente persecutorias; por lo general son múltiples y desconectadas entre sí, y a menudo reflejan una identificación errónea o distorsionada de recuerdos.

Determinados fármacos tienden a producir paranoia en individuos que no son psicóticos; los corticosteroides, la fenciclidina, la amfetamina y la cocaína son las principales causantes identificadas en sujetos que llegan a los servicios de urgencias, y a menudo los fármacos anticolinérgicos provocan la hospitalización de los pacientes. Cummings revisó estos “delirios orgánicos”. También se tiene experiencia con unos cuantos pacientes que experimentaron depresión profunda después del uso de interferón para esclerosis múltiple y experimentaron cierto pensamiento delirante.

## Tratamiento

Manschreck describió con mayor amplitud los métodos y los objetivos de la psicoterapia para la paranoia. Los autores no cuentan con una forma para decidir si la psicoterapia influye en este estado, pero han observado efectos favorables de los antidepresivos o antipsicóticos en diversas ocasiones en un hospital general, en el que la mayoría de sus pacientes paranoides estaban deprimidos o eran maniacos o dementes. Mooney observó que las fenotiazinas son útiles para el tratamiento de los sujetos con celos patológicos.

Con base en lo anterior, el análisis clínico de los pacientes con ideas delirantes exige un estudio cuidadoso del estado de ánimo y la inteligencia para descartar la presencia de trastorno bipolar y demencia. Si se reconoce alguno de estos estados, el tratamiento es el descrito en los [capítulos 20 y 48](#). Un aspecto de importancia práctica para el médico consiste en evaluar con detenimiento la naturaleza de las ideas delirantes y tratar de precisar si el paciente es homicida o suicida. En ocasiones, los sujetos paranoides que se sentían maltratados han asesinado o mutilado al médico y otras personas.

## PSICOSIS PUERPERAL

Con frecuencia el parto, asociado a muchas alteraciones biológicas, por ejemplo, los efectos de dolor, fármacos, eclampsia, hemorragia, infección y quizá lo más importante, ajuste hormonal repentino, se acompaña de alteraciones del estado de ánimo. Los obstetras han observado de manera reiterada una tendencia de la mujer a sentirse extraordinariamente bien durante el posparto inmediato, y a caer en los siguientes días en un estado depresivo en el que les angustia no sentir nada por el recién nacido. Por lo general, esto dura sólo unos días (“tristeza posparto”) y se disipa tras el retorno al hogar, la responsabilidad por el niño y la lactancia. En algunas mujeres los síntomas depresivos persisten durante meses (véase más adelante). La depresión *durante* el embarazo puede ser una entidad independiente y se aborda en el [capítulo 48](#), así como en la revisión de Stewart.

En el periodo que sigue al nacimiento del niño hay una gran predisposición a la psicosis. No hay consenso para considerarla una *psicosis puerperal* o *posparto* especial. Muchos psiquiatras creen que el quiebre psicótico que puede ocurrir en este momento es un estado de delirio confusional o una psicosis depresiva o esquizofreniforme, y que esta anomalía no difiere de la observada en otras etapas de la vida. Como se indicó en el capítulo anterior, algunos autores han cuestionado la existencia de una enfermedad depresiva especial vinculada con el periodo puerperal, opinión que no tiene fundamento, según la experiencia clínica de los autores (consúltese Brockington).

Además, se ha descrito una psicosis posparto que no puede clasificarse de manera fácil. Por lo regular inicia entre las 48 y 72 h que siguen a un parto tal vez complicado por hemorragia excesiva o infección. La paciente pasa de periodos de hiperactividad estridente al mutismo y la inactividad; se halla desorientada y es incapaz de pensar con claridad; rechaza a su hijo como si no le perteneciera (se conocen casos de infanticidio). Aunque la enfermedad tiene algunas características del delirio, puede sobrevenir con algún tipo de psicosis esquizofrénica o depresiva que persiste durante meses. En una serie de tales casos, Boyd observó que cerca de 40% tenía un predominio afectivo y 20% esquizofreniforme; el resto mostraba una anomalía similar a la psicosis confusional autolimitada ya descrita. En algunas pacientes se observa una enfermedad depresiva típica después de cada embarazo, lo que la incapacita semanas a meses. Algunas mujeres con enfermedad bipolar han experimentado sus crisis depresivas iniciales después del parto.

En el diagnóstico de la psicosis posparto debe tenerse siempre en mente la posibilidad de eclampsia y las consecuencias de infarto hipofisario, trombosis de venas cerebrales o accidente cerebrovascular transitorio de tipo arterial, psicosis inducida por ergotamina y lesión cerebral hipóxica-hipotensiva. El tratamiento de estas pacientes se determina con base en los métodos descritos en el [capítulo 48](#) y párrafos siguientes.

## PSICOSIS ENDOCRINAS

Una de las observaciones más notables en la psiquiatría contemporánea es que los individuos normales al parecer pueden volverse psicóticos cuando desarrollan hipertiroidismo o hipotiroidismo o síndrome de Cushing (o, con menos frecuencia, insuficiencia suprarrenal) o si reciben dosis terapéuticas de corticoesteroides. Si estos trastornos sólo fueran ejemplos de psicosis inducidas por fármacos, despertarían suficiente interés. Sin embargo, el hecho es que difieren en forma considerable de los delirios tóxicos o los estados confusionales habituales. El síndrome incluye características que sugieren psicosis bipolar o esquizofrenia por un lado, y psicosis confusional por el otro. Estas psicosis endocrinas tienen importancia médica trascendental porque constituyen modelos artificiales de psicosis creados mediante la manipulación de factores metabólicos y exógenos. Por ello los autores consideran adecuado que estén en el último capítulo de un texto de neurología.

### Psicosis por corticoesteroides y hormona adrenocorticotrópica

Descritos primero en pacientes artríticos tratados con cortisona, en la actualidad estos síndromes ocurren con menos frecuencia respecto de cuando se introdujeron los corticoesteroides en la práctica médica. Por lo general, la psicosis surge durante un periodo de pocos días después que el sujeto recibe la hormona por una semana o más. Las características son muy variables. La depresión y el insomnio son los síntomas más frecuentes, pero algunos pacientes se vuelven eufóricos, agitados, excitados y parlanchines, como si estuvieran bajo presión al hablar, en tanto que otros permanecen mudos; o bien, la reacción emocional preponderante puede ser de ansiedad y pánico. El pensamiento puede ser un poco ilógico, tangencial e incoherente. Es posible que aparezcan alucinaciones e interpretaciones sensoriales erróneas. A pesar de ello, son menos predominantes la disminución del nivel de conciencia y la aparición de desorientación, que son los signos definitorios de los delirios y las psicosis confusionales. Sin embargo, el estado de alerta no es del todo normal y algunas veces el individuo está francamente desconcertado. Si la administración de la hormona se interrumpe en cuanto los síntomas aparecen, la psicosis cede poco a poco en varios días a semanas, con recuperación completa.

Los cambios mentales son frecuentes en personas con enfermedad de Cushing. En algunos pacientes hay una combinación de trastornos afectivos y alteraciones de la función cognitiva, que suelen hacerse evidentes durante el análisis del estado mental. Entre los deportistas que consumen esteroides anabólicos algunos desarrollan síntomas afectivos y psicóticos: sueño reducido, irritabilidad, agresión, delirios paranoides, alucinaciones auditivas y euforia o depresión. Los cambios mentales en la *enfermedad de Addison* son frecuentes pero variados. Irritabilidad, confusión, desorientación y convulsiones, con síntomas de hipoglucemia o sin ellos, son las principales características.

Los mecanismos aún no se comprenden bien. El mecanismo de la psicosis por esteroides aguda también se desconoce. Con base en los pocos estudios disponibles, se ha concluido que la aparición de psicosis no se relaciona con la personalidad premórbida. Aunque por lo regular las dosis de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o corticoesteroide son altas, no hay una correlación cercana entre la dosis y la aparición, gravedad y duración de la psicosis. En el estudio de sujetos con lupus eritematoso sistémico de Chau y Chi, 5% de ellos presentó al final psicosis con la corticoterapia y, por alguna razón no dilucidada, en el análisis estadístico se observó que sólo la hipoalbuminemia constituía un factor acompañante. Los antecedentes de ansiedad o familiares de algún trastorno psiquiátrico tuvieron sólo utilidad predictiva apenas suficiente para anticipar la psicosis esteroideogénica. La noción que sostienen muchos neurólogos de que la [dexametasona](#) se relaciona menos a menudo con psicosis en comparación con otros corticoesteroides, no está comprobada. El [litio](#) suele ser eficaz para controlar los síntomas maníacos, lo que permite continuar el tratamiento con corticoesteroides si es necesario para la condición médica subyacente. La dosis es la misma que la suministrada en los estados maníacos (consultese [Falk et al.](#)).

### Psicosis tiroidea

Mucho se ha dicho sobre los efectos generalizados de la función tiroidea anormal sobre todos los órganos, incluidos el aparato neuromuscular y el sistema nervioso central. Estos se revisan en el [capítulo 39](#) junto con otros trastornos metabólicos adquiridos del sistema nervioso central, pero los cambios mentales propios de estas endocrinopatías no tienen una frecuencia tan alta ni son tan prominentes como los trastornos suprarrenales.

El paciente hipertiroides muestra cambios menores en las emociones y la mente. Puede haber inquietud, irritabilidad, aprensión, labilidad emocional y a veces incluso agitación y corea generalizada. Es posible observar cualquiera de dos tendencias en el paciente tirotóxico, hasta cierto punto raro, que desarrolla psicosis. Es posible un estado maniaco leve con aumento característico de la actividad psicomotora, locuacidad excesiva y fuga de ideas, o bien depresión con estado de ánimo sombrío, llanto y ansiedad. Ambos grupos suelen experimentar alucinaciones visuales y auditivas. Por lo regular, el psiquiatra encuentra algo más que una simple manía o depresión agitada, es decir, alguna obnubilación de la sensibilidad con perplejidad y confusión, lo que sugiere delirio. Se dice que esta condición se relaciona con la personalidad premórbida, y algunos tipos de personalidad son más

vulnerables, no obstante, esto se discute. Puede afirmarse que los cambios psiquiátricos no guardan relación directa con la gravedad de la tirotoxicosis. El tratamiento del hipertiroidismo no induce una detención rápida del trastorno psíquico; la recuperación suele ocurrir en un periodo de meses. Es necesario distinguir esta enfermedad de otros tipos de psicosis recurrentes que coinciden con, o son precipitados por, el hipertiroidismo, y de la encefalopatía sensible a esteroides denominada “encefalopatía de Hashimoto”, que se menciona más adelante.

Con el *mixedema* se observa la característica lentitud y espasticidad del habla, somnolencia, hipotermia, torpeza mental, desgarro y apatía, irritabilidad y algunas veces suspicacia. El paciente puede dormir más tiempo y despertar sólo para tomar los alimentos. El trastorno de la memoria y la falta de síntomas genuinos de depresión, como los sentimientos de soledad y la pérdida de la autoestima, ayudan a distinguir entre el trastorno mental del mixedema y la enfermedad depresiva. Sin embargo, a menos que se piense en mixedema en todos los casos de retraso psicomotor, el diagnóstico es erróneo. En el mixedema se encuentran flujo de sangre y metabolismo encefálicos reducidos; estas funciones se normalizan con tratamiento específico en dos a tres semanas.

En los pacientes con tiroiditis (“Encefalopatía de Hashimoto” en el [cap. 39](#)) puede ocurrir un tipo por completo diferente de trastorno mental que se caracteriza por delirio y estupor intermitentes, relacionado con mioclonos y que tiene una probable naturaleza autoinmunitaria. La enfermedad responde a la administración de corticoesteroides. El diagnóstico se confirma con el dato de anticuerpos a tiroglobulina y peroxidasa tiroidea, pero las tasas de resultados positivos falsos son altas, en particular en mujeres de mediana edad y mayores.

## REFERENCES

Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, et al: Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 53:425, 1996. [[PubMed: 8624186](#)]

American Foundation: *Medical Research: A Mid-Century Survey*. Boston, Little, Brown, 1956.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed (DSM-5). Washington, DC, APA, 2013.

Andreasen NC: Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *Lancet* 346:477, 1995. [[PubMed: 7637483](#)]

Baldessarini RJ: Psychopharmacology. In: Nicholi AM Jr (ed): *The Harvard Guide to Psychiatry*, 3rd ed. Cambridge, MA, Belknap Harvard University Press, 1999, pp 444–496.

Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, et al: Auditory hallucinosis and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 147:1457, 1990. [[PubMed: 2221156](#)]

Benes FM, Davidson J, Bird ED: Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 43:31, 1986. [[PubMed: 3942472](#)]

Bleuler E: *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. Zinkin J (trans). New York, International Universities Press, 1950.

Boyd DA: Mental disturbances with childbearing. *Am J Obstet Gynecol* 43:148, 1942.

Brockington I: Postpartum psychiatric disorders. *Lancet* 363:303, 2004. [[PubMed: 14751705](#)]

Carlsson A: The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1:179, 1988. [[PubMed: 3075131](#)]

Carpenter WT, Buchanan RW: Schizophrenia. *N Engl J Med* 330:681, 1994. [[PubMed: 8107719](#)]

Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, et al: Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull* 44:1195, 2018. [[PubMed: 29762765](#)]

Chau SY, Chi CM: Factors predictive of corticosteroid psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 61:104, 2003. [[PubMed:](#)

12847167]

Corsellis JAN: Psychoses of obscure pathology. In: Blackwood W, Corsellis JAN (eds): *Greenfield's Neuropathology*. London, Edward Arnold, 1976, pp 903–915.

Cummings JL: Organic delusions. *Br J Psychiatry* 46:184, 1985.

Cutting J: Memory in functional psychoses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:1031, 1979. [PubMed: 501367]

de Vries PJ, Honer WG, Kemp PM, et al: Dementia as a complication of schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:588, 2001. [PubMed: 11309451]

Dunlap CR: The pathology of the brain in schizophrenia. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 5:371, 1928.

Egan MF, Goldber TE, Kolachana BS, et al: Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe dysfunction and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:6917, 2001. [PubMed: 11381111]

Falk WE, Manke MW, Poskanzer DC: Lithium prophylaxis of corticotropin-induced psychosis. *JAMA* 241:1011, 1979. [PubMed: 216818]

Feighner JP, Robins E, Guze SB, et al: Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 26:57, 1972. [PubMed: 5009428]

Flor-Henry P: Lateralized temporo-limbic dysfunction and psychopathology. *Ann N Y Acad Sci* 280:777, 1976. [PubMed: 797292]

Freedman R: Schizophrenia. *N Engl J Med* 349:1738, 2003. [PubMed: 14585943]

Friston KJ, Liddle PF, Frith CD, et al: The left medial temporal region and schizophrenia: A PET study. *Brain* 115:367, 1992. [PubMed: 1606474]

Frith C: The pathology of experience. *Brain* 127:239, 2004. [PubMed: 14726478]

Goodwin DW, Guze SB: *Psychiatric Diagnosis*, 5th ed. New York, Oxford University Press, 1996.

Harlow H: *Learning to Love*. New York, Jason Aronson, 1974.

Harrison PJ: The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 122:593, 1999. [PubMed: 10219775]

Harrison PJ, Geddes JR: Schizophrenia and the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene. *Lancet* 347:1274, 1996. [PubMed: 8622497]

Hertzog MA, Birch HC: Neurological organization in psychiatrically disturbed patients. *Arch Gen Psychiatry* 19:528, 1968. [PubMed: 5680966]

Honer WG, Thornton AE, Chen EY, et al: Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 354:472, 2006. [PubMed: 16452559]

Jablensky A: Epidemiology of schizophrenia: A European perspective. *Schizophr Bull* 12:52, 1986. [PubMed: 3961427]

Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, et al: The dementia of dementia praecox. *Acta Psychiatr Scand* 57:305, 1978. [PubMed: 665286]

Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M: Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 344:1398, 1994. [PubMed: 7968076]

Kallmann FJ: The genetic theory of schizophrenia: An analysis of 691 twin index families. *Am J Psychiatry* 103:309, 1946. [PubMed: 20277893]

Kane JM, Marder SR: Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 19:287, 1993. [PubMed: 8100642]

Downloaded 2020-10-12 3:10 P Your IP is 190.106.205.238

- Kennard M: Value of equivocal signs in neurological diagnosis. *Neurology* 10:753, 1960. [PubMed: 14408499]
- Kraepelin E, Robertson GM (ed): *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Barclay RM (trans). Edinburgh, UK, Livingstone, 1919.
- Langfeldt G: The prognosis in schizophrenia and the factors influencing the course of the disease. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl* 13, 1937.
- Langfeldt G: Schizophrenia: Diagnosis and prognosis. *Behavioral Science* 14:173, 1969. [PubMed: 4890675]
- Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, et al: Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 353:30, 1999. [PubMed: 10023948]
- Leucht S, Wahlbeck K, Hamman J, et al: New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361:1581, 2003. [PubMed: 12747876]
- Levin S, Jones A, Stark L, et al: Identification of abnormal patterns in eye movements of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 39:1125, 1982. [PubMed: 6127062]
- Liddle PF: The symptoms of chronic schizophrenia: A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 151:145, 1987. [PubMed: 3690102]
- Liddle PF, Barnes TRE: Syndromes of chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 157:558, 1990. [PubMed: 2131138]
- Lieberman JA, First MB: Psychotic disorders. *N Engl J Med* 379:270, 2018. [PubMed: 30021088]
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353:1209, 2005. [PubMed: 16172203]
- Manschreck TC: Delusional disorder and shared psychotic disorder. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds): *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 1243–1264.
- McClellan J, King M-C: Genomic analysis of mental illness. A changing landscape. *JAMA* 303:2523, 2011.
- Meltzer HY, Nash JF: Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. *Pharmacol Rev* 43:587, 1991. [PubMed: 1685568]
- Meyer A: Fundamental conceptions of dementia praecox. In: *Collected Papers of Adolph Meyer*. Vol 2. Baltimore, MD, Johns Hopkins University Press, 1950.
- Mooney H: Pathologic jealousy and psychochemotherapy. *Br J Psychiatry* 111:1023, 1965. [PubMed: 5841215]
- Morrison J, Winokur G, Crowe R, Clancy J: The Iowa 500: The first follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 29:677, 1973.
- Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, et al: Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med* 340:603, 1999. [PubMed: 10029644]
- Pearlson GD: Neurobiology of schizophrenia. *Ann Neurol* 48:556, 2000. [PubMed: 11026439]
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al: Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 360:225, 2009. [PubMed: 19144938]
- Robins E, Guze SB: Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: Its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 126:983, 1970. [PubMed: 5409569]

Rosanoff AJ: *Manual of Psychiatry*. New York, Wiley, 1920.

Rosenthal D, Wender PH, Kety SS, et al: Parent-child relationships and psychopathologic disorder in the child. *Arch Gen Psychiatry* 32:466, 1975. [\[PubMed: 1119900\]](#)

Sabri O, Ekworth R, Schreckenberger M, et al: Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet* 349:1735, 1997. [\[PubMed: 9193384\]](#)

Schneider K: *Clinical Psychopathology*. Hamilton MW (trans). New York, Grune & Stratton, 1959.

Seidman LJ: Schizophrenia and brain dysfunction: An integration of recent neurodiagnostic findings. *Psychol Bull* 94:195, 1983. [\[PubMed: 6356196\]](#)

Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, et al: Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. *N Engl J Med* 327:604, 1992. [\[PubMed: 1640954\]](#)

Silbersweig DA, Stern E, Frith C, et al: A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 378:176, 1995. [\[PubMed: 7477318\]](#)

Spielmeier W: The problem of the anatomy of schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 72:241, 1930.

Stevens JR: An anatomy of schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry* 29:177, 1973. [\[PubMed: 4147475\]](#)

Stewart DE: Depression during pregnancy. *N Engl J Med* 365:1605, 2011. [\[PubMed: 22029982\]](#)

Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, et al: Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 322:789, 1990. [\[PubMed: 2308615\]](#)

Taylor MA: Schneiderian first-rank symptoms and clinical prognostic features in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 26:64, 1972. [\[PubMed: 5009429\]](#)

Tsuang MT, Faraone SV, Green AI: Schizophrenia and other psychotic disorders. In: Nicholi AM Jr (ed): *The Harvard Guide to Psychiatry*, 3rd ed. Cambridge, MA, Belknap Harvard University Press, 1999, pp 240–280.

Tucker CJ, Campion EW, Silberfarb PM: Sensorimotor functions and cognitive disturbance in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 132:17, 1975. [\[PubMed: 1088833\]](#)

Waddington JL: Schizophrenia: Developmental neuroscience and pathobiology. *Lancet* 341:531, 1993. [\[PubMed: 8094781\]](#)

Weinberger DR, Berman KF, Zec RF: Physiologic dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 43:114, 1986. [\[PubMed: 3947207\]](#)

Weinberger DR, Torry EF, Neophytides AN, Wyatt RJ: Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 36:735, 1979. [\[PubMed: 36863\]](#)

Williams J, Spurlock G, McGuffin P, et al: Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. *Lancet* 347:1294, 1996. [\[PubMed: 8622505\]](#)

Winokur G: Delusional disorder (paranoia). *Compr Psychiatry* 18:511, 1977. [\[PubMed: 923223\]](#)

Winokur G, Tsuang M: The Iowa 500: Suicide in mania, depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 132:650, 1975. [\[PubMed: 1124812\]](#)

Woo TU, Whitehead RE, Melchitzky DS, et al: A subclass of prefrontal gamma-aminobutyric acid axon terminals are selectively altered in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:5341, 1998. [\[PubMed: 9560277\]](#)



---

Woods BT: Neurologic soft signs in psychiatric disorders. In: Joseph AB, Young RR (eds): *Movement Disorders in Neurology and Neuropsychiatry*. Cambridge, MA, Blackwell, 1992, pp 438–448.

---